

بررسی تأثیر نانو حامل فولرنی C_{60} بر پارامترهای ساختاری و واکنش پذیری داروی سوتالول (sotalol) با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT)

محمدحسین فکری*، مریم درویش پور

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آیت الله العظمی بروجردی (ره)، بروجرد

چکیده

داروی سوتالول از دسته داروهای ضد آریتمی می باشد که برای درمان نامنظمی ضربان قلب استفاده می شود. ورود دارو به بدن مشکلاتی را به دنبال دارد که جهت کاهش عوارض، استفاده از نانو حامل های دارویی نظیر فولرن ها پیشنهاد گردید. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر نانوحامل فولرنی C_{60} بر واکنش پذیری سوتالول صورت گرفته است. در این کار، ابتدا با استفاده از آنالیز NBO در نرم افزار گوسین انرژی های بالاترین تراز اشغال شده (HOMO) و پایین ترین تراز اشغال نشده (LUMO) برای داروی سوتالول به تنهایی و سپس با اتصال آن به پایه نانو فولرن C_{60} ، محاسبه گردید. سپس مقادیر ماکزیم بار الکترونی (ΔN_{max})، الکتروفیلیسیته (ω)، پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی شیمیایی (η) و انرژی رزونانس برای دارو به تنهایی و متصل به نانو حامل به دست آمد. کلیه ساختارها با استفاده از نرم افزار گوسین در سطح نظری $DFT/6-311G^*$ اپتیمایز شدند. نتایج این پژوهش نشان می دهد که اتصال دارو به نانو فولرن باعث افزایش الکتروفیلیسیته و کاهش سختی شیمیایی آن می گردد و سختی شیمیایی آن کاهش می یابد. از طرف دیگر الکتروفیلیسیته دارو پس از اتصال به نانو حامل افزایش می یابد. افزایش پتانسیل شیمیایی و الکتروفیلیسیته و کاهش سختی شیمیایی دارو پس از اتصال به فولرن بیانگر افزایش واکنش پذیری و تأثیر بیشتر دارو خواهد بود.

واژه های کلیدی: سوتالول، نانو حامل فولرنی، روش محاسباتی DFT، پتانسیل شیمیایی، انرژی رزونانس.

ایمیل نویسنده مسئول: m.h.fekri@abru.ac.ir

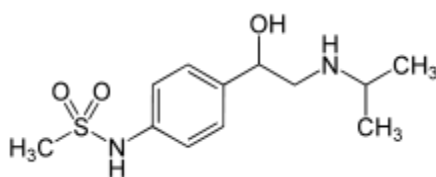
۱- مقدمه

آریتمی قلبی به معنی غیرطبیعی بودن ریتم قلب است. ریتم طبیعی قلب از گره سینوسی آغاز شده و پس از انتقال به گره دهلیزی-بطنی در بطن ها منتشر می شود. در نتیجه این نحو هدایت تحریک الکتریکی، ابتدا دهلیز و با فاصله کمی بطن ها منقبض می شوند. ریتم طبیعی قلب بین شصت تا صد ضربان در دقیقه است.

داروهای ضد آریتمی داروهایی هستند که برای درمان نامنظمی ضربان قلب مصرف می شوند. داروی انتخاب شده برای درمان آریتمی براساس نوع، شدت و مکانیسم آریتمی انتخاب می شوند. چهار گروه عمده دارویی برای آریتمی ها به کار می روند که عبارتند از: داروهای مسدود کننده کانال سدیم، داروهای بلوک کننده سمپاتیک (بویژه داروهای بتابلوک)، داروهای مهارکننده کانال پتاسیم و داروهای مهارکننده کانال کلسیم.

داروهای مهارکننده کانال پتاسیم مانند آمیودارون و سوتالول. آمیودارون (amiodarone) و سوتالول (sotalol) پرکاربردترین داروهای این گروه می باشند که معمولاً تأثیر زیادی بر قدرت انقباضی قلب نداشته و در بیماران مبتلا به نارسایی قلب قابل

استفاده می باشند. ضمناً ایجاد آریتمی های جدید توسط این داروها نسبت به داروهای مهار کننده کانال سدیم کمتر بوده و خطرات کمتری دارند. این داروها در درمان آریتمی های دهلیزی و بطنی مؤثر بوده و نسبت به سایر داروها موفقیت بیشتری دارند. عارضه مشترک داروهای این گروه ایجاد QT طولانی و ایجاد آریتمی های خطرناک بطنی می باشد. آمیودارون و سوتالول می توانند منجر به تشدید کندی ضربان قلب در مبتلایان به برادیکاردی شوند.



شکل ۱: ساختار داروی سوتالول

ورود دارو به بدن مشکلات و محدودیت هایی را به دنبال دارد. و به همین دلیل محققان در پی راه هایی بودند که بتوانند مشکلات فوق را تا حد زیادی حل کنند. به دنبال این تلاش ها

از مشتقات فولرن در درمان بیماری‌هایی مانند دیابت، آنژین صدری مزمن، کنترل فشار خون بالا، تومورها، ایدز و... استفاده می‌شود [۷-۹].

یکی از روش‌های مطالعه داروها استفاده از نرم‌افزار گوسین و روش محاسباتی نظریه تابعیت چگالی (DFT) است. نظریه تابعیت چگالی (DFT) یک روش محاسباتی مکانیک کوانتومی است که در فیزیک و شیمی به منظور بررسی ساختار الکترونی حالت پایه در سیستم‌های چندگانه به ویژه اتم‌ها، مولکول‌ها و فازهای چگال استفاده می‌شود. این نظریه، ویژگی‌های سیستم‌های چند الکترونی را به وسیله تابع‌های خاصی بیان می‌کند که در این مورد به چگالی الکترون بستگی دارد. به همین دلیل نام نظریه تابعی چگالی به استفاده از تابع‌های مربوط به چگالی الکترون برمی‌گردد. DFT در زمره پرکاربردترین روش‌های موجود در فیزیک حالت جامد و فیزیک محاسباتی قرار دارد. استفاده از یک سری تقریب‌ها در این نظریه موجب افزایش دقت این روش در محاسبه برهمکنش‌های تبادل-همبستگی شده است. نتایج حاصل از محاسبات DFT با نتایج تجربی همخوانی کاملی دارد. این محاسبات در مقایسه با روش‌های سنتی مثل هارتری-فاک بسیار مقرون به صرفه‌تر هستند. این روش هم به روش محاسباتی آغازین و هم به روش محاسباتی نیمه تجربی نزدیک است، زیرا در آن معادله‌ی شرودینگر به طور تضمینی حل می‌شود و از طرف دیگر، داده‌های تجربی در آن بررسی می‌شوند. محاسبات نظریه تابعی چگالی تا حدود ۵۰۰ اتم را می‌تواند بررسی کند [۱۰-۱۲]. با استفاده از نرم‌افزار محاسباتی گوسین می‌توان به بررسی خواص الکترونی، اوربیتالی و ترمودینامیکی داروها پرداخت [۱۳]. به کمک خواص الکترونی، می‌توان به میزان واکنش‌پذیری آن‌ها پی برد. از جمله پارامترهایی که این خواص را نشان می‌دهد، می‌توان به پارامترهایی چون گاف انرژی، پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی شیمیایی (η)، بار ماکزیمم ($\Delta_{\max}$) و الکتروفیلیسیته (ω) اشاره کرد. مقادیر انرژی‌های هومو و لومو بصورت مستقیم از فایل خروجی محاسبات گوسین استخراج می‌شود [۱۵ و ۱۴].

۲- مدل‌سازی

در این پژوهش از نرم‌افزار Gauss View برای طراحی دارو به تنهایی و سپس متصل به نانو حامل فولرنی و نیز استخراج نتایج استفاده گردید. سپس با استفاده از برنامه Gaussian 09 [۱۶] و با استفاده از تئوری تابعی چگالی (DFT) به روش B3LYP در سری پایه $6-311G^+$ بهینه‌سازی انجام شد. شاخص‌های DFT وسیله قدرتمندی برای توجیه واکنش‌پذیری و ناحیه‌گزینی در واکنش‌های قطبی آلی هستند [۱۷]. تمامی مراحل فوق برای محاسبات در فاز گازی انجام گرفت. نتایج از خروجی نرم‌افزار استخراج گردید.

سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو مطرح شد که دارای مزایای زیادی است. مهم‌ترین این مزایا شامل توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو با یک فرومولاسیون، امکان دارو رسانی در ابعاد نانومتری و ... این سیستم‌ها انقلابی را در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد نموده و در حال پیشرفت روز افزون هستند.

رهایش کنترل شده دارو فرآیندی است که در آن یک حامل پلیمری، سرامیکی و یا فلزی به طور حساب شده‌ای با دارو یا عامل فعال ترکیب شود تا عامل فعال در بدن به شکلی از پیش تعیین شده و دلخواه رها شود.

مهم‌ترین نانو ساختارهایی که به عنوان حامل دارو در رهایش کنترل شده دارو استفاده می‌شوند عبارتند از:

فولرن‌ها، نانولوله‌های کربنی، نانو ذرات، مسیل‌ها، لیپوزوم‌ها، نانو پوسته‌ها، کریستال‌های مایع و دندیرم‌ها.

مهم‌ترین ویژگی‌ای که باید در طراحی و ساخت این حامل‌ها در نظر گرفت استفاده از مواد و یا پوشش‌های زیست سازگار است که سامانه بتواند در داخل بدن از سدهای مهم دفاعی تا بافت هدف بدون آسیب و کاملاً کنترل شده عبور کند.

امروزه از نانوتکنولوژی به طور گسترده‌ای به عنوان یک ابزار تحقیقی در زمینه پزشکی در حمل داروها استفاده می‌شود. باکی-بال یا فولرن سومین فرم پایدار کربن است که مدورترین و متقارن‌ترین مولکول بزرگی است که انسان شناخته است. فولرن، نخستین مولکول کربن کروی شناخته شده با کربن‌های مرتب شده، در قالب کره‌ای به شکل توپ فوتبال می‌باشد. فولرن‌ها به شدت الکترون خواه هستند و به آسانی با هسته دوست‌ها واکنش می‌دهند و به علت ساختار کروی و توخالی، از آن‌ها به عنوان حامل دارو استفاده می‌شود [۱]. این دسته از مولکول‌ها با خصوصیات فوق‌العاده خود که یکی پس از دیگری ظاهر می‌شوند به متعجب کردن دانشمندان ادامه می‌دهند [۲]. فولرن‌ها بخصوص مشتقات C_{60} خواص فتوشیمیایی، الکتروشیمیایی و فیزیکی مناسبی برای کارهای زیست پزشکی از خود نشان می‌دهند. در درون فولرن‌ها می‌توان برخی آنزیم‌ها و یا داروها و هورمون‌های مورد نیاز بدن را قرار داد. به این ترتیب در نانو پزشکی می‌توان از این مواد استفاده نمود. گروه ژو (Zuo) در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که نگرش پزشکی در مورد فولرن در مباحث علمی رشد سریع‌تر پیدا کرده است [۳].

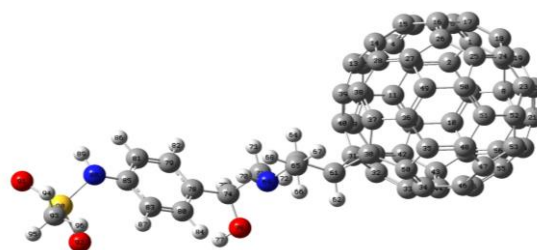
در سال ۲۰۱۵ گروه دکتر احمدی از فولرن به عنوان حامل نانودارویی متوپرولول استفاده کردند [۲]. در سال ۲۰۰۰ ویلسون کاربردهای فولرن را در پزشکی و داروها بررسی کردند. وی در سال ۲۰۰۵ با همکاری تعدادی از پژوهشگران، داروی پاکلی تاکسل (ضد سرطان) را با حامل فولرنی در درمان سرطان ریه مطالعه کردند و نتایج رضایت بخشی بدست آمد [۴]. در سال ۲۰۱۲ گیپلی کاربرد فولرن در پزشکی و به خصوص داروی پیشگیری بیماری ایدز را بررسی کرد [۵]. برخی داروها مانند متوپرولول [۲]، کاپتوپریل [۶] و... به‌طور محاسباتی بررسی شده‌اند.

۳- تجزیه و تحلیل نتایج

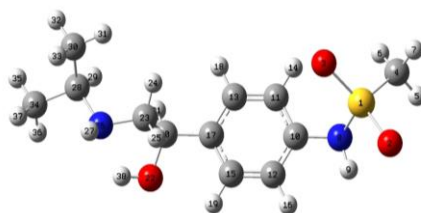
در این پروژه داروی سوتالول داروی مورد نظر است. این دارو شامل اتم‌های کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن و گوگرد است. در این تحقیق داروی سوتالول را روی نانوحامل فولرن C_{60} سوار کرده و به این ترتیب دارو به فولرن متصل شده است. سپس توسط برنامه گوسین ۰۹ به روش B3LYP در سری پایه $6-311G^+$ بهینه‌سازی انجام شد.

پرونده ورودی برای بهینه‌سازی ساختار ترکیب توسط سری پایه $6-311G^+$ با پسوند gzf معرفی می‌شود و فایل خروجی بعد از انجام محاسبات توسط برنامه گوسین ۰۹ با پسوند out مشاهده می‌شود و سپس شکل بهینه شده مولکول با برنامه GaussView مشاهده می‌شود. در مرحله بعد در موقعیت C_{61} ، فولرن را به دارو متصل کردیم و با روش‌های B3LYP در سری پایه $6-311G^+$ بهینه‌سازی انجام شد [۱۸ و ۱۹].

برای هر کدام از حالت‌های بهینه‌سازی شده محاسبات NBO انجام شد. برای محاسبات کوانتومی در نرم افزار گوسین، یک سری خط دستور در سطح نظری مورد نظر مشخص کرده، سپس اعداد به دست آمده از NBO در جداول مشخص آورده شده و با بررسی اعداد و نمودارها، به نتایج مورد نظر رسیدیم. در مرحله بعد دارو از فولرن جدا شده و محاسبات روی داروی تنها انجام شد.



الف



ب

شکل ۲: الف) ساختار بهینه شده داروی سوتالول متصل به فولرن در در موقعیت کربن ۶۱، ب) ساختار بهینه شده داروی سوتالول.

نتایج مربوط به طول پیوند کربن ۶۱ و کربن ۶۳ در نانوحامل دارو که معادل آن پیوند $C_{28}-C_{30}$ در دارو است، نشان داد طول پیوند حدود ۰/۰۱ واحد کاهش پیدا کرده است این درحالی‌است که طول پیوند کربن ۶۳ و کربن ۶۵ در نانوحامل دارو نسبت به

معادل آن در داروی تنها، $C_{28}-C_{34}$ هیچ تغییر محسوسی نکرده است.

وجود پیوند جدید بین دارو و فولرن باعث تغییر طول پیوند و قدرت پیوند $C_{61}-C_{63}$ می‌شود. در واقع میزان مشارکت‌پذیری اوربیتال s افزایش و میزان مشارکت‌پذیری اوربیتال p کمتر می‌شود. طول سایر پیوندها نیز در نانو حامل دارو ثابت باقی می‌ماند.

نتایج محاسبات NBO نشان داد، سهم اوربیتال s از پیوند سیگمای $C_{61}-C_{63}$ برای کربن ۶۱ به اندازه محسوسی افزایش یافته که نشان دهنده استحکام پیوند بعد از واکنش با فولرن می‌باشد.

جدول ۱- بررسی میزان مشارکت پذیری اوربیتال p در نانوحامل و دارو

سهم هریک از اتم‌های پیوند از اوربیتال‌های s و p	پیوند سیگما	مولکول
$s(29.56\%) + p(70.44\%)C_{61} + s(25.00\%) + p(75.00\%)C_{63} +$	$C_{61}-C_{63}$	نانوحامل دارو
$s(25.49\%) + p(75.39\%)C_{28} + s(24.71\%) + p(75.00\%)C_{30} +$	$C_{28}-C_{30}$	دارو
$s(25.37\%) + p(74.63\%)C_{63} + s(24.47\%) + p(75.40\%)C_{65} +$	$C_{63}-C_{65}$	نانوحامل دارو
$s(25.53\%) + p(74.47\%)C_{28} + s(24.60\%) + p(75.40\%)C_{34} +$	$C_{28}-C_{34}$	دارو

گاف انرژی، اختلاف میان دو سطح انرژی هومو و لومو است، که طبق رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\text{ENERGY GAP} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

E_{LUMO} پایین‌ترین تراز پر نشده از الکترون E_{HOMO} بالاترین تراز پر شده از الکترون است که مقادیر این سطوح انرژی از اطلاعات فایل خروجی NBO به دست می‌آید. هر چه اختلاف میان دو سطح انرژی هومو و لومو بیشتر باشد، به علت افزایش انرژی لازم برای انتقال الکترون میان این دو سطح، انتقال الکترون بین این دو سطح، سخت‌تر شده و در نتیجه واکنش‌پذیری کاهش می‌یابد. نتایج نشان داد که میزان گاف انرژی در نانو حامل دارو، کمتر از داروی تنها است به طوری که انتقال الکترون از هومو به لومو در دارو سخت‌تر صورت می‌گیرد. در این بررسی مقدار پتانسیل شیمیایی داروی سوتالول ۰/۳۰۳ a.u. و مقدار آن پس از اتصال به نانوحامل فولرنی ۰/۴۹۰ a.u. به دست آمد.

مقدار پارامتر سختی به وسیله فرمول زیر محاسبه می‌شود [۲۰]:

$$\text{سختی شیمیایی} = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2}$$

در یک مولکول، سختی شیمیایی مقاومت در برابر تغییر در توزیع الکترونی یا انتقال الکترونی یا انتقال بار را اندازه می‌گیرد. بررسی نتایج نشان داد که میزان سختی شیمیایی در نانو حامل دارو کمتر از دارو شده است و بین سختی شیمیایی و گاف انرژی رابطه مستقیم وجود دارد. هرچه گاف انرژی بیشتر باشد، مولکول



که فاصله ضرائب نرمال در پیوند $C_{61}-C_{63}$ به علت نزدیکتر بودن به فولرن نسبت به پیوند دیگر بیشتر بوده و در نتیجه این پیوند قطبی‌تر است. همچنین پیوند $C_{63}-C_{65}$ قطبیت کمتری دارد که به علت دور بودن این پیوند نسبت به گروه الکترون دهنده استخلاف فولرنی است (جدول ۳).

جدول ۳: فاصله ضرائب نرمال با تغییر هالوژن

پیوند سیگما	ضرائب نرمال
$C_{61}-C_{63}$	$0.7201s(p)^{2.38}C_{61}+0.6939s(p)^{3.00}C_{63}$ تفاوت ضرائب نرمال = 0.0262
$C_{63}-C_{65}$	$0.7052s(p)^{2.94}C_{63}+0.7090s(p)^{3.09}C_{65}$ تفاوت ضرائب نرمال = 0.0038

تعداد الکترون‌های ظرفیتی در اتم‌های نیتروژن، اکسیژن و گوگرد در دارو، بیشتر از الکترون‌های ظرفیتی مشابه در نانو حامل دارو است. همچنین قدرمطلق بار منفی روی اکثریت اتم‌ها در نانوحامل دارو نسبت به اتم‌های مشابه در دارو کمتر است. این مسئله نشان می‌دهد که فولرن خاصیت الکترون‌خواهی زیادی دارد و الکترون‌های دارو را به سمت خود می‌کشد (جدول ۴ و ۵).

جدول ۴: بررسی روند میزان بار و الکترون‌های ظرفیتی (برخی اتم‌ها) در نانو حامل دارو به روش B3LYP سری پایه 6-311G

Atom	Charge	Core	Valence
C_{61}	-0.03133	1.99994	4.03139
C_{63}	0.11912	1.99992	3.88095
C_{65}	-0.13944	1.99995	4.13948
C_{85}	0.10860	1.99981	3.89159
C_{93}	-0.19011	1.99987	4.19023
O_{76}	-0.30490	1.99999	6.30491
O_{92}	-0.34013	2.00000	6.34013
N_{69}	-0.31376	1.99998	5.31378
N_{88}	-0.36016	1.99995	5.36021
S_{90}	0.72412	9.99991	5.27598

جدول ۵: بررسی روند میزان بار و الکترون‌های ظرفیتی (برخی اتم‌ها) در دارو به روش B3LYP سری پایه 6-311G

Atom	Charge	Core	Valence
C_4	-0.19041	1.99987	4.19053
C_{10}	0.10549	1.99981	3.89470
C_{11}	-0.04726	1.99993	4.04733
C_{30}	-0.15095	1.99996	4.15099
C_{34}	-0.13908	1.99996	4.13913
O_2	-0.35686	2.00000	6.35686
O_{22}	-0.33365	1.99999	6.33366
N_8	-0.35825	1.99995	5.35830
N_{26}	-0.33379	1.99997	5.33382
S_1	0.72327	9.99991	5.35830

سخت‌تر و پایدارتر می‌شود در نتیجه واکنش پذیری کاهش می‌یابد. مقدار سختی شیمیایی برای دارو ۰/۲۴۵۰ a.u. و برای نانو حامل دارو ۰/۱۵۱۵ a.u. بدست آمد.

مقدار پتانسیل شیمیایی به وسیله رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{پتانسیل شیمیایی} = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

از نظر فیزیکی پتانسیل شیمیایی، تمایل فرار الکترون از یک سیستم تعادلی را شرح می‌دهد. هرچه پتانسیل شیمیایی بزرگ‌تر باشد، پایداری کمتر و واکنش‌پذیری بیشتر می‌شود [۲۰]. بررسی نتایج نشان داد که میزان قدر مطلق پتانسیل شیمیایی در نانو حامل دارو بیشتر از دارو است که این خود نشان دهنده استعداد بیشتر نانو حامل دارو نسبت به دارو برای انجام واکنش است. مقدار پتانسیل شیمیایی برای دارو ۰/۰۰۳ - و برای نانوحامل دارو برابر ۰/۰۸۲ - به دست آمد.

بیشینه‌ی بارالکتریکی که سیستم الکتروفیل می‌تواند بپذیرد ΔN_{max} است. به عبارتی ΔN_{max} گنجایش بار مولکول را نشان می‌دهد. طبق رابطه ΔN_{max} ، هرچه پتانسیل شیمیایی افزایش یابد سختی شیمیایی کاهش می‌یابد و الکتروفیلی زیاد می‌شود. زمانی که سیستم کمبود الکترون بیشتری را دارد مثبت‌تر می‌شود، بنابراین انتظار آن است که بیشینه الکترونی که به سیستم انتقال می‌یابد بیشتر شود [۲۱]. بررسی نتایج مربوط به ΔN_{max} نشان داد که میزان این پارامتر به روش B3LYP در نانو حامل دارو بیشتر از دارو است. مقدار آن برای دارو ۰/۰۱۲۲ و برای نانوحامل دارویی برابر ۰/۵۴۱۲ محاسبه گردید.

فرمول مورد استفاده ΔN_{max} در زیر آورده شده است که در آن، μ پتانسیل شیمیایی و η سختی شیمیایی است.

$$\Delta N_{max} = \frac{-\chi}{\eta}$$

ممان دوقطبی معیاری از عدم توزیع یکنواخت بار است و میزان قطبیت در مولکول را بیان می‌کند. مولکول قطبی مولکولی است که دارای سر مثبت و منفی می‌باشد. برای هر پیوند قطبی، یک بردار قطبیت می‌توان در نظر گرفت که جهت آن به سمت اتم الکترون‌گاتر بوده و طول آن به اختلاف الکترون‌گاتیوی میان دو اتم تشکیل دهنده پیوند بستگی دارد. هرچه اختلاف الکترون‌گاتیوی میان دو اتم بیشتر باشد میزان ممان دوقطبی در آن پیوند بیشتر و پیوند قطبی‌تر می‌شود.

بررسی نتایج نشان داد که میزان ممان دوقطبی در نانوحامل دارو، بیشتر از دارو است. از آنجایی که درصد زیادی از بدن انسان از آب تشکیل شده، این مسئله نشان می‌دهد که با اتصال فولرن به دارو و افزایش ممان دوقطبی در آن، میزان حلالیت نانوحامل دارو در بدن، افزایش یافته است. مقدار ممان دوقطبی (برحسب دبا) برای دارو ۰/۵۷۳۱ و برای نانو حامل ۲/۷۲۵۶ می‌باشد.

هر چه فاصله ضرائب نرمال بیشتر شود پیوند قطبی‌تر می‌شود. از مقایسه پیوندهای $C_{61}-C_{63}$ و $C_{63}-C_{65}$ به این نتیجه رسیدیم

بررسی انرژی‌های انتقال سه پیوند $C_{30}-C_{61}$ ، $C_{30}-C_{31}$ ، $C_{30}-C_{61}$ ، $C_{30}-C_{31}$ تشکیل حلقه سیکلوپروپان داده‌اند، اثباتی بر خاصیت الکترون کشندگی فولرن است. نتایج نشان داد که انرژی انتقال بار در پیوند $C_{30}-C_{31}$ بیشتر از دو پیوند دیگر تشکیل دهنده حلقه سیکلوپروپان است (جدول ۶) فرمول زیر برای محاسبه انتقال بار به کار می‌رود.

$$q_{ij} = \left(\frac{F_{ij}}{E_j - E_i} \right)^2 \times 2$$

جدول ۶- مقدار انتقال بار در سه پیوند تشکیل دهنده حلقه سیکلوپروپان.

	$E_j - E_i$ (a.u)	F_{ij} (a.u)	q_{ij}
$BD(1)C_{30}-C_{31} \rightarrow BD^*(1)C_{31}-C_{61}$	1.21	0.058	0.00459
$BD(1)C_{30}-C_{61} \rightarrow BD^*(1)C_{31}-C_{61}$	1.28	0.047	0.00269
$BD(1)C_{31}-C_{61} \rightarrow BD^*(1)C_{30}-C_{61}$	1029	0.047	0.00265

بررسی نتایج نشان داد که انرژی رزونانس مربوط به انتقال $BD(2)C_{76}-BD^*(2)C_{71}-C_{74}$ در نانوحامل دارو، که معادل انتقال $BD(2)C_{20}-BD^*(2)C_{23}$ در دارو است همچنین انرژی رزونانس مربوط به انتقال $S_{90}-N_{88}$ در نانوحامل دارو که معادل انتقال S_1-N_3 در دارو است دارای مقادیر کمتری از انرژی، نسبت به دارو است. انرژی رزونانس مربوط به تحرك الکترون‌ها در سیستم است. در داروی متصل به فولرن به دلیل گسترده شدن فضای تحرك الکترون‌ها، این تحرك در گستره وسیع‌تری پخش شده و بیشتر به سمت فولرن کشیده شده است. بدیهی است که از تحرك الکترون‌ها و رزونانس مربوط به بخش دارو در نانوحامل دارو کم شده است. شاید بتوان کم شدن میزان انرژی رزونانس در داروی متصل به فولرن را مربوط به ممانعت فضایی ایجاد شده به وسیله فولرن و حجیم بودن آن دانست. (جدول ۷)

جدول ۷: انرژی رزونانس (بر حسب kcal/mole) انتقالات مختلف در نانو حامل دارو و دارو

انرژی رزونانس	انتقالات	
2.18	$BD(2)O_{76} \rightarrow BD^*(2)C_{71}-C_{74}$	نانوحامل دارو
2.18	$BD(2)O_{76}-BD^*(2)C_{71}-C_{74}$	دارو
2.18	$LP(2)O_{76}-BD^*(2)C_{71}-C_{74}$	نانو حامل دارو
2.18	$LP(2)O_{76}-BD^*(2)C_{71}-C_{74}$	دارو

بررسی نتایج انرژی رزونانس انتقال $BD(1)C_{69}-C_{63} \rightarrow BD^*(1)C_{28}-C_{34}$ در نانوحامل دارو که معادل انتقال $BD(1)C_{26}-C_{28} \rightarrow BD^*(1)C_{28}-C_{30}$ در دارو است نشان داد که میزان انرژی رزونانس در نانو-حامل دارو کمتر از دارو است. همچنین انرژی رزونانس انتقال $BD(1)C_{69}-C_{63} \rightarrow BD^*(1)C_{63}-C_{61}$ در نانوحامل دارو که معادل

انتقال $BD(1)C_{26}-C_{28} \rightarrow BD^*(1)C_{28}-C_{34}$ در دارو است نشان داد که میزان انرژی رزونانس در نانوحامل دارو کمتر از دارو است.

جدول ۸: انرژی رزونانس (kcal/mole) انتقالات $\sigma \rightarrow \sigma^*$ در نانو حامل دارو و دارو

انرژی رزونانس	انتقالات	
0.92	$BD(1)C_{69}-C_{63} \rightarrow BD^*(1)C_{63}-C_{65}$	نانوحامل دارو
1.28	$BD(1)C_{26}-C_{28} \rightarrow BD^*(1)C_{28}-C_{30}$	دارو
0.83	$BD(1)C_{69}-C_{63} \rightarrow BD^*(1)C_{63}-C_{61}$	نانوحامل دارو
0.96	$BD(1)C_{26}-C_{28} \rightarrow BD^*(1)C_{28}-C_{34}$	دارو

نتایج انرژی رزونانس انتقالات $BD(2)C_{80}-C_{83} \rightarrow BD^*(2)C_{81}-C_{85}$ در نانوحامل دارو و دارو نشان داد که انرژی رزونانس در نانو حامل دارو، کمتر از دارو است. نتایج نشان داد که انرژی رزونانس انتقالات $\pi \rightarrow \pi^*$ بیشتر از انرژی رزونانس انتقالات $\sigma \rightarrow \sigma^*$ است. در انتقالات $\sigma \rightarrow \sigma^*$ چون فاصله دو تراز زیاد است، این انتقالات به سختی صورت گرفته و انرژی رزونانس آن کم است. اما در انتقالات $\pi \rightarrow \pi^*$ چون فاصله ترازها کمتر است، در نتیجه دارای انرژی رزونانس بیشتری است.

جدول ۹: انرژی رزونانس (بر حسب kcal/mole) انتقالات $\pi \rightarrow \pi^*$ در نانو حامل دارو و دارو

انرژی رزونانس	انتقالات	
46.27	$BD(2)C_{80}-C_{83} \rightarrow BD^*(2)C_{81}-C_{85}$	نانوحامل دارو
95.39	$BD(2)C_{80}-C_{83} \rightarrow BD^*(2)C_{81}-C_{85}$	دارو
44.59	$BD(2)C_{80}-C_{83} \rightarrow BD^*(2)C_{78}-C_{79}$	نانوحامل دارو
87.62	$BD(2)C_{80}-C_{83} \rightarrow BD^*(2)C_{78}-C_{79}$	دارو

۴- نتیجه‌گیری

گاف انرژی اختلاف انرژی میان دو سطح هولو و لومو است. هر چه اختلاف میان این دو سطح بیشتر شود انتقال الکترون از هومو به لومو سخت‌تر می‌شود و هرچه این انتقال سخت‌تر صورت گیرد میزان واکنش‌پذیری کمتر می‌شود. بررسی نتایج نشان داد که میزان گاف انرژی در نانوحامل دارو کمتر از دارو شده است، در نتیجه انتقال الکترون راحت‌تر صورت گرفته، پس می‌توان گفت واکنش‌پذیری در نانوحامل دارو نسبت به داروی تنها افزایش یافته است.

در یک مولکول سختی شیمیایی مقاومت در برابر تغییر در توزیع الکترونی یا انتقال بار را اندازه‌گیری می‌کند. بررسی نتایج نشان داد که میزان پارامتر سختی در نانوحامل دارو کمتر از دارو شده، در نتیجه میزان واکنش‌پذیری در نانو حامل دارو بیشتر از دارو شده است.

پتانسیل شیمیایی تمایل فرار الکترون از یک سیستم تعادلی را شرح می‌دهد. هرچه پتانسیل شیمیایی بزرگ‌تر شود، پایداری



- [10]. S. Prylutska, I. Grynyuk, O. Matyshevskaya, Y. Prylutsky, M. Evstigneev, P., *Drugs in R & D*, 2014; 14, 333-340, (2014).
- [11]. A. Hirsch, M. Brettreich, *Fullerenes: Chemistry and Reactions*, Wiley VCH. Verlag GmbH, 2005.
- [12]. شیمی کوانتوم، قاسم خدادادی، انتشارات دانشگاه پیام نور، چاپ سوم، خرداد ۱۳۸۵.
- [13]. Y. Yunxiaoliang, et. al., *THEOCHEM*, 765, 1-11, (2006).
- [14]. E. Sorensen, J. Bioorg. Med. Chem., 11, 3225-3228, (2003).
- [15]. M. Schmid, J. Donges, Th. Hippler, H. Haberland, *Phys. Rev. Lett.*, 90, 103401-103406, (2003).
- [16]. M. J. Frisch, et. al., *GAUSSIAN 09, Revision A.1*, GAUSSIAN Inc., Wallingford, CT., (2009).
- [17]. S. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103, 1793-1874, (2003).
- [18]. E. Sorensen, J. Bioorg. Med. Chem., 11, 3225-3228, (2003).
- [19]. M. Schmid, J. Donges, T. H. Hippler, H. Haberland, *Phys. Rev. Lett.*, 90, 103401-103406, (2003).
- [20]. R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 1922-1924, (1999).
- [21]. R. Ahmadi, R. Solymani, S. T. Yousofzad, *C. Structure.*, 100, 60, (2012).

کمتر و واکنش پذیری بیشتر می شود. بررسی نتایج نشان داد که میزان قدر مطلق پتانسیل شیمیایی در نانو حامل دارو بیشتر از دارو است که این خود نشان دهنده استعداد بیشتر نانو حامل دارو نسبت به دارو برای انجام واکنش است.

بیشینه بار الکتریکی که سیستم الکتروفیل می تواند بپذیرد ΔN_{max} است که نشان دهنده میزان الکترون دهنده و الکترون گیرندگی مولکولها است. اگر بیشینه بار الکتریکی منفی باشد نشان دهنده الکترون دهنده جاذب یا سطح دارو است، اما اگر مثبت باشد نشان دهنده الکترون گیرندگی آن است.

ممان دو قطبی معیاری از قطبیت مولکول است. از آنجایی که درصد زیادی از بدن انسان از آب تشکیل شده، این مسئله نشان می دهد که با اتصال فولرن به دارو و افزایش ممان دوقطبی در آن، میزان حلالیت نانوحامل دارو در بدن، افزایش یافته است. نتایج نشان داد که میزان ممان دوقطبی در نانوحامل دارو، بیشتر از دارو شده است.

نتایج نشان داد میزان قدر مطلق بار منفی، روی اتمهای C، O، H و N در نانوحامل دارو، نسبت به اتمهای مشابه در دارو کمتر شده است. این مسئله خود تاییدی بر خاصیت الکترون کشندگی فولرن است.

علاوه بر نتایج بدست آمده، با توجه به ویژگی های منحصر به فرد استفاده از نانو حامل های دارویی آگفولرنی از جمله جلوگیری از تخریب دارو، افزایش زمان نگهداری دارو، ذخیره سازی مقادیر زیاد دارو، کاهش دوز مصرفی، پایداری در برابر استریل سازی گرمایی، هدفمند کردن دارورسانی به بدن و سازگاری زیستی بالا، استفاده از آن به جای داروی تنها بسیار مفید و مناسب خواهد بود.

۵- مراجع

- [1]. R. Eccles, M. Eriksson, S. Garreffa, S. Chen, *American journal of rhinology*, 22, 491-496, (2008).
- [2]. R. Ahmadi, et al., *Journal of Bio-Inorganic Hybrid Nanomaterials*, 4, 249-254, (2015).
- [3]. Z. Zhou, *Pharmaceutics*, 5, 525, (2013).
- [4]. P. Anilkumar, F. Lu, L. Cao, P. G. Luo, J. H. Liu, S. Sahu, K. N. Tackett, Y. Wang, Y. P. Sun, *Current Medicinal Chemistry*, 18(14), 2045, (2011).
- [5]. K. Chris K. "Fullerenes in medicine, will it ever occur?" *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 2012.
- [6]. R. Ahmadi, *Journal of physical chemistry and Theoretical Chemistry*, 3, 185-190, (2012).
- [7]. S. V. shetab boushehri, et al., *Acta Medica Iranica*, 48, 5, (2010).
- [8]. L. J. Wilson, *The Electrochemical Society Interface.*, 84, (1999).
- [9]. D. Franskevych S. Prylutska I. Grynyuk D. Grebinyk O. Matyshevskaya *Experimental oncology*, 187-191, (2015).