



بررسی اثرات نانو فولرن C_{60} بر روی خواص شیمیایی داروهای اتوسوکزوماید و والپروات سدیم به روش محاسباتی

مریم رضوی مهر*، محمدحسین فکری، پریسا گودرزی، هما فرمانی

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

چکیده

داروهای اتوسوکزوماید و والپروات سدیم برای درمان صرع و تشنج تجویز می‌شوند. ورود دارو به بدن مشکلاتی را به دنبال دارد که جهت کاهش عوارض، استفاده از نانو حامل‌های دارویی نظیر فولرن‌ها پیشنهاد گردید. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر نانو حامل فولرنی C_{60} بر واکنش‌پذیری و تاثیر داروهای اتوسوکزوماید و والپروات سدیم صورت گرفته است. در این کار، ابتدا با استفاده از آنالیز NBO در نرم افزار گوسین انرژی‌های بالاترین تراز اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین تراز اشغال نشده (LUMO) برای داروهای اتوسوکزوماید و والپروات سدیم به تنهایی و سپس با اتصال آن‌ها به پایه‌ی نانو فولرن C_{60} ، محاسبه گردید. سپس مقادیر ماکزیمم بار الکترونی (ΔN_{max})، الکتروفیلیسیته (ω)، پتانسیل شیمیایی (μ) و سختی شیمیایی (η) برای دو دارو در دو حالت بدست آمد. کلیه‌ی ساختارها با استفاده از نرم افزار گوسین در سطح نظری DFT /6-31G اپتیمایز شدند. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که اتصال داروها به نانو فولرن باعث افزایش الکتروفیلیسیته و کاهش سختی شیمیایی دارو می‌گردد. از طرف دیگر الکتروفیلیسیته داروی اتوسوکزوماید بیشتر از داروی والپروات سدیم می‌باشد و سختی شیمیایی آن کمتر از داروی والپروات سدیم است. افزایش الکتروفیلیسیته و کاهش سختی شیمیایی دارو پس از اتصال به فولرن بیانگر افزایش واکنش‌پذیری و تاثیر بیشتر دارو خواهد بود و نیز با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد استفاده از نانو حامل‌های دارویی فولرنی از جمله جلوگیری از تخریب دارو، افزایش زمان نگهداری دارو، ذخیره‌سازی مقادیر زیاد دارو، کاهش دوز مصرفی، پایداری در برابر استریل‌سازی گرمایی، هدفمندکردن دارورسانی به بدن و سازگاری زیستی بالا، استفاده از آن به جای داروی تنها بسیار مفید و مناسب خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: اتوسوکزوماید، والپروات سدیم، نانو حامل فولرنی، روش محاسباتی، سختی شیمیایی

ایمیل نویسنده مسئول: fekri188@gmail.com

۱- مقدمه

اگرچه والپروات سدیم در ابتدا به عنوان یک داروی ضد تشنج معرفی و به بازار عرضه شده اما به طور وسیعی به عنوان یک تثبیت کننده خلقی به کار رفته است و در این زمینه گاهی از لیتیم هم پیشی گرفته است. بر اساس مطالعات انجام شده در دهه‌ی گذشته استفاده از والپروات سدیم به تنهایی در اختلال خلقی دو قطبی و اختلال اسکیزوافکتیو از لیتیم بیشتر بوده است. امروزه والپروات سدیم در طیف وسیعی از اختلالات روانپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد این دارو به طور موفقیت‌آمیزی به منظور تقویت درمان با ضد افسردگی‌ها و ضد جنون‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. تأثیر این دارو بر کنترل پرخاشگری و

والپروات سدیم یا والپروئیک اسید (Valrico acid) با نام‌های تجاری دپاکین و والپاکین و اتوسوکزوماید یا اتوسوکسیماید (Ethosuximide) با اسم تجاری زارونتین از داروهای ضد صرع و ضد تشنج هست. عوارض جانبی اتوسوکزوماید کمتر از والپروات سدیم است.

والپروات سدیم از سال ۱۹۷۶ در اروپا و ۱۹۷۸ در آمریکا اجازه مصرف یافت [۱]. و بعد از آن به طور وسیع در طول دو دهه‌ی اخیر در درمان مبتلایان به صرع مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو در مقایسه با دیگر داروهای ضد تشنج دارای مزایای چشمگیری است و بیشتر به صورت نمک سدیم یعنی سدیم والپروات مصرف می‌شود [۲ و ۳].

اعمال تکانه‌ای باعث استفاده از آن در تعدادی از اختلالات روانپزشکی از قبیل اسکیزوفرنی گردیده است.

از طرف دیگر والپروات سدیم از طریق کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ و ایجاد اثرات گایانوژیک باعث تنظیم فعالیت دو پامپوزیک می‌شود. بنابراین وجود اثرات ضد جنون به صورت تئوریکال برای آن محتمل است. در راستای این قضیه پژوهش‌های بالینی مختلفی انجام شده است. در بسیاری از مطالعات استفاده از والپروات سدیم برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که علایمی چون بیقراری، تهیج، پرخاشگری و تخاصم دارند، پیشنهاد شده است. همچنین در مطالعه‌ای که به وسیله‌ی صورمنیگو و همکاران (۱۹۸۹) انجام شد، چهار بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان که به داروی ضد جنون آن‌ها، والپروات سدیم اضافه شد، کاهش در علایم مثبت رفتارهای تخریبی و تخاصمی نشان دادند.

از آنجا که بسیاری از مبتلایان به اسکیزوفرنی پاسخ درمانی رضایت‌بخش به داروهای ضد جنون نمی‌دهند مطالعات بسیاری به بررسی تأثیر درمان‌های ترکیبی مختلف در این اختلال پرداخته اند. در مورد تأثیر والپروات سدیم در سایکوز مطالعات متناقضی گزارش شده است برخی آن را در درمان علایم مثبت و پرخاشگری در سایکوز حاد موثر می‌دانند و برخی آن را بی‌اثر دانسته‌اند. هدف از این مطالعه تعیین اثر بخشی والپروات سدیم در ترکیب باریسپر در درمان اسکیزوفرنی بود.

هر چند مکانیسم دقیق عملکرد دارو روشن نیست اما احتمالاً جلوگیری از کاهش فسفاتیدیل اینوزینول[۴ و ۵] تری فسفات یا PIP3 موجب اثر کاهش تشنجی آن است. این دارو همچنین کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیم غشار را بلوک می‌کند و سطح GABA مغزی را افزایش می‌دهد.

داروی اتوسوکزوماید علاوه بر اینکه به عنوان یک داروی ضد صرع می‌باشد یک بلاکر کننده‌ی نسبتاً اختصاصی کانال‌های کلسیمی نوع T می‌باشد که با تمایلی دو برابر نسبت به کانال‌های نوع L، کانال‌های نوع T را مسدود می‌نماید[۶]. که باعث کاهش درد نوروپاتیک می‌گردد[۷].

ورود دارو به بدن مشکلات و محدودیت‌هایی را به دنبال دارد. و به همین دلیل محققان در پی راه‌هایی بودند که بتوانند مشکلات فوق را تا حد زیادی حل کنند. به دنبال این تلاش‌ها 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 است. در سال‌های اخیر استفاده از حامل‌های دارویی نانو مقیاس توانسته است منجر به ایجاد تغییرات مهم و عمده در حوزه انتقال هدفمند دارو به محل سلول‌های بیمار، کاهش میزان دوزهای مصرف دارو، کاهش عوارض جانبی مصرف داروها، کاهش هزینه‌های درمان و افزایش رضایت‌مندی بیماران شود. با توجه به نوع

بیماری، نوع دارو و محل تحویل دارو در داخل بدن از حامل‌های دارویی متفاوتی استفاده می‌گردد.

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 حمل دارو در رهایش کنترل شده دارو استفاده می‌شوند عبارتند از:

فولرین‌ها، 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.

نانوساختارها به طور گسترده‌ای به عنوان یک ابزار در زمینه پزشکی در حمل دارو (دارورسانی) استفاده می‌شوند. فولرن‌ها به-خصوص مشتقات C_{60} خواص فتوشیمیایی، الکتروشیمیایی و فیزیکی مناسبی برای کارهای زیست پزشکی از خود نشان می‌دهند [۸-۱۰]. فولرن‌ها به شدت الکترون‌خواه هستند و به آسانی با هسته‌دوست‌ها واکنش می‌دهند و به‌علت ساختار ویژه، به عنوان حامل دارو استفاده می‌شوند [۱۰].

معروف‌ترین فولرن‌ها دارای ۶۰ اتم کربن است که به فولرن C_{60} معروف می‌باشد [۱۲ و ۱۱]. برای اینکه دارو نقش درمانی داشته باشد، باید تا رسیدن به محل هدف در بدن محافظت شود و خواص شیمیایی و بیولوژیکی خود را حفظ کند. — برخی از داروها به شدت سمی بوده و می‌توانند سبب اثرات جانبی منفی شوند و اگر حین رهایش تخریب شوند، اثر درمانی آنها کاهش می‌یابد. در شیمی درمانی، داروهای مصرفی تا حدی سمی‌اند و افزایش مقدار آن‌ها می‌تواند اثر معکوس گذاشته و حتی منجر به مرگ بیمار گردد. به بیان دیگر، اگر دارو بتواند مستقیماً به موضع هدف برسد و بدون تأثیر بر سایر قسمت‌های بدن درمان صورت بگیرد، به مراتب موثرتر است [۱۳].

یک سامانه‌ی دارورسانی ایده‌آل دارای سازگاری زیستی، بایستی کمترین اثرات جانبی را به همراه داشته و برای مصرف بیمار مناسب باشد. همچنین توانایی بارگیری مقادیر بالایی از دارو را داشته باشد. در نهایت به آسانی تهیه گردد و فرایند استریلیزاسیون و ساخت به‌صرفه‌ای داشته باشد. [۱۸-۱۴].

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 [۱۹].

برخی داروها مانند متوپرولول [۲۰]، کاپتوپریل [۲۱]، سوتالول [۲۲] و ... به‌طور محاسباتی بررسی شده‌اند.

$$\eta = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (۱)$$

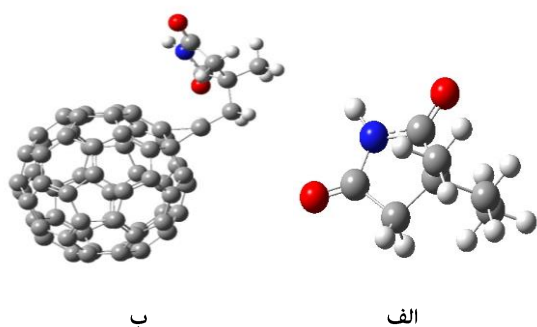
$$\mu = \frac{1}{2(E_{HOMO} + E_{LUMO})} \quad (۲)$$

$$\omega = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (۳)$$

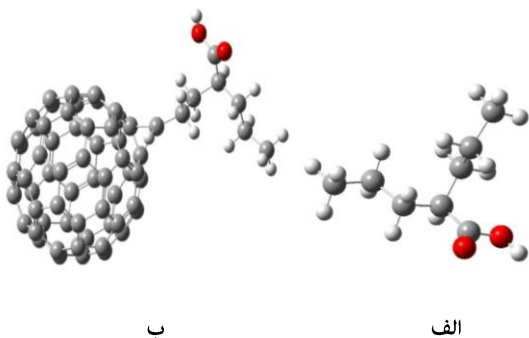
$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (۴)$$

۳- تجزیه و تحلیل نتایج

در شکل‌های ۳ و ۴ ساختار بهینه داروی اتوسوکزوماید (OC)، داروی والپروات سدیم (VP)، ترکیب اتوسوکزوماید متصل به فولرن (FOC) و ترکیب والپروات سدیم متصل به فولرن (FVP) مشاهده می‌شود که به کمک نرم افزار گوسین و با روش تئوری تابع چگالی (DFT) و با استفاده از سری پایه 6-31G صورت گرفته است [۲۶ و ۲۵].



شکل ۲- الف- ساختار ترکیب اتوسوکزوماید (OC)
ب- ساختار ترکیب اتوسوکزوماید متصل به فولرن (FOC)



شکل ۳- الف- ساختار ترکیب والپروات سدیم (VP)
ب- ساختار ترکیب والپروات سدیم متصل به فولرن (FVP)

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

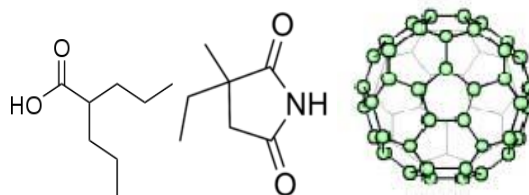
$$ENERGY\ GAP = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

۲- مدلسازی

امروزه تلاش برای کاهش عوارض جانبی داروها با استفاده از سیستم‌های دارورسانی افزایش یافته است که فولرن‌ها با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد از جمله زیست‌سازگاری که دارند به عنوان یک سیستم دارویی (حامل دارویی) مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از روش‌های محاسباتی، مطالعه تأثیرات به کارگیری نانوفولرن بر واکنش‌پذیری دارو را هموار ساخته و در صورت موفقیت آمیز بودن نتایج این محاسبات، می‌توان با اطمینان و رغبت بیشتری مطالعات آزمایشگاهی و تجربی را روی سلول زنده انجام داد.

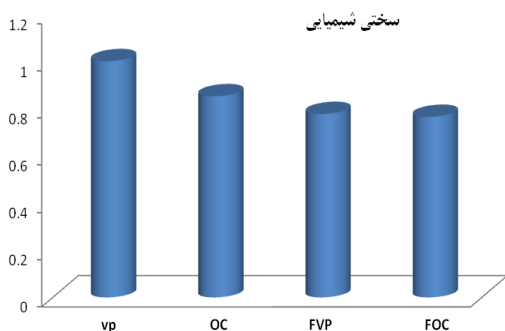
مرحله نخست برای انجام محاسبات، بهینه سازی ساختار ترکیب دارو به تنهایی و متصل به فولرن است. برای این منظور از نرم افزار گوسین استفاده گردید. این نرم افزار شیمی محاسباتی می‌باشد و شیمیست‌ها برای محاسبات مولکولی و سنتز مواد آلی و معدنی و همچنین سینتیک از آن استفاده می‌کنند. این نرم افزار قادر به پیش‌بینی خواص بسیاری از مولکول‌ها و واکنش‌ها می‌باشد.

هدف از این تحقیق، استفاده از فولرن C₆₀ به عنوان نانو حامل دارویی برای داروهای بااهمیت ضد سرع اتوسوکزوماید و والپروات سدیم (شکل ۱) بوده که با اتصال دارو به فولرن، دارو تبدیل به نانو حامل دارو شده و تأثیر نانو حامل بر عملکرد دارو مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.



شکل ۱- ساختار الف- فولرن C₆₀ ب- داروی اتوسوکزوماید ج- داروی والپروات سدیم

به منظور تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی ترکیبات مورد بررسی اپتیمایز می‌شود (شکل ۳ و ۴). هنگامی که دارو به فولرن نزدیک می‌شود تغییرات ساختاری در نانو فولرن مشاهده می‌شود که گاف انرژی (E_g) مهم‌ترین فاکتور برای هدایت الکتریکی نانومواد به شمار می‌رود. با توجه به مقادیر انرژی بالاترین اوربیتال اشغال شده (E_{HOMO}) و پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده (E_{LUMO}) و نیز گاف انرژی می‌توان پارامترهای حساسیت فولرن به داروهای مورد مطالعه را محاسبه نمود که عبارتند از سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، الکتروفیلیسیتی (ω) و ماکزیمم مقدار بار الکترونی (ΔN_{max}) [۲۴ و ۲۳]. این پارامترها از روابط زیر به دست می‌آیند.

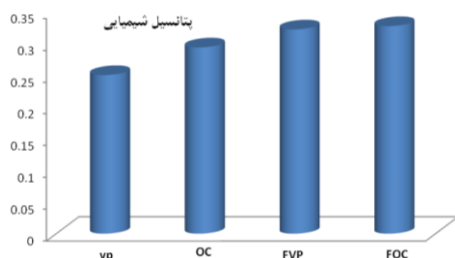


شکل ۴- پارامتر سختی شیمیایی (بر حسب a.u) دارو و داروی متصل به نانو حامل

مقدار پتانسیل شیمیایی به وسیله رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{پتانسیل شیمیایی} = \frac{1}{2(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}$$

از نظر فیزیکی پتانسیل شیمیایی [۲۷]، تمایل فرار الکترون از یک سیستم تعادلی را شرح می‌دهد. هرچه پتانسیل شیمیایی بزرگ‌تر باشد، پایداری کمتر و واکنش‌پذیری بیشتر می‌شود. 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.



شکل ۵- پتانسیل شیمیایی (بر حسب a.u) در دارو و داروی متصل به نانو حامل

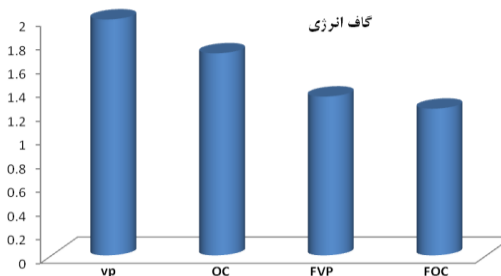
الکتروفیلیسیته نیز از پارامترهایی است که بیانگر میزان واکنش‌پذیری دارو به تنهایی و وقتی که متصل به نانو حامل دارویی است، می‌باشد.

بیشینه بارالکتریکی که سیستم الکتروفیل می‌تواند بپذیرد ΔN_{max} است. به عبارتی ΔN_{max} گنجایش بار مولکول را نشان می‌دهد [۲۸]. 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

E_{LUMO} پایین‌ترین تراز پر نشده از الکترون و 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 می‌دهد که گاف انرژی داروی اتوسوکروماید کمتر از داروی والپروات سدیم است و همچنین استفاده از نانو حامل دارویی باعث کاهش گاف انرژی در هر دو دارو شده و واکنش‌پذیری آنها را افزایش می‌دهد.

جدول ۱- پارامترهای محاسبه شده گونه‌های مورد مطالعه

	VP	OC	FVP	FO
Eg	1.99226	1.70642	1.34116	1.23870
η	1.00196	0.85329	0.77801	0.76567
μ	0.24951	0.29298	0.32133	0.32651
ω	-0.03107	-0.05030	-0.06636	-0.06962
ΔN	-0.24902	-0.34335	-0.41302	-0.42644



شکل ۴- گاف انرژی (بر حسب a.u) دارو و داروی متصل به نانو حامل

در یک مولکول، سختی شیمیایی [۲۷] مقاومت در برابر تغییر در توزیع الکترونی یا انتقال الکترونی یا انتقال بار می‌باشد. بر اساس اوربیتال‌های مولکولی، سختی شیمیایی مطابق با میانگین اختلاف میان دو تراز هومو و لومو است. 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 سخت‌تر و پایداری بیشتری می‌شود در نتیجه واکنش‌پذیری کاهش می‌یابد.



میزان الکترون دهنده و الکترون گیرندگی مولکول‌ها توسط پارامتری به نام ماکزیمم بار الکترون مشخص می‌شود. اگر مقدار آن منفی باشد نشان‌دهنده الکترون دهنده و الکترون گیرندگی آن است، اما اگر مثبت باشد نشان‌دهنده الکترون گیرندگی آن است.

علاوه بر نتایج بدست آمده، با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد استفاده از نانو حامل‌های دارویی فولرنی 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]. B. J. Wilder, Antiepileptic drugs woodbury DM: From Raven Press. NewYork: USA, 1982; 591.
- [2]. R. Gugler, G. E. Von Unruh, Clin Pharmacokinetics, 5, 67-73, (1980).
- [3]. R. M. Pinder, R. N. Brogden, T. M. Speight, Drugs, 13, 81-87, (1977).
- [4]. Getting to the bottom of Bucky balls, Lynn Yaris, August 1993.
- [5]. The Bounce of Bucky balls, Carla Helfferich, Alaska science forum, 1992.
- [6]. P. G. Kostyuk, E. A. Molokanova, N. F. Pronchuk, A. N. Savchenko, Neuroscience, 51, 755-758, (1992).
- [7]. R. H. Dworkin, M. Backonja, M. C. Rowbotham, R. R. Allen, C. R. Argoff, G. J. Bennett, Arch Neurol, 60, 1524, (2003).
- [8]. 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).
- [9]. K. Chris, Journal of Nanomedicine & Nanotechnology, 3(6): 2012.

می‌شود، بنابراین انتظار آن است که بیشینه الکترونی که به سیستم انتقال می‌یابد بیشتر شود. بررسی نتایج مربوط به $\Delta N_{\max}$ نشان داد که میزان این پارامتر در در نانو حامل دارو بیشتر از دارو است.

۴- نتیجه‌گیری

گاف انرژی اختلاف انرژی میان دو سطح هولو ولومو است. هر چه اختلاف میان این دو سطح بیشتر شود انتقال الکترون از هومو به لومو سخت تر می‌شود و هرچه این انتقال سخت تر صورت گیرد میزان واکنش پذیری کمتر می‌شود. کاهش گاف انرژی زمانی که دارو به نانو حامل دارویی (فولرن) متصل است نسبت به داروی تنها نشان‌دهنده وجود حساسیت نانو حامل به ساختار دارو است. بررسی نتایج نشان داد که میزان گاف انرژی در نانو-حامل دارو کمتر از دارو شده است، در نتیجه انتقال الکترون راحت تر صورت گرفته، پس می‌توان گفت واکنش پذیری در نانو-حامل دارو نسبت به داروی تنها افزایش یافته است.

پتانسیل شیمیایی تمایل فرار الکترون از یک سیستم تعادلی را شرح می‌دهد. هرچه پتانسیل شیمیایی بزرگتر شود، پایداری کمتر و واکنش پذیری بیشتر می‌شود. 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 افزایش پتانسیل شیمیایی نشان‌دهنده انتقال الکترون از فولرن به دارو است.

در یک مولکول سختی شیمیایی مقاومت در برابر تغییر در توزیع الکترونی یا انتقال بار را اندازه‌گیری می‌گیرد. بررسی نتایج نشان داد که میزان پارامتر سختی در نانو حامل دارو کمتر از دارو شده، در نتیجه میزان واکنش پذیری در نانو حامل دارو بیشتر از دارو شده است. سختی شیمیایی کمتر و الکتروفیلیسیته بیشتر بیانگر واکنش پذیری بهتر است. با توجه به نتایج حاصل مقدار الکتروفیلیسیته داروی اتوسوکزوماید بیشتر از داروی والپروات سدیم و مقدار سختی شیمیایی آن کمتر از داروی والپروات سدیم می‌باشد در نتیجه داروی اتوسوکزوماید واکنش پذیرتر از داروی والپروات سدیم است. همچنین استفاده از نانو حامل دارویی فولرن باعث افزایش الکتروفیلیسیته داروی والپروات سدیم و کاهش سختی شیمیایی آن و نیز افزایش الکتروفیلیسیته داروی اتوسوکزوماید و کاهش سختی شیمیایی آن شده است که نشان دهنده افزایش واکنش پذیری داروها وقتی که به نانو حامل متصل می‌شوند، می‌باشد که بیانگر افزایش قوه موثره دارو پس از اتصال به نانو حامل دارویی است.



- [26] S. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev., 103, 1793, (2003).
- [27] R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, J. Am. Chem. Soc., 121, 1922, (1999).
- [28] R. Ahmadi, R., Solymani, S. T. Yousofzad, Nanofullerene Structure. C. Structure. 100, 60, (2012).
- [10]. A. Hirsch, M. Brettreich, Fullerenes: Chemistry and Reactions, Willey VCH. Verlag GmbH, (2005).
- [11] J. Besley, D. Wright, Am. Chem. Soc., 127, 17948, (2005).
- [12] Ch. Talbot, Sch. Sci. Rev. 37, (1999).
- [13] حبیب‌نژاد، کورایم، م؛ نانو مواد، انتشارات فراندیش، (۱۳۸۶).
- [14] T. Ukmar, O. Planinsek, Acta pharmaceutica. 60, 373, (2010).
- [15] Q. Wang, J. Zhang, A. Wang, Carbohydrate Polymers. 78, 731, (2009).
- [16] B. Tang, G. Cheng, J. Gu, C. H. Xu, Drug Discovery Today and dosage forms. 13, 606, (2008).
- [17] Y. Zhou, The Open Nanoscience Journal. 2, 1, (2008).
- [18] N. Vadia, S. Rajput, Asian, Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 4, 44, (2011).
- [19]. Z. Zhou, Pharmaceutics, 5, 525, (2013).
- [20]. R. Ahmadi, et al., Journal of Bio-Inorganic Hybrid Nanomaterials, 4, 249, (2015).
- [21]. R. Ahmadi, Journal of physical chemistry and Theoretical Chemistry, 3, 185, (2012).
- [22] فکری، م. ح؛ درویش‌پور، م؛ دنیای نانو، شماره پنجاهم، (۱۳۹۷).
- [23] R. G. Parr, R., G., Pearson, J. Am. Chem. Soc., 105, 7512, (1983).
- [24] S. Thorsten, J. Rudolf, J., J. Mol. Model, 6, 282, (2000).
- [25] Frisch M. J., et al., GAUSSIAN 09, Revision A.1, GAUSSIAN Inc., Wallingford, CT., (2009).