

بررسی محاسباتی جذب سطحی داکاربازین بر روی سطح نانو خوشه بریلیم اکساید با استفاده از

نظریه تابعیت چگالی

میلاد دهقان¹، محمد رضا جلالی سروستانی¹، مهناز قمی^{1,2}، محمد اسماعیل محبوبی ربانی¹

¹ گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران، تهران، ایران

² مرکز تحقیقات مواد اولیه دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران، تهران، ایران

E mail: dr.mahnaz.qomi@gmail.com

چکیده

در این مطالعه، عملکرد نانو ساختار نانو خوشه بریلیم اکساید ($\text{Be}_{12}\text{O}_{12}$) به عنوان جاذب و حسگر برای حذف شناسایی، و دارورسانی دارو ضد سرطان داکاربازین، با استفاده از نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر منفی انرژی جذب سطحی نشان داد که برهم کنش داکاربازین با نانو ساختار از لحاظ تجربی امکان پذیر است. مقادیر منفی تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس نشان داد که جذب سطحی داکاربازین بر روی سطح بریلیم اکساید گرمازا و خودبه خودی می باشد. مقادیر ثابت تعادل ترمودینامیکی نشان دهنده آن بود که برهم کنش داکاربازین با بریلیم اکساید برگشت پذیر، دو طرفه و تعادلی است. نتایج حاصل از محاسبات اوربیتال های طبیعی پیوندی نشان داد که جذب داکاربازین بر روی سطح نانو خوشه بریلیم اکساید خالص، به دلیل عدم تشکیل پیوندهای کووالانسی میان جاذب و جذب شونده، ماهیتی فیزیکی دارد. اثر حلال بر روی فرآیند جذب سطحی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد که حضور حلال، تأثیر خاصی بر فرآیند جذب سطحی نداشته و برهم کنش داکاربازین با نانو ساختار در هر دو فاز خلا و آب خوب است. طیف های چگالی حالات محاسبه شده، نشان داد که مقدار گاف انرژی بریلیم اکساید کاهشی ۵۰٪ را در حین برهم کنش با داکاربازین تجربه نموده و میزان آن از ۸ به ۴ الکترون ولت، کاهش یافته است. در نتیجه از این نانو ساختار می توان به عنوان اصلاح گری جدید برای ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی نوین برای شناسایی داکاربازین، همچنین جاذبی برای حذف آن و یک نانوحامل برای دارورسانی آن استفاده نمود.

واژگان کلیدی: داکاربازین، نظریه تابعیت چگالی، جذب سطحی، دارورسانی، نانوقفس بریلیم اکساید

مقدمه

داکاربازین، یک داروی شیمی درمانی با نام شیمیایی 5-(3،3-دی متیل-1-تریازینیل)ایمیدازول-4-کربوکسامید، به دلیل نقش تأثیرگذارش در درمان انواع مختلف سرطان‌ها، به‌ویژه ملانوما و لنفوم هاجکین، جایگاه مهمی در شیمی درمانی مدرن دارد. داکاربازین که در دهه 1950 سنتز اولیه شد، با معرفی مفهوم عوامل الکیله‌ای حاوی واحد تریازین، راهکاری جدید در درمان سرطان به ارمغان آورد. مکانیسم اثر این ترکیب به توانایی متیلاسیون و آسیب‌زدایی از DNA مرتبط است، که باعث اختلال در تقسیم سلول و ایجاد مرگ سلولی آپوپتوتیک می‌شود [1-5].

با اینکه کارایی درمانی داکاربازین دارای اهمیت است، اما با چندین محدودیت همراه است. یکی از چالش‌های اصلی مرتبط با آن، بهره‌وری ضعیف در حضور بیولوژیکی و پاک‌سازی سریع از خون است که نیاز به دزهای بالاتر برای دستیابی به نتایج درمانی مطلوب دارد. این امر منجر به افزایش خطر اثرات ناخواسته، مانند کاهش میلوپرسیون، اختلالات گوارشی و ایمنوساپرسیون می‌شود. علاوه بر این، توزیع غیرانتخابی داکاربازین به علت عدم هدفمندی مناسب به سلول‌های سرطانی، باعث کاهش کارایی آن در از بین بردن تومورها می‌شود. برای مقابله با این محدودیت‌ها، استراتژی‌های نوآورانه‌ای لازم است که توانایی دارورسانی بهتر داکاربازین به مناطق توموری را افزایش دهند [6-10].

فناوری نانو به عنوان یک راهکار جذاب در پیشرفت درمان سرطان ظاهر شده است. استفاده از نانوحامل‌ها به عنوان سیستم‌های دارورسان داروی داکاربازین و حسگرها برای تشخیص داکاربازین یک رویکرد نوین است [11]. در این مطالعه، هدف ما بررسی امکان استفاده از قفس‌های اکسید بریلیم ($Be_{12}O_{12}$) به عنوان نانوحامل و حسگر برای دارورسانی و تشخیص داکاربازین است. با استفاده از محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT)، قصد داریم برهمکنش میان مولکول‌های داکاربازین و سطح نانوقفس اکسید بریلیم را بررسی کنیم. این مطالعه به روشن شدن مکانیسم‌های

احتمالی اتصال، پایداری و ویژگی‌های الکترونیکی کمپلکس حامل-دارو کمک خواهد کرد.

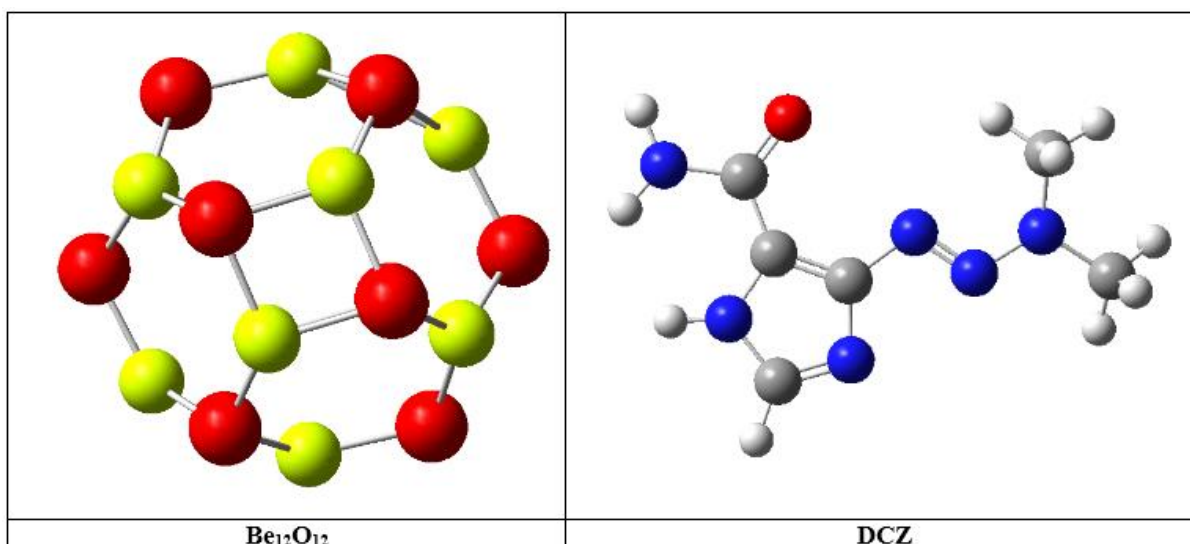
امروزه توسعه روش‌های نوین در زمینه پزشکی و درمانی به‌منظور بهبود کارایی و اثربخشی درمان‌های سرطانی از اهمیت بسیاری برخوردار است. یکی از موضوعاتی که با توجه به محدودیت‌ها و چالش‌های موجود در درمان‌های سرطان بسیار اهمیت دارد، مطالعه و بهبود روش‌های انتقال دارو به ناحیه توموری و همچنین تشخیص دقیق و زمان‌بندی تحویل دارو به سلول‌های سرطانی است. به همین دلیل، مطالعاتی که به معرفی نانومواد به‌عنوان حامل‌های دارو و حسگرها برای تحویل و تشخیص داروها می‌پردازند، تبدیل به زمینه مهمی در تحقیقات علمی درمان سرطان شده‌اند [12-20].

یکی از داروهای شیمی درمانی که در سال‌های اخیر توجه بسیاری را به خود جلب کرده و برای درمان انواع سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، داکاربازین است. با این حال، استفاده از داکاربازین همراه با محدودیت‌هایی از جمله کمبود انتخاب‌پذیری سلولی، کاهش بیولوژیکی، و ضریب تخریب بالا از خون، به چالش‌های مهمی مبدل شده است که بر بهره‌وری و کارایی درمان تأثیر می‌گذارد [21-25].

در این زمینه، مطالعه پیشنهادی ما با بررسی عملکرد نانوقفس‌های اکسید بریلیم ($Be_{12}O_{12}$) به‌عنوان حامل‌های دارو و حسگرها برای تحویل و تشخیص داکاربازین، امکان ارتقاء بهره‌وری درمانی این دارو را افزایش می‌دهد. با استفاده از محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT)، این مطالعه قادر خواهد بود تا برهمکنش بین داکاربازین و سطح قفس نانوی اکسید بریلیم را به‌طور دقیق تجزیه و تحلیل کند و مکانیسم‌های اتصال و پایداری آن را بررسی کند. به‌این ترتیب، این تحقیق امکان بهبود عملکرد داکاربازین به‌عنوان یک داروی شیمی درمانی مهم را به‌ویژه در مباحث مرتبط با کاهش اثرات جانبی و افزایش تحویل دقیق به ناحیه توموری را فراهم می‌کند [26-29].

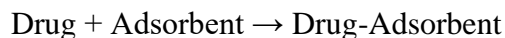
در نتیجه، اهمیت این تحقیق برای پیشبرد تکنولوژی‌های پیشرفته در حوزه درمان سرطان و ارتقاء کیفیت و کارایی

درمان‌های شیمی درمانی به‌ویژه با استفاده از نانومواد، از اهمیت بالایی برخوردار است.



شکل 1- ساختار شیمیایی بهینه شده داروی داکاربازین (DCZ) و نانوخوشه بریلیم اکساید (Be₁₂O₁₂) (کربن): خاکستری، هیدروژن؛ سفید، اکسیژن؛ قرمز، نیتروژن؛ آبی، بریلیم؛ سبز)

و سری پایه B3LYP/6-31G(d) به وسیله نرم‌افزار Gaussian 16 صورت گرفت [32, 33]. تمامی محاسبات در فشار یک اتمسفر، در دمای 298 کلون و در دو فاز خلا و حلال آب، انجام شد. لازم به ذکر است که روش و سری پایه مذکور به این دلیل انتخاب گردید که در مطالعات پیشین مربوط به نانوساختارها، نتایج حاصل از این روش تطابق و هماهنگی قابل قبولی با داده‌های تجربی داشت [34-36]. فرآیند مورد بررسی به شرح زیر است:



تغییرات آنتروپی (ΔS_{ad}) و ثابت تعادل ترمودینامیکی K_{th} استفاده گردید [37].

روش های محاسباتی ابتدا ساختارهای داکاربازین، نانوخوشه بریلیم اکساید و کمپلکس‌های آن‌ها در چهار موقعیت متفاوت با استفاده از نرم‌افزارهای nanotube modeller 1.3.0.3 و Gaussview6 رسم گردید [30, 31]. سپس محاسبات بهینه‌سازی هندسی، مادون قرمز (IR)، اوربیتال‌های طبیعی پیوندی (NBO) و اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMO) بر روی تمامی ساختارها با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی (1)

پس از اتمام محاسبات، از معادلات 2 الی 6 برای محاسبه مقادیر انرژی جذب سطحی (E_{ad})، تغییرات آنتالپی جذب سطحی (ΔH_{ad})، تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG_{ad}).

$$E_{ad} = (E_{(Drug-Adsorbent)} - (E_{(Drug)} + E_{(Adsorbent)})) + EBSSE \quad 2$$

$$\Delta H_{ad} = (H_{(Drug-Adsorbent)} - (H_{(Drug)} + H_{(Adsorbent)})) \quad 3$$

$$\Delta G_{ad} = (G_{(Drug-Adsorbent)} - (G_{(Drug)} + G_{(Adsorbent)})) \quad 4$$

$$\Delta S_{ad} = (S_{(Drug-Adsorbent)} - (S_{(Drug)} + S_{(Adsorbent)})) \quad 5$$

$$K_{th} = \exp\left(-\frac{\Delta G_{ad}}{RT}\right) \quad 6$$

می‌باشند. پارامترهای مرتبط با اوربیتال‌های مولکولی نیز از جمله گاف انرژی E_g ، درصد کاهش گاف انرژی (ΔE_g ،) سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، الکتروفیلیسیته (ω) و بیشترین بار انتقال یافته (ΔN_{max}) نیز با استفاده از روابط 7 الی 12 محاسبه شدند

باتوجه به فعالیت دارویی این دو ترکیب [8 و 9] و کاربرد آلفا- در روابط ذکر شده، E نماد انرژی کل الکترونی برای هر یک از ساختارها، EBSSE انرژی مربوط به تصحیح خطای سری پایه، H نماد مجموع انرژی کل الکترونی و آنتالپی تصحیح حرارتی، G نماد مجموع انرژی کل الکترونی و انرژی آزاد گیبس، R ثلثت تعادل گازها و T دما برحسب کلون،

$$HLG = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (7)$$

$$\% \Delta E_g = \frac{E_{g2} - E_{g1}}{E_1} \times 100 \quad (8)$$

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2 \quad (9)$$

$$\mu = (E_{LUMO} + E_{HOMO}) / 2 \quad (10)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (11)$$

$$\Delta N_{max} = -\mu / \eta \quad (12)$$

انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده، گاف انرژی جاذب و گاف انرژی کمپلکس، می‌باشند [15].

در روابط ذکر شده در بالا، E_{LUMO} ، E_{HOMO} ، E_{g1} و E_{g2} به ترتیب انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده،

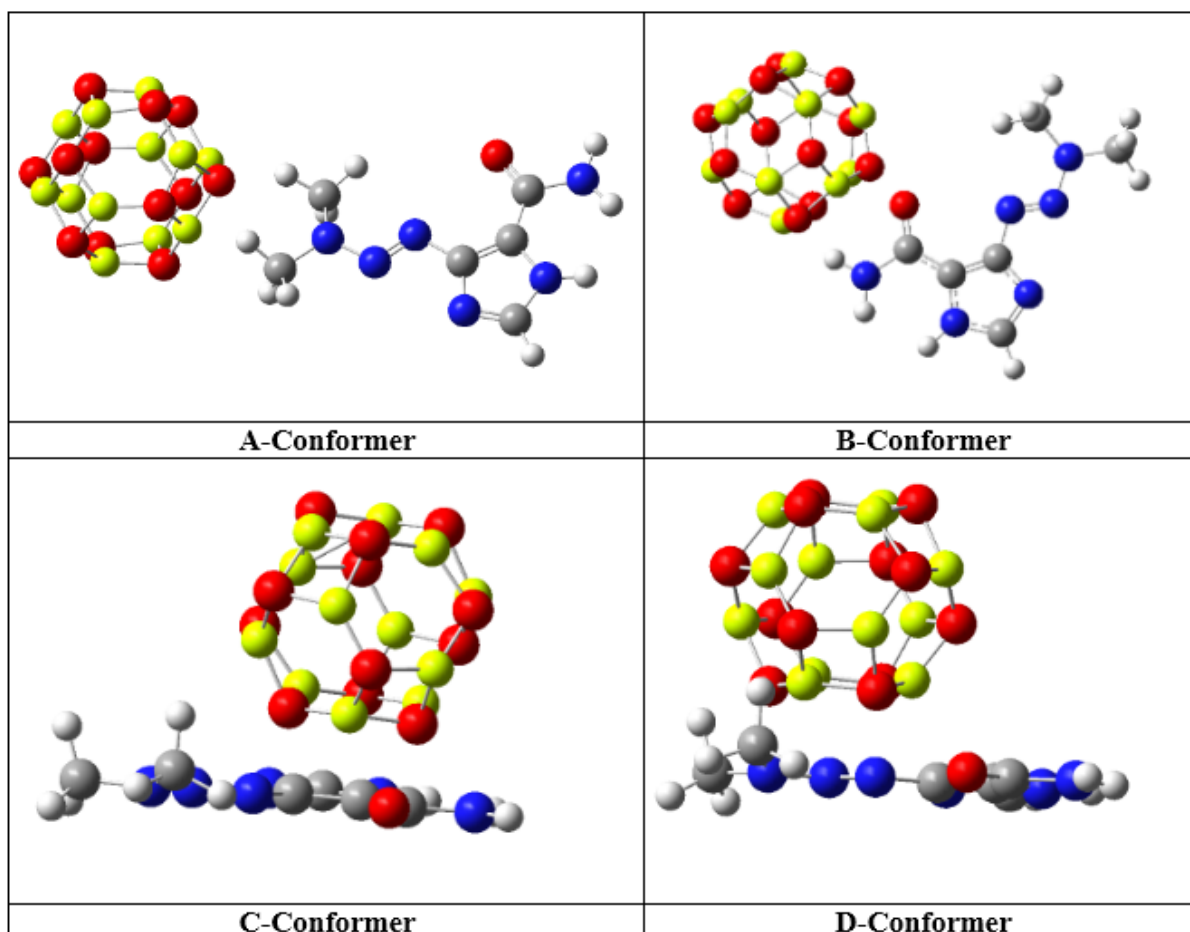
بحث و نتایج

گرفته است و در موقعیت دوم که B-Conformer نام‌گذاری شده، نانوحامل در کنار گروه استامید، جای‌گذاری شده است. در پیکر بندی C-Conformer، حلقه ایمیدازول دارو به صورت موازی با نانوخوشه قرار گرفته است و در پیکر بندی D-Conformer، شاخه تری‌آزین دارو به صورت موازی با نانوساختار قرار گرفته است. همان‌گونه که شکل ساختارهای بهینه شده به وضوح نشان می‌دهد، تغییرات ساختاری شدیدی پس از انجام بهینه‌سازی هندسی، رخ نداده است که این تغییرات می‌تواند به دلیل نسبتا

ساختارهای بهینه شده کمپلکس‌های داکاربازین و نانوخوشه بریلیم اکساید در شکل 2، ارائه شده است. همان‌طور که مشخص است به منظور دستیابی به پایدارترین پیکر بندی، برهم‌کنش جاذب و جذب‌شونده در چهار موقعیت متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفت. در موقعیت اول که A-Conformer نامیده شده است، نانوساختار در مجاورت گروه‌های متیل آمین انتهای زنجیر آلیفاتیک داکاربازین قرار

هم‌چنین در هر دو فاز خلا و حلال، از لحاظ تجربی امکان‌پذیر است [40]. علاوه بر این، حضور حلال (آب) تاثیر چندانی بر فرآیند جذب و ماهیت برهم‌کنش‌ها ندارد. محاسبات IR نیز بر روی ساختارهای بررسی شده صورت گرفت و فرکانس‌های به‌دست آمده نیز در جدول 1، ثبت شده است. همان‌طور که داده‌های ارائه شده نشان می‌دهند، هیچ‌گونه فرکانس منفی برای هیچ یک از ساختارها مشاهده نشده که بیانگر این است که تمامی ساختارهای رسم و مطالعه شده در یک حالت کمینه موضعی قرار دارند [39]

ضعیف بودن برهم‌کنش دارو و نانو ساختار و عدم تشکیل پیوندهای شیمیایی میان آن دو باشد. مقادیر انرژی کل الکترونی تمامی ساختارهای بررسی شده در جدول 1، ارائه شده‌اند. همان‌طور که مشخص است مقدار انرژی کل الکترونی B-Conformer در هر دو فاز خلا و آب، از انرژی کل الکترونی سایر پیکربندی‌ها، منفی‌تر است که نشان می‌دهد این پیکربندی پایدارتر بوده و برهم‌کنش میان داکاربازین و نانو خوشه بریلیم اکساید در این موقعیت، قوی‌تر است. مقادیر انرژی جذب سطحی گزارش شده در جدول 1، نشان می‌دهد که فرآیند جذب در همه موقعیت‌ها و



شکل 2- ساختار شیمیایی بهینه شده کمپلکس‌های داروی داکاربازین و نانوخوشه بریلیم اکساید ($Be_{12}O_{12}$) (کربن: خاکستری، هیدروژن: سفید، اکسیژن: قرمز، نیتروژن: آبی، بریلیم: سبز)

خوشه بریلیم اکسیدافزایش چشم‌گیری داشته است که نشان‌دهنده این است که میزان فرآهمی زیستی دارو پس از جذب شدن بر روی سطح نانوحامل، افزایش قابل توجهی داشته است [34].

مقادیر ممان دوقطبی نیز برای تمامی ساختارها مورد محاسبه و بررسی قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده در جدول 1، ارائه شده است. همان‌گونه که مشخص است مقدار ممان دوقطبی داکارباژین پس از جذب شدن بر روی سطح نانو

جدول 1- خواص ساختاری دارو، نانوحامل و کمپلکس‌های آنها در دو فاز خلا و آب

	Total electronic energy (a.u)	Adsorption energy (kcal/mol)	ν_{max} (cm ⁻¹)	Dipole Moment (Debye)
DCZ-Vacuum	-637.954	---	10.234	3.586
DCZ-Water	-637.954	---	22.568	3.643
Be ₁₂ O ₁₂ -Vacuum	-1081.46835	---	866.544	0.000
Be ₁₂ O ₁₂ -Water	-1081.52726	---	860.110	0.000
A-Conformer-Vacuum	-1719.433	-27.490	110.124	8.098
A-Conformer-Water	-1719.518	-94.947	90.102	9.753
B-Conformer-Vacuum	-1719.462	-104.112	98.763	7.073
B-Conformer-Water	-1719.547	-172.032	94.107	7.659
C-Conformer- Vacuum	-1719.452	-76.346	74.876	8.666
C-Conformer-Water	-1719.537	-144.628	56.007	10.320
D-Conformer-Vacuum	-1719.452	-76.809	60.941	8.985
D-Conformer- Water	-1719.536	-141.258	58.283	10.339

ΔG_{ad} نشان می‌دهند که فرآیند جذب گرمازا و خودبه‌خودی است. مقادیر مثبت و نسبتاً کوچک ثابت تعادل ترمودینامیکی نشان می‌دهند که برهم‌کنش میان نانو خوشه بریلیم اکسیدو داکارباژین حالتی دو طرفه و تعادلی دارد و مقادیر منفی ΔS_{ad} نشان می‌دهند که میزان بی‌نظمی در حین فرآیند جذب کاهش یافته است. تاثیر حلال بر روی تمامی پارامترهای ترمودینامیکی محاسبه شده مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که حضور حلال، تأثیر چشم‌گیری بر روی برهم-کنش‌ها ندارد. [36-38].

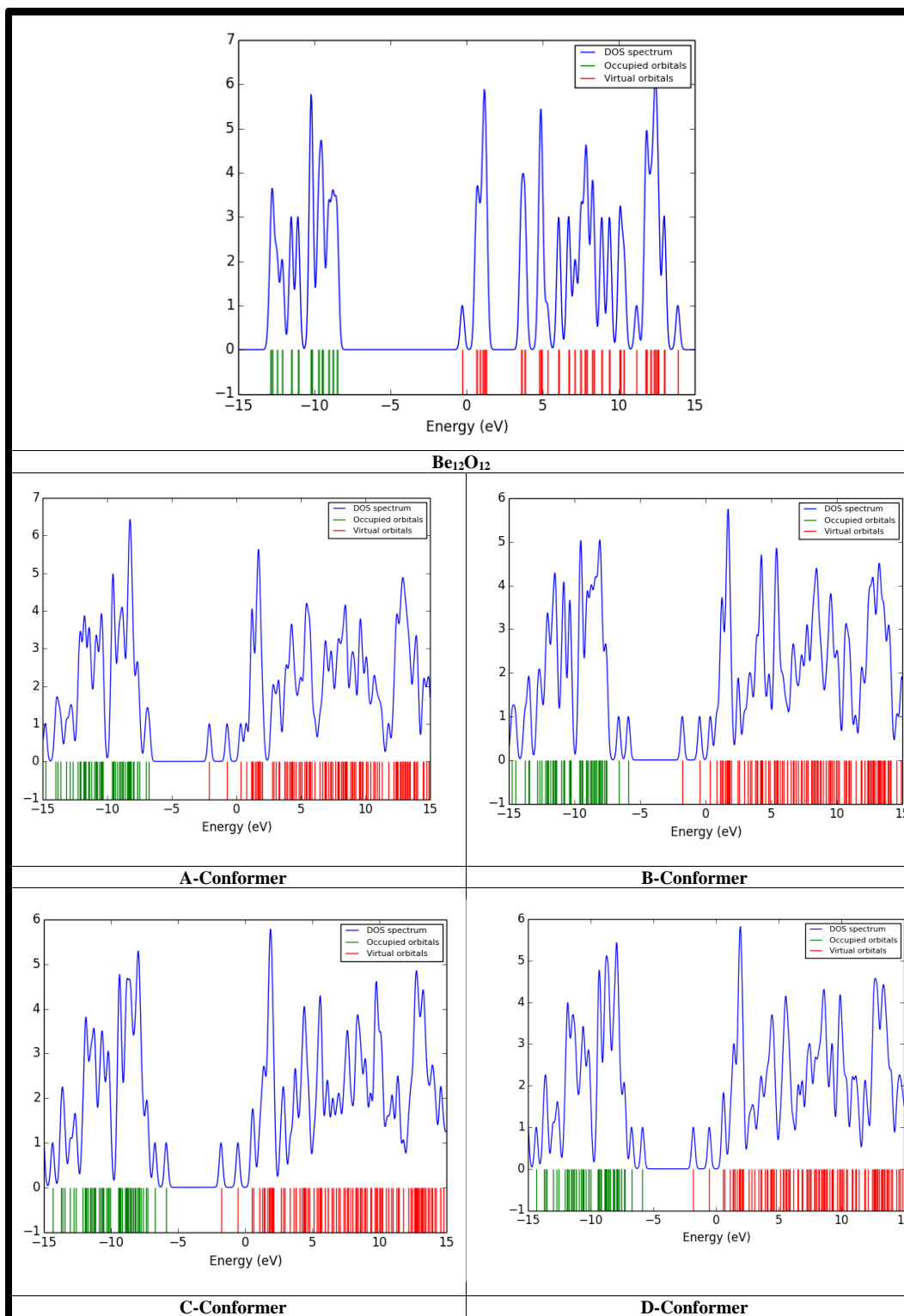
به‌منظور دستیابی به اطلاعات بیشتر در مورد مکانیسم فرآیند جذب، محاسبات اوربیتال‌های طبیعی پیوندی نیز بر روی کمپلکس‌های داکارباژین و نانو خوشه بریلیم اکسیدو در همه موقعیت‌ها صورت گرفت و نتایج حاصل از آن نشان داد که هیچ‌گونه پیوند شیمیایی پس از بهینه‌سازی بین دارو و نانو ساختار تشکیل نشده است که بیانگر آن است که جذب از نوع فیزیکی می‌باشد [35]. پارامترهای ترمودینامیکی فرآیند جذب نیز مورد محاسبه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده در جدول 2، ارائه شده‌اند. مقادیر منفی و بزرگ ΔH_{ad} و

جدول 2- پارامترهای ترمودینامیکی فرآیند جذب سطحی

NO	ΔH_{ad} (kJ/mol)	ΔG_{ad} (kJ/mol)	ΔS_{ad} (cal/mol)	K_{th}
A-Conformer-Vacuum	-30.189	-7.597	-18.290	$2.146 \times 10^{+01}$
A-Conformer-Water	-19.872	39.398	-47.976	1.241×10^{-07}
B-Conformer-Vacuum	-155.561	-121.888	-27.260	$2.322 \times 10^{+21}$
B-Conformer-Water	-96.494	-40.586	-45.255	$1.307 \times 10^{+07}$
C-Conformer- Vacuum	-127.767	-88.637	-31.676	$3.445 \times 10^{+15}$
C-Conformer-Water	-67.837	-13.957	-43.615	$2.796 \times 10^{+02}$
D-Conformer-Vacuum	-127.811	-93.447	-27.818	$2.400 \times 10^{+16}$
D-Conformer- Water	-98.727	-8.689	-46.437	$3.335 \times 10^{+01}$

و بیشترین بار انتقال یافته نیز برای همه ساختارها محاسبه شد و مقادیر به دست آمده در جدول 3، گزارش شده‌اند. همان‌طور که مشخص است مقدار سختی شیمیایی داکاربازین بعد از جذب شدن بر روی سطح نانو خوشه بریلیم اکساید کاهش یافته است که نشان می‌دهد مشتقات داکاربازین و نانو خوشه بریلیم اکساید در مقایسه با داروی تنها بدون نانو ساختار، از واکنش‌پذیری بیشتری برخوردار هستند. مقادیر منفی پتانسیل شیمیایی نشان می‌دهد که ساختارهای مطالعه شده از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند. مقدار الکتروفیلیسیته و بیشترین بار انتقال یافته دارو نیز بعد از برهم‌کنش با نانو خوشه بریلیم اکساید افزایش جزئی داشته که نشان می‌دهد مشتقات نانو خوشه بریلیم اکساید دارو در مقایسه با داکاربازین تنها تمایل بیشتری به جذب الکترون دارند [40].

طیف چگالی حالات محاسبه شده برای داکاربازین، نانو خوشه بریلیم اکساید و مشتقات آن‌ها در شکل شماره 3، ارائه شده است. همان‌گونه که مشخص است میزان گاف انرژی نانو خوشه بریلیم اکساید برابر با $8/179$ الکترون ولت است که بعد از جذب شدن دارو بر روی سطح آن میزان گاف در همه کمپلکس‌ها پس از کاهش 50٪ به 4 الکترون ولت کاهش یافته است. گاف انرژی رابطه‌ای معکوس با هدایت الکتریکی و خاصیت الکتروکاتالیستی دارد یعنی هر چه ترکیبی رساناتر باشد میزان گاف انرژی آن کمتر خواهد بود. از این‌رو، به نظر می‌آید که مقدار رسانایی نانو خوشه بریلیم اکساید بعد از جذب شدن داکاربازین بر روی سطح آن افزایش یافته و این نانو ساختار در مقابل این دارو خاصیت الکتروکاتالیستی خوبی دارد [39]. سایر پارامترهای اوربیتال‌های مولکولی جبهه نیز از جمله سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی، الکتروفیلیسیته



شکل 3- طیف چگالی حالات دارو داکاربازین، نانو حامل و کمپلکس‌های آن‌ها

جدول 3- پارامترهای مرتبط با اوربیتال‌های جبهه داکاربازین، نانو خوشه بریلیم اکساید و کمپلکس‌های آن‌ها

NO	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_g (eV)	$\% \Delta E_g$	η (eV)	μ (eV)	ω (eV)	ΔN_{max} (eV)
DCZ	-5.294	-1.008	4.286	---	2.143	-3.151	2.317	1.470
Be ₁₂ O ₁₂	-8.450	-0.271	8.179	---	4.090	-4.360	2.325	1.066
A-Conformer	-6.714	-2.069	4.645	-43.215	2.322	-4.392	4.152	1.891
B-Conformer	-5.839	-1.759	4.081	-50.111	2.040	-3.799	3.536	1.862
C-Conformer	-5.833	-1.784	4.049	-50.500	2.024	-3.808	3.582	1.881
D-Conformer	-5.811	-1.796	4.016	-50.903	2.008	-3.804	3.603	1.894

نتیجه گیری

جذب‌شونده هستند. مقادیر مثبت و کوچک ثابت تعادل ترمودینامیکی و نتایج حاصل از محاسبات اوربیتال‌های طبیعی پیوندی نیز تأییدکننده همین موضوع می‌باشند. از سوی دیگر، نانو خوشه بریلیم اکساید در حین فرآیند جذب سطحی گاف انرژی آن، کاهش قابل توجهی را تجربه نمود. از این‌رو، به‌نظر می‌آید که نانو خوشه بریلیم اکساید اصلاح‌گر مناسبی برای ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی نوین برای اندازه‌گیری داروی داکاربازین باشد. همچنین مقادیر منفی انرژی جذب سطحی و افزایش ممان دو قطبی و کاهش سختی شیمیایی عملکرد این نانوساختار را به عنوان جاذب و نانوحاملی مناسب برای داکاربازین تأیید میکنند.

حذف، شناسایی و دارورسانی داروی ضد سرطان داکاربازین از اهمیت زیادی برخوردار است. از این‌رو، جذب سطحی این دارو بر روی سطح نانو خوشه بریلیم با استفاده از نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت تا نقش این نانو ساختار به-عنوان جاذب، نانوحامل و حسگر برای حذف، دارورسانی و شناسایی داکاربازین مورد ارزیابی قرار گیرد. نتایج محاسبات انجام شده، نشان می‌دهد که نانو خوشه بریلیم اکساید جاذب مناسبی برای حذف این آلاینده دارویی می‌باشد، زیرا مقادیر منفی انرژی جذب سطحی، تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس، نشان‌دهنده برهم‌کنش قوی نانو ساختار و

منابع

- [3] Armaković S, Armaković SJ, Abramović BF. *Theoretical investigation of loratadine reactivity in order to understand its degradation properties, DFT and MD study. J Mol Model.* **2016**, 22, 240.
- [4] Armaković SJ, Armaković S, Četojević-Simin DD, Šibul F, Abramović BF. *Photocatalytic degradation of 4-amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide stable hydrolysis product of hydrochlorothiazide, Detection of intermediates and their toxicity. Environ Pollut.* **2018**, 233, 916–24.

- [1] Ivanković K, Kern M, Rožman M. *Modelling of the adsorption of pharmaceutically active compounds on carbon-based nanomaterials. J Hazard Mater.* **2021**, 414, 125554.
- [2] Meyer M, Welter J, Weber A, Maurer H. *Development, Validation, and Application of a Fast and Simple GC-MS Method for Determination of Some Therapeutic Drugs Relevant in Emergency Toxicology. Ther Drug Monit.* **2011**, 33, 649–53..

- Acta Part A Mol Biomol Spectrosc.* **2013**, 109, 282–97.
- [15] Mirkamali ES, Ahmadi R. *Adsorption of melphalan anticancer drug on the surface of boron nitride cage (B12N12), A comprehensive DFT study.* *J Med Chem Sci.* **2020**, 3, 199–207.
- [16] Sijak S, Liu N, Zheng M, Xu G, Tang L, Yao J, et al. *Degradation of Anticonvulsant Drug Primidone in Aqueous Solution by UV Photooxidation Processes.* *Environ Eng Sci.* **2015**, 32, 436–44.
- [17] Hass U, Duennbier U, Massmann G. Occurrence and distribution of psychoactive compounds and their metabolites in the urban water cycle of Berlin (Germany). *Water Res.* **2012**, 46, 6013–22.
- [18] Real FJ, Benitez FJ, Acero JL, Sagasti JJP, Casas F. *Kinetics of the Chemical Oxidation of the Pharmaceuticals Primidone, Ketoprofen, and Diatrizoate in Ultrapure and Natural Waters.* *Ind Eng Chem Res.* **2009**, 48, 3380–8.
- [19] Kim I, Yamashita N, Tanaka H. *Performance of UV and UV/H₂O₂ Processes for the Removal of Pharmaceuticals Detected in Secondary Effluent of a Sewage Treatment Plant in Japan.* *J Hazard Mater.* **2009**, 166, 1134–40.
- [20] Huber MM, Canonica S, Park GY, von Gunten U. *Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes.* *Environ Sci Technol.* **2003**, 37, 1016.
- [21] Rivera-Utrilla J, Gómez Pacheco C, Sánchez-Polo M, López-Peñalver J, Ocampo R. *Tetracycline removal from water by adsorption/bioadsorption on activated carbons and sludge-derived adsorbents.* *J Environ Manage.* **2013**, 131C, 16–24.
- [22] Grassi M, Kaykioglu G, Belgiorino V, Lofrano G. *Removal of Emerging Contaminants from Water and Wastewater by Adsorption Process.* In, Lofrano G, editor. *Emerg Compd Remov from Wastewater Nat Sol Based Treat, Dordrecht, Springer Netherlands.* **2012**, p. 15–37.
- [23] Appa R, Mhaisalkar V, Naoghare P, Lataye D. *Adsorption of an emerging contaminant (primidone) onto activated carbon, kinetic, equilibrium, thermodynamic, and*
- [5] Sophia AC, Lima EC, Allaudeen N, Rajan S. *Application of graphene based materials for adsorption of pharmaceutical traces from water and wastewater- a review.* *Desalin Water Treat.* **2016**, 57, 27573–86..
- [6] Petrie B, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. *A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment, Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring.* *Water Res.* **2015**, 72, 3–27.
- [7] Thakur K, Kandasubramanian B. *Graphene and Graphene Oxide-Based Composites for Removal of Organic Pollutants, A Review.* *J Chem Eng Data.* **2019**, 64, 833–67.
- [8] Adhikari B-R, Govindhan M, Chen A. *Sensitive Detection of Acetaminophen with Graphene-Based Electrochemical Sensor.* *Electrochim Acta.* **2015**, 162, 198–204.
- [9] Tomić BT, Abraham CS, Pelemiš S, Armaković SJ, Armaković S. *Fullerene C₂₄ as a potential carrier of ephedrine drug – a computational study of interactions and influence of temperature.* *Phys Chem Chem Phys.* **2019**, 21, 23329–37.
- [10] El Mahdy AM. *Density functional investigation of CO and NO adsorption on TM-decorated C₆₀ fullerene.* *Appl Surf Sci.* **2016**, 383, 353–66.
- [11] Lin I-H, Lu Y-H, Chen H-T. *Nitrogen-doped C₆₀ as a robust catalyst for CO oxidation.* *J Comput Chem.* **2017**, 38, 2041–6.
- [12] Hosseinian A, Vessally E, Yahyaei S, Edjlali L, Bekhradnia A. *A Density Functional Theory Study on the Interaction Between 5-Fluorouracil Drug and C₂₄ Fullerene.* *J Clust Sci.* **2017**, 28, 2681–92.
- [13] Bashiri S, Vessally E, Bekhradnia A, Hosseinian A, Edjlali L. *Utility of extrinsic [60] fullerenes as work function type sensors for amphetamine drug detection, DFT studies.* *Vacuum.* **2017**, 136, 156–62.
- [14] Arjunan V, Santhanam R, Subramanian S, Mohan S. *Primidone – An antiepileptic drug – characterisation by quantum chemical and spectroscopic (FTIR, FT-Raman, ¹H, ¹³C NMR and UV–Visible) investigations.* *Spectrochim*

- [35] Sarvestani MRJ, Doroudi Z. *Tinidazole adsorption on the surface of pristine and Si-doped fullerenes (C₂₀ and SiC₁₉), a theoretical investigation.* *Chem Pap.* 2021, 75, 4177–88.
- [36] Jalali Sarvestani MR, Doroudi Z. *Alprazolam Adsorption on the Surface of Boron Nitride Nanocage (B₁₂N₁₂), A DFT Investigation.* *Russ J Phys Chem A.* 2021, 95, S338–45.
- [37] Jalali Sarvestani MR, Doroudi Z. *Levodopa Adsorption on the Surface of Pristine and Al-Doped Boron Nitride Nano Cage, A Computational Study.* *Russ J Phys Chem A.* 2022, 96, 1750–60.
- [38] Sarvestani MRJ, Ahmadi R. *Trinitroanisole adsorption on the surface of boron nitride nanocluster, A computational study.* *J Water Environ Nanotechnol.* 2020, 5, 34–44.
- [39] Jalali Sarvestani MR, Ahmadi R, Farhang Rik B. *Procarbazine adsorption on the surface of single walled carbon nanotube, DFT studies.* *Chem Rev Lett.* 2020, 3, 175–9.
- [40] Hassanpour A, Ahmadi S, Nezhad PDK, Ebadi A, Sarvestani MRJ, Ebrahimiasl S. *Sensing properties of Al- and Si-doped HBC nanostructures toward Gamma-butyrolactone drug, A density functional theory study.* *Comput Theor Chem.* 2021, 1197, 113163.
- optimization studies.* *Environ Monit Assess.* 2019, 191.
- [24] Kanno S, Watanabe K, Hirano S, Yamagishi I, Gonmori K, Minakata K, et al. *Application of thermoresponsive HPLC to forensic toxicology, determination of barbiturates in human urine.* *Forensic Toxicol.* 2009, 27, 103–6.
- [25] Bisceglia K, Yu J, Coelhan M, Bouwer E, Roberts A. *Trace determination of pharmaceuticals and other wastewater-derived micropollutants by solid phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry.* *J Chromatogr A.* 2010, 1217, 558–64.
- [26] Kiya Karimi Raja M, Ahmadi R, Rojouband E. *Investigation of Adsorption Enthalpy of Prolin on the Surface of Graphene with and without Si, A DFT Study.* *Int J New Chem.* 2015, 2, 50–4.
- [27] Maddah Zadeh Darini N, Ahmadi R. *Investigation of Chemical Properties in Fullerene Derivatives of Atenolol Drug, A DFT Study.* *Int J New Chem.* 2015, 2, 55–60.
- [28] Yang X, Feng B, He X, Li F, Ding Y, Fei J. *Carbon nanomaterial based electrochemical sensors for biogenic amines.* *Microchim Acta.* 2013, 180, 935–56.
- [29] Silva JGAB. *Gaussian Handbook* 2001.
- [30] Colasanti S. *Modeling and Simulation of Carbon Nanotubes Networks, Toward a Multiscale Approach* 2016.
- [31] Frisch Æ, Plata RE, Singleton DA. *Gaussian 09W Reference.* *J Am Chem Soc.* 2009, 137, 3811–26.
- [32] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb M a., Cheeseman JR, et al. *G16_C01 2016, Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallin.*
- [33] O’Boyle NM, Tenderholt AL, Langner KM. *cclib, A library for package-independent computational chemistry algorithms.* *J Comput Chem.* 2008, 29, 839–45.
- [34] Ahmadi R, Jalali Sarvestani MR. *Adsorption of Tetranitrocarbazole on the Surface of Six Carbon-Based Nanostructures, A Density Functional Theory Investigation.* *Russ J Phys Chem B.* 2020, 14, 198–208.