



مطالعه نظری برهم‌کنش کلرامبوسیل و ملفالان با سطح نانولوله کربنی به عنوان نانوحامل در محیط آبی

وحید مرادی^۱، سپیده کتابی^{۲*}، مرجانه صمدی زاده^۱، الهه کنوز^۱ و نسربین مسن آبادی^۳

۱- دانشکده علوم، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشکده شیمی دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- گروه شیمی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

چکیده: کاربرد زیستی نانولوله های کربنی در دارورسانی هدف اصلی ما در این پژوهش است. به این منظور به بررسی امکان برهمکنش کلرامبوسیل و ملفالان با سطح خارجی نانولوله ی کربنی به عنوان حامل در دو فاز گازی و محلول پرداخته‌ایم. در نخستین مرحله، هر یک از ساختارها با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی مدل‌سازی شدند و در مرحله بعدی، انرژی آزاد حلال پوشی و انرژی آزاد برهم‌کنش در فاز محلول با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو و روش اختلال مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج محاسبات نظریه تابعیت چگالی در فاز گازی نشان داد که هر دو دارو قابلیت برهم‌کنش با نانولوله کربنی را دارند. محاسبات شبیه‌سازی مونت کارلو نشان داد که برهم‌کنش داروها با نانولوله کربنی، حلالیت آنها را در محلول آبی افزایش می‌دهد که باعث افزایش کاربردهای دارویی می‌شود. انرژیهای آزاد برهم‌کنش در فاز محلول نشان داد کمپلکس ملفالان با نانولوله کربنی پایدارتر از کلرامبوسیل است که کاملاً با نتایج فاز گازی سازگار است.

واژگان کلیدی: شبیه‌سازی مونت کارلو، نانولوله کربنی، انرژی آزاد حلال پوشی، کلرامبوسیل، ملفالان.

*s.ketabi@iautmu.ac.ir

بیشتر راه های درمانی برای مقابله با این بیماری مهلک هستند. فناوری نانودر این ارتباط بسیار گسترش یافته است و محدوده وسیعی از داروها، واکسن‌ها و مولکول‌های زیستی به وسیله نانوذرات می‌توانند هدایت شوند [۱، ۲]. در طول سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در بهبود شیمی درمانی با به کارگیری نانوحامل‌های گوناگون برای انتقال هدفمند و کنترل شده داروهای ضدسرطان به سلول‌های سرطانی صورت گرفته است. پیش‌بینی می‌شود که نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل‌های دارو، می‌توانند سلول‌های نوع خاصی از سرطان را مورد هدف قرار دهند و با استفاده از دوز کمتری از دارو، سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. همین دقت در هدف‌گیری سلول‌های بیمار، باعث می‌شود صدمه کمتری به سلول‌های سالم وارد شود و در نتیجه عوارض دارو را کاهش می‌دهد [۳، ۴].

۱- مقدمه

علم نانو در زمینه‌های مختلف پزشکی و درمانی از جمله درمان سرطان رشد و توسعه بسیاری یافته است. از سوی دیگر، بیماری سرطان و انواع مختلف آن بسیار شایع شده است و افراد زیادی از آن رنج می‌برند. در حال حاضر، روش‌های درمانی موجود از جمله شیمی درمانی، رادیوتراپی و غیره نیز همراه با بعد درمانی، عوارضی ایجاد می‌کنند که برای بیمار ناخوشایند است. داروهای ضد سرطان نه تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌هایی که به طور طبیعی رشد سریع دارند مانند فولیکول‌های مو، تخمدان، بیضه و بیخ‌های خون‌ساز را مورد هدف قرار می‌دهند. از این رو، پژوهشگران به دنبال توسعه و بهبود هر چه

امروزه کاربرد نانولوله‌ها به عنوان حسگرهای زیستی و ابزارهای پزشکی به جهت سازگاری شیمیایی و ابعادی آنها با زیست مولکول‌هایی مثل DNA و پروتئین‌ها زیاد شده است [۵، ۶]. نانولوله‌های تک دیواره، از نظر سمیت و برانگیختن سیستم امنیتی، مشکلی برای بدن ایجاد نمی‌کنند و امکان دارورسانی هدفمند را افزایش می‌دهند [۷، ۸]. از دیگر مزایای استفاده از نانولوله‌های کربنی برای اهداف درمانی و دارورسانی، مقیاس نانو آنهاست که حفظ و نفوذ نانولوله‌ها را در بافت‌های بیمار (به عنوان مثال تومورها) افزایش می‌دهد. همچنین، نسبت زیاد طول به قطر آنها امکان اتصال چند گروه عاملی متفاوت را برای دارورسانی هدفمند ترکیبات دارویی مختلف، ممکن می‌سازد.

در سال ۲۰۰۵، دانشمندان توانستند با عامل دار کردن نانولوله‌ها با دارو از آنها به عنوان حامل مولکول‌های درمانی استفاده کنند [۹]. یانگ و همکارانش در سال ۲۰۰۷، استفاده از نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل پپتید یا مواد ژنتیکی به سلول‌ها را مورد مطالعه قرار دادند [۱۰]. در مطالعه‌ی دیگری از نانولوله کربنی تک دیواره به منظور انتقال کربوپلاتین (داروی درمان سرطان تخمدان و انواع دیگری از بدخیمی‌ها، همچون تومورهای ریه، بیضه، سر و گردن و مغز) استفاده شد [۱۱]. همچنین با به کارگیری محاسبات مکانیک کوانتومی در تحقیقات دیگری به منظور حمل داروهای دوکسورابیسین [۱۲] و متوترکسات [۱۳] از نانولوله کربنی تک دیواره استفاده شد. به منظور بررسی انتقال داروی ضد سرطان سیس پلاتین توسط نانولوله‌ها در محیط‌های فیزیولوژیکی از روش شبیه سازی کامپیوتری استفاده شده است [۱۴]. نتایج نشان داده که نانولوله‌های کربنی و بور نیتریدی می‌توانند حامل‌های خوبی برای این دارو در محلول‌های آبی باشند. همچنین، بررسی نظری برهمکنش داروی کارنوزین با نانولوله کربنی در محلول آبی به روش شبیه سازی مونت کارلو تایید کننده امکان انتقال دارو توسط این نانوساختار است [۱۵]. محاسبات کوانتومی بر روی نانولوله‌های کربنی تک دیواره به عنوان حامل‌های داروی ضد سرطان فلوروراسیل (درمان سرطان‌های گوارشی) نیز تایید کننده برهمکنش دارو و نانولوله‌ها بود [۱۶].

تحقیقات ذکر شده، بخشی از مطالعات در زمینه نانومواد بودند که نشان دهنده پتانسیل بالای نانولوله‌های کربنی در کاربردهای

پزشکی و درمانی در آینده و اهمیت و کاربردی بودن این نانوساختارها در سیستم‌های دارو رسانی می‌باشند که باید بیشتر به آن پرداخت. البته اکثر این مطالعات در فازگازی انجام شده‌اند و مطالعات کمی در محلول آبی شامل تعداد قابل توجه مولکول‌های آب انجام شده است و با انجام مطالعات شبیه سازی در محلول آبی میتوان امکان استفاده از این نانوحاملها را در محیط‌های فیزیولوژیکی ارزیابی کرد. اخیرا کپسوله شدن سه داروی کلرامبوسیل، سیکلوفسفامید و مفلان در نانولوله کربنی و در محیط آبی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۷]. نتایج نشان داده که از بین سه دارو، تنها کلرامبوسیل امکان کپسوله شدن در نانولوله و حمل از این طریق در محیط آبی را دارد. با توجه به آنکه نتایج مطالعه قبلی نشان داده است که کپسوله شدن برخی داروهای ضد سرطان [۱۷] در نانولوله کربنی انجام پذیر نمی‌باشد، بررسی امکان و مقایسه جذب این داروها بر روی سطح خارجی نانولوله انگیزه این پژوهش بود. در پژوهش حاضر، امکان اتصال داروهای ضد سرطان کلرامبوسیل و مفلان به سطح خارجی نانولوله کربنی را در محلول آبی بررسی کرده و امکان استفاده از آن در دارورسانی به روش شبیه سازی کامپیوتری را مورد مطالعه قرار دادیم. به منظور آنکه نتایج تحقیق حاضر با تحقیق قبلی که کپسوله شدن داروها در داخل نانولوله بود [۱۷] قابل مقایسه باشد سطح خارجی نانولوله کربنی را بدون عامل در نظر گرفتیم. البته مطالعات مشابه نشان داده است که عاملدار کردن سطح نانولوله با گروه‌هایی مثل OH و COOH [۱۸] و یا دوپه کردن با فلزاتی مثل لیتیم [۱۹] انرژی اتصال دارو- نانولوله را بالا می‌برد و احتمال برهم‌کنش را افزایش می‌دهد. البته در استفاده از نانوحامل‌های دارویی بایستی رهایش دارو را نیز در نظر بگیریم و در برخی موارد برهم‌کنش قوی دارو- نانوحامل رهایش دارو را با اشکال مواجه می‌کند.

کلرامبوسیل (Chlorambucil) دارویی ضد سرطان است که با رشد و انتشار سلول‌های سرطانی در بدن مقابله می‌کند که برای درمان چند نوع سرطان، از جمله برخی انواع لوسمی و لنفوم، اریترودرمی و بیماری هوجکین بکار می‌رود. مفلان (Melphalan) نیز دارویی است که در درمان سرطان تخمدان، پستان و بیضه مصرف می‌شود. همچنین، تا حدی دارای فعالیت کاهنده ایمنی نیز است.

ساختار بهینه شده نانولوله، داروها و کمپلکس های آنها با نانولوله کربنی به عنوان ساختار اولیه برای شبیه سازی مونت کارلو استفاده شده است و همچنین بارهای استخراج شده از روش مکانیک کوانتومی در مرحله شبیه سازی بعدی استفاده شده است.

سپس، ساختارهای بهینه شده در داخل مکعبی از حلال آب با ابعاد $(40 \times 40 \times 56 \text{ \AA}^3)$ ، حاوی در حدود ۳۰۰۰ مولکول آب با چگالی $0.993/\text{گرم}$ در سانتی متر مکعب و دمای 298 K قرار داده شد. مرکز جرم نانولوله در مرکز جعبه قرار داده شد به نحوی که محور نانولوله در امتداد بعد بزرگتر جعبه باشد و به اندازه حجم ماده حل شده مولکولهای آب از داخل جعبه خارج شدند. با به کارگیری روش نمونه برداری متروپولیس در مجموعه کانونی NVT برای محاسبات شبیه سازی مونت کارلو [۲۲] پس از تولید چند صد هزار پیکر بندی در نهایت سیستم به تعادل می رسد. در تمامی مراحل شرایط مرزی و پتانسیل قطع کروی به اندازه نصف بُعد جعبه به کار رفته است. مقدار جابجایی تصادفی در محدوده ± 0.13 آنگستروم و چرخش در محدوده $\pm 10^\circ$ درجه در نظر گرفته شد. در بخش شبیه سازی انرژی آزاد حلال پوشی و انرژی آزاد برهم کنش در آب تعیین شدند.

انرژی پتانسیل کل یک سیستم شیمیایی مجموع انرژی پتانسیل درون مولکولی و انرژی پتانسیل بین مولکولی می باشد. تابع پتانسیل بین مولکولی برای سیستمها را مجموعی از سهم لنارد جونز و کولنی بین هستهها در نظر می گیریم:

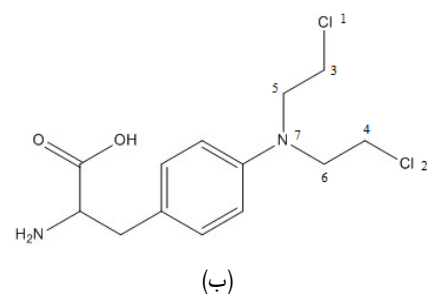
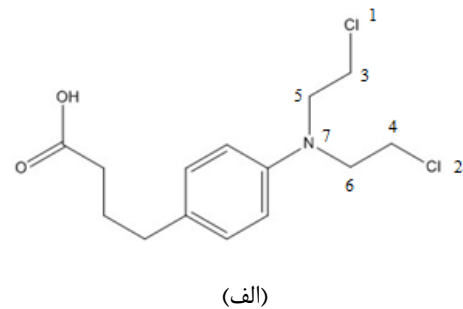
$$E^{AB} = \sum_i^{onA} \sum_j^{onB} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j e^2}{r_{ij}} \quad (1)$$

پارامترهای لنارد جونز مناسب $(\sigma_{ij}$ و $\epsilon_{ij})$ [23, 24] برای اتمهای نانولوله و دارو استفاده شده است. به منظور محاسبه سهم الکترواستاتیک پتانسیل بین مولکولی، بارهای جزیی اتمها (Q) با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی بدست آمده اند. r_{ij} فاصله بین دو اتم از دو مولکول مختلف است. همانطور که ذکر شد، ساختار بهینه شده مولکولها از محاسبات کوانتومی استخراج شده اند. مدل پتانسیل مورد استفاده برای حلال (آب) مدل TIP3 می باشد [۲۵].

این پژوهش، شامل دو مرحله است: در مرحله نخست، پس از بهینه سازی ساختارها، انرژی اتصال دارو و نانولوله و پایداری ساختارها با محاسبه مکانیک کوانتومی وبا استفاده از نرم افزار گوسین تعیین می شود. در مرحله دوم این ساختارهای بهینه شده دارو- نانولوله به عنوان ساختار اولیه در شبیه سازی در محیط فیزیولوژیکی مدل سازی می شود و در داخل مکعبی از محلول آبی قرار می گیرد. سپس، با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو و با محاسبه انرژی آزاد برهم کنش دارو و نانولوله در محیط فیزیولوژیکی و بررسی رفتار نانولوله- دارو در این محیط، امکان استفاده از نانولوله به عنوان حامل دارو بررسی می شود.

۲- بخش محاسباتی

هدف این پژوهش، مطالعه توانایی نانولوله کربنی برای حمل داروهای کلرامبوسیل و ملفالان، و همچنین، بررسی حالیت ترکیبات آنها در محیط های آبی بود. این مطالعه شامل دو بخش بود؛ در بخش اول (مکانیک کوانتومی) ابتدا ساختار کلرامبوسیل و ملفالان (شکل ۱)، نانولوله کربنی و کمپلکس آن با داروها با روش DFT/B3LYP در سطح نظری $6-31G^*$ [۲۰] و نرم افزار گوسین 2009 [۲۱] بهینه شد.



شکل ۱- ساختار مولکولی الف- کلرامبوسیل ب- ملفالان

دیگر دارو موازی با حلقه از جهت‌های مختلف در نظر گرفته شد که در این حالتها حلقه فنیلی دارو موازی حلقه های نانولوله کربنی قرار گرفت و در صورت ایجاد کمپلکس برهمکنش $\pi-\pi$ عامل پایداری ساختار حاصل می‌شد. بنابراین، دارو از جهت‌های مختلف به نانولوله نزدیک شد و انرژی اتصال در همه موارد با استفاده از رابطه ۵ محاسبه شد. ولی محاسبات مکانیک کوانتومی نشان داد تنها ساختاری که دارو از جهت کلرها با نانولوله برهم‌کنش داشت دارای انرژی اتصال منفی شد که نشان دهنده این بود که اتصال پایدار از سطح خارجی نانولوله از این جهت امکان پذیر است. نتایج این برهم‌کنش در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- نتایج محاسبات مکانیک کوانتومی

structure	E (kcal mol ⁻¹)	E _b (kcal mol ⁻¹)	Dipole Moment (Debye)
CNT(9,9)	-14424.69	-	0
chlorambucil	-1670.30	-	1.44
melphalan	-1686.32	-	4.79
CNT-chlorambucil	-10100031.60	-259.17	4.51
CNT-melphalan	-10110205.54	-385.65	2.79

در این جدول E، E_b و Dipole Moment به ترتیب انرژی ساختار، انرژی اتصال و ممان دو قطبی ساختارهای محاسبه شده است. نتایج مکانیک کوانتومی نشان می‌دهد که هر دو دارو می‌توانند در فاز گاز در سطح خارجی نانولوله کربنی جذب شوند. همچنین، بارهای جزئی اتمهای دارو در محل اتصال با نانولوله، پیش و پس از برهم‌کنش در جدول ۲ آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، بارهای اتمی پس از برهم‌کنش با نانولوله به علت انتقال بار کاهش یافته‌اند.

جدول ۲- بار اتمهای دارو قبل و بعد از برهم‌کنش با نانولوله

structure	Chlorambucil	melphalan	CNT-chlorambucil	CNT-melphalan
Cl(1)	-0.070	-0.046	-0.057	-0.012
Cl(2)	-0.070	-0.071	-0.057	-0.070
C(3)	-0.400	-0.445	-0.384	-0.432
C(4)	0.400	-0.403	-0.402	-0.402
C(5)	-0.094	-0.054	-0.067	-0.058
C(6)	-0.094	-0.097	-0.055	-0.097
N(7)	-0.639	-0.628	-0.609	-0.626

برای تخمین تغییرات انرژی آزاد، از تئوری اختلال انرژی آزاد (Free Energy Perturbation) [۲۶] استفاده شد:

$$\Delta G = G_B - G_A = -RT \ln \langle \exp - (E_B - E_A) / RT \rangle \quad (۲)$$

که در آن (E_B - E_A) تفاوت انرژی درونی بین دو حالت ۱ و ۲ سیستم است و < > نشان دهنده میانگین مجموعه‌ای است.

انرژی آزاد حلال پوشی $\Delta G_{\text{solv}}(A)$ انرژی آزاد انتقال یک گونه (A) از فاز گازی به محلول است. برای محاسبه انرژی آزاد حلال پوشی با استفاده از روش اختلال انرژی آزاد، تغییر انرژی آزاد وقتی یک گونه در دو فاز ناپدید شود (گاز و محلول)، محاسبه می‌شود:

$$\Delta G_{\text{solv}}(A) = \Delta G_{\text{gas}}(A \rightarrow 0) - \Delta G_{\text{sol}}(A \rightarrow 0) \quad (۳)$$

انرژی آزاد برهمکنش داروها با نانولوله کربنی نیز با استفاده از انرژی‌های آزاد حلال پوشی، با به کار بردن چرخه ترمودینامیکی مناسب و رابطه (۴) محاسبه شد.

$$\Delta G_{\text{ass}}(D - \text{CNT}) = \Delta G_{\text{sol}}(D \rightarrow 0) + \Delta G_{\text{sol}}(\text{CNT} \rightarrow 0)$$

$$- \Delta G_{\text{sol}}(D - \text{CNT} \rightarrow 0) \quad (۴)$$

که در این رابطه $\Delta G_{\text{ass}}(D - \text{CNT})$ بیانگر انرژی آزاد برهم‌کنش دارو- نانولوله کربنی است.

۳- نتایج و بحث

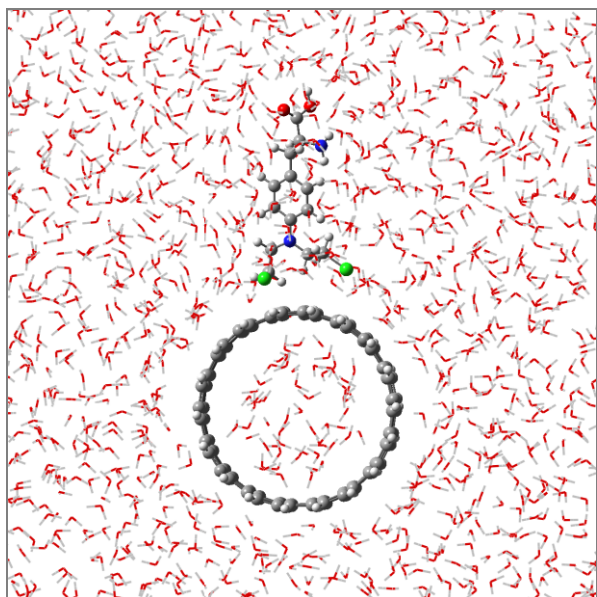
انرژی اتصال (E_b) با توجه به رابطه زیر محاسبه شده است:

$$E_b (\text{BSSE corrected}) =$$

$$E_{(\text{CNT}-D)} - [E_{(D)} + E_{(\text{CNT})}] + \text{BSSE} \quad (۵)$$

که در آن E_(CNT-D) انرژی ساختارهای بهینه شده کمپلکس دارو - نانولوله کربنی، E_(D) انرژی دارو، E_(CNT) انرژی ساختار نانولوله کربنی و BSSE خطای برهم نهی مجموعه های پایه را مشخص می‌کنند.

در مطالعه برهمکنش داروها با سطح خارجی نانولوله کربنی، پنج جهت گیری متفاوت بررسی شد. در دو جهت گیری داروها بصورت عمود بر نانولوله، یکی از جهت کلرها، و در دیگری از جهت گروه کربوکسیل در نظر گرفته شدند در سه جهت گیری



شکل ۲- نمونه تصویر شبیه سازی کمپلکس نانولوله- ملفالان در محلول آبی

برای بررسی احتمال برهم کنش دو دارو و نانولوله کربنی در محلول آبی و کاربرد آن به عنوان سیستم حمل دارو، از روش شبیه سازی مونت کارلو استفاده شد. ساختار بهینه شده داروها و کمپلکس های آنها با نانولوله کربنی به روش مکانیک کوانتومی به عنوان ساختار اولیه برای شبیه سازی مونت کارلو به کار رفت. همچنین، بارهای استخراج شده از روش مکانیک کوانتومی در مرحله شبیه سازی بعدی استفاده شده است.

به عنوان نمونه تصویر شبیه سازی کمپلکس نانولوله- ملفالان در محلول در شکل ۲ نشان داده شده است. انرژی کل ساختارها در محلول (E_{total}) برابر با مجموع سهم برهمکنشهای حل شونده و حلال، برهمکنشهای مولکولهای حلال با یکدیگر و برهمکنش درون مولکولی مشخص می شود. انرژی های محاسبه شده شبیه سازی مونت کارلو در جدول ۳ ارائه شده است. این جدول شامل تعداد مولکول های آب (N_{H_2O}) در جعبه، سهم انرژی برهم کنش حل شونده-حلال، $E(H_2O-solute)$ ، سهم الکترواستاتیک و سهم واندروالسی در انرژی برهم کنش حل شونده-حلال است.

جدول ۳- نتایج شبیه سازی مونت کارلو (انرژی ها بر حسب $kcal\ mol^{-1}$ است)

Structure	N_{H_2O}	$E(H_2O-solute)$	$E(total)$	Van der Waals contribution in $E(H_2O-solute)$	Electrostatic contribution in $E(H_2O-solute)$
CNT	2806	-2.056	-11.052	-1.958	-0.099
CNT-chlorambucil	2766	-5.033	-13.088	-1.771	-3.263
CNT-melfalalan	2779	-27.12	-34.382	-1.119	-26.001

نتایج شبیه سازی مشخص کرد که انرژی کل کمپلکس نانولوله کربنی - دارو منفی تر از نانولوله کربنی است. همچنین، انرژی کمپلکس نانولوله کربنی-ملفالان در محیط آبی نسبت به نانولوله کربنی-کلرامبوسیل منفی تر است. برهم کنش داروها و نانولوله کربنی با افزایش سهم الکترواستاتیک در انرژی برهم کنش حل شونده-آب باعث افزایش انرژی برهمکنش کل می شود. در حقیقت، برهم کنش دارو با نانولوله کربنی، باعث افزایش بارهای جزئی در سطح نانولوله کربنی می شود و بنابراین، سهم الکترواستاتیک را در انرژی برهم کنش آب- نانولوله کربنی افزایش می دهد.

با توجه به نتایجی که در در جدول ۳ آورده شده است، سهم برهمکنشهای واندروالسی در انرژی برهم کنش حل شونده-آب چه در محلول نانولوله کربنی و چه در محلول کمپلکس دارو- نانولوله کربنی تقریباً یکسان است. این نتایج نشان داد که برهمکنش های واندروالسی در برهمکنش های بین مولکولی نانولوله و آب پس از برهمکنش با دارو در آب تأثیر نمی گذارد. این نتیجه با تحقیقات پیشین سازگار است. مطالعه شبیه سازی کپسوله سازی سیس پلاتین در نانولوله های کربنی نیز نشان داده بود که پس از برهمکنش دارو و نانولوله کربنی، سهم الکترواستاتیک افزایش یافته بود، در حالی که برهمکنش های واندروالسی تغییری نکرده بود [۱۴].

انرژی آزاد حلال پوشی نانولوله کربنی، داروها و کمپلکس های آنها با استفاده از روش اختلال ترمودینامیکی محاسبه شد. انرژیهای آزاد حلال پوشی محاسبه شده در جدول ۴ ارائه شده است. همانطور که مشخص است، انرژی آزاد حلال پوشی ملفلان از کلرامبوسیل بیشتر است.

جدول ۴- انرژی آزاد حلال پوشی (ΔG_{sol}) و انرژی آزاد برهمکنش (ΔG_{ass})

species	ΔG_{sol} (kcal/mol)	ΔG_{ass} (kcal/mol)
CNT	-18.93	-
chlorambucil	-12.89	-
melphalan	-208.24	-
CNT-chlorambucil	-38.80	-6.99
CNT-melphalan	-251.37	-24.20

در مطالعه شبیه‌سازی ساختارها مشخص شد که سهم برهم‌کنش الکترواستاتیک در انرژی برهم‌کنش حل شونده-آب بزرگتر از سهم برهم‌کنش واندروالس است. بنابراین پیش بینی می‌شود انرژی آزاد حلال پوشی این سیستم‌ها قابل توجه باشد. انرژی آزاد حلال پوشی کمپلکسهای ملفلان و کلرامبوسیل با نانولوله کربنی به ترتیب -251.37 ، و -38.80 کیلوکالری بر مول است. کمپلکس ملفلان دارای انرژی آزاد حلال پوشی بیشتری است و دلیل آن بیشتر بودن برهم‌کنشهای الکترواستاتیک در محلول این کمپلکس است. البته ایجاد پیوندهای هیدروژنی بین دارو و حلال نیز نقش زیادی در انرژی آزاد حلال پوشی این داروها و کمپلکسهای آنها با نانولوله کربنی دارد. با توجه به اینکه در مورد کلرامبوسیل بین گروه $COOH$ و مولکولهای آب در محلول امکان ایجاد پیوند هیدروژنی وجود دارد ولی در مورد ملفلان هم گروه $COOH$ و هم گروه NH_2 امکان ایجاد پیوند هیدروژنی با مولکولهای آب را دارند، بنابراین، بیشتر بودن انرژی آزاد حلال پوشی ملفلان و کمپلکس ملفلان نسبت به کلرامبوسیل و کمپلکس آن کامل قابل توجیه است. این نتایج با توجه به نتایج انرژیهای آزاد حلال پوشی کلرامبوسیل و ملفلان کپسوله شده در داخل نانولوله که در تحقیقات قبلی بدست آمده است [۱۷] نیز تایید می‌شود. انرژی آزاد حلال پوشی کلرامبوسیل و ملفلان کپسوله شده در داخل نانولوله کربنی -154.60 و -155.883 کیلوکالری بر مول بدست آمده بود (تقریباً یکسان). در

حالی که در پژوهش حاضر انرژی آزاد حلال پوشی ملفلان جذب شده در سطح نانولوله کربنی چندین برابر کلرامبوسیل بدست آمده است. در واقع ملفلان جذب شده در سطح نانولوله بطور مستقیم با حلال در تماس است و امکان ایجاد پیوند هیدروژنی با مولکولهای آب را دارد و به همین دلیل انرژی آزاد حلال پوشی آن خیلی بیشتر از داروی کپسوله شده در داخل نانولوله است که امکان تماس مستقیم با حلال و ایجاد پیوند هیدروژنی را ندارد. به همین دلیل، هم در تحقیقات پیشین انرژی آزاد کپسوله شدن ملفلان در محیط آبی مثبت بدست آمده بود چون داروی ملفلان در محیط آبی به علت ایجاد برهم‌کنشهای هیدروژنی با مولکولهای آب بسیار پایدارتر از ملفلان کپسوله شده است و بنابراین، کپسوله شدن آن غیر خودبه خودی است.

انرژی آزاد برهم‌کنش دو داروی ملفلان و کلرامبوسیل با سطح نانولوله کربنی در محلول آبی در جدول ۴ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، انرژی آزاد برهم‌کنش هر دو دارو و نانولوله کربنی منفی است. البته ملفلان برهم‌کنش قویتری با نانولوله کربنی دارد.

در واقع، برهم‌کنش کلرامبوسیل و ملفلان در نانولوله کربنی به صورت خودبخودی در محلول انجام می‌شود. باید یادآوری شود که انرژی الکترواستاتیک سهم اصلی را در برهم‌کنش دارو و آب دارد. با در نظر گرفتن داده‌های جدول ۳، برهم‌کنش الکترواستاتیک باعث پایداری این کمپلکسها در آب می‌شود. در نتیجه، نانولوله کربنی می‌تواند به عنوان یک گزینه قابل توجه برای انتقال این دارو در محلول آبی عمل کند.

۴- نتیجه‌گیری

در طراحی و توسعه حامل‌های سیستم‌های دارورسانی رسیدن به سیستمی با بارگذاری مناسب دارو و آزادسازی مطلوب در سلول هدف، یکی از اهداف مهم می‌باشد. در بخش دارورسانی برای بیماری‌هایی همچون سرطان در مسیر رسیدن دارو به سلول هدف، ناخواسته متوجه عوارض بسیار شدیدی خواهیم شد. استفاده از نانوساختارها به منظور انتقال دارو از عوارض جانبی بر روی سلولهای سالم جلوگیری می‌کند و از طرفی باعث افزایش اثرگذاری دارو و کاهش میزان مصرف دارو خواهد شد. در این پژوهش، از نانولوله کربنی به عنوان حامل داروی ضدسرطان کلرامبوسیل و ملفلان که از رده داروهای آلکیل‌کننده می‌باشند

functional group and cell type, *Nature nanotechnology* 2, 108-113, 2007.

[10] W. Yang, P. Thordarson, J.J. Gooding, S.P. Ringer, F. Braet, Carbon nanotubes for biological and biomedical applications, *Nanotechnology* 18, 412001, 2007.

[11] S. Hampel, D. Kunze, D. Haase, K. Krämer, M. Rauschenbach, M. Ritschel, A. Leonhardt, J. Thomas, S. Oswald, V. Hoffmann, Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: a nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth, (2008).

[12] Z. Liu, A.C. Fan, K. Rakhra, S. Sherlock, A. Goodwin, X. Chen, Q. Yang, D.W. Felsher, H. Dai, Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for in vivo cancer therapy, *Angewandte Chemie International Edition* 48, 7668-7672, 2009.

[13] C. Samori, H. Ali-Boucetta, R. Sainz, C. Guo, F.M. Toma, C. Fabbro, T. Da Ros, M. Prato, K. Kostarelos, A. Bianco, Enhanced anticancer activity of multi-walled carbon nanotube-methotrexate conjugates using cleavable linkers, *Chemical Communications* 46, 1494-1496, 2010.

[14] S. Roosta, S.M. Hashemianzadeh, S. Ketabi, Encapsulation of cisplatin as an anti-cancer drug into boron-nitride and carbon nanotubes: Molecular simulation and free energy calculation, *Materials Science and Engineering: C* 67, 98-103, 2016.

[15] S. Ketabi, L. Rahmani, Carbon nanotube as a carrier in drug delivery system for carnosine dipeptide: A computer simulation study, *Materials Science and Engineering: C* 73, 173-181, 2017.

[16] N. Ershadi, R. Safaiee, M. Golshan, Functionalized (4, 0) or (8, 0) SWCNT as novel carriers of the anticancer drug 5-FU; a first-principle investigation, *Applied Surface Science* 536, 147718, 2021.

[17] V. Moradi, S. Ketabi, M. Samadizadeh, E. Konozi, N. Masnabadi, Potentiality of carbon nanotube to encapsulate some alkylating agent anticancer drugs: a molecular simulation study, *Structural Chemistry* 32, 869-877, 2021.

[18] S. Karimzadeh, B. Safaei, T.-C. Jen, Theoretical investigation of adsorption mechanism of doxorubicin anticancer drug on the pristine and functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: A DFT study, *Journal of Molecular Liquids* 322, 114890, 2021.

[19] Y. Ketabi, S. Ketabi, Simulation study of Li doped carbon nanotube as a carrier system for Aspirin in aqueous media, *Nano Biomed. Eng* 7, 20-27, 2015.

[20] G. Petersson, M.A. Al - Laham, A complete basis set model chemistry. II. Open - shell systems and the total energies of the first - row atoms, *The Journal of chemical physics* 94, 6081-6090, 1991.

استفاده شده است و با استفاده از مطالعه نظری امکان استفاده از این نانوحامل برای این دو دارو ارزیابی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو دارو قابلیت اتصال به سطح نانولوله کربنی را دارند ولی برهم‌کنش ملفلان هم در فاز گازی و هم در محلول آبی قویتر از کلرامبوسیل است. بنابراین نانولوله های کربنی می توانند حامل مناسبی برای داروهای ضدسرطان کلرامبوسیل و ملفلان باشند.

مراجع

[1] T. Xu, N. Zhang, H.L. Nichols, D. Shi, X. Wen, Modification of nanostructured materials for biomedical applications, *Materials Science and Engineering: C* 27, 579-594, 2007.

[2] F. Danhier, E. Ansorena, J.M. Silva, R. Coco, A. Le Breton, V. Préat, PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications, *Journal of controlled release* 161, 505-522, 2012.

[3] Z. Liu, M. Winters, M. Holodniy, H. Dai, siRNA delivery into human T cells and primary cells with carbon - nanotube transporters, *Angewandte Chemie International Edition* 46, 2023-2027, 2007.

[4] M.R. McDevitt, D. Chattopadhyay, B.J. Kappel, J.S. Jaggi, S.R. Schiffman, C. Antczak, J.T. Njardarson, R. Brentjens, D.A. Scheinberg, Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes, *Journal of Nuclear Medicine* 48, 1180-1189, 2007.

[5] M. Mohajeri, B. Behnam, A. Sahebkar, Biomedical applications of carbon nanomaterials: Drug and gene delivery potentials, *Journal of cellular physiology* 234, 298-319, 2019.

[6] S. Ketabi, S.M. Hashemianzadeh, M. Moghimi Waskasi, Study of DNA base-Li doped SiC nanotubes in aqueous solutions: a computer simulation study, *Journal of molecular modeling* 19, 1605-1615, 2013.

[7] R.P. Feazell, N. Nakayama-Ratchford, H. Dai, S.J. Lippard, Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum (IV) anticancer drug design, *Journal of the American Chemical Society* 129, 8438-8439, 2007.

[8] S.K.S. Kushwaha, S. Ghoshal, A.K. Rai, S. Singh, Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 49, 629-643, 2013.

[9] K. Kostarelos, L. Lacerda, G. Pastorin, W. Wu, S. Wieckowski, J. Luangsivilay, S. Godefroy, D. Pantarotto, J.-P. Briand, S. Muller, Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of

- [21] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson, Gaussian 09; Gaussian, Inc, Wallingford, CT 32 ,5648-5652, 2009.
- [22] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, E. Teller, Equation of state calculations by fast computing machines, The journal of chemical physics 21, 1087-1092, 1953.
- [23] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K. Colwell, W.A. Goddard III, W.M. Skiff, UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations, Journal of the American chemical society 114,10024-10035, 1992.
- [24] J.-P. Hansen, I.R. McDonald, Theory of simple liquids: with applications to soft matter, Academic press,2013.
- [25] W.L. Jorgensen, Transferable intermolecular potential functions for water, alcohols, and ethers. Application to liquid water, J. Am. Chem. Soc.:(United States) 103,1981.
- [26] R.W. Zwanzig, High - temperature equation of state by a perturbation method. I. Nonpolar gases, The Journal of Chemical Physics 22, 1420-1426, 1954.



Theoretical Study of the interaction of Chlorambucil and Melphalan with carbon nanotube surface as a drug nanocarrier in aqueous solution

V.Moradi¹, S.Ketabi^{*2}, M.Samadizadeh¹, E.Kanooz¹, N. Mosenabadi³

1.Department of Chemistry, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

2.Department of pharmaceutical chemistry, Faculty of pharmaceutical chemistry, Tehran medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3.Department of chemistry, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

Abstract: Biological application of carbon nanotubes in drug delivery is our main concern in this investigation. For this purpose, possibility of the interaction of chlorambucil and melphalan with carbon nanotube surface as a carrier was studied in both gas phase and in aqueous media. At first step each species was modeled using quantum mechanical calculations, in the next step, solvation free energies and association free energies of considered structures in water were studied by Monte Carlo simulation and perturbation method. The results of density functional calculations in gas phase showed that both two drugs can interact with carbon nanotube. Monte Carlo simulation results revealed that interaction with carbon nanotube enhanced the solubility of drugs in water which improve the pharmaceutical applications. Calculated association free energies indicated that melphalan produced more stable complex with carbon nanotube than chlorambucil in aqueous solution. This tendency could be observed in gas and liquid phase similarly.

Keywords: Monte Carlo simulation, carbon nanotube, solvation free energy, Chlorambucil, Melphalan