

مطالعه شبیه‌سازی جذب داروی مترونیدازول در MOF-5

اکرم قره بهادری

کارشناسی ارشد

شیمی فیزیک

دانشگاه نیشابور

bahadori62akram@gmail.com

چکیده:

زمینه و هدف: چارچوب‌های فلز-آلی (metal-organic frameworks)، نسل جدیدی از پلیمرهای کئوردیناسیونی نانو متخلخل هستند که از اتصال دهنده آلی و خوشه‌های فلزی ساخته شده‌اند. چارچوب فلز-آلی به دلیل داشتن ویژگی‌های هر دو گروه، به عنوان مواد مناسبی در دارورسانی محسوب می‌شوند. بر همین اساس در تحقیق حاضر MOF-5 به عنوان حامل داروی مترونیدازول مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در تحقیق حاضر برای بررسی میزان جذب داروی مترونیدازول بر روی ساختار MOF-5 در شرایط داخل بدن، از شبیه‌سازی مولکولی استفاده گردید. برای این منظور ساختار دارو و MOF-5 با نرم‌افزار GaussView، رسم و بهینه شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار Materials studies شبیه‌سازی جذب در دماها و فشارهای مختلف انجام شده و نتایج حاصل با هم مقایسه گردید.

نتایج: نتایج حاصل از شبیه‌سازی کامپیوتری نشان داد که مترونیدازول جذب مناسبی بر روی MOF-5 دارد. به نظر می‌رسد که بهترین جذب در فشارهای ۱۵ تا ۱۷ کیلوپاسکال و در دماهای ۳۶/۵ و ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست می‌آید. از طرفی بررسی جذب مترونیدازول بر روی سایر چارچوب‌های فلز آلی نشان داد که MOF-177 بیشترین میزان جذب دارو را دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان دهنده‌ی پتانسیل MOF-5 به عنوان حامل داروی مترونیدازول می‌باشد با این حال این مشاهدات نیازمند انجام آزمایشات عملی در آزمایشگاه برای بررسی سایر جنبه‌های استفاده از MOF-5 به عنوان حامل مترونیدازول است.

کلمات کلیدی: چارچوب فلز آلی، MOF-5، مترونیدازول، حامل دارو

مقدمه

چارچوب‌های فلز-آلی (MOF) یکی از متنوع‌ترین کامپوزیت‌های زیست‌سازگار، زیست تخریب پذیر و دارای ماهیت ذاتی است که به عنوان وسیله‌ای برای انتقال مواد دارویی مورد استفاده قرار گرفته و کاربردهای متنوعی دارد. وسیله حامل دارو به رویکردهایی برای انتقال یک مولکول دارویی اشاره دارد، و همچنین مواد دارویی در بدن به اثر درمانی مطلوب خود می رسد که هر فرم دوز دارویی باید به گونه‌ای طراحی شود که سطح درمانی دارو را به محل عمل رسانده و در کل رفتار آن‌ها را حفظ کند. برای یک سیستم رهاسازی دارویی ایده‌آل لازم است تا مدت زمان طولانی، غلظت دارو را در سطح معینی معین حفظ کند. در سال‌های اخیر سیستم رهاسازی دارو یک روش جالب سازماندهی شده در دارورسانی است. مهم‌ترین مزایای مواد حامل دارو عبارتند از زیست سازگاری، پایداری در برابر تغییرات pH و توانایی دستیابی به حداکثر ظرفیت بارگیری دارو می‌باشد (۱).

MOF ها مواد متخلخل کریستالی سه بعدی با هندسه‌های مختلف هستند که گروه‌های عملکردی درون کانال‌ها یا حفره‌های آن‌ها قرار دارند و همچنین به عنوان شبکه‌های هماهنگی متخلخل شناخته می‌شوند. از خصوصیات منحصر به فرد MOF می‌توان به اندازه منافذ متغیر، خواص ساختاری قابل کنترل، تخلخل فوق العاده زیاد، چگالی کم و مساحت سطح بسیار زیاد آن اشاره کرد. این ماده به عنوان مواد امیدوار کننده‌ای برای کاربردهای مختلف از جمله حذف مواد سمی از جمله جذب، سنجش، کاتالیز، لومینسانس، جداسازی، وسیله دارورسانی، اصلاح رادیواکتیو و تجزیه زباله‌های هسته‌ای در نظر گرفته شده است. فعل و انفعالات MOF با دارو باید نیروی وان‌دروالس، اتصال هیدروژن، برهمکنش π - π ، پیوندهای کوئوردیناسیون و تعامل الکترواستاتیک با آنیون-کاتیون باشد (۲).

امروزه استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در انسان و در دامپزشکی بسیار سریع‌تر از زمان کشف آنها رشد می‌کند؛ ازین جهت که داروهای پیشگیرانه در معالجه چندین عفونت در انسان و حیوان ایجاد شود (۳). مترونیدازول دارویی از خانواده آنتی بیوتیک‌ها است که از نظر بالینی در انواع عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بی هوازی و باکتری‌های میکروآئروفیلیک مؤثر است. این دارو ضد باکتریایی است که در معالجه عفونت بی‌هوازی، فعالیت ضد پروتوزوا، ضد باکتری و ضد آمیبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این، در درمان تریکومونیا، دستگاه تناسلی مردان و همچنین زنان مورد استفاده قرار می‌گیرد. مترونیدازول به صورت تجاری تحت نام Flagyl که به تنهایی یا در ترکیب با آنتی‌بیوتیک دیگری استفاده می‌شود، در دسترس است. داروی موجود در فرمولاسیون سریع فوری، دارای انواع مختلفی از عوارض جانبی از جمله استفراغ، ناراحتی معده، از دست دادن اشتها، خشکی دهان و طعم نامطبوع

فلزی است. در حال حاضر هیچ فرمولاسیون گسترده‌ای در بازار موجود نیست و در دوزهای متعدد تجویز می‌شود. امروزه، به یک سیستم تحویل داروی خوراکی کارآمد برای برطرف کردن مضرات مرتبط با مترونیدازول و بهبود فرآیند اهمیت بالینی که قادر به حفظ غلظت داروهای درمانی برای یک دوره طولانی‌تر در بدن باشد، نیاز است. با توجه به واقعیت‌های فوق، سنتز یک نانوکامپوزیت مبتنی بر فلز-آلی (MOF5) به عنوان ماده میزبان برای انتشار طولانی مدت مترونیدازول (MTD) به عنوان یک وسیله نقلیه موفق در زمینه انتقال مواد دارویی ارائه شده است و نسبت به داروهایی مانند 5-Fluorouracil (5-FU) و 6-Mercaptopurine (6-MP) قدرت بارگیری دارویی بالایی دارد (۴، ۵).

انواع مواد متخلخل

مواد متخلخل از نظر اندازه منافذ در چند دسته اصلی تقسیم می‌شوند: ۱- مواد میکرومتخلخل؛ ۲- مواد مزومتخلخل؛ ۳- ماکرومتخلخل؛ ۴- مواد در محدوده بین مزو و ماکرو متخلخل؛ ۵- مواد هیبریدی. هرچه سایز حفرات کوچک‌تر، مساحت سطح بالاتری ایجاد می‌شود که در کاربرد این در زمینه جذب سطحی حائز اهمیت است (۶).

چارچوب‌های فلز-آلی (metal-organic frameworks)، نسل جدیدی از پلیمرهای کنوردیناسیونی نانو متخلخل هستند که از اتصال دهنده آلی و خوشه‌های فلزی ساخته شده‌اند. چارچوب فلز-آلی به دلیل داشتن ویژگی‌های هر دو گروه، به عنوان مواد مناسبی در دارورسانی محسوب می‌شوند زیرا دارای خصوصیات منحصر به فردی از جمله قابلیت تنظیم اندازه منافذ، داشتن گروه-های عاملی در تخلخل، سازگاری زیستی بالا، مقدار جذب بالایی از دارو و کنترل مناسب رهش را با داشتن ساختار منحصر به فرد هستند (۷).

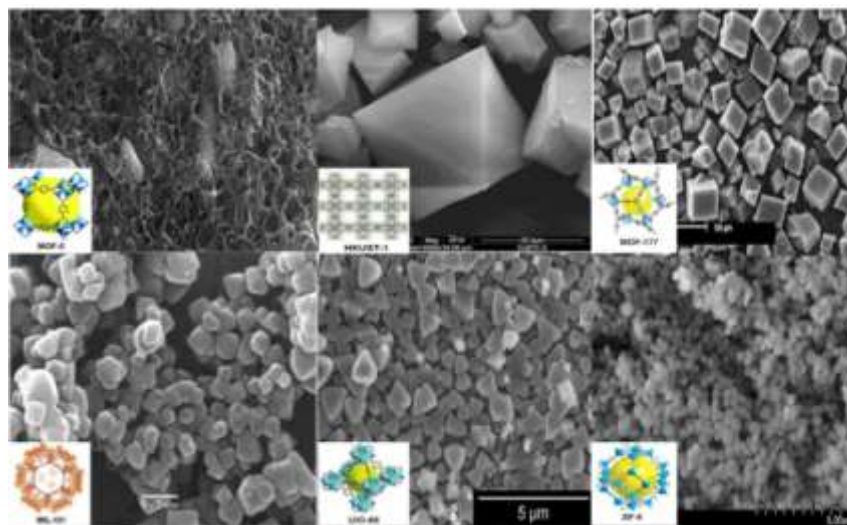
چارچوب‌های فلز-آلی به روش‌های گوناگون تولید می‌شوند که این روش‌ها عبارتند از: ۱- هیدروترمال، ۲- سنتز میکروویو، ۳- سنتز سونوشیمیایی، ۴- سنتز مکانیکوشیمیایی، ۵- سنتز الکتروشیمیایی، ۶- روش بخار آرام (۷).

انواع MOFها عبارتند از: ۱- چارچوب فلز-آلی زنجیر وار، ۲- چارچوب فلز-آلی مغناطیسی، ۳- چارچوب فلز-آلی ترکیبی. این ترکیبات در زمینه‌های مختلف از جمله جداسازی و ذخیره گازها، خالص سازی آب، جذب یا بازیافت حلال‌ها، کنترل دارورسانی و نیز پزشکی کاربرد دارند. در طی سال‌های اخیر مشخص شده است که چارچوب‌های فلز-آلی مانند خانواده MIL با داشتن ظرفیت جذب بالای دارو نسبت به سایر ترکیبات متخلخل نظیر زئولیت‌ها به عنوان حاملین مناسب دارویی در سیستم دارو رسانی محسوب می‌شوند (۸).

چارچوب‌های فلز-آلی

در سال ۱۹۶۵، اولین انتشار Tomic در مورد مواد متخلخل و چارچوب‌های فلز-آلی (MOF)، مورد توجه دانشمندان قرار گرفت. اهمیت این مواد با نقشی که هر روز در زندگی ایفا می‌کنند و تأثیر آن‌ها بر آینده فناوری انسان، مشخص می‌شود. MOFها که با خوشه‌های اکسوفلزی متصل شده توسط لیگاند‌های آلی ساخته شده‌اند، در طبقه ترکیبات هیبریدی آلی-غیرآلی متخلخل قرار

می گیرند. ساختار MOFها هم پیوندهای آلی و هم مراکز فلزی دارند. پیوندهای آلی به عنوان SBU آلی (واحد ساختمان ثانویه) در نظر گرفته می شوند که به عنوان "بند" عمل می کنند؛ اما مراکز فلزی، SBU معدنی محسوب می شوند که در ساختارهای MOF نقش "اتصالات" را بازی می کنند (۹). سه بخش اصلی MOF شامل توپولوژی چارچوب، مراکز فلزی معدنی و لیگندهای آلی می باشد. ساختارهای معدنی و آلی MOF در صورت داشتن توپولوژی زئولیت توسعه یافته، منجر به تشکیل منافذ بزرگتر و تخلخل بالاتری از زئولیتها خواهند بود. اندازه منافذ بزرگ به دلیل گسترش اندازه SBUS معدنی است، و ابعاد شبکه توسط خوشه های فلزی بزرگ تعیین می شود. علاوه بر این، طول پیوند بین SBU معدنی به دلیل تخلخل زیاد و لیگندهای ارگانیک طولانی تر، از قطر منافذ بزرگتری بهره مند خواهد بود (۱۰). مراکز فلزی و لیگندهای مختلفی برای تولید MOF به عنوان بلوک-های ساختاری مولکولی اعمال می شوند، که منجر به انعطاف پذیری مناسب برای تغییر ویژگی های فیزیکی و شیمیایی می گردد. MOFها به دلیل داشتن بالاترین حجم منافذ و سطح خاص، به عنوان بستر بزرگتری برای تثبیت کردن کاتالیزورهای مولکولی در سوبسترای رسانا شناخته می شوند. علاوه بر این، ما می توانیم این مواد را با داشتن خاصیت انتخابی بالا نسبت به یک واکنش شیمیایی خاص تنظیم کنیم. پیوندهای بین اتمی جامد به یک صفحه محدود نمی شوند؛ بدین صورت که یون های فلزی یا خوشه-ها و مولکولهای آلی به صورت سفت و سخت به هم پیوند می خورند و توسط پیوندهای کوئوردینانسی، پلیمریزاسیون خود مونتاژ را انجام می دهند، که نتیجه آن اجزای کاملاً کریستالی مانند ترکیبات قابل ملاحظه ای به داخل ساختارهای سه بعدی کشیده می شوند (۱۱). به طور معمول، ظهور MOF به عنوان یک رویکرد برای تقلید از ترکیبات معدنی (به عنوان مثال، زئولیتها) شناخته می شود. در زئولیتها نمی توان عملکرد دقیق، شکل و اندازه منافذ را کنترل کرد، که این از نظر MOF متناقض است. MOFها دارای قوام هستند و به راحتی مورد استفاده قرار می گیرند، و به عنوان بهترین ترکیبات ایده آل شناخته می شوند. در شرایط خاص سنتزی، آن ها می توانند در حالت جامد مونتاژ شوند. تنوع گسترده چنین ترکیبات ابتدایی می تواند جهان نامتناهی ترکیبات آلی هیبریدی را تضمین کند. با این حال، بررسی مقالات نشان داد که برخی موتیف های ساختاری منظم در آماده سازی MOF وجود دارد که تلاشی برای پیش بینی معماری آن ها می باشد. به طور معمول مولکول هایی با یک یا چند اهداکننده اتم نیتروژن یا اکسیژن برای مولکول های آلی مورد استفاده قرار می گیرند. این مولکول ها مانند پلی بین یون های فلزی قرار می گیرند (۱۲).



شکل ۱- چندین ساختار MOF بسیار متخلخل (۱۲).

پلی آمین‌ها (به ویژه آنهایی که از ایمیدازول، اسید اگزالیک و بنزن مشتق می‌شوند)، کربوکسیلات‌ها، گروه‌های پیریدیل و سیانو، اترها و فسفونات‌ها از جمله لیگاندهای رایج هستند. در حقیقت، شیمی‌دانان برای تأیید مسئله تغییر شیمیایی MOF از این روش دستکاری مولکولی استفاده کردند و همزمان توپولوژی شبکه را با شکل، اندازه و کنترل ابعاد آنها پیش بینی کردند. چندین ساختار MOF بسیار متخلخل در شکل ۱-۲ ارائه شده است (۱۲).

یک ویژگی هدفمند در مواد فله را می‌توان از طریق ترکیب عملکردی در پیوند دهنده‌هایی که از یک گروه واکنشی خاص استفاده می‌کنند، یک کایرال یا یک مرکز ردوکس بدست آورد. تغییر در مولکول‌هایی که از نظر تجاری در دسترس هستند، از جمله تغییر در شکل گیری پیوند دهنده‌های جدید، سنتز ارگانیک به سبک قدیمی، یا آماده سازی درجا، تأثیر قابل توجهی دارد. در مقابل،

بین هندسه تناسب و ابعاد محصول نهایی ارتباط وجود دارد: اندازه یا سختی مرکز فلزی، پیکربندی الکترونیکی و حالت‌های کوئوردیناسیونی که بر توپولوژی حاصل از چارچوب تأثیر می‌گذارد (۱۲).

دسته بندی‌ها و نام چارچوب‌های فلز-آلی

"MOF" مخفف چارچوب‌های فلز-آلی است که معمولاً به عنوان یک اسم عمومی برای گروهی از ترکیبات استفاده می‌شود. هر گاه پس از این کلمه تعدادی اعداد به دنبال آن بیایند، به معنای یک چارچوب فلز-آلی جداگانه است. تجزیه و تحلیل خصوصیات و ساختارهای MOF می‌تواند به طراحی سازه‌های چارچوب با خواص مورد نظر مانند خانواده MOF با همان تقارن - IRMOF-1 (چارچوب‌های فلز-آلی ایزورتیکولار) کمک کند. اصطلاح "پلیمرهای کوئوردیناسیون فلز-آلی" با ترکیب مشخص، اغلب توسط محققان روسی و چینی استفاده می‌شود. بسیاری از MOFها بر اساس مکان کشفشان از جمله UiO, MIL, HKUST, LIC و غیره نام‌گذاری می‌شوند. توپولوژی زئولیت، خانواده بزرگ دیگر MOF است. یون‌های فلزی مانند آهن، کبالت، مس، روی و غیره توسط چهار قطعه ساخته شده از اتمهای نیتروژن احاطه شده، و از طریق حلقه‌های ایمیدازول به هم متصل می‌شوند و به این صورت می‌توانند ویژگی‌های مختلفی داشته باشند. این MOFها را می‌توان با استفاده از یک عدد و مخفف ZIF^۴ (چارچوب زئولیت ایمیدازولات) نام‌گذاری کرد. بسیاری از طراحی‌های دیگر منجر به طبقه‌بندی گروه‌های تحقیقاتی می‌شوند مانند F-MOF-، CPL، MOP-1 (۱۳، ۱۴).

شبیه سازی تحویل دارو

هدف قرار دادن مواد دارویی به اندام‌ها و بافت‌های خاص به یکی از تلاش‌های مهم قرن جدید تبدیل شده است. جستجوی روش‌های جدید تحویل دارویی و شیوه‌های جدید، عملکرد یکی از حوزه‌های مرزی است که شامل یک رویکرد علمی چند رشته‌ای برای ارائه پیشرفت‌های اساسی در بهبود شاخص‌های درمانی و دسترسی زیستی در سایت تحویل خاص است (۱۵).

نانوذرات به عنوان سیستم عامل تحویل دارو، روش‌های منحصر به فرد را برای درمان بیماری‌ها از جمله سرطان امکان پذیر می‌سازند، و ویژگی‌های آنتی نئوپلاستیک را نسبت به بافت‌های توموری افزایش می‌دهند. در طی دو دهه گذشته، انواع سیستم‌های تحویل نانوذرات برای هدف قرار دادن و درمان سرطان، از جمله مواد آلی و معدنی، پیشنهاد شده است. هدف گیری دارویی این نانوذرات یک چالش اساسی در درمان سرطان است. سطح اصلاح شده‌ی (همراه با لیگاندها و سایر ترکیبات کوچک یا پلیمری) سیستم‌های دارویی نانوذره چند منظوره برای تحویل داروهای ضد سرطان، از پروفایل‌های انتشار مختلف و همچنین هدف قرار دادن سلول و پاسخ به محرک‌ها استفاده شده‌اند. با این وجود، بیشتر نانوذرات پیشنهاد شده به عنوان حامل مواد دارویی دارای معایب مهمی مانند ظرفیت دارویی کم و یا کنترل ضعیف سینتیک رهاسازی می‌باشند (۱۶). به تازگی، چارچوب‌های فلز-آلی (MOF) به عنوان سیستم عامل نانو حامل جایگزین برای تهیه دارو پیشنهاد شده است. MOFها مواد ترکیبی آلی / معدنی هستند که از یون‌ها یا خوشه‌های فلزی تشکیل شده و از طریق یک پیوند ارگانیک بهم پیوسته‌اند. این مواد، دارای ترکیبی از ویژگی‌های

^۴isoreticular

^۴zeolite imidazolate framework

مطلوب به عنوان حامل‌های دارو هستند. این ویژگی‌ها، از جمله سمیت کم، زیست سازگاری مناسب و تجزیه پذیری، تعامل میزبان-میهمان، مناطق سطح داخلی فوق العاده بالا و اندازه منافذ بزرگ برای محاصره مواد دارویی، ثابت در یک محیط آبی و عملکرد همه کاره برای تحویل مولکول‌های دارویی مناسب هستند (۱۷).

برنامه‌های کاربردی تحویل دارو

هزاران مطالعه در سال‌های اخیر گزارش شده است که از شبیه سازی‌های مولکولی برای برنامه‌های کاربردی در انتقال دارو استفاده می‌کنند. بخش عمده ای از این مطالعات مربوط به مطالعات داکینگ یا اتصال گیرنده-دارو است. در زیر پنج حوزه اصلی کاربردهای شبیه سازی‌های مولکولی در تحویل دارو مورد بحث قرار می‌گیرد (۱۸).

۱-انتشار و نفوذ مواد دارویی از طریق لایه لیپیدی

فراهمی زیستی یک دارو به توانایی آن در مهاجرت از طریق غشای دو لایه‌ای لیپیدی بستگی دارد. مطابق قانون کلاسیک مایر-اورتون^۵؛ داروهای هیدروفوبیک لیپوفیلی هستند، و بنابراین مهاجرت از طریق غشای لیپیدی آسان است. در شرایط خام، هیدروفوبیسیتیه / لیپوفیلیسیتیه را می‌توان با تعداد اهداکنندگان و گیرندگان پیوند هیدروژن در یک مولکول مشخص کرد، که با نگاه به ساختار شیمیایی آن می‌توان به آن دسترسی داشت. شبیه سازی‌های مولکولی اطلاعات بسیار مفصلی از جمله جهت‌گیری مولکول دارو (که با توجه به دو لایه نرمال تعریف شده است) و فعل و انفعالات پرانرژی دارو با ترکیبات دو لایه، را فراهم می‌کند. شبیه سازی‌های مولکولی می‌توانند مکانیسم تشکیل کانال را روشن کنند و بینش مفصلی در مورد ساختار و پویایی دو لایه ارائه دهند (۱۸).

۲-حلالیت دارو

داروهای با حلالیت بالا در مایعات معده و روده تمایل دارند که غلظت بالایی در این محیط‌ها داشته باشند، که این امر به جذب زیاد دارو کمک می‌کند. اما از آنجا که مایعات معده و روده از نظر ماهیت آبی هستند، حلالیت بالای دارو در این مایعات برای داروهای هیدروفیل مشاهده می‌شود که به نوبه خود از نفوذپذیری کم غشاء برخوردار هستند. بنابراین مناسب است که یک مولکول دارویی، هم محلول بودن و هم نفوذپذیری مناسبی داشته باشد. این اساس سیستم طبقه بندی زیستی دارویی (BCS) است. داروها بطور گسترده در چهار کلاس طبقه بندی می‌شوند: کلاس I (نفوذ پذیری زیاد، حلالیت بالا)، کلاس II (نفوذ پذیری زیاد، حلالیت کم)، کلاس III (نفوذپذیری کم، حلالیت زیاد) و کلاس IV (نفوذپذیری کم، حلالیت کم). اگرچه می‌توان پارامترهای حلالیت را از داده‌های تجربی موجود تخمین زد و یا می‌توان از ساختار مولکولی با استفاده از یک روش مشارکت گروهی به آن‌ها پی برد، اما با استفاده از شبیه سازی‌های مولکولی، به خصوص در مورد نامزد داروهای جدید، می‌توان تعیین دقیق تری داشت.

^۵Meyer-Overton

^۶biopharmaceutics classification system

علاوه بر این، درک کامل از تغییرات در حلالیت دارو با تغییر در pH و غلظت نمک در دستگاه گوارش و روده فقط با استفاده از شبیه سازی های مولکولی حاصل می شود (۱۸).

۳- ناسازگاری حامل- دارو

در مورد داروهایی که دارای حلالیت ضعیف هستند، از مولکول های مختلف حامل (مواد تحریک کننده) برای تقویت حلالیت آنها یا حفظ فرآورده های اضافی دارو استفاده می شود. شبیه سازی های مولکولی می توانند به عنوان روش هایی برای تعیین فعل و انفعال تداخلات دارویی، در انتخاب چنین مواد کمکی کمک کنند (۱۸).

۴- تبلور دارو

چندین فرم دوز خوراکی حاوی مولکول های دارویی به شکل بلوری است. داروهایی که حلالیت ضعیف دارند نیز ممکن است تمایل به تبلور در بدن داشته باشند. از دیدگاه محاسباتی، شبیه سازی های مولکولی فرآیندهای تبلور بسیار گران است، چرا که کریستال ها سازه هایی با همبستگی فضایی با برد طولانی هستند (به شبیه سازی هایی با اندازه سیستم بزرگتر احتیاج دارند)، و هسته سازی یک اتفاق نادر است (به شبیه سازی های بسیار طولانی یا استفاده از الگوریتم های هوشمند نیاز دارد). شبیه سازی مولکولی در این حوزه را می توان برای مقایسه گرایش مهار تبلور مولکول های مختلف، شناسایی وجه کریستالی با سرعت رشد بالاتر، و پیش بینی عادت کریستالی از مولکول های دارویی جدید استفاده کرد (۱۸).

۵- بارگیری و رهاسازی دارو

از آنجا که فرآیندهای بارگیری و رهاسازی دارو به دلیل تفاوت بین فشارهای اسمزی در داخل و خارج از حامل رخ می دهد، برای تغییر جهت حرکت دارو، باید شرایط محیطی را تغییر داد. به طور خاص، اگر بارگیری/رهاسازی شامل تشکیل نانوساختارهای drugexcipient باشد، شبیه سازی های مولکولی می توانند توضیحی مفصل از مکانیسم بارگیری و انتشار دارو ارائه دهند (۱۸).

شبیه سازی جذب دارو

در تحقیق حاضر برای شبیه سازی جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 از نرم افزار Materials studies استفاده شد و داروی مترونیدازول و MOF-5 در محیط این نرم افزار باز شدند و دما روی مقدار ۳۷/۵ درجه ی سانتی گراد یا ۳۱۰/۵ کلوین و فشار روی ۱۰-۲۰ تنظیم شد تا محاسبات جذب داروی مترونیدازول در MOF-5 در دما و فشار بدن محاسبه گردد.

۱- شبیه سازی جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 در دماهای مختلف

محاسبات برای بررسی دما، سه مرتبه انجام شد و در هر بار فشار ثابت بوده و دما تغییر کرد. دماهای مورد آزمایش شامل ۳۶/۵، ۳۷/۵ و ۳۵/۵ درجه ی سانتی گراد بود تا تاثیر تغییرات دما بر جذب دارو بررسی گردد.

۲- شبیه سازی جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 در فشارهای مختلف

در مرحله ی بعد، دما در ۳۷/۵ درجه سانتی گراد ثابت نگهداشته شد و نمودار جذب برای فشارهای مختلف از ۰/۱ تا ۱۰ و از ۱۰ تا ۱۰۰ کیلوپاسکال رسم گردید.

۳- شبیه سازی جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 در محیط آبی

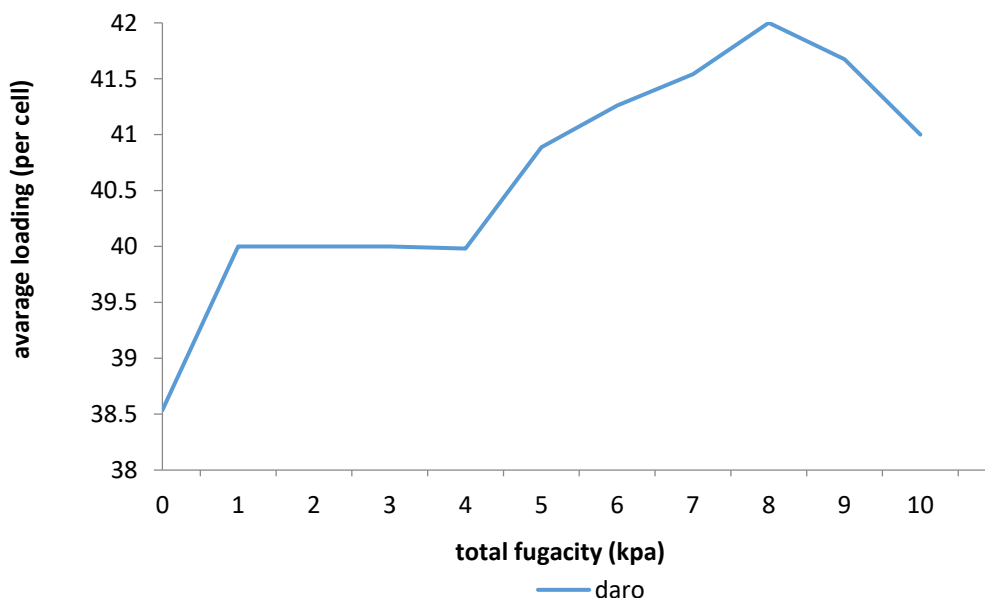
در بررسی بعدی، نمودار جذب داروی مترونیدازول در محیط آبی به دست آورده شد. برای این منظور MOF-5 در نرم افزار Materials studio باز شده و مولکول های آب نیز پس از رسم، به جعبه شبیه سازی MOF-5 اضافه گردید. پس از وارد کردن MOF-5 همراه با مولکول های آب و داروی مترونیدازول به محیط نرم افزار، دما و فشار بدن در تنظیمات وارد شد و نمودار جذب در این شرایط رسم گردید.

۴- شبیه سازی جذب مترونیدازول بر روی سایر MOFها

نمودار جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-51، MOF-74 و MOF-177 نیز در شرایط دما و فشار بدن رسم گردید.

بررسی جذب دارو در فشار ۰/۱ تا ۱۰ کیلوپاسکال

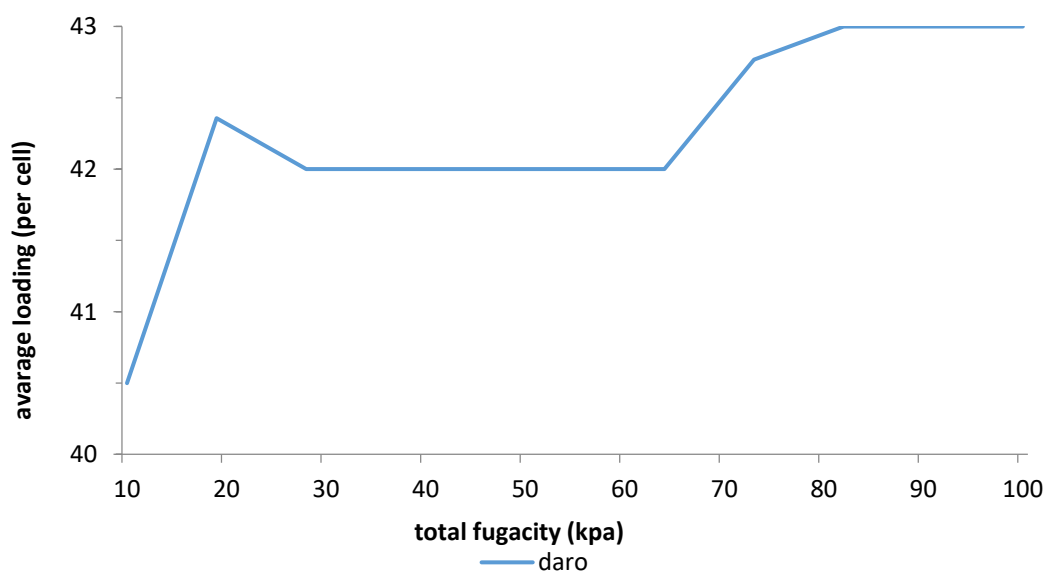
در فشار ۰/۱ تا ۱۰ کیلوپاسکال جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 بررسی شد و نتایج حاصل نشان داد که کمترین میزان جذب مربوط به فشار ۰/۱ کیلوپاسکال بوده (۳۸/۵ واحد بر سلول) و بیشترین مقدار جذب در فشار ۸ کیلوپاسکال (۴۲ واحد بر سلول) مشاهده شد



شکل ۲- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-5 در فشارهای ۰/۱ تا ۱۰ کیلوپاسکال

بررسی جذب دارو در فشار ۱۰ تا ۱۰۰ کیلوپاسکال

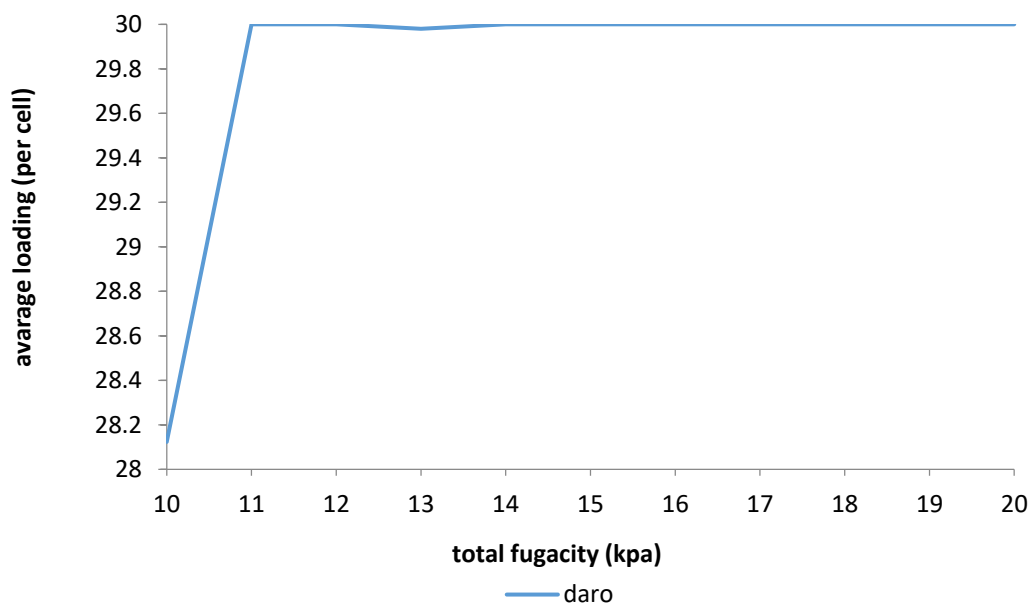
در فشار ۱۰ تا ۱۰۰ کیلوپاسکال جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 بررسی شد و نتایج حاصل نشان داد که کمترین میزان جذب مربوط به فشار ۱۰ کیلوپاسکال بوده (۴۰/۵ واحد بر سلول) و از طرفی از فشار ۷۰ کیلوپاسکال به بعد بیشترین مقادیر جذب (۴۳ واحد بر سلول) مشاهده شدند



شکل ۳- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-5 در فشارهای ۱۰ تا ۱۰۰ کیلوپاسکال

بررسی جذب دارو در محیط آبی

با افزودن مولکولهای آب، جذب مترونیدازول بر روی MOF-5 در محیط آبی نیز ارزیابی گردید و نتایج حاصل نشان داد که در فشار ۱۱ کیلوپاسکال نسبت به فشار ۱۰ کیلوپاسکال، جذب دارو از ۲۸/۲ به ۳۰ واحد بر سلول، افزایش می یابد اما از فشار ۱۱ کیلوپاسکال به بعد تفاوتی در جذب دارو مشاهده نشد



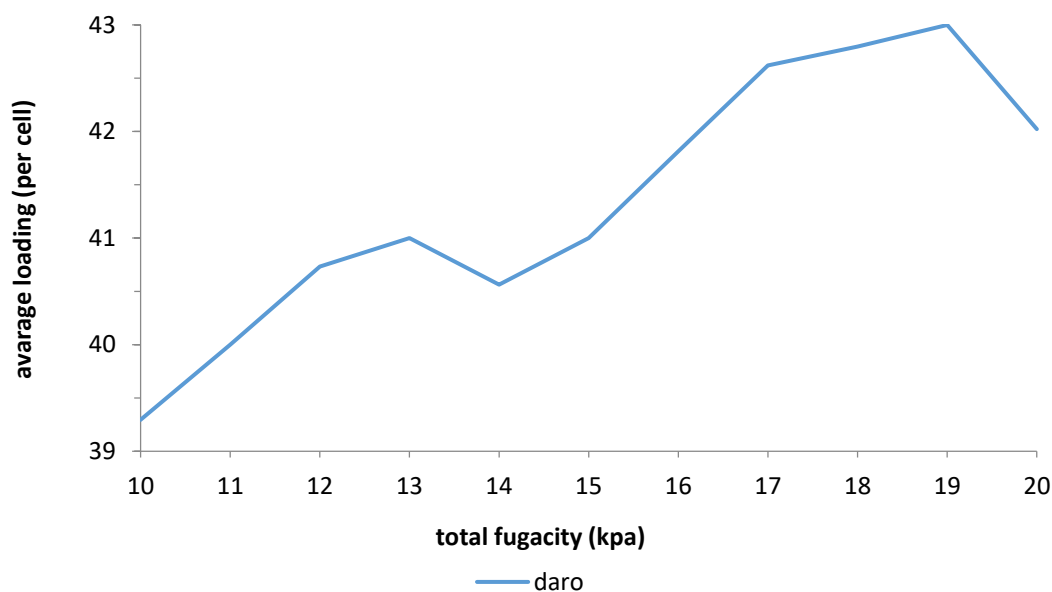
شکل ۴- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-5 در محیط آبی

بررسی جذب دارو در سایر MOFها

جذب داروی مترونیدازول بر روی سه چارچوب فلز آلی دیگر شامل MOF-51، MOF-74 و MOF-177 نیز مورد بررسی قرار گرفت که در ادامه به توضیح هر یک پرداخته شده است.

۱- جذب مترونیدازول بر روی MOF-51

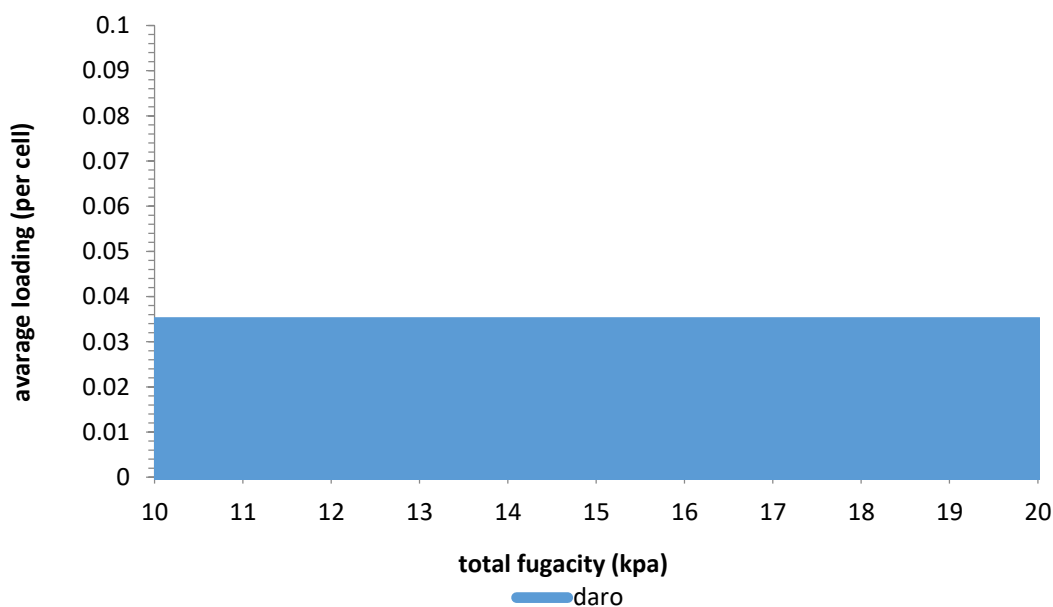
کمترین میزان جذب مترونیدازول بر روی MOF-51 در فشار ۱۰ کیلوپاسکال (۳/۳۹ واحد بر سلول) و بیشترین میزان آن در فشار ۱۹ کیلوپاسکال (۴۳ واحد بر سلول) مشاهده شد



شکل ۵- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-51

جذب مترونیدازول بر روی MOF-74

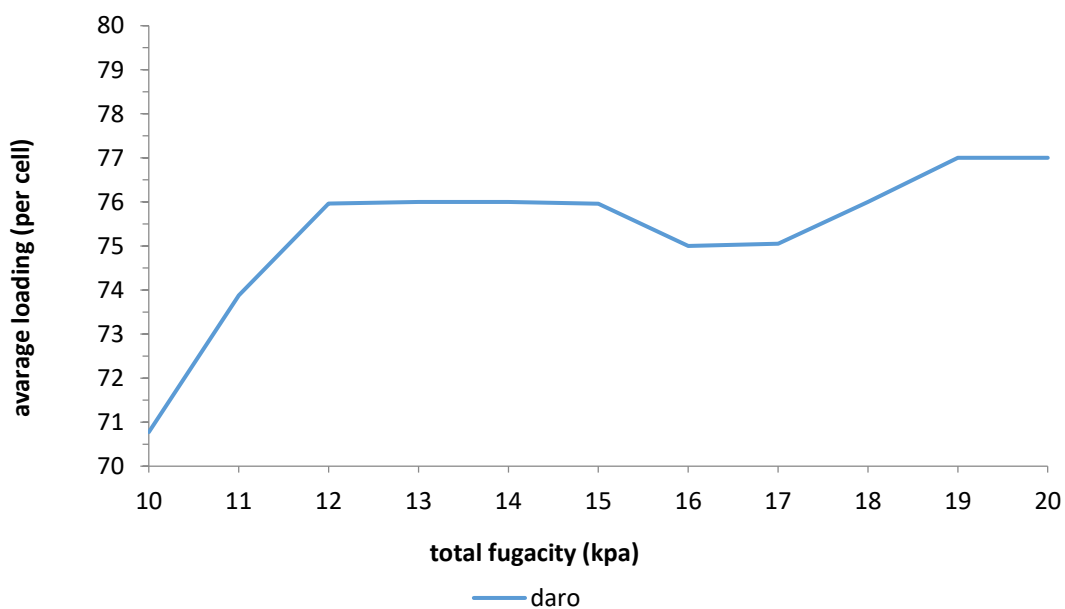
در بررسی میزان جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-74 در فشارهای ۱۰ تا ۲۰ کیلوپاسکال مشاهده شد که این دارو هیچ جذبی بر روی چارچوب فلز آلی مورد بررسی ندارد.



شکل ۶- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-74

جذب مترونیدازول بر روی MOF-177

نتایج حاصل نشان می‌داد که جذب مترونیدازول بر روی MOF-177 نسبت به سایر چارچوب‌های فلز آلی مورد بررسی بهتر بوده و کمترین مقدار جذب در فشار ۱۰ کیلوپاسکال با مقدار ۷۰/۷ واحد بر سلول و بیشترین مقدار آن در فشارهای ۱۹ و ۲۰ کیلوپاسکال با مقدار ۷۷ واحد بر سلول مشاهده شد.



شکل ۷- بررسی جذب داروی مترونیدازول بر روی MOF-177

بررسی گرمای جذب در دماهای مختلف

جدول ۱- گرمای جذب در دمای ۳۵/۵ درجه سانتی گراد

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
---------	------------------	------------------	------------------

daro	۲۸,۴	۵,۲	۳۸,۲
	۲۹,۱	۱۶,۵	۳۸,۹
	۲۹,۳	۱۶,۱	۳۸,۹
	۲۹,۶	۱۶,۹	۳۸,۶
	۲۹,۵	۱۲,۹	۳۸,۷
	۲۹,۵	۱۶,۶	۳۹,۰
	۲۹,۶	۱۳,۹	۳۹,۶
	۳۰,۲	۱۶,۴	۴۰,۳
	۳۰,۲	۱۶,۴	۴۱,۲
	۳۰,۲	۱۷,۴	۴۰,۷
	۳۰,۲	۱۵,۵	۴۰,۳

جدول ۲- گرمای جذب در دمای ۳۶/۵ درجه سانتی گراد

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
daro	۲۸,۷	۷,۰	۳۹,۰
	۲۹,۰	۱۵,۲	۳۹,۳
	۲۹,۴	۱۶,۳	۳۸,۶
	۲۹,۷	۱۶,۳	۳۹,۹
	۲۹,۶	۱۶,۱	۳۹,۰
	۲۹,۶	۱۳,۰	۳۹,۷
	۲۹,۶	۱۵,۶	۳۹,۳
	۲۹,۵	۱۶,۷	۳۹,۷
	۲۹,۵	۱۵,۵	۳۹,۸
	۲۹,۵	۱۵,۸	۴۰,۱
	۲۹,۴	۱۵,۱	۳۸,۶

جدول ۳- گرمای جذب در دمای ۳۷/۵ درجه سانتی گراد

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
daro	۲۸,۰	۱۰,۴	۳۸,۷
	۲۸,۸	۱۳,۷	۳۹,۰

۲۸,۸	۱۶,۶	۳۷,۸
۲۸,۹	۱۵,۷	۳۸,۲
۲۸,۸	۹,۱	۳۷,۴
۲۹,۲	۱۷,۴	۳۸,۳
۲۹,۴	۱۴,۱	۳۹,۲
۲۹,۴	۱۳,۹	۳۹,۴
۲۸,۸	۱۳,۹	۳۸,۴
۲۸,۹	۱۴,۹	۳۸,۵
۲۹,۴	۱۶,۸	۳۸,۴

جدول ۴- گرمای جذب در محیط آبی Liquid

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
daro	۳۰,۰	۱۵,۰	۳۹,۵
	۳۰,۹	۱۷,۸	۳۹,۶
	۳۱,۰	۱۷,۵	۳۹,۲
	۳۰,۹	۱۷,۴	۳۹,۷
	۳۱,۱	۱۶,۵	۳۸,۹
	۳۱,۲	۱۷,۲	۳۹,۲
	۳۰,۹	۱۶,۷	۳۹,۲
	۳۱,۳	۱۸,۴	۴۰,۲
	۳۱,۶	۱۹,۶	۴۰,۲
	۳۱,۶	۱۸,۶	۴۰,۲
	۳۱,۸	۲۰,۱	۳۹,۹

بررسی گرمای جذب در سایر MOFها

جدول ۵- گرمای جذب در MOF-51

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
daro	۲۸,۲	۱۳,۴	۳۸,۵
	۲۸,۷	۱۴,۷	۳۷,۷
	۲۹,۱	۱۲,۴	۳۸,۲

	۲۹,۴	۱۶,۷	۳۸,۶
	۲۸,۶	۱۴,۱	۳۸,۵
	۲۹,۰	۱۳,۳	۳۹,۶
	۲۹,۴	۱۱,۸	۳۹,۸
	۲۹,۸	۱۲,۸	۳۹,۱
	۲۹,۹	۱۷,۲	۳۹,۰
	۲۹,۸	۱۴,۳	۴۰,۶
	۲۹,۷	۱۳,۸	۳۹,۵

جدول ۶- گرمای جذب در MOF-177

Sorbate	Average Kcal/mol	Minimum Kcal/mol	Maximum Kcal/mol
daro	۲۹,۶	۱۲,۲	۴۱,۵
	۳۰,۳	۱۲,۶	۴۱,۹
	۳۰,۴	۱۵,۸	۴۲,۱
	۳۰,۴	۱۴,۱	۴۲,۷
	۳۰,۶	۱۵,۳	۴۲,۵
	۳۰,۵	۱۵,۶	۴۲,۱
	۳۰,۴	۱۶,۰	۴۲,۹
	۳۰,۴	۴,۵	۴۲,۷
	۳۰,۷	۱۵,۵	۴۳,۱
	۳۰,۸	۱۴,۹	۴۳,۹
۳۰,۸	۱۵,۳	۴۳,۷	

بحث و نتیجه گیری

چارچوب‌های فلز-آلی (MOF) ترکیب‌های بلوری شامل یون‌های فلزی هستند که به عنوان اتصال دهنده به مولکول‌های آلی متصل می‌شوند. این اتصال‌ها موجب ایجاد ساختارهای یک، دو یا سه بعدی می‌شود که می‌توانند متخلخل باشند. نوع فلز و نوع اتصال دهنده‌ها می‌تواند بر ساختار و خواص چارچوب‌های فلز آلی تاثیر داشته باشد. در حال حاضر MOFها با توجه به خصوصیات کاربردی و ساختاری خاص، به عنوان گروه قابل توجهی از ترکیبات متخلخل شناخته شده‌اند. این چارچوب‌ها از طریق اتصال پل-های آلی و خوشه‌های یون فلزی و همچنین یونهای فلزی ایجاد می‌شوند. در تحقیق حاضر تلاش شد تا با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی کامپیوتری، میزان جذب آنتی‌بیوتیک مترونیدازول بر روی MOF-5 در دماها و فشارهای مختلف بررسی گردید. به طور

کلی در دماهای و فشارهای مورد بررسی و همچنین در محیط آبی، مترونیدازول جذب مناسبی بر روی MOF-5 نشان داد. به نظر می‌رسد که بهترین جذب در فشارهای ۱۵ تا ۱۷ کیلوپاسکال و در دماهای ۳۶/۵ و ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست می‌آید. از طرفی بررسی جذب مترونیدازول بر روی سایر چرچوب‌های فلز آلی نشان داد که MOF-177 بیشترین میزان جذب دارو را دارد. این مشاهدات نیازمند انجام آزمایشات عملی در آزمایشگاه برای بررسی سایر جنبه‌های استفاده از MOFها به عنوان حامل مترونیدازول می‌باشد.

استفاده از حامل‌های دارو به منظور افزایش کارایی دارو، درمان هدفمند و کنترل رهاسازی دارو، یکی از موضوعات مورد توجه محققان است. در تحقیق حاضر چارچوب فلز آلی MOF-5 به عنوان یک حامل برای داروی مترونیدازول مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که جذب داروی مذکور بر روی MOF-5 به ویژه در دمای ۳۶/۵ و ۳۷/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشارهای ۱۵ تا ۱۷ کیلوپاسکال بسیار مناسب بوده و پتانسیل حمل داروی MOF-5 را تایید نمود. با این حال این نتایج نیاز به ارزیابی‌های بیشتر، به ویژه در شرایط آزمایشگاهی *in vivo* و *in vitro* دارد تا بتواند پس از تایید همه‌جانبه، به عنوان یک حامل دارو در سطح بالینی مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آینده، موضوعات زیر نیز مورد بررسی قرار گیرند:

- استفاده از چارچوب‌های فلز-آلی دیگر مانند IRMOF-5 برای بررسی میزان جذب داروی مترونیدازول

- شبیه‌سازی و بررسی زمان رهاسازی داروی مترونیدازول لود شده بر روی MOF-5

- اجرای آزمایش در شرایط آزمایشگاهی و مقایسه‌ی نتایج با نتایج شبیه‌سازی

- بررسی سمیت MOF-5 لود شده با مترونیدازول با استفاده از تست MTT

منابع

۱. Abánades Lázaro I, Haddad S, Rodrigo-Muñoz JM, Marshall RJ, Sastre B, del Pozo V, et al. Surface-functionalization of Zr-fumarate MOF for selective cytotoxicity and immune system compatibility in nanoscale drug delivery. *ACS applied materials & interfaces*. ۲۰۱۸;۱۰(۳۷):۳۱۱۴۶-۵۷.
۲. Wang C, Liu X, Chen JP, Li K. Superior removal of arsenic from water with zirconium metal-organic framework UiO-6۶. *Journal of Materials Chemistry A*. ۲۰۱۵;۳(۱۶):۱۶۶۱۳.
۳. Kant A, Datta M. Organo montmorillonite as drug delivery vehicle for the extended release of an antibiotic drug. *World J Pharm Res*. 2016;6:574-8۶.
۴. Kant A, Datta M. Extended release of Metronidazole using Montmorillonite as drug delivery vehicle. *JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY*. 2016;93(7):805-7.
۵. Ceruelos AH, Romero-Quezada L, Ledezma JR, Contreras LL. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):397-4۰۱.
۶. Ukmar T, Planinšek O. Ordered mesoporous silicates as matrices for controlled release of drugs. *Acta pharmaceutica*. 2010;60(4):373-85.
۷. Zhu L, Liu X-Q, Jiang H-L, Sun L-B. Metal-organic frameworks for heterogeneous basic catalysis. *Chemical reviews*. 2017;117(12):8129-7۶.
۸. Godino-Ojer M, Shamzhy M, Čejka J, Pérez-Mayoral E. Basolites: A type of Metal Organic Frameworks highly efficient in the one-pot synthesis of quinoxalines from α -hydroxy ketones under aerobic conditions. *Catalysis Today*. 2019.
۹. Hu C, Xiao J-D, Mao X-D, Song L-L, Yang X-Y, Liu S-J. Toughening mechanisms of epoxy resin using aminated metal-organic framework as additive. *Materials Letters*. ۲۰۱۹;۲۴۰:۱۱۳-۶.

- ۱۰ Mirkovic I, Lei L, Ljubic D, Zhu S. Crystal Growth of Metal–Organic Framework-5 around Cellulose-Based Fibers Having a Necklace Morphology. ACS omega. 2019;4(1):169-75.
- ۱۱ Yang H, Bright J, Kasani S, Zheng P, Musho T, Chen B, et al. Metal–organic framework coated titanium dioxide nanorod array p–n heterojunction photoanode for solar water-splitting. Nano Research. 2019;12(3):643-50.
- ۱۲ Safaei M, Foroughi MM, Ebrahimipour N, Jahani S, Omidi A, Khatami M. A review on metal-organic frameworks: synthesis and applications. TrAC Trends in Analytical Chemistry. ۲۰۱۹.
- ۱۳ Hu J-S, Zhang X-M, Xing H-L, He J, Shi J-J. Construction of an unusual 3D framework based on V-shaped imidazolyl and oxalate ligands. Mendeleev Communications. ۲۰۱۳(۲۳):۲۳۱-۲.
- ۱۴ Chen X-Y, Zhao B, Shi W, Xia J, Cheng P, Liao D-Z, et al. Microporous Metal– Organic Frameworks Built on a Ln₃ Cluster as a Six-Connecting Node. Chemistry of materials. ۲۰۰۵(۱۷):۲۸۶۶-۷۴.
- ۱۵ Martinho N, Damgé C, Reis CP. Recent advances in drug delivery systems. Journal of biomaterials and nanobiotechnology. 2011;2(05):510.
- ۱۶ Kotzabasaki M, Froudakis GE. Review of computer simulations on anti-cancer drug delivery in MOFs. Inorganic Chemistry Frontiers. 2018;5(6):۱۲۵۵-۷۲.
- ۱۷ Chedid G, Yassin A. Recent trends in covalent and metal organic frameworks for biomedical applications. Nanomaterials. 2018;8(11):916.
- ۱۸ Katiyar RS, Jha PK. Molecular simulations in drug delivery: Opportunities and challenges. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. ۲۰۱۸(۴):۱۳۵۸.