

مطالعه ترمودینامیکی جذب داروی لوودوپا بر روی نانولوله‌های بور نیتتریدی زیگزاگ با استفاده از نظریه تابع چگالی

ملینا شادی^۱، شهلا همدانی^{۲*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۱/۱۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: هدف از کاربرد نانو حامل‌ها در صنعت داروسازی، کاهش عوارض جانبی و کنترل سرعت رهش ماده مؤثره است، چراکه با روش‌های معمول مصرف دارو نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو در سراسر بدن توزیع شده، تمام بدن تحت اثرات دارو قرار گرفته و عوارض جانبی دارو بروز می‌کند. با گسترش روش‌های نوین دارورسانی می‌توان بدون آسیب رساندن به سایر بافت‌ها به بیشترین تأثیرپذیری دست یافت. در این پژوهش، با توجه به اهمیت داروی لوودوپا به‌عنوان خط اول درمان بیماری پارکینسون، برهمکنش این دارو بر روی نانولوله‌های بور نیتتریدی به‌عنوان حامل و امکان تشکیل کمپلکس پایدار بین آن‌ها بررسی شد.

مواد و روش کار: در مطالعه ترمودینامیکی حاضر، جذب لوودوپا بر روی نانولوله بور نیتتریدی با استفاده از تئوری تابع چگالی (DFT) بررسی شد. برای بهینه کردن ساختار نانو بور نیتتریدی و داروی لوودوپا، روش و مجموعه پایه B3LYP/6-31G(d) به‌کاربرده شد. انرژی برهمکنش به‌منظور تعیین پایداری جذب دارو بر روی نانولوله بور نیتترید محاسبه شد.

یافته‌ها: مقدار انرژی جذب و تغییر آنتالپی منفی بوده و فرایند جذب گرماده و از نظر ترمودینامیکی مساعد بود. نتایج حاصل از محاسبات نظریه اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) نشان داد، لوودوپا نقش الکترون دهنده‌گی و نانولوله بور نیتترید نقش الکترون گیرندگی را دارد، که این عامل باعث تغییر انرژی پایداری پیوندها در نانولوله شده است. همین اثر را پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی نیز ثابت کرد. تحلیل نتایج به‌دست‌آمده از نظریه اتم در مولکول (AIM)، ماهیت جزئی کوالانسی را برای کمپلکس لوودوپا-نانولوله نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از مطالعه انرژی جذب، توابع ترمودینامیکی، پارامترهای ساختاری، پارامترهای AIM و آنالیز NBO نشان داد، فرایند جذب دارو مطلوب بوده و با توجه به امکان تشکیل کمپلکس پایدار پیش‌بینی می‌شود نانولوله‌های بور نیتتریدی، حامل مناسبی برای رسانش لوودوپا به سلول‌های هدف باشند.

کلیدواژه‌ها: جذب سطحی، نانولوله بور نیتتریدی، تئوری تابع چگالی، لوودوپا

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دهم، ص ۷۰۷-۶۹۶، دی ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران، تلفن: ۹۸۹۱۲۲۴۲۵۵۸ +

Email: sh_hamedani2004@yahoo.com

مقدمه

کرده و تا سال ۲۰۴۰ موارد ابتلا به این بیماری دو برابر می‌شود (۲). داروی لوودوپا از سال ۱۹۶۰ به‌عنوان درمان استاندارد و اصلی بیماری پارکینسون کاربرد بالینی داشته و یکی از بهترین داروها در درمان این بیماری، به‌خصوص در جمعیت سالمندان است (۳، ۴). لوودوپا آمینواسیدی است که با عبور از سد خونی- مغزی توسط آنزیم دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل شده و در مقایسه با سایر داروهای دوپامینرژیک در بهبود اختلالات حرکتی و کاهش سرعت

بعد از آلزایمر، پارکینسون شایع‌ترین بیماری مخرب اعصاب محسوب می‌شود (۱). این بیماری در اثر از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین رخ می‌دهد. افزایش نسبت استیل کولین به دوپامین در غده‌های قاعده‌ای مغز موجب علائم ترمور، سفتی عضلات و کندی حرکات می‌شود. بررسی‌های سازمان بهداشت جهانی حاکی از آن است که بیماری پارکینسون تا چند سال آینده، یک‌پنجم رشد

^۱ دکتری حرفه‌ای داروسازی، شیمی دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

^۲ استادیار، علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران (نویسنده مسئول)

مولکول‌های زیستی برهم‌کنش انجام دهند. چون این نانو ذرات ذاتاً سمی نیستند، بنابراین آسیبی به مولکول‌های زیستی نمی‌رسانند و می‌توان از آن‌ها به‌عنوان نانو حامل برای داروهایی که سمی هستند و عوارض جانبی بالایی دارند، استفاده کرد (۱۱، ۱۲).

در زمینه سیستم‌های تحویل دارویی، در سال ۲۰۱۹ اتصال داروی هیدروکسی اوره بر روی سطح داخلی و خارجی نانولوله‌های کربنی و بور نیتتریدی توسط مرتضوی فر و همکاران مورد بررسی قرار گرفت بر اساس نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد تعامل مطلوب و مناسبی بین مولکول هیدروکسی اوره و هر دو نانولوله مورد مطالعه وجود دارد. همچنین، مقادیر انرژی جذب نشان داد که کپسوله شدن داروی هیدروکسی اوره در داخل نانولوله‌ها مطلوب‌تر از میزان جذب آن در خارج از نانولوله‌ها است (۱۳). در پژوهش دیگری که در سال ۲۰۲۱ انجام شد، برهم‌کنش نانولوله کربنی با داروی ضد آلزایمر تاکرین توسط میرعلی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که نانولوله‌ها برهم‌کنش خوبی با دارو دارند و کمپلکس‌های حاصل از آن‌ها پایدار هستند. در نتیجه این نانولوله‌ها را حامل مفیدی برای تحویل دارو معرفی کردند (۱۴).

لذا هدف پژوهشی حاضر، گسترش حوزه‌ای از فناوری نانو بوده است که با استفاده از آن نانو موادی تولید شود که قادر باشد با عبور از سد خونی- مغزی به نقطه‌ای از بدن برسد که مرکز بیماری پارکینسون است، چراکه دارورسانی با واسطه‌های نانو یکی از راه‌های نوین درمان این بیماری است. با توجه به مطالب گفته شده جهت کاهش عوارض جانبی داروی لوودوپا، در این مطالعه بررسی شد که چگونه پارامترهای ترمودینامیکی، توصیف‌کننده‌های کوانتوم مولکولی، اوربیتال‌های مولکولی مرزی و اوربیتال طبیعی پیوند، بر میزان جذب داروی لوودوپا بر روی نانولوله‌های بور نیتتریدی اثر می‌گذارند.

مواد و روش کار

در این مطالعه، از نانولوله‌ی بور نیتترید زیگراگ (۰، ۷) با ۲۴ اتم بور، ۲۴ اتم نیتروژن، ۱۲ اتم هیدروژن استفاده شد. در نانولوله‌ها به‌منظور جلوگیری از پیچش و مسدود شدن نانولوله از نظر ساختاری، کاهش و سادگی محاسبات کوانتومی انتهای نانولوله با اتم‌های هیدروژن اشباع شد. برای رسم نانولوله بور نیتتریدی از نرم‌افزار نانو تیوب مدلر^۱ و برای رسم سایر ساختارها از نرم‌افزار گاس ووبو^۲ استفاده شد. محاسبات کوانتومی برای بهینه‌سازی نانولوله‌ی بور نیتتریدی (BNNT)، مولکول لوودوپا (LD) و مخلوط لوودوپا- نانولوله بور نیتترید (BNNT-Levodopa) با استفاده از تئوری تابع

پیشرفت بیماری و مرگ‌ومیر بیماران مؤثرتر است. همچنین پاسخ‌دهی به لوودوپا از معیارهای تشخیصی ابتلا به پارکینسون است (۵، ۶). اما چالشی که وجود دارد این است که مصرف لوودوپا با معایبی نیز همراه است. از جمله معایب لوودوپا شروع اثر متفاوت آن است که به دلیل جذب متغیر دارو از لوله گوارش قبل از رسیدن آن به مغز و نوسان غلظت دارو در پلاسما رخ می‌دهد. در فرم خوراکی لوودوپا مشکل تداخل با بعضی غذاها را دارد، برای مثال در صورت مصرف غذاهای حاوی آمینواسید بین آن‌ها در ورود به سد خونی مغزی رقابت رخ می‌دهد. همچنین نیمه‌عمر کوتاه لوودوپا (۱/۴ - ۰/۷ ساعت) عامل مهمی در نوسان غلظت پلاسمایی آن و ایجاد مشکلات حرکتی است (۷، ۸).

به‌منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و سمیت دارو، یک روش مؤثر، ارسال دارو به نقاط هدف است (۹). به این منظور در سال‌های اخیر، یافتن یک حامل مناسب برای لوودوپا از دغدغه‌های پژوهشگران بوده است و نمایندگان کشورهای اروپایی درمان بیماری پارکینسون را به‌عنوان یکی از اولویت‌های پژوهشی خود در حوزه فناوری نانو انتخاب کردند. سیستم‌های دارورسانی جدید عوارض جانبی کمتر و کارایی بیشتری دارند. سیستم‌های دارورسانی از جهت به‌کارگیری مواد و فرآیند تولید، محدودیت‌های زیادی دارند. مواد این سیستم‌ها باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشند تا بتواند به‌آسانی به دارو متصل شوند و از بدن قابل حذف باشد، فرآیند تولید نیز به‌دقت کنترل گردد تا محصول حاوی دارو، فعالیت بیولوژیکی دارو را کاهش ندهد.

در بین حامل‌های مختلف دارو، نانو ذرات، توانایی خود را جهت انتقال دارو به‌صورت هدفمند اثبات کرده‌اند. این فناوری در تکوین طرح‌های جدید به‌منظور افزایش دسترس‌پذیری زیستی دارورسانی به اندام‌ها مؤثر است و با استفاده از آن می‌توان به دارورسانی هدفمند دست یافت و زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو را کنترل نمود. بیشتر محصولات درمانی بر پایه فناوری نانو از یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل نانوذره و دارو تشکیل شده‌اند که به‌عنوان نسل دوم درمان‌های دارویی شناخته می‌شوند. از حامل‌های مورد استفاده در دارورسانی می‌توان به ماکرو مولکول‌ها، پلیمرها، میسل‌ها، نانوذرات، درختسان‌ها، نانوذرات فلزی و... اشاره کرد (۱۰). نانولوله‌های بور نیتتریدی با توجه به خواص مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، استحکام و مهم‌تر از همه زیست سازگاری بالا بیشتر از سایر نانوذرات مورد توجه قرار گرفته‌اند. در تحقیقات انجام شده ثابت شده است که این نانولوله‌ها در برابر عوامل شیمیایی بی‌اثرند و دارای اکسایش بالایی هستند و قادرند که با

² Gauss View

¹ Nanotube Modeler

بور نیتريد، E_{BNNT} و E_{LD} به ترتیب انرژی کل نانولوله و انرژی کل مولکول لوودوپا است.

همچنین، از نرم‌افزار گاس سام^۲ برای به دست آوردن انرژی‌های اوربیتال مولکولی (HOMO, LUMO) و ارزیابی نتایج چگالی‌های حالت (DOS) استفاده شد (۲۷-۲۵). از طرف دیگر، از آنالیز اوربیتال‌های پیوند طبیعی (NBO) برای محاسبه انرژی اختلال و بررسی پایداری کمپلکس ناشی از انتقال بار استفاده شد (۲۸). برای بررسی امکان‌پذیری ترمودینامیکی جذب لوودوپا بر روی نانولوله بور نیتريد (BNNT) پارامترهای ترمودینامیکی ΔS_{ad} , ΔG_{ad} , ΔH_{ad} با استفاده از روابط زیر محاسبه شد:

$$\Delta H_{\text{ad}} = H_{\text{BNNT/LD}} - H_{\text{BNNT}} - H_{\text{LD}} \quad (9)$$

$$\Delta G_{\text{ad}} = G_{\text{BNNT/LD}} - G_{\text{BNNT}} - G_{\text{LD}} \quad (10)$$

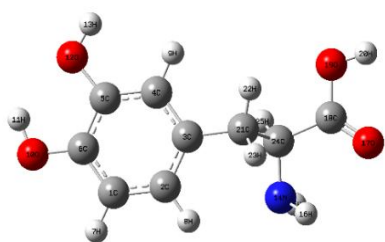
$$\Delta S_{\text{ad}} = S_{\text{BNNT/LD}} - S_{\text{BNNT}} - S_{\text{LD}} \quad (11)$$

یافته‌ها

بهینه‌سازی ساختارها:

در ابتدا ساختار هندسی نانولوله بور نیتريد زیگزاگ BNNT(7,0)، مولکول لوودوپا (Levodopa) و کمپلکس دارو-نانولوله Levodopa-BNNT، توسط نرم‌افزارهای نانوتیوب مدلر و گاس ویو رسم، و در سطح تئوری B3LYP/6-31G(d) بهینه شدند تا پایدارترین ساختارشان تعیین شود (شکل ۱).

از پتانسیل الکترواستاتیک (MEP) جهت مشاهده چگالی بار موجود بر روی مولکول لوودوپا استفاده شد. مشاهده شد در مولکول لوودوپا بیشترین چگالی الکترون بر روی اتم‌های اکسیژن گروه کربونیل و حلقه، متمرکز است (شکل ۲).



(ب)

چگالی (DFT) در سطح B3LYP/6-31G(d) و با استفاده از نرم‌افزار گوسین^۱ ۰۹ انجام شد (۱۷-۱۵).

محاسبات کوانتومی ابزار قدرتمندی برای درک جزئیات از واکنش‌های شیمیایی است و روش تئوری تابع چگالی (DFT)، یکی از روش‌های مطرح در محاسبات کوانتومی است که به‌طور گسترده‌ای در مدل‌سازی ساختارهای سطحی واکنش استفاده می‌شود (۱۸). توصیفگرهای کوانتومی که اطلاعاتی در مورد واکنش‌پذیری شیمیایی مولکول‌ها ارائه می‌دهند، عبارتند از: انرژی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO)، انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO)، گپ انرژی (E_g)، پتانسیل یونش (I)، انرژی الکترون‌خواهی (A)، پتانسیل شیمیایی الکترونی (μ)، الکترون‌گاتیوی (χ)، سختی شیمیایی (η)، الکترون دوستی (w)، نرمی شیمیایی (S) (۲۴-۱۹). از معادلات ۱ تا ۷ برای محاسبه توصیفگرهای کوانتومی استفاده شد:

$$E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (1)$$

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (2)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (3)$$

$$\mu = -\chi = -\frac{(I+A)}{2} \quad (4)$$

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (5)$$

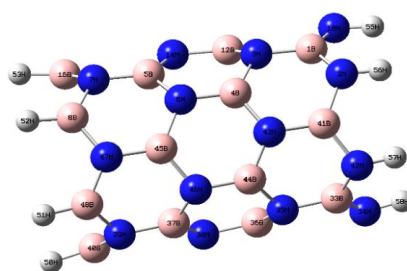
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (7)$$

پس از بهینه‌سازی کامل ساختارهای در نظر گرفته‌شده، انرژی جذب مولکول جذب‌شده با استفاده از معادله (۸) محاسبه شد:

$$E_{\text{ad}} = E_{\text{BNNT/LD}} - [E_{\text{BNNT}} + E_{\text{LD}}] \quad (8)$$

که E_{ad} انرژی جذب مولکول لوودوپا بر روی نانولوله بور نیتريد، $E_{\text{BNNT/LD}}$ انرژی کل مولکول لوودوپای جذب‌شده بر روی نانولوله

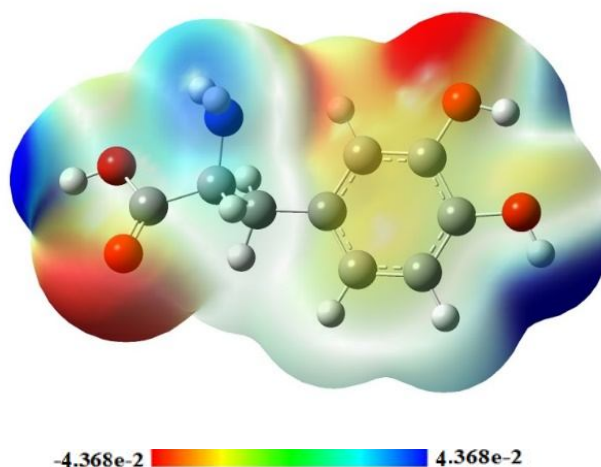


(آ)

شکل (۱): ساختار بهینه‌شده (آ) مولکول لوودوپا (Levodopa) و (ب) نانولوله بور نیتريد (BNNT)

² Gauss Sum

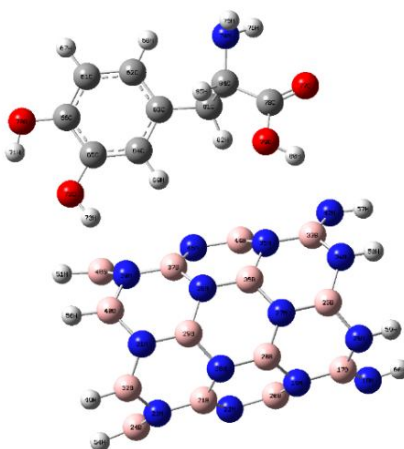
¹ Gaussian 09



شکل (۲): نمودار پتانسیل الکترواستاتیک (MEP) مولکول لوودوپا

حالت به لحاظ انرژی انتخاب شد (شکل ۳). با توجه به جدول ۱، انرژی جذب (E_{ad})، لوودوپا توسط نانولوله بور نیتتریدی برابر $-۱۹/۱۳$ کیلوکالری بر مول و واکنش گرمازا بوده و کمپلکس Levodopa-BNNT با انرژی جذب منفی، از نظر ترمودینامیکی مساعد بوده، که این بیانگر برهمکنش قوی دارو با نانولوله BNNT است.

همچنین به منظور یافتن مناسب‌ترین پیکرندی برای کمپلکس Levodopa-BNNT، پس از بهینه‌سازی ساختارهای اولیه و انجام محاسبات مربوط به انرژی جذب که نتایج آن در جدول ۱ درج شده است، از بین پیکرندی‌های مختلف، پیکرندی که مولکول لوودوپا را از سمت O-H ناحیه اسیدی به نانولوله بورنیتتریدی نزدیک کرده‌ایم منفی‌ترین انرژی جذب را داشته، و به‌عنوان پایدارترین



شکل (۳): ساختار بهینه‌شده پیکرندی پایدار سیستم لوودوپا- نانولوله بور نیتترید (۷,۰)

جدول (۱): انرژی جذب، انرژی بالاترین اربیتال اشغال شده (E_{HOMO})، انرژی پایین‌ترین اربیتال اشغال نشده (E_{LUMO})، شکاف انرژی (E_g)، انتقال بار (QT) برای لوودوپا جذب‌شده بر روی نانولوله بورنیتترید.

کمپلکس بورنیتترید (7,0)	لوودوپا-نانولوله نانولوله بورنیتترید (7,0)	E_{ad} (kcal/mol)
-	-	-

E_{total} (kcal/mol)	-۱۲۰۴۸۶۴/۷۰۹	-۱۶۴۷۳۹۹/۸۷۴
E_{HOMO} (eV)	-۶/۶۷۹	-۵/۱۵۴
E_{LUMO} (eV)	-۱/۷۶۸	-۲/۱۰۹
E_g (eV)	۴/۹۱۱	۳/۰۴۴
QT(e)	-	-۰/۰۲

پارامترهای ترمودینامیکی:

است. مقادیر محاسبه شده ΔG_{ad} و ΔH_{ad} به ترتیب $-۱/۰۹۸$ و $-۷/۶۲۴$ کیلوکالری بر مول بوده و این مقادیر انرژی، گویای کاهش واکنش پذیری و افزایش پایداری دارو بوده و نشان می‌دهد فرایند جذب گرمازا بوده و در دمای اتاق و فشار ۱ اتمسفر خودبه‌خود رخ می‌دهد.

برای ارزیابی امکان‌پذیری ترمودینامیکی جذب لوودوپا، محاسبات فرکانس بر روی ساختار بهینه‌شده کمپلکس با استفاده از روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G(d) در دمای $۲۹۸/۱۵$ کلوین و فشار ۱ اتمسفر انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ گزارش شده

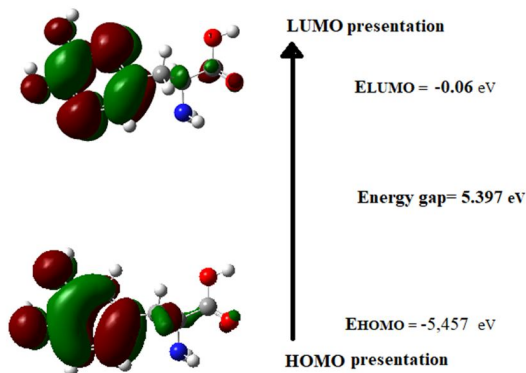
جدول (۲): پارامترهای ترمودینامیکی لوودوپا بعد از جذب توسط نانولوله (BNNT) در دمای $T=۲۷۳/۱۵$ K در سطح B3LYP/6-31G

(d)			
ΔS_{ad} (cal/mol K)	ΔG_{ad} (kcal/mol)	ΔH_{ad} (kcal/mol)	ساختار
-	-	-	لوودوپا
-	-	-	(7,0) نانولوله بورنیتريد
-۲۹/۲۵۵	-۱/۰۹۸	-۷/۶۲۴	لوودوپا/نانولوله بورنیتريد

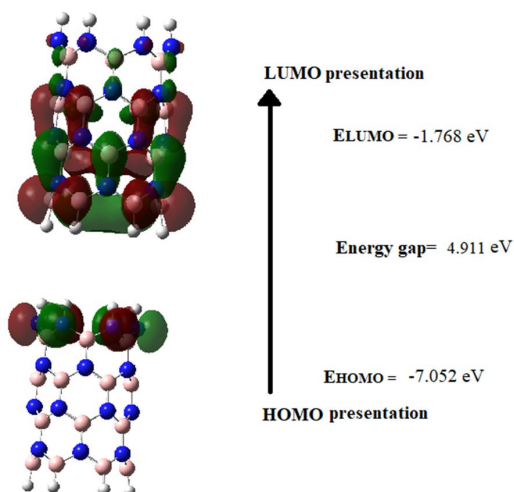
تجزیه و تحلیل HOMO و LUMO:

نانولوله-لوودوپا نشان داد اوربیتال HOMO بر روی لوودوپا و اوربیتال LUMO بر روی نانولوله بور نیتريد متمرکز شده است. هم‌چنین میزان کمیت انتقال بار در سیستم نانولوله-لوودوپا برابر با $-۰/۰۲$ بوده که نشان‌دهنده جریان الکترون‌ها از سمت دارو به سمت نانولوله و برقراری رزونانس الکترونی بین دارو و نانولوله بود. دیگرام هومو و لومو به‌دست‌آمده برای داروی لوودوپا، نانولوله و مخلوط Levodopa-BNNT در شکل‌های ۴ تا ۶ نشان داده شده است.

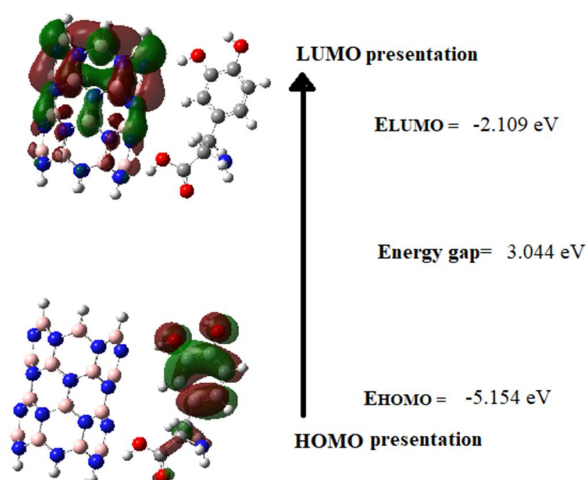
اوربیتال‌های مرزی یعنی اوربیتال‌های هومو، لومو و شکاف انرژی مولکول‌ها نقش مؤثری در واکنش داشته و برای تعیین خواص الکترونی، میزان انتقال الکترون، شاخص پایداری سینتیکی و واکنش‌پذیری به کار رفتند. کاهش شکاف انرژی نشان‌دهنده قطبش پذیری بالا، کاهش پایداری سینتیکی و افزایش واکنش‌پذیری بود (۲۹-۳۴). تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی مرزی برای کمپلکس



شکل (۴): دیگرام اوربیتال‌های مولکولی هومو و لومو داروی لوودوپا در سطح B3LYP/6-31G(d)



شکل (۵): دیاگرام اوربیتال‌های مولکولی هومو و لومو نانولوله بور نیتريد در سطح B3LYP/6-31G(d)



شکل (۶): دیاگرام اوربیتال‌های مولکولی هومو و لومو مخلوط BNNT-Levodopa در سطح B3LYP/6-31G(d)

افزایش یافته است. انرژی یونش کمتر کمپلکس واکنش‌پذیری آن را نسبت به نانولوله افزایش داده و باعث کاهش پایداری کمپلکس شده است. بررسی پتانسیل شیمیایی نیز نشان داد که پتانسیل شیمیایی کمپلکس کاهش قابل توجهی داشته که بیانگر افزایش واکنش‌پذیری آن است. همچنین با کاهش گپ انرژی کمپلکس دارو- نانولوله (الکترون ولت $E_g=3/0.44$)، مخلوط نرم‌تر شده و واکنش‌پذیری آن نسبت به لوودوپای تنها افزایش یافته است و اثرگذاری دارو در درمان بیشتر و سریع‌تر شده است.

به‌منظور بررسی اثر برهمکنش نانولوله بور نیتريد بر خواص الکترونیکی داروی لوودوپا، از سطح انرژی اوربیتال‌های هومو و لومو استفاده شد و توصیف‌گرهای مولکولی کوانتومی بر اساس روابط ۱ الی ۸ محاسبه شد. جدول شماره ۳، نتایج حاصله را نشان می‌دهد. نتایج جدول ۳، بیانگر این بود که با جذب دارو توسط نانولوله بور نیتريدی، و با کاهش سختی، انرژی یونش و گپ انرژی کمپلکس در مقایسه با لوودوپا خالص، برهمکنش بین لوودوپا و بورنیتريد

جدول (۳): توصیفگرهای مولکولی کوانتومی در برهمکنش لوودوپا با نانولوله بورنیتترید

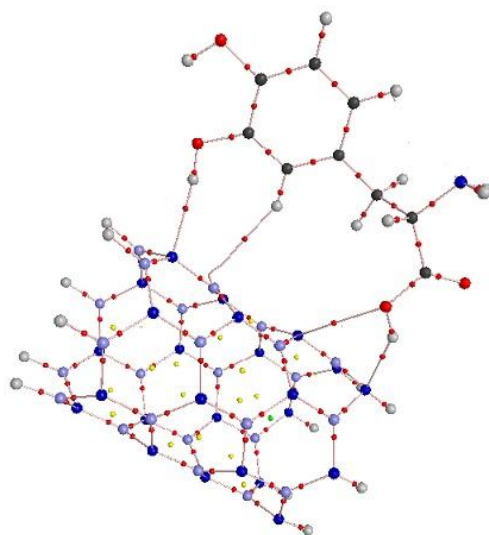
توصیفگرهای مولکولی	LD	BNNT	Complex
E_{HOMO} eV	-۵/۴۵۷	-۶/۶۷۹	-۵/۱۵۴
E_{LUMO} eV	-۰/۰۶	-۱/۷۶۸	-۲/۱۰۹
Energy gap (E_g) eV	۵/۳۹۷	۴/۹۱۱	۳۰/۴۴
Ionization potential (I) eV	۵/۵۴۷	۶/۶۷۹	۵/۱۵۴
Electron affinity (A) eV	-۰/۰۶	۱/۷۶۸	۲/۱۰۹
Global hardness (η) eV	۲/۶۹۸	۲/۴۵۵	۱/۵۲۱
Chemical potential (μ) eV	-۲/۷۵۸	-۴/۲۲۳	-۳/۶۳۱
Electronegativity(ω) eV	۱/۴۰۹	۳/۶۳۲	۴/۳۳۳
Chemical softness (S) eV^{-1}	۰/۱۸۵	۰/۲۰۳	۰/۳۲۸

می‌شود. مقدار K_C همان چگالی انرژی جنبشی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند است که بیش تر مواقع مثبت است، V_C چگالی انرژی پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند است که بیشتر مواقع منفی است و H_C نیز چگالی کل انرژی جنبشی و پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند است.

تجزیه و تحلیل پارامترهای توپولوژی کمپلکس لوودوپا-نانولوله بورنیتترید نشان می‌دهد که همه پیوندهای مشاهده شده دارای $\rho_c > 0$ و $H_c < 0$ می‌باشند. این بدان معنا است که در این پیکربندی تمامی پیوندهای تشکیل شده مابین مولکول لوودوپا و نانولوله ماهیت کووالانسی جزئی دارند. همچنین شکل ۷ نمودار مولکولی به دست آمده از AIM، شامل مسیرهای پیوندی و نقاط بحرانی پیوندی برای ساختار بهینه شده کمپلکس لوودوپا-نانولوله بورنیتتریدی را نشان می‌دهد.

بررسی نظریه‌ی کوانتومی اتم در مولک (QTAIM):

به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهمکنش بین نانولوله و لوودوپا مقادیر مؤلفه‌های توپولوژی در نقاط بحرانی پیوند (BCP) از جمله ρ_c ، ω_c ، V_c ، K_c با استفاده از نظریه اتم در مولکول (AIM) (۳۷-۳۵) محاسبه شد و نتایج حاصل در جدول ۴ گردآوری شده است. در اینجا چگالی الکترونی است که میزان قدرت پیوند و مرتبه پیوند را بیان می‌کند، ρ_c لاپلاسیان چگالی الکترونی است. اگر $\rho_c < 0$ باشد بیانگر نوعی برهمکنش اشتراکی است که بار در ناحیه بین هسته‌های متمرکز شده است و این برهمکنش به پیوندهای قطبی و کووالانسی مربوط می‌شود. اما اگر $\rho_c > 0$ باشد برهمکنش لایه بسته را خواهیم داشت که در این صورت دفع بار بین هسته‌ها دیده می‌شود. این نوع برهمکنش به پیوندهای یونی، هیدروژنی مربوط



شکل (۷): گراف مولکولی کمپلکس بهینه شده لوودوپا نانولوله بورنیتترید. (دایره‌ها بزرگ اشاره به اتمها و دایره‌های کوچک اشاره به نقاط بحرانی دارد.)

جدول (۴): محاسبه لاپلاسین، انرژی جنبشی، انرژی پتانسیل و هامیلتونی (تمامی پارامترها در واحد اتمی هستند).

	interaction	$\rho\sigma^2$	Kc	Vc	Hc
	N47.....H73-O72	۰/۰۰۳۱۲۲	۸/۸۰۲۳	-۸/۸۲۷۱	-۰/۰۲۴۸
LD-BNNT	N43....O79	۰/۰۰۱۴	۰/۰۰۰۸۵	-۰/۰۱۲	-۰/۰۱۱۱
	N42...H80-O79	۰/۰۰۴۴۷	-۰/۰۰۱۲۴	-۰/۰۳۴۴	-۰/۰۳۵۶

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه به دلیل خواص ویژه نانولوله‌های بورنیتريد، مانند خواص مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی و خواص الکتریکی و مهم‌تر از همه زیست سازگاری بالا، مجامع علمی توجه بیشتری به این نانولوله‌ها نسبت به نانولوله‌های کربنی نشان می‌دهند. در تحقیقات زیادی ثابت شده است که این نانولوله‌ها دارای زیست سازگاری بالا و توانایی برهمکنش با مولکول‌های آلی هستند (۴۴-۳۸).

در سال ۲۰۱۴، رئیسی و همکاران مطالعه‌ای در مورد جذب داروی لفلونومايد که یک ترکیب مؤثر در درمان روماتیسم و ورم مفاصل است انجام دادند. انرژی جذبی بزرگ و انتقالات بار نشان داد که جذب لفلونومايد بر روی نانو بورنیتريد پایدارتر از جذب بر روی نانولوله کربنی است و نانولوله به‌طور فعال به‌عنوان حامل برای انتقال دارو و کاربردهای تشخیصی بکار می‌رود (۴۵). در سال ۲۰۱۷، وصالی و همکارانش برهمکنش یک مولکول آسپرین با سطح خارجی نانوقفس (B12N12) را با استفاده از نظریه تابع چگالی مورد بررسی قرار دادند. چهار پیکربندی پایدار برای برهمکنش مولکول آسپرین و نانوقفس با انرژی‌های جذبی در محدوده $-1.0/1$ تا $-2.7/7$ کیلوکالری بر مول به دست آمد و در سطح M06-2X/6-31G(d) نتایج به‌وضوح نشان داد که آلومینیوم دوپ شده در ساختار B12N12 تمایل به افزایش انرژی جذب و پایداری ترمودینامیکی مولکول آسپرین جذب‌شده روی نانوقفس را دارد (۴۶). در سال ۲۰۲۱، پژوهش دیگری در خصوص جذب داروی سولفانیل‌امید بر روی نانو قفس A112N12 و B12N12 با استفاده از روش M06-2X/6-31+G** انجام شد. محاسبه انرژی جذب، آنالیز اربیتال مولکولی، دانسیته حالت، توصیفگرهای مکانیک کوانتومی و آنالیز AIM نشان داد، جذب کوالانسی روی نانوقفس صورت گرفته است. همچنین یافته‌ها حاکی از آن بود که نانو قفس B12N12 نسبت به A112N12 حامل مناسب‌تری برای رسانش هدفمند داروی سولفانیل‌امید است (۴۷).

در پژوهش حاضر، جذب و برهم‌کنش داروی لوودوپا بر روی نانولوله بورنیتريد با استفاده از روش DFT و در سطح نظری

B3LYP/6-31G(d) بررسی شد. نتایج بیانگر آن بود که مقدار انرژی جذب و تغییر آنتالپی برای مدل مورد مطالعه منفی بوده و فرایند جذب گرماده و از نظر ترمودینامیکی مساعد است. همچنین مقدار انرژی آزاد گیبس منفی بوده، لذا فرایند جذب لوودوپا بر روی نانولوله بور نیتريد خودبه‌خودی است.

نتایج حاصل از محاسبات نظریه اربیتال مولکول طبیعی (NBO) نشان داد لوودوپا نقش الکترون دهنده‌گی و نانولوله بورنیتريد نقش الکترون گیرندگی را دارد که این عامل باعث تغییر انرژی پایداری پیوندها در نانولوله شده است، همین اثر را پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی نیز ثابت می‌کند. تحلیل نتایج به‌دست‌آمده از نظریه AIM، ماهیت جزئی کوالانسی را برای کمپلکس لوودوپا- نانولوله نشان داد. بررسی نتایج کوانتومی و نمودار چگالی تابع حالت‌ها (DOS) نشان داد که شکاف انرژی در فرایند جذب لوودوپا کاهش قابل توجهی دارد و این عامل نشان‌دهنده افزایش واکنش‌پذیری سیستم و همچنین رسانایی نانولوله است.

همچنین، در نتایج حاصل از محاسبات خواص مولکولی نیز مشاهده شد که با افزایش نرمی، کاهش سختی و شکاف انرژی برای مخلوط دارو- نانولوله بور نیتريد در مقایسه با لوودوپای خالص، برهمکنش بین لوودوپا و نانولوله بورنیتريد افزایش یافته است. نرمی بیشتر کمپلکس سبب واکنش‌پذیری بیشتر آن نسبت به داروی لوودوپا خالص‌شده و در نتیجه دارای خاصیت بارگذاری مناسب‌تری برای عملکرد دارویی است. مبتنی به راین نتایج، می‌توان اظهار داشت که نانولوله بور نیتريد حامل مناسبی برای داروی لوودوپا در رساندن دارو به سلول‌های بیمار است.

با توجه به روند موردنظر در این پژوهش، طبیعی است که ره‌یافت‌هایی برای ادامه و نوآوری‌هایی در این نوع مطالعات ارائه گردد. بر این مینا پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی از نانوکُن‌ها، نانولوله‌های کربنی، نانو قفس‌ها و یا نانولوله‌های آلومینیوم نیتريد به‌عنوان حامل داروی لوودوپا استفاده و نتایج بررسی شود، تا امکان طراحی دارویی آن و کاربرد بهتر داروی لوودوپا در آینده تسهیل یابد. امید است با انجام پژوهش‌های مستمر و کاربردی در زمینه طراحی نانو حامل‌ها و گذراندن مراحل آزمایشگاهی آن‌ها،

داروسازی است که به‌عنوان طرح تحقیقاتی توسط معاونت پژوهشی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی مصوب و تأمین اعتبار شده است. از این معاونت و کلیه عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری دادند به‌خصوص اساتید گران‌قدرم که صمیمانه با ما در مراحل مختلف انجام این پژوهش همکاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

نانوساختارها به‌خصوص نانو ساختارهای بورنیتترید بتوانند به‌عنوان یک حامل کارآمد و با تأثیرات بهتر در درمان بیماری‌ها، پا به عرصه تولید و مصرف بگذارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله استخراج‌شده از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای در رشته

References:

- Bosboom JL, Stoffers D, Wolters EC. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111: 1303-15.
- Weber G, Messerschmidt J. Signal enhancement in adsorptive stripping voltammetry of Pt by forced convection during the measurement step. *Analytica Chimica Acta* 2005;545(2): 166-72.
- Patel AB, Jimenez-Shahed J. Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14: 2955.
- Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N. Eng J Med* 2005;353: 1021-7.
- Jimenez-Shahed J. A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease. *Ther Deliv* 2016;7: 179-91.
- Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992;10: 331-9.
- Luinstra M, Rutgers AW, Dijkstra H, Grasmeyer F, Hagedoorn P, Vogelzang JM et al. Can patients with Parkinson's disease use dry powder inhalers during off periods? *PloS One* 2015;10(7): e0132714.
- Jimenez-Shahed J. A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease. *Ther Deliv* 2016;7(3): 179-91.
- Bertrand N, Leroux JC. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomico-physiological perspective. *J Controlled Release* 2012;161(2): 152-63.
- Begines B, Ortiz T, Pérez-Aranda M, Martínez G, Merinero M, Argüelles-Arias F et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments and future prospects. *Nanomaterials* 2020;10(7): 1403.
- De Pasquale D, Marino A, Tapeinos C, Pucci C, Rocchiccioli S, Michelucci E et al. Homotypic targeting and drug delivery in glioblastoma cells through cell membrane-coated boron nitride nanotubes. *Mater Des* 2020;192: 108742.
- Ahmed R, Hashemifar SJ, Akbarzadeh H. First principles study of structural and electronic properties of different phases of boron nitride. *Phys B (Amsterdam, Neth)* 2007;400: 297-306.
- Mortazavifar A, Raissi H, Shahabi M. Comparative prediction of binding affinity of Hydroxyurea anti-cancer to boron nitride and carbon nanotubes as smart targeted drug delivery vehicles. *J Biomol Struct Dyn* 2019;37(18): 4852-62.
- Mirali M, Jafariazar Z, Mirzaei M. Loading tacrine Alzheimer's drug at the carbon nanotube: DFT approach. *Lab-in-Silico* 2021;2(1): 3-8.
- Barnes EC, Petersson GA, Montgomery JA Jr, Frisch MJ, Martin JML. Unrestricted coupled cluster and Brueckner doubles variations of W1 theory. *J Chem Theory Comput* 2009;5(10): 2687-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/ct900260g>.
- Becke AD. Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *J Chem Phys* 1992;96: 2155-60.
- Lee C, Yang W, Parr RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a

- functional of the electron density. *Phys Rev B* 1988;37: 785.
18. Parr RG. Density functional theory of atoms and molecules. In: *Horizons of Quantum Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1980. p. 5–15.
 19. Rezaei Sameti M, Hadian K. The first-principle study of N₂O gas interaction on the surface of pristine and Si-, Ga-, SiGa-doped of armchair boron phosphide nanotube: DFT method. *Iran J Phys Res* 2020;20(3): 39-49.
 20. Rezaei-Sameti M. The effects of SiC-doped on the NMR parameters of the armchair and zigzag models of aluminum phosphide nanotubes: A DFT study. *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct* 2012;44: 1770-5.
 21. Rezaei-Sameti M, Yaghoobi S. Theoretical study of adsorption of CO gas on pristine and AsGa-doped (4, 4) armchair models of BPNTs. *Comput Condens Matter* 2015;3: 21-9.
 22. Rezaei-Sameti M. The effect of doping three Al and N atoms on the chemical shielding tensor parameters of the boron phosphide nanotubes: A DFT study. *Physica B Condens Matter* 2012;407: 6-22.
 23. Rezaei-Sameti M, E A Dadfar. Interaction between F₂ gas with the pristine and 3C-doped (4, 4) armchair boron phosphide nanotubes: a DFT study. *Iran J Phys Res* 2015;15: 41-6.
 24. Hamedani S, Felegari Z. Adsorption properties and quantum molecular descriptors of the folic acid drug adsorbed onto zigzag and armchair single walled carbon nanotubes: DFT simulations. *Jiegou Huaxue* 2017;36: 503-10.
 25. O'boyle NM, Tenderholt AL, Langner KM. Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *J Comput Chem* 2008;29: 839-45.
 26. Alkhateeb EM, Elbarbary AA. A Theoretical Study of Hydrogen Adsorption on Surface Nanocone Materials. *Curr Sci Int* 2018;7: 370-5.
 27. Weinhold F, Glendening ED. NBO 5.0 program manual: natural bond orbital analysis programs. Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, WI 2001; 53706.
 28. Hamedani S, Hamedani E. Boron nitride nanotubes as novel vectors for drug delivery of amino acids: a first principles simulation. *Jiegou Huaxue* 2017;9: 1562-67.
 29. Fukui K. *Theory of Orientation*. New York: Springer-Verlag; 1975.
 30. Zhou Z, Parr RG. Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution. *J Am Chem Soc* 1990;112: 5720-4.
 31. Suryavanshi AP, Yu MF, Wen J, Tang C, Bando Y. Elastic modulus and resonance behavior of boron nitride nanotubes. *Appl Phys Lett* 2004;84(14): 2527-9.
 32. Chen Y, Zou J, Campbell SJ, Le Caer G. Boron nitride nanotubes: Pronounced resistance to oxidation. *Appl Phys Lett* 2004;84(13): 2430-2.
 33. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. Boron nitride nanotubes: an innovative tool for nanomedicine. *Nano Today* 2009;4(1): 8-10.
 34. Blasé X, Rubio A, Louie SG, Cohen ML. Stability and Band Gap Constancy of Boron Nitride Nanotubes. *Europhys Lett* 1994;28(5): 335-40.
 35. Biegler-König F, Schönbohm J, Bayles D. AIM2000-A program to analyze and visualize atoms. University of Applied Science, Bielefeld. 2001.
 36. Runtz GR, Bader RF, Messer RR. Definition of bond paths and bond directions in terms of the molecular charge distribution. *Can J Chem* 1977;55(16): 3040-5.
 37. Keith TA, Bader RF, Aray Y. Structural homeomorphism between the electron density and the virial field. *Int J Quantum Chem* 1996;57(2): 183-98.

38. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Dario P. Preparation of boron nitride nanotubes aqueous dispersions for biological applications. *J Nanosci Nanotechnol* 2008;8(3): 6223–31.
39. Ricotti L, Fujie T, Vazao H, Ciofani G, Marotta R, Brescia R et al. Boron nitride nanotube-mediated stimulation of cell co-culture on micro-engineered hydrogels. *PLoS One* 2013;8(8): e71707.
40. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. Cytocompatibility, interactions, and uptake of polyethyleneimine-coated boron nitride nanotubes by living cells: confirmation of their potential for biomedical applications. *Biotechnol Bioeng* 2008;101(4): 850–8.
41. Turcoa SD, Ciofanib G, Cappelloc V, Gemmic M, Cervellia T, Saponaroc C et al. Cytocompatibility evaluation of glycol-chitosan coated boron nitride nanotubes in human endothelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;111: 142–9.
42. Ciofania G, Dantib S, Nitti S, Mazzolaia B, MattoliaV, Giorgid M. Biocompatibility of boron nitride nanotubes: An up-date of in vivo toxicological investigation. *Int J Pharm* 2013;444(1-2): 85– 8.
43. Chen X, Wu P, Rousseas M, Okawa D, Gartner Z, Zettl A et al. Boron nitride nanotubes are noncytotoxic and can be functionalized for interaction with proteins and cells. *J Am Chem Soc* 2009;131(3): 890–1.
44. Ciofania G, Raffaa V, Menciassia A, Cuschieria A. Boron nitride nanotubes: An innovative tool for nanomedicine. *Nano Today* 2009;4: 8-10.
45. Raissi H, Mollania F. Immunosuppressive agent leflunomide: A SWNTs-immobilized dihydroortate dehydrogenase inhibitory effect and computational study of its adsorption properties on zigzag single walled (6, 0) carbon and boron nitride nanotubes as controlled drug delivery devices. *Eur J Pharm Sci* 2014;56: 37-54.
46. Vessally E, Esrafil MD, Nurazar R, Nematollahi P, Bekhradnia A. A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized B12N12 fullerene-like nanocluster. *Str Chem* 2017;28: 735-48.
47. Azarakhshi S, Shahab Sh, Kaviani S, Investigation of Adsorption of Sulfanilamide Drug on Surfaces of the B12N12 and Al12N12 Fullerenes: A DFT Study. *Lett Org Chem* 2021;18: 1-16.

THERMODYNAMIC STUDY OF LEVODOPA DRUG ADSORPTION ON ZIGZAG BORON NITRIDE NANOTUBES BY DENSITY FUNCTIONAL THEORY (DFT) METHOD

Melina Shadi¹, Shahla Hamedani^{2*}

Received: 01 January, 2023; Accepted: 03 April, 2023

Abstract

Background & Aims: The overall goal of utilizing nanotubes in drug delivery is to treat a disease effectively with minimum side effects and control the drug release rate. With common methods of taking the medication, such as orally and intravenously, the drug is distributed throughout the body, and the whole body is affected by the drug, and adverse side effects occur. With the development of new methods of drug delivery, maximum effectiveness can be achieved without harming other tissues. In this research, considering the importance of Levodopa as the first line of treatment for Parkinson's disease, the interaction of this drug on boron nitride nanotubes (BNNTs) as a carrier and the possibility of forming a stable complex between them was investigated.

Materials & Methods: In the present thermodynamic study, the adsorption of Levodopa on boron nitride nanotubes was investigated using density functional theory (DFT). B3LYP/6-31G(d) method and basis set was used to optimize the structure of nanoboron nitride and Levodopa drug. The interaction energy was calculated in order to determine the stability of drug adsorption on boron nitride nanotubes.

Results: The amount of absorbed energy and enthalpy change were negative and so the absorption process was exothermic and thermodynamically favorable. The results of Natural Bonding Orbital (NBO) theory calculations showed that Levodopa has the role of electron donor and boronitride nanotube has the role of electron acceptor, which has changed the stability energy of the bonds in the nanotube. The same effect was also proved by molecular electrostatic potential. Analysis of the results obtained from the atom-in-molecule theory (AIM) revealed the partial covalent nature of the levodopa-nanotube complex.

Conclusion: The results of the study of adsorption energy, thermodynamic functions, structural parameters, AIM parameters, and NBO analysis showed that the drug absorption process was favorable and considering the possibility of forming a stable complex, boronitride nanotubes are expected to be suitable carriers for delivering Levodopa to target cells.

Keywords: Adsorption, Boron Nitride Nanotube, Density Functional Theory, Levodopa,

Address: Department of Basic science, Islamic Azad University, Abhar branch, Abhar, Iran.

Tel: +989122422558

Email: sh_hamedani2004@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 33(10): 707 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2023 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Pharm D, Department of Medicinal Chemistry, Islamic Azad University, Pharmaceutical Sciences branch, Tehran, Iran

² Assistant professor, Department of Basic science, Islamic Azad University, Abhar branch, Abhar, Iran (Corresponding Author)