



جذب ملفلان بر روی سطح گرافن و گرافن آلاییده با سیلیس، آلومینیوم و فسفر از طریق مطالعه تئوری تابعی چگال

ابوالقاسم شاملی^{*}، سها سبزیلیوند^۲

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد امیدیه، امیدیه، ایران

گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۱۰/۰۹، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۷/۰۲/۱۲، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۰۳/۱۸

چکیده

به دلیل نیاز روز افزون جامعه علمی به هدفمندی دارو رسانی برای بیماریهای خاص که استفاده از داروهای آنها عوارض جانبی فراوانی برای فرد بیمار دارد، مطالعات بسیاری صورت گرفته است. جهت درک بهتر و بهینه کردن روند آزمایشگاهی برای بررسی توانایی دارو رسانی حامل های دارو، به کارگیری روش های تئوری و محاسباتی نقش مهمی را ایفا می کند. حامل های نانویی با تغییر خصوصیات فارماکوکینتیک دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می شوند. در این تحقیق با استفاده از محاسبات تابع چگالی با مجموعه پایه B3LYP و زیر پایه ۶-۳۱۱G و با تابع قطبش پذیر dp که پایدارترین روش محاسباتی در این تحقیق بوده است، به بررسی جذب داروی ضد سرطان ملفلان بر روی نانو صفحه گرافن بدون اغتشاش و نیز نانو صفحات گرافن با اغتشاشات سیلیس (Si)، فسفر (P) و آلومینیوم (Al)، پرداخته شده است. در این بررسی مقدار انرژی جذب این دارو بر روی نانو حامل های مورد نظر در مقایسه با داروی ملفلان افزایش داشته است که نتایج به دست آمده نشان می دهد که نانو صفحه های گرافن با اغتشاشات گفته شده در بالا ترکیباتی مناسب برای تشکیل کمپلکس با داروی ملفلان می باشند.

واژه های کلیدی: گرافن، ملفلان، داروی هدفمند، جذب، تئوری تابعی چگال.

۱. مقدمه

رسانش و انتشار دارو از سیستم های دارو رسانی می توانند به طور موثری از طریق زمینه های خارجی مانند الکتریکی، حرارتی، نوری و میدان های مغناطیسی کنترل شوند، در نتیجه سیستم های رسانش دارویی می توانند به جای آزاد شدن در جریان حمل دارو در

*عهده دار مکاتبات: ابوالقاسم شاملی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد امیدیه، امیدیه، ایران

پست الکترونیک: E-mail: shameli678@gmail.com

تلفن: ۰۶۱۵۲۶۳۱۰۳۴

خون، به طور موثری در محل مورد نظر عمل کنند. این رویکرد، سیستم‌های رسانش دارویی کنترل شده خارجی نامیده می‌شود [۳-۱]. ظرفیت لود شدن محدود و درجه پایین عاملدار شدن از علل اصلی شکست برخی از حامل‌های دارویی موجود است. جذب سلولی ناکافی و تجمع غیر اختصاصی در بافت‌های طبیعی کاربرد بالینی را محدود می‌کند. بنابراین، باید سیستم‌های دارورسانی موثری به منظور افزایش جذب سلولی خاص و کاهش تجمع غیر اختصاصی در بافتهای طبیعی طراحی شوند. ترکیب حامل‌ها با لیگاندهای خاص که می‌توانند گیرنده‌های مربوطه روی سطح سلول‌های سرطانی را تشخیص دهند و یا با پاسخ به محرک‌های خاص مانند pH و یا تغییرات دمایی، به طور گسترده به عنوان یک رویکرد کارآمد برای توسعه سیستم‌های دارورسانی استفاده شود. این رویکرد در دارورسانی، سیستم‌های دارورسانی با هدف تحریک داخلی نامیده می‌شود [۴]. تحریک‌هایی که می‌توانند به لیگاندهای خاص پاسخ دهند، حرکات داخلی نامیده می‌شوند. تا به امروز، لیگاندهای خاص، از جمله پلیمرها، پلی ساکاریدها، پپتیدها، پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص حرکات داخلی به منظور بهبود کارایی رسانش استفاده شده است. بطور مثال ترکیبات گرافن/ فولیک اسید ویژگی بالا و تمایل زیادی برای گیرنده‌های فولیک اسید موجود روی سطح سلول‌های سرطانی دارند [۵].

ایده گرافن به صورت نظری برای اولین بار توسط فیلیپ والاس در سال ۱۹۴۷ بیان شد. علت پیدایش این ایده، تحقیق و فعالیتش روی گرافیت بود. گرافن از سال ۲۰۰۴ تاکنون مورد توجه بیشتر دانشمندان قرار گرفته است. افزایش گزارش‌های منتشر شده بیان‌کننده پتانسیل‌های گرافن برای کاربردهای گوناگون زیست پزشکی است. در چند سال اخیر، ابزارهای زیست‌حسگر بر پایه گرافن و روش‌های مبتنی بر ساز و کارهای گوناگون توسعه یافته‌اند. به دلیل داشتن ساختار شیمیایی مشابه با CNT می‌توانند به عنوان حامل در دارو سازی مورد استفاده قرار گیرند [۶-۱۱].

داروی ملفالان یک داروی ضد سرطان است که از رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن جلوگیری می‌کند. ترکیب ملفالان برای اولین بار توسط برگل و استوک در سال ۱۹۵۳ سنتز گردید. این دارو مشتقی از فنیل آلانین^۱ می‌باشد. ملفالان دارای فرمول شیمیایی $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ و وزن مولکولی ۳۰۵٫۲ گرم بر مول است [۱۲]. ملفالان در درمان کاروسینوما تخمدان، پستان، بیضه و میلوم مولتیپل مصرف می‌شود. فلج گذرا، کاهش فشار خون، آمبولی ریه، تائیکاردی، ترومبوز، سمیت کبدی، برونکواسپاسم، دیسپنه، پنومونیت، فیروز ریوی، ریزش مو، خارش، نکروز بافتی، بثورات جلدی، وزیکول‌های پوستی، تهوع و استفراغ، اسهال، التهاب عمومی مخاط دهان، کاهش فعالیت مغز استخوان (به مقدار مصرف بستگی دارد)، آنمی همولیتیک، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنافیلاکسی، واکنش‌های حساسیتی، بدخیمی ثانویه، مسمومیت و درمان تظاهرات بالینی، سرکوب فعالیت مغز استخوان، کمی کلسیم خون، تهوع و استفراغ شدید، زخم دهانی، کاهش هوشیاری، تشنج، فلج عضلانی، اثرات کولینومیمتیک^۲ تمامی از عوارض جانبی این دارو می‌باشد [۱۳-۱۴]. از آنجا که تزریق مستقیم این دارو، عوارض جانبی بسیاری از جمله آسیب به سیستم عصبی را به دنبال دارد، بررسی امکان رهایش کنترل شده آن به وسیله نانو صفحات گرافن اهمیت به سزایی یافته است. پس از انجام فرآیند

¹ Mechlorethamine

² Cholinomimetic

محاسبات خواص ساختاری و طیف نگاری ترکیبات تحقیق مورد بررسی قرار گرفت و پارامترهای طول پیوند و زوایای پیوندی، انرژی جذب، انرژی گپ، گشتاور دو قطبی، نتایج حاصل از طیف DOS مربوط به نانو داروها در مقایسه با داروی اولیه بررسی شد و نتایج حاصله نشان داد که نانو داروهای مورد بررسی احتمالاً می توانند در بحث های دارو رسانی مورد استفاده قرار گیرند.

۲. روش محاسباتی

ساختارها با استفاده نرم افزار هایپرکم ۴ و گوس ویو ۳ رسم گردید و در نرم افزار گوسین ۰۳ اجرا گردید [۱۵]. داروی ضد سرطان ملفالان، گرافن (۵،۵) و گرافن (۵،۵) با اغتشاش متفاوت آلومینیوم، سیلیس و فسفر بعنوان مدل های محاسباتی می باشند. که گرافن (۵،۵) دارای فرمول مولکولی $C_{49}H_{20}X$ که X اتم کربن، آلومینیوم، سیلیس و فسفر می باشد. همچنین داروی ملفالان با فرمول مولکولی $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ می باشد. که محاسبات از طریق تئوری دانسیته تابعی چگال انجام شده است. در ابتدا بهترین روش بر اساس کمترین مقدار انرژی و انرژی گپ کمتر انتخاب گردید و سپس تمام ساختارهای مدل، بهینه شده اند. که بهینه ترین روش B3LYP/6-311 G(d,p) می باشد (شکل ۱، ۲).

انرژی جذب بین داروی ملفالان و نانو لوله های بور نیتريد طبق رابطه ۱ بدست آمده است.

$$\Delta E_{ads} = E_{Gr-Mel} - (E_{Gr} + E_{Mel}) \quad (1)$$

که E_{Gr} ، E_{Mel} و E_{Gr-Mel} به ترتیب انرژی مولکول گرافن، انرژی داروی ملفالان و گرافن - ملفالان می باشد و E_{ads} انرژی جذب مولکول داروی ملفالان روی سطح گرافن و گرافن دارای اغتشاش است. به منظور تصحیح حالت متقابل برای حذف خطا برهم نهی مجموعه پایه^۱ (BSSE) برای موقعیت های مختلف جذب، انرژی جذب با اعمال تصحیح وزنه متقابل^۲ با استفاده از اتم های شبح با توجه به معادله ۲ به دست آمده است که E_{ads}^{BSSE} انرژی جذب با اعمال تصحیح وزنه متقابل برای حذف خطای برهم نهی مجموعه پایه می باشد. مولکول های شبح^۳ با توجه به مجموعه پایه روی آن مولکول قرار داده می شود ولی پتانسیل اتمی برای مولکول های شبح صفر در نظر گرفته می شود.

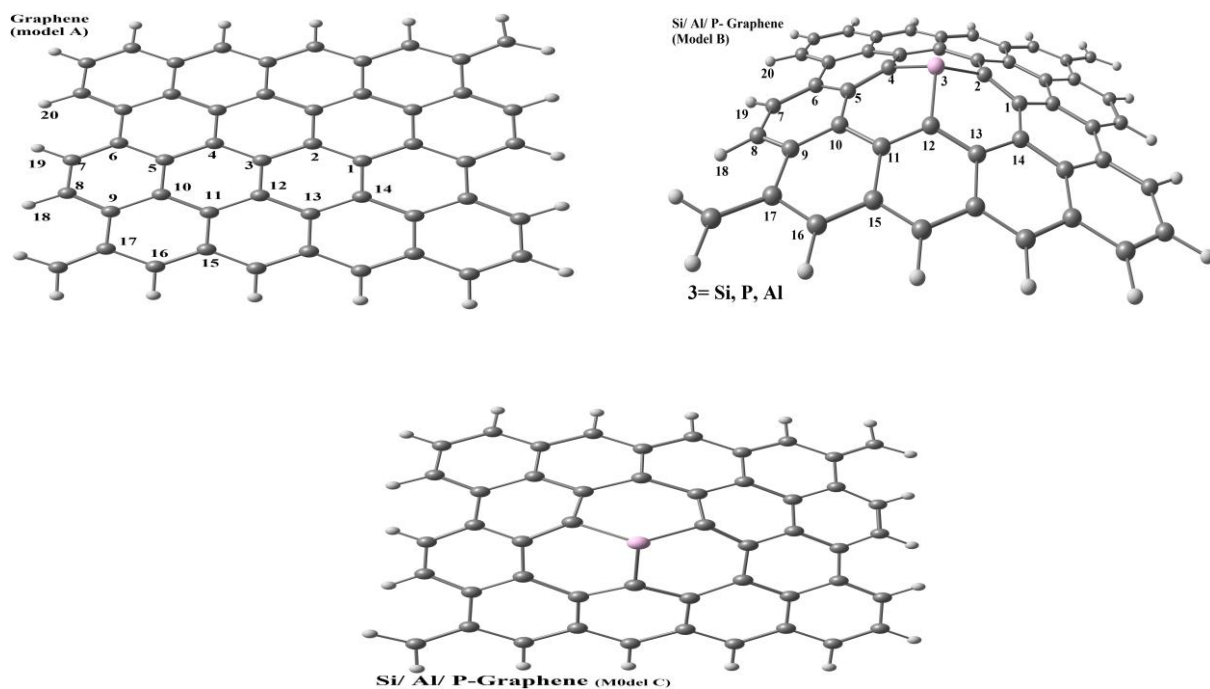
$$E_{ads}^{BSSE} = E_{Gr-Mel} - (E_{Gr-Mel\ ghost} + E_{Mel-Gr\ ghost}) \quad (2)$$

داروی ملفالان از قسمتهای مختلف روی سطح گرافن قرار داده شده است و براساس BSSE بهترین موقعیت دارو برای برهم کنش با گرافن از قسمت کربوکسیلیک اسید می باشد و انرژی جذب با مقدار انرژی جذب با اعمال تصحیح وزنه متقابل یکسان می باشد.

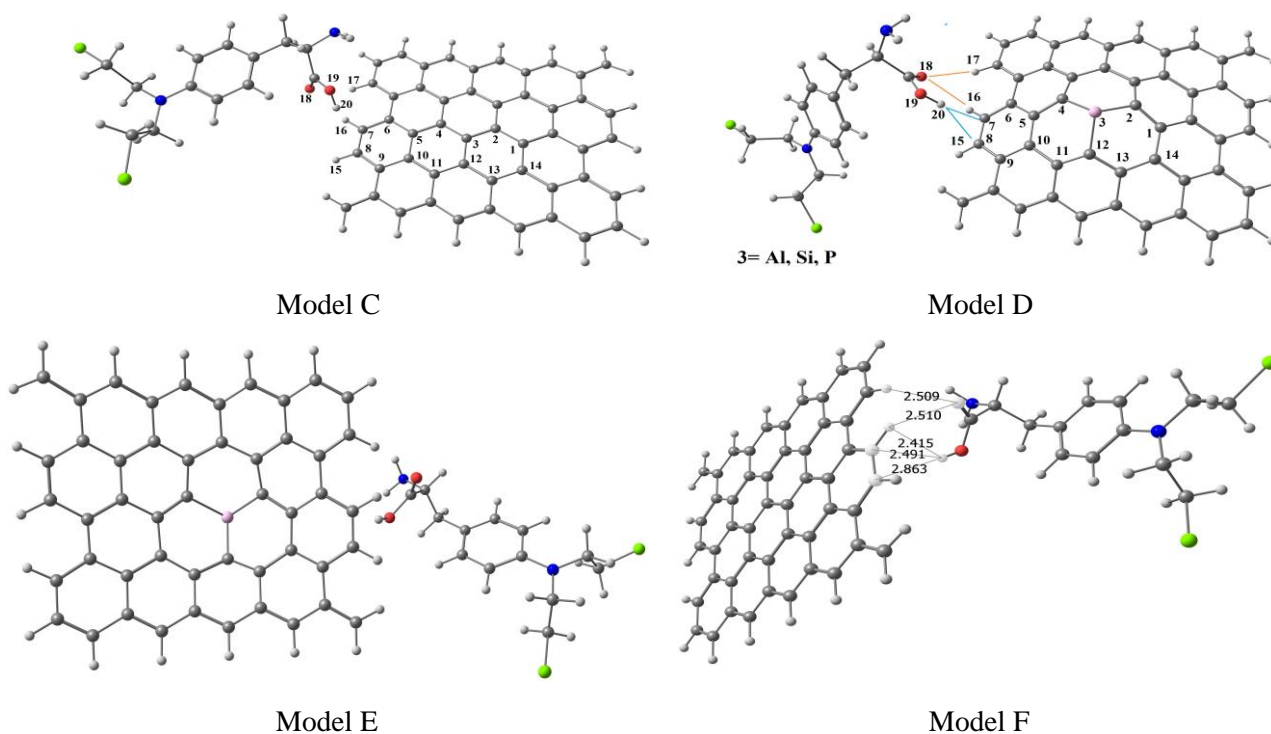
¹ Basis set superposition error

² Counterpoise correction

³ Ghost



شکل ۱. بهینه سازی گرافن (مدل A)، آلومینیوم/سیلیس/فسفر- گرافن از نمای بالا (مدل B)، آلومینیوم/سیلیس/فسفر- گرافن از نما روبرو (مدل C)



شکل ۲. بهینه سازی گرافن- ملفالان (مدل C)، آلومینیوم/سیلیس/فسفر- گرافن- ملفالان از نمای بالا (مدل D)، آلومینیوم/سیلیس/فسفر- گرافن- ملفالان از نما روبرو (مدل E) و گرافن- ملفالان از نمای کناری (F)

۳. نتایج و بحث

۳-۱. بررسی خواص ساختاری گرافن و گرافن دارای اغتشاش Al, Si و P

با توجه به جدول ۱ و ۲ در گرافن پیوند بین هیدروژن-کربن و کربن-کربن به ترتیب $1/09-1/08$ و $1/48-1/37$ آنگستروم می باشد زاویه پیوندی بین کربن-کربن-کربن و هیدروژن-کربن-کربن به ترتیب مقدار $121/39-119/04$ و $120/01-117/95$ درجه تعیین شده است. وقتی ملفالان روی سطح گرافن قرار می گیرد بعد بهینه شدن فاصله اتم اکسیژن با شماره ۱۸ با اتم هیدروژن شماره ۱۶ و ۱۷ مقدار $2/51$ آنگسترم بدست می آید همچنین اتم کربن ۷ و ۸ با اتم هیدروژن ۲۰ به ترتیب در فاصله $2/49$ و $2/86$ آنگستروم از هم دیگر قرار دارند. در اغتشاش آلومینیوم-گرافن طول پیوند بین آلومینیوم-کربن، کربن-کربن و کربن هیدروژن به ترتیب $1/84$ ، $1/46-1/39$ و $1/08-1/09$ آنگستروم بدست آمده است همچنین زاویه پیوندی بین اتم های کربن-کربن-کربن، کربن-کربن-آلومینیوم-کربن و هیدروژن-کربن-کربن به ترتیب $117-125/17$ ، $116/17-117/47$ می باشد که در اثر جذب ملفالان روی سطح آلومینیوم گرافن طول پیوند کربن-آلومینیوم $1/43$ آنگستروم و زاویه پیوندی کربن-آلومینیوم-کربن تقریباً 120 درجه است که زاویه پیوندی افزایش می یابد و طول پیوند بین آلومینیوم-کربن کاهش شدیدی را نسبت به آلومینیوم-گرافن بدون دارو ملفالان را تجربه می کند. به نوعی طول پیوند بین آلومینیوم-کربن مشابه گرافن می شود. در فسفر-گرافن طول پیوند بین فسفر-کربن $1/78$ آنگستروم و زاویه پیوندی بین کربن-فسفر-کربن $118/16-116/98$ درجه است که در ملفالان-فسفر-گرافن طول پیوند فسفر-گرافن تقریباً $1,43$ آنگستروم و زاویه پیوندی کربن-فسفر-کربن $120/35-119/78$ درجه می باشد در سیلیس-گرافن مقدار طول پیوند $1/75$ آنگستروم و زاویه پیوند بین کربن-فسفر-کربن $116/95-116/54$ درجه می باشد که این طول و زاویه پیوند در سیلیس-گرافن-ملفالان به ترتیب $1/43$ آنگستروم و $119/78-120/37$ درجه می باشد.

ممان دوقطبی داروی ملفالان $2/71$ دبابی می باشد در اثر قرار گرفتن روی سطح گرافن، آلومینیوم-گرافن، سیلیس-گرافن و فسفر-گرافن به ترتیب $3/21$ ، $2/24$ ، $3/32$ و $3/66$ دبابی تغییر می یابد بجز ملفالان-آلومینیوم-گرافن در بقیه کمپلکسها قطبیت افزایش می یابد و عبارتی قطبیت کمپلکس ملفالان-گرافن (سیلیس و فسفر) افزایش می یابد. انرژی جذب کمپلکس ملفالان-گرافن، ملفالان-آلومینیوم-گرافن، ملفالان-سیلیس-گرافن و ملفالان-فسفر-گرافن به ترتیب $27/7$ ، $29/5$ ، $27/5$ و $8/5$ کیلو ژول بر مول است که بهترین جذب دارو روی سطح آلومینیوم گرافن انجام شده است. با توجه به اینکه انرژی جذب بیشتر از 8 کیلو مول بر ژول است پس احتمال جذب شیمیایی روی سطح گرافن و مشتقات آن انجام شده است.

جدول ۱. پارامترهای خواص ساختاری گرافن (Gr)، آلومینیوم-گرافن (Gr-Al)، گرافن-سیلیس (Gr-Si) و گرافن-فسفر (Gr-p)

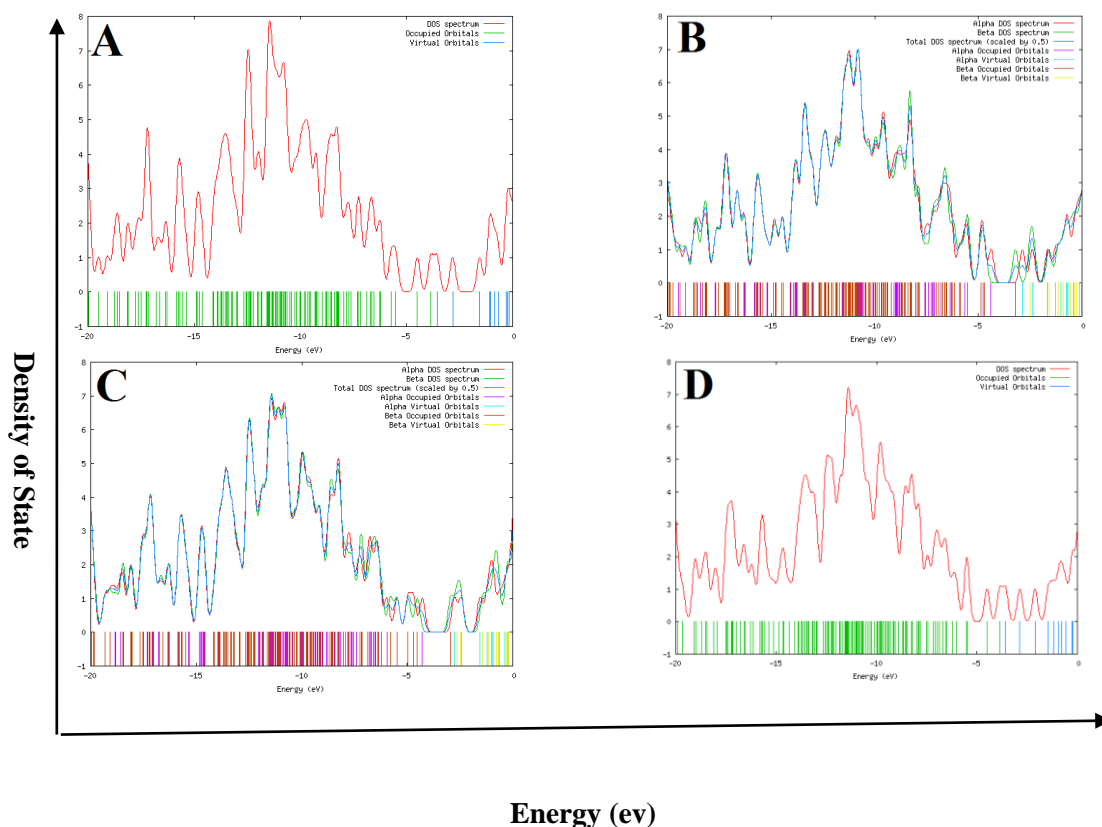
Atoms (length bond)	Gr	Gr-Al	Gr-Si	Gr-P
۱C-۲C	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۴۰	۱/۳۹
۲C-۳X	۱/۴۳	۱/۸۵	۱/۷۶	۱/۷۸
۳X-۴C	۱/۴۰	۱/۸۵	۱/۷۴	۱/۷۸
۴C-۵C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۲
۵C-۶C	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۳
۶C-۷C	۱/۴۰	۱/۴۱	۱/۴۳	۱/۴۱
۷C-۱۹H	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸
۱۸H-۸C	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸
۸C-۹C	۱/۳۹	۱/۴۲	۱/۴۰	۱/۴۱
۹C-۱۰C	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۱
۱۰C-۱۱C	۱/۴۲	۱/۴۹	۱/۴۶	۱/۴۷
۱۱C-۱۲C	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۴۰	۱/۳۹
۱۲C-۱۳C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۲
۱۳C-۱۴C	۱/۴۱	۱/۴۵	۱/۴۴	۱/۴۴
۱۴C-۱C	۱/۴۴	۱/۴۹	۱/۴۸	۱/۴۷
۳C-۱۲C	۱/۴۳	۱/۸۴	۱/۷۶	۱/۷۶
۵C-۱۰C	۱/۴۳	۱/۴۸	۱/۴۷	۱/۴۶
۷C-۸C	۱/۳۹	۱/۳۸	۱/۳۹	۱/۳۸
۹C-۱۷C	۱/۴۸	۱/۴۸	۱/۴۹	۱/۴۸
۱۷C-۱۶C	۱/۴۲	۱/۴۱	۱/۴۳	۱/۴۲
۱۶C-۱۵C	۱/۴۳	۱/۴۱	۱/۳۹	۱/۴۱
۱۵C-۱۱C	۱/۴۵	۱/۴۵	۱/۴۶	۱/۴۵
۲۰H-۲۱C	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸
DM(Debye)	۰/۰۰	۱/۰۹	۰/۷۷	۱/۱۸
E _{HOMO} (eV)	-۰/۱۴	-۰/۱۶	-۰/۱۴	-۰/۱۶
E _{LUMO} (eV)	-۰/۱۳	-۰/۱	-۰/۱۳	-۰/۰۹
E _{gap} (eV)	۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۰۱	۰/۰۷
E(KeV)	-۵۲/۱۸	-۵۷/۷۳	-۵۹/۰۱	-۶۰/۲۴

جدول ۲. پارامترهای خواص ساختاری گرافن-ملفان (Gr-M)، آلومینیوم-گرافن-ملفان (Gr-Al-M)، گرافن-سیلیس-ملفان (Gr-Si-M) و گرافن-فسفر-ملفان (Gr-p-M)

Atoms (length bond)	Gr-M	Gr-Al-M	Gr-Si-M	Gr-P-M
۱C-۲C	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۳	۱/۴۴
۲C-۳C	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۴۰	۱/۳۹
۳C-۴X	۱/۴۳	۱/۸۵	۱/۷۶	۱/۷۸
۴X-۵C	۱/۴۱	۱/۸۵	۱/۷۴	۱/۷۸
۵C-۶C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۲
۶C-۷C	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۲
۷C-۸C	۱/۴۰	۱/۴۱	۱/۴۰	۱/۴۲
۱C-۱۶C	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۵	۱/۴۴
۱۶C-۱۵C	۱/۴۲	۱/۴۴	۱/۴۴	۱/۴۳
۱۵C-۱۴C	۱/۴۱	۱/۴۱	۱/۴۱	۱/۴۱
۱۴C-۱۳C	۱/۴۳	۱/۴۷	۱/۴۷	۱/۴۵
۱۳C-۱۲C	۱/۴۱	۱/۴۷	۱/۴۴	۱/۴۶
۱۲C-۱۱C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳
۱۱C-۱۰C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۴	۱/۴۳
۱۰C-۹C	۱/۴۰	۱/۴۰	۱/۴۰	۱/۴۱
۹C-۱۸H	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸
۷C-۱۰C	۱/۴۷	۱/۴۷	۱/۴۸	۱/۴۶
۵C-۱۲C	۱/۴۴	۱/۴۲	۱/۴۳	۱/۴۱
۳C-۱۴C	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳	۱/۴۳
۸C-۱۷H	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸	۱/۰۸
۲۲H-۸C	۲/۴۹	۲/۳۵	۲/۴۷	۲/۴۸
۲۲H-۷C	۳/۱۷	۳/۱۱	۳/۰۷	۳/۱۵
۲۲H-۹C	۳/۸۱	۳/۹۶	۳/۸۷	۳/۹۱
۲۲H-۱۰C	۳/۷۷	۳/۹۰	۳/۷۸	۳/۸۳
۲۰O-۱۸H	۲/۵۱	۲/۵۲	۲/۵۰	۲/۵۳
۲۰O-۱۹H	۴/۱۹	۴/۳۳	۴/۳۰	۴/۳۰
DM(Debye)	۳/۲۱	۲/۲۴	۳/۳۲	۳/۶۶
E _{HOMO} (eV)	-۰/۱۴	-۰/۱۷	-۰/۱۴	-۰/۱۷
E _{LUMO} (eV)	-۰/۱۳	-۰/۱۲	-۰/۱۳	-۰/۱۱
E _{gap} (eV)	۰/۰۱	۰/۰۵	۰/۰۱	۰/۰۶
E _{Ads} (kJ/mol)	-۲۷/۷	-۲۹/۵	-۲۷/۵	-۸/۶
E _{total} (KeV)	-۹۸/۰۷	-۱۰۳/۶۳	-۱۰۴/۹۱	-۱۰/۶۲

۳-۲. بررسی انرژی HOMO و LUMO و دانسیته حالت^۱

دانسیته موضوعی (Density of state) سهم اوربیتال مولکولی هر عنصر نسبت به کل سیستم فراهم می کند با استفاده از نرم افزار gaussian محاسبات آن انجام شده است که در شکل ۳ مشاهده می کنید



شکل ۳. نمودار دانسیته موضوعی به انرژی برای ملفالان-گرافن (A)، ملفالان-آلومینیوم-گرافن (B)، ملفالان-فسفر-گرافن (C) و ملفالان-سیلیس-گرافن (D)

با توجه به شکل ۲ اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO در ملفالان-گرافن (A)، ملفالان-آلومینیوم-گرافن (B)، ملفالان-فسفر-گرافن (C) و ملفالان-سیلیس-گرافن (D) به ترتیب ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۰۶ و ۰/۰۱ الکترون ولت است که ترتیب اختلاف انرژی گپ بصورت زیر است

$$\text{Egap C} < \text{Egap B} < \text{Egap D}, \text{Egap A}$$

با توجه به انرژی گپ و در اثر قرار گرفتن داروی ملفالان روی سطح گرافن یا سیلیس-گرافن تغییرات آنچنانی بوجود نمی آید اما در اثر قرار گرفتن داروی ضد سرطان ملفالان روی سطح آلومینیوم-گرافن یا فسفر-گرافن سبب کاهش انرژی گپ می شود و رسانش این کمپلکسها افزایش می یابد.

¹ Density of state

۴. نتیجه گیری

در این کار، محاسبات تئوری تابعی چگال به منظور بررسی برهم کنش بین داروی ملفالان روی سطح گرافن یا گرافن دارای اغتشاش آلومینیوم، سیلیس و فسفر (نانو دارو) مورد اجرا قرار گرفت بهینه سازی ساختارها با روش مجموعه پایه $6-311G^{**}$ انجام شد. چهار پیکربندی مختلف ملفالان از طریق اتم‌های کربوکسیلیک اسید، آمین، حلقه بنزن و کلر به عنوان سایت‌های جذب روی هر یک از سطح‌های گرافن یا دارای اغتشاش مورد بررسی قرار گرفت که ساختار کربوسیلیک اسید دارای منفی‌ترین انرژی جذب نسبت به ساختارهای دیگر می‌باشد و این مشاهده با کوچک بودن فاصله تعادلی بین داروی ملفالان و گرافن همخوانی دارد. هم چنین تغییرات فاحشی در ساختار مولکولی از نظر طول پیوند و زاویه پیوندی در ترکیبات گرافن دارای اغتشاش ایجاد شده است ممان دوقطبی دارو ضد سرطان ملفالان نسبت به گرافن-اغتشاش-ملفالان کمتر است. و با بررسی انرژی جذب نشان می‌دهد که جذب روی سطح گرافن صورت گرفته است و به نوعی جذب فیزیکی دارد. با بررسی انرژی گپ در گرافن و کمپلکس ملفالان-گرافن متوجه این نکته مشخص می‌شود که مقدار بسیار کمی انرژی گپ در نانو دارو دارای اغتشاش فسفر و آلومینیوم کاهش پیدا کرده است پس رساناش نانو دارو بصورت جزیی افزایش پیدا می‌کند.

۵. قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی که در کل دوره تحقیق از این کار تحقیقاتی حمایت کرده اند سپاسگزاری می‌شود.

۶. مراجع

- [1] Fan, X., Jiang, S., Li, Z. and Loh, X.J., Conjugation of poly (ethylene glycol) to poly (lactide)-based polyelectrolytes: An effective method to modulate cytotoxicity in gene delivery. *Materials Science and Engineering: C*. 73 (2017) 275-284.
- [2] Li, Z., Yuan, D., Jin, G., Tan, B.H. and He, C., Facile layer-by-layer self-assembly toward enantiomeric poly (lactide) stereocomplex coated magnetite nanocarrier for highly tunable drug deliveries. *ACS applied materials & interfaces*. 8(3) (2016)1842-1853.
- [3] Li, Z., Chee, P.L., Owh, C., Lakshminarayanan, R. and Loh, X.J., Safe and efficient membrane permeabilizing polymers based on PLLA for antibacterial applications. *Rsc Advances*. 6(34) (2016) 28947-55.
- [4] Karim, A.A., Dou, Q., Li, Z. and Loh, X.J., Emerging supramolecular therapeutic carriers based on host-guest interactions. *Chemistry-An Asian Journal*. 11(9) (2016)1300-1321.
- [5] Song, Y., Chen, Y., Feng, L., Ren, J. and Qu, X., Selective and quantitative cancer cell detection using target-directed functionalized graphene and its synergetic peroxidase-like activity. *Chemical Communications*. 47(15) (2011) 4436-4448.
- [6] Chen, C., Xing, G., Wang, J., Zhao, Y., Li, B., Tang, J., Jia, G., Wang, T., Sun, J., Xing, L. and Yuan, H., Multihydroxylated [Gd@ C82 (OH) 22] n nanoparticles: antineoplastic activity of high efficiency and low toxicity. *Nano letters*, 5(10) (2005) 2050-2057.
- [7] Liang, X.J., Meng, H., Wang, Y., He, H., Meng, J., Lu, J., Wang, P.C., Zhao, Y., Gao, X., Sun, B. and Chen, C., Metallofullerene nanoparticles circumvent tumor resistance to cisplatin by reactivating endocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(16) (2010)7449-7454.

- [8] Liu, Z., Robinson, J.T., Tabakman, S.M., Yang, K. and Dai, H., Carbon materials for drug delivery & cancer therapy. *Materials today*, 14(7-8) (2011) 316-323.
- [9] a) Lee, J., Min, K.A., Hong, S. and Kim, G., Ab initio study of adsorption properties of hazardous organic molecules on graphene: Phenol, phenyl azide, and phenylnitrene. *Chemical Physics Letters*, 618 (2015) 57-62. b) Ciofani, G., Raffa, V., Menciassi, A. and Cuschieri, A., Folate functionalized boron nitride nanotubes and their selective uptake by glioblastoma multiforme cells: implications for their use as boron carriers in clinical boron neutron capture therapy. *Nanoscale research letters*, 4(2) (2009) 113. c) Lavasani, F.S., Shameli, A. and Balali, E., DFT STUDY OF THE TUBULAR SIZE EFFECTS ON THE PROPERTIES OF ZIGZAG BORON NITRIDE NANOTUBES. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai, Chemia*, 62 (2017) 287-296.
- [10] De Parga, A.V., Calleja, F., Borca, B.M.C.G., Passeggi Jr, M.C.G., Hinarejos, J.J., Guinea, F. and Miranda, R., Periodically rippled graphene: growth and spatially resolved electronic structure. *Physical review letters*, 100(5) (2008) 056807.
- [11] a) Zhang, W., Guo, Z., Huang, D., Liu, Z., Guo, X. and Zhong, H., Synergistic effect of chemophotothermal therapy using PEGylated graphene oxide. *Biomaterials*, 32(33) (2011) 8555-8561. b) Mirzaei, M., Yousefi, M. and Meskinfam, M., Studying (n, 0) and (m, m) GaP nanotubes (n= 3–10 and m= 2–6) through DFT calculations of Ga-69 quadrupole coupling constants. *Solid State Sciences*, 14(7) (2012) 801-804. c) Mirzaei, M. and Hadipour, N.L., A computational NQR study on the hydrogen-bonded lattice of cytosine-5-acetic acid. *Journal of computational chemistry*, 29(5) (2008) 832-838. d) Shameli, A., Balali, E., Khadivei, R. and Shojaei, S., Computational studies of formation silicon nanotubes-propylthiouracil hybrids to investigate its role in confining propylthiouracil drug. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(1) (2016) 291-294. e) Najafpour, J. and Zohari, N., The Structure and Chemical Bond of FOX-7: The AIM Analysis and Vibrational Normal Modes. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCCE)*, 30(3) (2011) 113-120. f) Najafpour, J., Salari, A.A., Zonouzi, F. and PorghamDaryasari, M., The Conformational Effect of 6-Mono-Substituted and 6, 7-Di-Substituted Derivatives of 5, 6, 7, 8-Tetrahydrodibenzo [a, c] cyclo-octene on ¹³C Chemical Shift. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCCE)*, 34(4) (2015) 1-11. g) Rad, A.S., Aghaei, S.M., Poralijan, V., Peyravi, M. and Mirzaei, M., Application of pristine and Ni-decorated B12P12 nano-clusters as superior media for acetylene and ethylene adsorption: DFT calculations. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1109 (2017) 1-9.
- [12] Emerich, D.F. and Thanos, C.G., The pinpoint promise of nanoparticle-based drug delivery and molecular diagnosis. *Biomolecular engineering*, 23(4) (2006) 171-184.
- [13] a) Bianco, A., Kostarelos, K. and Prato, M., Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current opinion in chemical biology*, 9(6) (2005) 674-679. b) Bagheri, S., Shameli, A., Darvishi, M. and Fakhrpour, G., Molecular investigation of water adsorption on graphene and graphyne surfaces. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, 90 (2017) 123-130.
- [14] Ashnagar, A., Naseri, N.G. and Darakhshanmehr, M., 2007. Synthesis and Elucidation of 4-bis (2-Chloroethyl)-amino-L-phenylalanine. *Asian Journal of Chemistry*, 19(7), p.5399.
- [15] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr, J.A., Vreven, T.K.K.N., Kudin, K.N., Burant, J.C. and Millam, J.M., Gaussian 03, revision C. 02; Gaussian, Inc. Wallingford, CT, 26 (2004).