



مطالعه نظری برهمکنش داروی ضد سرطان پروکاربازین با سطح سلولز اصلاح شده جهت طراحی سامانه های دارویی آهسته رهش به روش محاسبات مکانیک کوانتومی DFT

سارا حیدریان^{۱*}، فاطمه آذرخشی^۲، مهرانوش خالقیان^۳

۱- کرمانشاه، موسسه آموزش عالی زاگرس، کرمانشاه، ایران

۲- گروه شیمی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

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

*sara5662@icloud.com

ارسال: اسفند ماه ۹۸ پذیرش: فروردین ماه ۹۹

چکیده

در این تحقیق به طریق نظری اثرات استریوالکترونی ناشی از نامستقر شدن الکترونی و برهمکنش های دوقطبی-دوقطبی بر روی خواص ساختاری، الکترونی و میزان واکنش پذیری داروی ضد سرطان پرو کاربازین با سطح سلولز اصلاح شده توسط پلی اتیلن گلیکول (PEG) با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابعی دانسیته الکترونی DFT، در سطوح نظری محاسباتی B3LYP و سری پایه *6-31G مورد مطالعه قرار گرفت. محاسبات فرکانس به منظور تعیین توابع ترمودینامیکی و فرکانس های ارتعاشی و طیف های زیرقرمز IR در فاز گازی و فاز حلال برای داروی پرو کاربازین و بستر سلولز اصلاح شده به تنهایی و در حضور یکدیگر انجام شد. در ادامه به منظور تعیین رفتار شیمیایی داروی ضد سرطان پرو کاربازین در واکنش با سطح سلولز اصلاح شده توسط پلی اتیلن گلیکول (PEG)، انرژی های الکترونی، ممان های دوقطبی، گپ انرژی (LUMO-HOMO)، انرژی اوربیتال های مولکولی و انرژی جذب (E_{Ad}) در طی فرآیند جذب مورد محاسبه و بررسی قرار گرفت.

کلمات کلیدی: سلولز اصلاح شده، سامانه های دارویی آهسته رهش، پروکاربازین، محاسبات مکانیک کوانتومی، تئوری تابعی دانسیته الکترونی، توابع ترمودینامیکی

۱- مقدمه

در حال حاضر، هدف از شیمی درمانی و پرتودرمانی از بین بردن سلول های سرطانی است که به دلیل رشد و تقسیم بسیار سریعتری که نسبت به سلول های سالم بدن دارند، حساسیت بیشتری به داروهای شیمی درمانی و پرتوها نشان می دهند. تحقیقات موجود در زمینه شیمی درمانی به دنبال تهیه حامل های دارویی، یافتن هدف های درمانی جدید از قبیل رگهای خونی تغذیه کننده بافت توموری و توسعه اشکال دارویی هدفمند و اختصاصی هستند. در سالهای اخیر، نانوسیستم های دارورسانی مورد توجه قرار گرفته اند. هدف از توسعه این سیستم ها که عموماً متشکل از دارو، حامل، لیگاندهای هدف یابی و اصلاح سطح کننده می باشند، رهایش کنترل شده دارو، حفظ غلظت

دارو در محدوده درمانی برای مدت زمان مناسب و انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف است. از جمله این سیستم های نانوپزشکی می توان به لیپوزوم ها، میسل ها، نانوذرات، کونژوگه های آنتی بادی و کونژوگه های پلیمری اشاره کرد که هم اکنون در فاز کلینیکی هستند و یا وارد بازار شده اند. به عبارت دیگر در طراحی و توسعه حامل های دارورسانی، رسیدن به سیستمی با بارگذاری مناسب دارو مورد نظر است. اغلب داروهای ضد سرطان اثرات کشندهای بر روی سلول ها دارند. این اثرات در اکثر موارد به سلول های سرطانی محدود نمی شود و سلول های سالم را نیز شامل می شود. تمام داروهای ضد سرطان عوارض جانبی نسبتاً قابل توجهی دارند و قبل از تجویز آنها، باید منافع تجویز آنها در مقابل عوارض جانبی و خطرات آنها در بیمار به خوبی ارزیابی گردد [۱-۳].

در این تحقیق با توجه به عوارض ناشی از مصرف سیستمیک داروی پروکاربازین، هدفمند کردن دارورسانی با استفاده از نانوذرات و نانوحامل های دارویی زیست سازگار ضروری به نظر می رسد. لذا به صورت نظری تاثیر برهمکنش غیر پیوندی نانوحامل سلولزی با دارو، روی رفتار الکترونی، خواص ساختاری، خواص ترموشیمیایی و پایداری دارو در حضور بستری از نانو حامل سلولزی و در غیاب نانو حامل مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

۲- جزئیات محاسبات

محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع دانسیته الکترونی در سطوح نظری *DFT-B3LYP/6-31G به منظور کمینه کردن انرژی ساختارها با استفاده از برنامه GAUSSIAN 09 انجام شد [۴]. ساختار الکترونی بسیار پایدار داروی پروکاربازین و نانو حامل سلولزی اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول، از طریق اسکن کردن پارامترهای ساختاری بین دارو و پلیمر تعیین گردید. فرکانس های ارتعاشی و مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی در فاز گازی و فاز حلال مورد محاسبه و بررسی قرار گرفت. انرژی جذب بین دارو روی پلیمر، مطابق رابطه زیر محاسبه می شود [۵-۷]:

$$\Delta E_{\text{adsorption}} = E[\text{Drug} - (\text{Cellulose-PEG})] - [E(\text{Cellulose-PEG}) + E(\text{Drug})] \quad (1)$$

در این رابطه $E[\text{Drug} - (\text{Cellulose-PEG})]$ ، نشان دهنده انرژی الکترونی ساختار حاصل از بارگذاری داروی پروکاربازین بر روی سطح سلولز پگیله شده می باشد و انرژی های $E(\text{drug})$ و $E(\text{Cellulose-PEG})$ به ترتیب انرژی های الکترونی ساختار داروی پروکاربازین به تنهایی و در حضور سلولز پگیله شده می باشد.

۳- بحث و نتایج

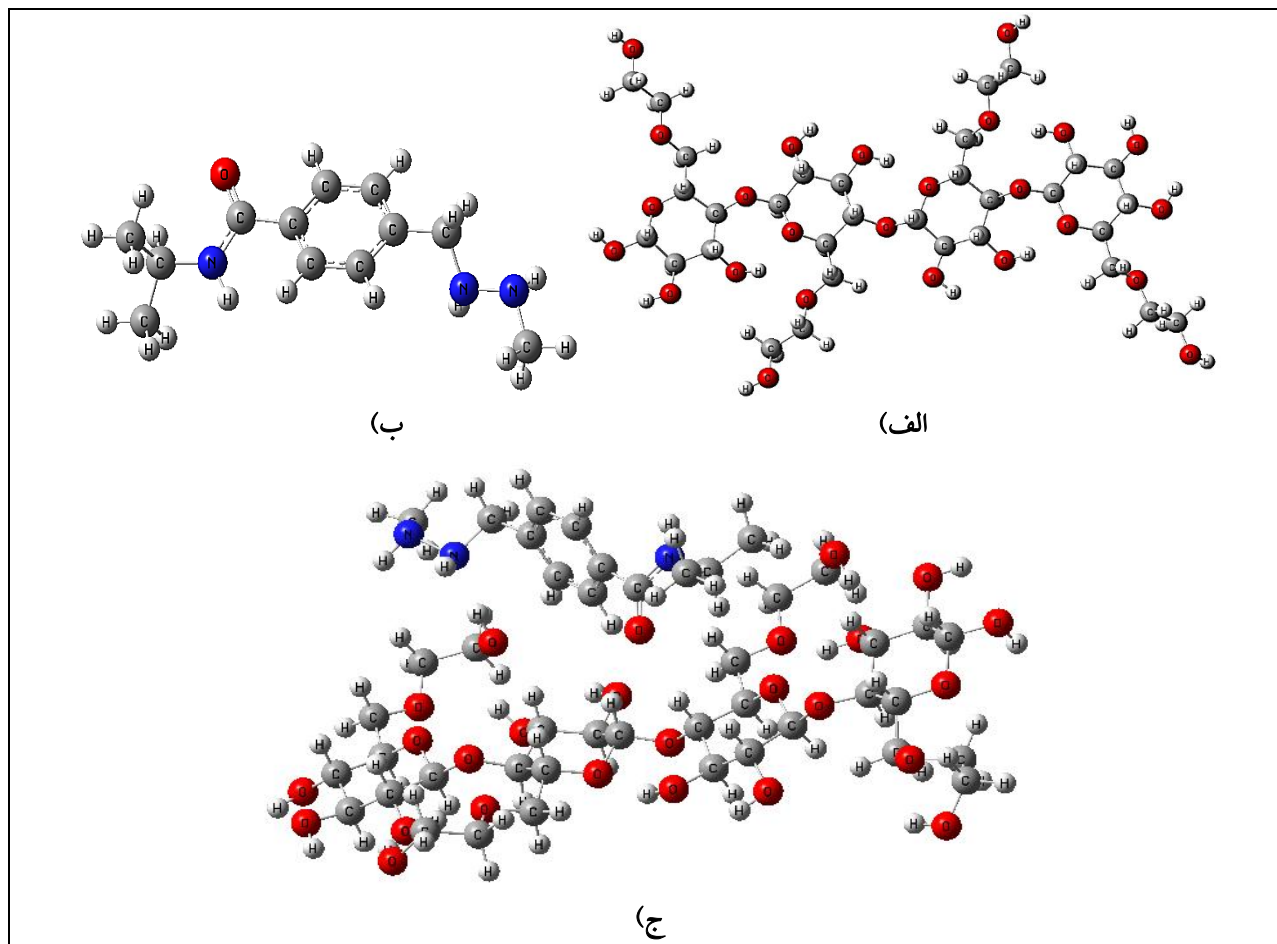
انرژی ها الکترونی ساختارهای پروکاربازین و سلولز پگیله شده (اصلاح شده با PEG) و ساختار مخلوط واکنش پروکاربازین با سلولز پگیله شده با روش *B3LYP/6-31G بهینه شد (شکل ۱). انرژی جذب مولکول دارو به روی سطح پلیمر با جهت گیری ها و فواصل مختلف نسبت به هم محاسبه شده است. پایدارترین ساختار حاصل از برهمکنش دارو به روی سطح پلیمر در فاز گازی و محلول، منفی ترین انرژی جذب را به ترتیب ۳۴/۹۲۸- و ۲۶/۸۱۹- کیلوکالری بر مول نشان می دهد (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱- انرژی جذب محاسبه شده برحسب کیلوکالری بر مول، برای واکنش جذب داروی پروکاربازین بر روی سلولز پگیله شده در فاز گازی

SCF done energy (kcal/mol) in gas phase			$\Delta E_{\text{adsorption}}$ (kcal/mol)
$E_{\text{el}}[\text{Drug} - (\text{Cellulose-PEG})]$	$E_{\text{el}}\text{Drug}$	$E_{\text{el}}(\text{Cellulose-PEG})$	
-2411463.462	-444389.038	-1967039.495	-34.928

جدول ۲- انرژی جذب محاسبه شده برحسب کیلوکالری بر مول، برای واکنش جذب داروی پروکاربازین بر روی سلولز پگیله شده در فاز حلال

SCF done energy (kcal/mol) in solvent phase			$\Delta E_{\text{adsorption}}$ (kcal/mol)
$E_{\text{el}}[\text{Drug} - (\text{Cellulose-PEG})]$	$E_{\text{el}}\text{Drug}$	$E_{\text{el}}(\text{Cellulose-PEG})$	
-2411496.503	-444397.656	-1967072.026	-26.819



شکل ۱- ساختارهای بهینه الف) سلولز پگیله شده، ب) پروکاربازین و ج) پروکاربازین- سلولز پگیله شده

۴- محاسبات توابع ترمودینامیکی در فاز گازی و حلال

محاسبات فرکانس های ارتعاشی و توابع ترمودینامیکی برای مولکولهای پروکاربازین و سلولز پگیله شده و همچنین مخلوط پروکاربازین - سلولز پگیله شده در فاز گازی و حلال آب در دمای ۲۹۸ درجه کلوین و فشار یک اتمسفر با روش B3LYP و سری پایه 6-31G* انجام شده است. مجموع انرژی الکترونی و انرژی ارتعاشی نقطه صفر (E₀) (E_{el}+ZPE)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی گرمایی ناشی از حرکات انتقالی، ارتعاشی و چرخشی ذرات (E_{el}+E_{Thermal})، مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی (E_{el}+H)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی آزاد گیبس (E_{el}+G) و آنتروپی (S) حاصل از آن در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳- توابع ترمودینامیکی داروی پروکاربازین، سلولز پگیله شده و مخلوط پروکاربازین و سلولز پگیله شده در فاز گازی بر حسب کیلوکالری بر مول

Compounds	The thermodynamic parameters / B3LYP/6-31G* / (kcal/mol)						
	G+E _{el}	H+E _{el}	E _{Thermal} +E _{el}	E ₀ = ZPE+E _{el}	ZPE	E _{el}	S
Procarbazine	-444228.129	-444187.048	-444187.640	-444198.478	190.559	-444389.038	0.137787
(Cellulose-PEG)	-1966501.939	-1966394.486	-1966395.078	-1966434.235	605.260	-1967039.495	0.360401
[Drug - (Cellulose-PEG)]	-2410739.301	-2410613.078	-2410613.670	-2410662.486	800.975	-2411463.199	0.137787

(جدول ۴) مقادیر تغییرات توابع ترمودینامیکی را برای واکنش جذب در فاز گازی نشان می دهد. بر اساس نتایج حاصل از محاسبات، مقادیر تغییرات اختلاف انرژی آزاد گیبس (ΔG)، تغییرات آنتالپی (ΔH) و تغییرات آنتروپی (ΔS) در فاز گازی به ترتیب عبارتند از: $-۹/۲۲۳$ ، $-۳۱/۵۴۴$ و $۰/۳۶$ کیلو کالری بر مول.

جدول ۴- تغییرات توابع ترمودینامیکی در فاز گازی برای مخلوط پروکاربازین- سلولز پگیله شده بر حسب کیلو کالری بر مول

Compound	ΔG	ΔH	ΔS	ΔE_0	$\Delta E_{Thermal}$
[Drug – (Cellulose-PEG)]	-9.223	-31.544	0.360	-29.773	-30.952

به منظور بررسی اثرات حلال بر روی واکنش، جذب دارو به روی پلیمر در حضور محلول (حلال آب)، مورد بررسی گرفت. محاسبات فرکانس های ارتعاشی و توابع ترمودینامیکی برای داروی پروکاربازین به تنهایی و در حضور نانوحامل پلیمری سلولز پگیله شده، در فاز محلول در سطوح نظری $B3LYP/6-31G^*$ انجام شد (جدول ۵). مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس ($\Delta G_{reaction}$) حلال پوشی، تغییرات آنتالپی ($\Delta H_{reaction}$) حلال پوشی و تغییرات آنتروپی ($\Delta S_{reaction}$) در واکنش پروکاربازین بر روی سلولز پگیله شده در فاز محلول به ترتیب عبارتند از: $-۰/۳۸۹$ ، $-۲۳/۶۵۷$ و $۰/۰۷۷$ کیلو کالری بر مول (جدول ۶). بر اساس نتایج بدست آمده از محاسبات توابع ترمودینامیکی، واکنش جذب بر روی سلولز پگیله شده در فاز گازی و فاز محلول (حلال آب) از نظر انرژی انجام پذیر می باشد.

جدول ۵- توابع ترمودینامیکی پروکاربازین، سلولز پگیله شده و مخلوط پروکاربازین- سلولز پگیله شده در فاز محلول بر حسب کیلو کالری بر مول

Compounds	The thermodynamic parameters / B3LYP/6-31G* / (kcal/mol)						
	G+Eel	H+Eel	E _{Thermal} +Eel	E ₀ = ZPE+Eel	ZPE	Eel	S
Procarbazine	-444237.518	-444195.690	-444196.283	-444207.135	190.520	-444397.656	0.140239
(Cellulose-PEG)	-1966536.222	-1966428.043	-1966428.635	-1966468.180	630.845	-1967072.026	0.362834
[Drug (Cellulose-PEG)]	-2410774.129	-2410647.390	-2410647.983	-2410696.934	799.568	-2411496.503	0.425083

جدول ۶- تغییرات توابع ترمودینامیکی در فاز محلول برای مخلوط پروکاربازین- سلولز پگیله شده بر حسب کیلو کالری بر مول

Compound	ΔG	ΔH	ΔS	ΔE_0	$\Delta E_{Thermal}$
[Drug – (Cellulose-PEG)]	-0.389	-23.657	0.077	-21.619	-23.065

۵- نتیجه گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان دهنده میزان واکنش پذیری داروی پروکاربازین در حضور سلولز پگیله شده می باشد. انرژی جذب داروی پروکاربازین روی نانو جاذب در فاز گازی و محلول، منفی ترین انرژی جذب را به ترتیب $-۳۴/۹۲۸$ و $-۲۶/۸۱۹$ کیلو کالری بر مول نشان می دهد. از طرفی نتایج بدست آمده از محاسبات توابع ترمودینامیکی نشان می دهد که مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG)، تغییرات آنتالپی (ΔH) برای واکنش جذب دارو روی نانوحامل مقادیر منفی بوده در نتیجه واکنش جذب گرماده بوده و از نظر انرژی در دمای محیط و در هر دو فاز گازی و حلال انجام پذیر است.

۶- مراجع

- Misra R, Acharya S., Sahoo, SK., Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. Drug Discov Today, (2010), 15 (19-20): 842-850.
- Jeewantha, HMA, Systems for the delivery of chemotherapeutic drugs, new approaches and perspective. Russian Open Med. J., (2017), 6: e0302.
- Haley, B., Frenkel, E., Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Treatment. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, (2008), 26, 57-64.
- Frisch, M. J., et al., Gaussian 09. Revision A.1, Inc.: Wallingford CT. (2009).

5. Pearson, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., Palke, W. E., Electronegativity, the Density Functional Viewpoint. *J Chem. Phys.*, (1978), 68, 3801-3807.
6. Sundaraganesan, N., Elango, G., Meganathan, C., Karthikeyan, B., Kurt, M., Molecular structure, vibrational spectra and HOMO, LUMO analysis of 4-piperidone by density functional theory and ab initio Hartree-Fock calculations. *J. Mole. Simul.*, (2009), 35, 705-713.
7. Khaleghian, M., Azarakhshi, F., Theoretical study of the structural and thermodynamic properties of Theophylline alone and in boron nitride nanotube electromagnetic field. *Iranian J. Chem.*, (2019), 2 (1), 1-12.

A Theoretical Study on the Interaction of Procarbazine Anticancer Drug with Modified Cellulose for Design of Nanocarriers Controlled Release Using DFT Quantum Mechanical Calculations

Sara Heydarian^{1*}, Fatemeh Azarakhshi², Mehrnoosh Khaleghian³

1-Kermanshah, Zagros Institute of Higher Education, Kermanshah, Iran

2- Department of Chemistry, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

3- Department of Chemistry, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

*sara5662@icloud.com

Abstract

In this study, the impacts of the estereoelectronic effect associated with donor-acceptor electron delocalization, dipole-dipole interactions on the structural, electron and reactivity properties of procarbazine anticancer drug with PEG-modified cellulose was studied based on the Density Functional Theory (DFT) calculations by using the B3LYP/6-31G* level of theory. Frequency calculations are used to determine structural characterization and thermodynamic functions and IR spectrums during the adsorption reactions in both gas and water phases. In order to investigation of chemical behavior of procarbazine anticancer drug in interaction with PEG-modified cellulose the total electronic energy, dipole moment, molecular orbital energies, LUMO-HOMO energy bond gaps (E_g) and Adsorption energies (E_{Ad}) during the absorption process was calculated and evaluated

Keywords: Modified cellulose, Slow-release pharmaceutical systems, Procarbazine, Quantum mechanical calculations, Density functional theory, Thermodynamic functions