TẠP CHÍ KHOA HỌC & CÔNG NGHỆ ĐẠI HỌC DUY TÂN
DTU Journal of Science & Technology 02(63) (2024) 44-54
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DUY TÂN
DUYTAN UNIVERSITY

Nghiên cứu mô phỏng cơ chế hấp phụ trong nước của các hợp chất phenolic lên β-Cyclodextrin ứng dụng làm chất mang thuốc

Adsorption behaviour of phenolic compounds in the aqueous phase on β-Cyclodextrin used as drug carrier - A computational study

Trần Trịnh Bích Trà[a], Trương Đình Hiếu[b,c], Đào Duy Quang[b,c*]
Tran Trinh Bich Tra[a], Truong Dinh Hieu[b,c], Dao Duy Quang[b,c*]

[a]*Khoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam*
[a]*Faculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam*
[b]*Trường Công nghệ, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam*
[b]*School of Engineering and Technology, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam*
[c]*Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam*
[c]*Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam*

(Ngày nhận bài: 22/11/2023, ngày phản biện xong: 04/03/2024, ngày chấp nhận đăng: 14/3/2024)

Tóm tắt

β-cyclodextrin (bCD) là một trong những dẫn xuất của cyclodextrin được sử dụng để làm chất mang thuốc. Khả năng hấp phụ phenol (PheOH) của bCD trong dung môi nước đã được nghiên cứu bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) tại mức lý thuyết M06-2X/6-31G(d) kết hợp với mô hình SMD (solvation model based on density). Các thông số hóa nhiệt động học đặc trưng cho khả năng hấp phụ PheOH và tạo phức với nước bao gồm biến thiên enthalpy (Δ_rH^o), biến thiên năng lượng tự do Gibbs (Δ_rG^o) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}) đã được tính toán. Kết quả cho thấy, bCD có khả năng tạo phức tốt với PheOH tại vị trí O34 (Δ_rG^o = -18,6 kcal/mol) và O40 (Δ_rG^o = -8,6 kcal/mol). Phức PheOH-bCD trở nên ổn định cao hơn trong dung môi nước bằng cách tạo phức với phân tử H_2O với giá trị Δ_rG^o của hệ PheOH-bCD-H_2O giảm xuống còn -20,4 đến -22,1 kcal/mol. Về mặt cơ chế, sự tạo phức với hợp chất họ phenolic và nước được tạo ra bởi sự hình thành các liên kết hydrogen giữa các phối tử và bCD và sự chuyển dịch điện tử mạnh từ các phối tử (PheOH, nước) vào bCD. Kết quả thu được đã chứng tỏ tiềm năng làm chất mang thuốc của bCD.

Từ khóa: β-cyclodextrin; chất mang thuốc; lý thuyết phiếm hàm mật độ; phức chất tự nhiên; polyphenol.

Abstract

β-cyclodextrin (bCD) is one of the cyclodextrin derivatives commonly used as a drug carrier. The phenol (PheOH) adsorption behaviour of bCD in the aqueous phase was studied using the Density functional theory (DFT) approaches at the M06-2X/6-31G(d) level of theory combined with the SDM model (solvation model based on density). The characteristic thermodynamic parameters of the adsorption process were calculated, including the standard enthalpy (Δ_rH^o), Gibbs free energy (Δ_rG^o), and adsorption energy (E_{ads}) of complexation processes. It is shown that bCD has a high potential to form complexes with PheOH at the positions O34 (Δ_rG^o = -18.6 kcal/mol) and O40 (Δ_rG^o = -8.6 kcal/mol). Moreover, the PheOH-bCD complexes become more stable in the aqueous phase in complexing with H_2O molecules. The Δ_rG^o values of the PheOH-bCD-H_2O systems decrease to about -20.4 and -22.1 kcal/mol. Mechanistically, the complexation of bCD with phenolic compound and water is based on the hydrogen bond formation between the ligands

[*]*Tác giả liên hệ:* Đào Duy Quang
Email: daoduyquang@duytan.edu.vn

and bCD, and the strong electron transfer from the ligands (PheOH, water) to bCD. The obtained results demonstrated the potential of bCD as a drug carrier.

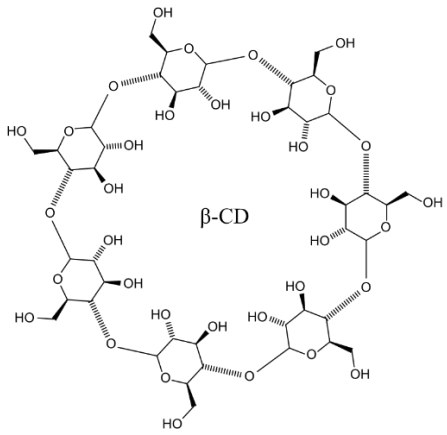
Keywords: β-cyclodextrin; drug carrier; density functional theory; natural complexes; polyphenol.

1. Giới thiệu

Trong y học, việc thuốc có thể được hấp thu tốt vào cơ thể hay không là một trong những yếu tố quyết định ban đầu đối với hiệu quả điều trị bệnh. Tuy nhiên, do các hợp chất thuốc thường là các hợp chất hữu cơ có phân tử khối lớn, khả năng hòa tan của chúng trong các dung môi phân cực (ví dụ nước) thường khá kém. Điều này làm giảm đáng kể việc hấp thu các hợp chất thuốc vào cơ thể, dẫn đến hiệu quả sinh học của các hợp chất này không được phát huy tối đa. Bên cạnh đó, một lượng không nhỏ các hợp chất thuốc khi vào cơ thể thường không tập trung tại các vị trí cần điều trị. Do đó, chúng có thể gây ra nhiều tác dụng phụ và vấn đề kháng thuốc. Để khắc phục những vấn đề này, việc sử dụng chất mang thuốc là vô cùng quan trọng. Mục đích nhằm kiểm soát việc giải phóng thuốc, nhắm đến đích tác động, đồng thời cải thiện một số đặc tính sinh lý, hóa lý của thuốc và giảm các tác dụng không mong muốn [1].

Các hợp chất mang thuốc có mục đích bao bọc, bảo vệ và vận chuyển các hoạt chất thuốc đến vị trí cần điều trị, từ đó giúp tăng hiệu quả điều trị. Ngoài ra chúng cần phải có độ tương thích sinh học phù hợp để giảm thiểu tối đa các phản ứng miễn dịch của cơ thể [1] [2]. Có rất nhiều loại hợp chất khác nhau được sử dụng làm chất mang thuốc. Các hợp chất này thường là các polymer tự nhiên, với các đặc điểm là hiệu quả mang thuốc tốt, đáng tin cậy, có sẵn trong tự nhiên và ít có tác dụng phụ. Một số polymer tự nhiên điển hình là các dẫn xuất của arginine [3], các dẫn xuất của chitosan [4], các dẫn xuất của cyclodextrin [5], poly-(acid glycolic) [6], poly-(acid lactic) [7], acid hyaluronic [8], polysacharide [9]. Ngoài ra, các polymer tổng hợp cũng được sử dụng làm chất mang thuốc, ví dụ poly (2-hydroxyethyl methacrylate), các polymers đuôi gai, các polymers phân hủy sinh học [9].

Hiện nay, các dẫn xuất cyclodextrin là một trong những polymer tự nhiên thu hút nhiều sự quan tâm nghiên cứu và ứng dụng làm chất mang thuốc. Về mặt cấu trúc, cyclodextrin là một oligosacaride mạch vòng chứa từ 5 đơn vị α-D-glucopyranoside trở lên. Chúng được tổng hợp từ tinh bột thông qua chuyển hóa enzym. Trong cyclodextrin, các đơn vị glucose nối với nhau bằng các liên kết α-1,4-glucosidic. Ba dạng phổ biến nhất của polymer này là α-cyclodextrin, β-cyclodextrin và γ-cyclodextrin tương ứng có 6, 7 và 8 đơn vị α-D-glucopyranoside [5] [10]. Khi được sử dụng làm chất mang thuốc, các cyclodextrin giúp cải thiện độ tan của hợp chất thuốc bằng cách tạo phức. Điều này làm tăng sinh khả dụng, tăng độ ổn định và các đặc tính dược động học, góp phần làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc. Sau khi được hấp thu vào cơ thể, hoạt chất thuốc tạo phức với cyclodextrin sẽ được vận chuyển đến các vị trí tác động mong muốn, sau đó chúng được giải phóng để tham gia vào quá trình điều trị bệnh.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của β-cyclodextrin

β-cyclodextrin (bCD) (Hình 1) là một cyclodextrin có 7 đơn vị α-D-glucopyranoside và 21 nhóm hydroxy. Trong cấu trúc này, các

đơn vị glucopyranoside đều có cấu dạng ghế, liên kết với nhau tạo nên cấu trúc hình nón đặc trưng [11]. Khoang bên trong cấu trúc hình nón này là nơi chứa các nguyên tử oxy thuộc cầu nối α-1,4-glucosidic và các nhóm C-H. Điều này tạo ra đặc tính kỵ nước cho khoang bên trong [12]. Trong khi đó, các nhóm hydroxy –OH có xu hướng hướng ra ngoài cấu trúc nón và có thể tham gia tạo liên kết hydro với các nguyên tử nước trong môi trường [13]. Vì vậy, bề mặt bên ngoài có đặc tính ưa nước, làm tăng khả năng hòa tan của bCD trong dung môi nước. Với cấu trúc đặc biệt này, bCD có thể hấp phụ các phân tử thuốc hữu cơ vào khoang kỵ nước bằng cách tạo ra các tương tác không cộng hóa trị (noncovalent), như tương tác Van Der Waals, liên kết hydrogen... [14]. Đồng thời, các cấu trúc phức này có khả năng tan tốt trong nước vì có bề mặt ưa nước. Điều này đã góp phần cải thiện những tính chất vật lý, hóa học, sinh học của thuốc [14] [13]. Tuy nhiên, để tạo thành một phức chất ổn định, các phân tử thuốc phải có kích thước phù hợp với khoang bên trong của bCD [11] [15].

Trong một nghiên cứu gần đây, Kabouche và cộng sự [14] đã tiến hành nghiên cứu khả năng hấp phụ pentachlorophenol (PCP) của bCD. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã sử dụng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (*Density functional theory* - DFT) tại mức lý thuyết BLYP-D4/def2-SVP-gcp và phương pháp tổng hợp PBEH-3c. Các thông số nhiệt động học trong nghiên cứu này đã cho thấy sự hấp phụ PCP của bCD là quá trình tỏa nhiệt. Phần trung tâm của PCP và bCD được đặt làm tâm của hệ tọa độ. Trong quá trình này, PCP được dịch chuyển theo từng đơn vị 1Å từ -8 đến 8Å dọc theo trục Z, do đó dẫn đến hai khả năng ký hiệu là dạng A và dạng B. Trong số các cấu trúc hấp phụ, cấu hình ổn định nhất đối với dạng B nằm ở Z = 6,5 Å với năng lượng tạo phức ΔE bằng -70,66 kJ/mol trong môi trường chân không theo tính toán với PBEh-3c. Bên cạnh đó, nghiên cứu này còn chứng minh rằng bCD có tiềm năng cao trong việc tạo phức với PCP và là khởi đầu cho các nghiên cứu thực nghiệm sâu hơn sau này.

Tuy đã có nhiều nghiên cứu tập trung về bCD, cơ chế hấp phụ của nó đối với các hợp chất phenolic vẫn còn chưa được khám phá một cách hệ thống. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát cơ chế hấp phụ trong nước của các hợp chất phenolic lên bCD. Sự hấp phụ một phân tử phenol (PheOH, đại diện cho hợp chất thuốc dạng phenolic) hoặc nước (đại diện cho dung môi) vào các vị trí tương tác tiềm năng, lần lượt ở bên trong và bên ngoài bCD sẽ được nghiên cứu và khảo sát độ bền. Ngoài ra, sự tương tác giữa hệ phức bền nhất của bCD-PheOH với một phân tử nước cũng sẽ được nghiên cứu để đánh giá khả năng bền hóa trong môi trường nước. Hi vọng các kết quả thu được sẽ có cái nhìn sáng tỏ hơn về cơ chế và khả năng mang hợp chất phenolic của bCD.

2. Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung nghiên cứu cấu trúc phân tử và các cấu trúc phức của bCD (Hình 1). C_6H_5OH (phenol - PheOH) được sử dụng như mô hình đại diện cho các hợp chất thuốc polyphenol. Các vị trí tương tác của PheOH và nước (đại diện cho dung môi) tại các vị trí tiềm năng của bCD sẽ được nghiên cứu và khảo sát độ bền nhiệt động.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng lý thuyết phiếm hàm mật độ (*density funtional theory* - DFT) để khảo sát hoạt tính của bCD trong vai trò chất mang hợp chất thuốc. Mức lý thuyết được sử dụng là M06-2X/6-31G(d) trong môi trường nước ở điều kiện pH sinh lý (pH=7,4). Để mô phỏng môi trường nước, mô hình solvat hóa dựa trên mật độ (*solvation model based on density* - SMD) [16] sẽ được sử dụng.

Cấu trúc hình học bCD cũng như các phức chất và các tính chất điện tử của chúng như orbital bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất – (*highest occupied molecular orbital* – HOMO), orbital không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất (*lowest occupied molecular orbital* – LUMO), giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (*electrostatic potential* – ESP map), năng lượng HOMO (E_{HOMO}), LUMO (E_{LUMO}) của các phức chất tạo thành sẽ được khảo sát một cách hệ thống.

Các phản ứng tạo phức được trình bày theo phương trình (Pt.1)

bCD + Phối tử → [bCD-Phối tử] (Pt.1)

Các thông số hóa đặc trưng cho sự hấp phụ phenol và nước sẽ được tính toán, bao gồm các giá trị enthalpy phản ứng ($\Delta_r H^o$), năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^o$) và năng lượng hấp phụ (E_{ads}) được tính lần lượt theo các công thức (Ct.1)-(Ct.3).

$$E_{ads} = E_{[bCD\text{-Phối tử}]} - E_{bCD} - E_{Phối\ tử} \quad (Ct.1)$$

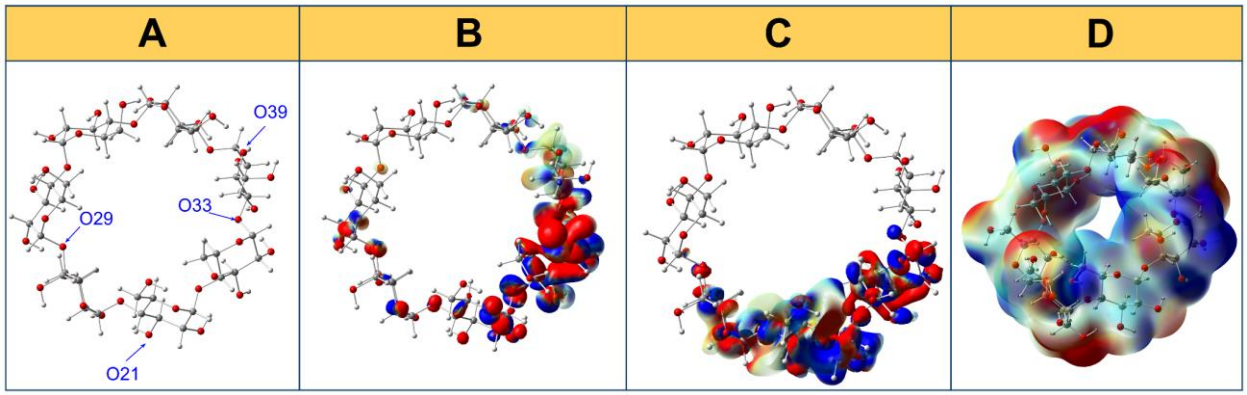
$$\Delta_r H^o = H_{[bCD\text{-Phối tử}]} - H_{bCD} - H_{Phối\ tử} \quad (Ct.2)$$

$$\Delta_r G^o = G_{[bCD\text{-Phối tử}]} - G_{bCD} - G_{Phối\ tử} \quad (Ct.3)$$

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc phân tử và tính chất điện tử

Hình 2 biểu diễn cấu trúc hình học tối ưu, sự phân bố các orbital biên HOMO, LUMO và giản đồ ESP của bCD trong dung môi nước.



Hình 2. Cấu trúc hình học tối ưu (**A**), phân bố orbital HOMO (**B**), LUMO (**C**) và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) (**D**) của β-cyclodextrin trong dung môi nước.

Quan sát Hình 2, cấu trúc bCD gồm 7 đơn vị α-D-glucopyranoside có cấu dạng hình ghế liên kết với nhau tạo thành hệ cấu trúc hình nón cụt khép kín. Đường kính trong của đáy bé và đáy lớn lần lượt có giá trị xấp xỉ 7,66 và 7,90 Å. Trong cấu trúc polymer, khoảng cách các liên kết C-O trong cầu nối C-O-C dao động từ 1,40 đến 1,42 Å. Đối với cấu trúc này, các nhóm -OH có xu hướng hướng ra bên ngoài để có thể tạo các liên kết hydro với phân tử nước. Điều này dẫn đến tính ưa nước của bề mặt bên ngoài hình nón của cấu trúc bCD như đã nói ở trên. Ngược lại, các liên kết C-H và các cầu nối C-O-C lại hướng vào bên trong cấu trúc tạo thuận lợi cho việc tạo ra các tương tác van Der Waals và liên kết hydrogen đối với các hợp chất hữu cơ.

Các cấu trúc orbital biên HOMO và LUMO lần lượt là các orbital phân tử bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất và không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất. Quan sát Hình 2B, ta có thể thấy HOMO tập trung chủ yếu tại vùng không gian từ O21 đến O39. Đây là vùng dễ cho điện tử khi tham gia phản ứng, và do đó, dễ bị tấn công bởi các tác nhân ái điện tử (*electrophile*). Ngược lại, các tác nhân ái nhân (*nucleophile*) có khả năng tương tác với bCD tại vùng không gian từ O29 đến O33, là vùng tập trung cao các orbital LUMO (Hình 2C). Các khu vực này được dự đoán là các vị trí dễ tương tác với các hợp chất khác (phenol và H_2O) khi bCD tạo phức với chúng.

Giản đồ ESP thể hiện sự phân bố điện tích của phân tử: vùng màu đỏ biểu thị các khu vực có điện tích âm nhất, vùng màu xanh dương biểu thị các khu vực có điện tích dương nhất. Quan sát Hình 2D, ta có thể thấy vùng tích điện âm nhất của bCD tập trung tại các nguyên tử O thuộc các nhóm thế –OH và cầu nối α-1,4-glycosidic. Trong khi đó, các vùng điện tích dương tập trung chủ yếu các nguyên tử C thuộc các đơn vị α-D-glucopyranoside. Khi một phân tử được hấp phụ vào khoang bên trong vòng bCD, vùng điện tích âm sẽ tương tác với vùng mang điện dương của phân tử hấp phụ. Ngược lại, vùng mang điện tích âm của phân tử hấp phụ sẽ có khả năng tương tác mạnh với các vùng mang điện dương của vòng bCD.

3.2. Khả năng hấp phụ phenol và nước của β-cyclodextrin

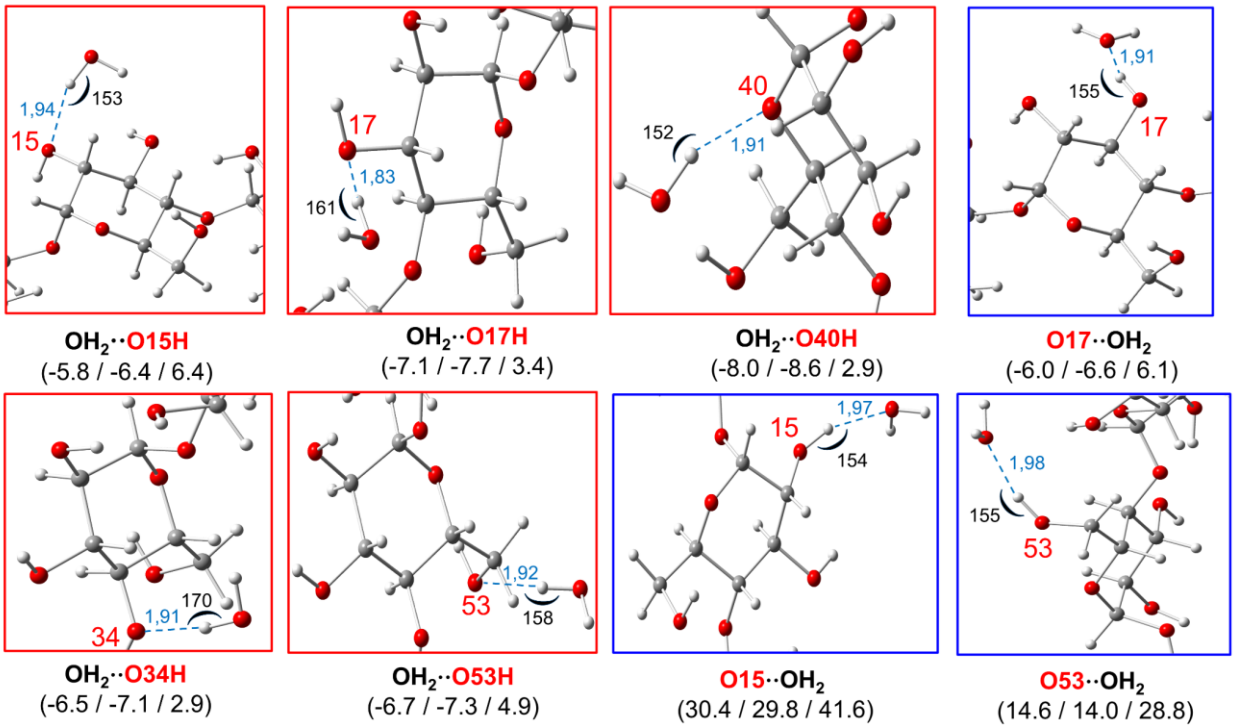
Khả năng hấp phụ PheOH và khả năng hòa tan trong nước của bCD lần lượt được đánh giá thông qua sự tạo phức giữa bCD đối với PheOH (bên trong khoang) và nước (tại bề mặt bên ngoài). Các Hình 3, 4 và 5 lần lượt trình bày các cấu trúc hình học tối ưu của H_2O-bCD, pheOH-bCD và pheOH-bCD-H_2O trong dung môi nước ở các vị trí tương tác khác nhau. Các giá trị trong dấu ngoặc lần lượt là biến thiên enthalpy (Δ_rH^o), biến thiên năng lượng Gibbs tự do (Δ_rG^o) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}) (đơn vị: kcal/mol).

3.2.1. Khả năng hấp phụ nước của β-cyclodextrin

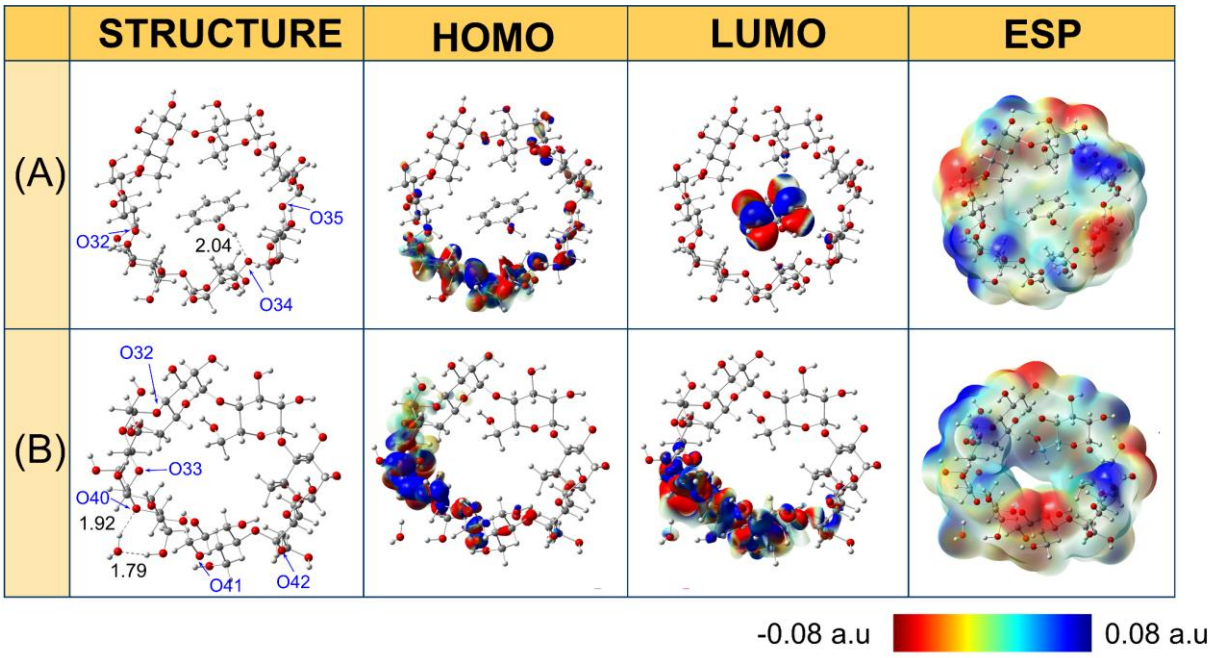
Khả năng tương tác của bCD với một phân tử H_2O ở các vị trí khác nhau trên một đơn vị α-D-glucopyranoside sẽ được khảo sát đầu tiên để đánh giá khả năng tan trong nước của bCD cũng như xác định vị trí tương tác tốt nhất với nhóm -OH (trong phân tử HOH, mô hình đơn giản nhất của phân tử chứa nhóm -OH). Hình 3 trình bày các cấu trúc phức tạo bởi sự hấp phụ các phân tử nước lên mặt ngoài của cấu trúc bCD. Ta thấy có 9 vị trí hấp phụ tiềm năng nhất trên mặt ngoài bCD. Các liên kết hydro hình thành giữa một nguyên tử O (thuộc H_2O hoặc bCD) với một nguyên tử H (thuộc nhóm -OH của bCD hoặc H_2O). Trong đó, 5 vị trí O15, O17, O34, O40, và O53 (màu đỏ) hình thành liên kết hydrogen giữa các nguyên tử H của nước và các vị trí O của bCD. Trong khi đó, 3 vị trí tương tác còn lại tại O15, O17 và O53 (màu xanh dương) có các liên kết hydrogen hình thành giữa các nguyên tử O của nước và các nguyên tử H thuộc nhóm OH của bCD. Trong các cấu trúc phức này, khoảng cách các liên kết hydrogen dao động từ 1,83 đến 1,98 Å. Trong khi đó, các góc tương tác O-H-O dao động từ 152^o đến 170^o.

Về mặt năng lượng, hầu hết các trường hợp đều có giá trị Δ_rH^o và Δ_rG^o âm, trừ 2 phức O15H$\cdots$OH$_2$ và O53H$\cdots$OH$_2$, có Δ_rH^0/Δ_rG^0 lần lượt là 30,4/29,8 và 14,6/14,0 kcal/mol. Phức chất có giá trị Δ_rH^0 và Δ_rG^0 âm nhất là phức chất tại vị trí O40, lần lượt bằng -8,0 và -8,6 kcal/mol. Điều này chứng tỏ sự hòa tan trong nước của bCD là hoàn toàn thuận lợi và tỏa nhiệt, trong đó O40 là vị trí hấp phụ tiềm năng nhất về mặt nhiệt động. Đối với E_{ads}, các trường hợp đều có giá trị dương từ 2,9 đến 6,4 kcal/mol, ngoại trừ hai tương tác O15H$\cdot\cdot$OH$_2$ và O53H$\cdot\cdot$OH$_2$ có năng lượng hấp phụ lần lượt bằng 41,6 và 28,8 kcal/mol.

Để tìm hiểu bản chất tương tác giữa H_2O và bCD, chúng tôi cũng đã khảo sát sự phân bố orbital và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất bền nhất (PheOH-bCD-O40) (Hình 4B). Đối với cấu trúc HOMO, hầu hết orbital HOMO tập trung tại phân tử bCD ở vùng không gian gần với nước (từ O32 đến O41). Cấu trúc LUMO tập trung ở vòng bCD khu vực tương tác với nước (từ O33 đến O42) và tại phân tử nước. Như vậy, mật độ điện tử được dự đoán là dịch chuyển từ phối tử (nước) vào bCD. Tuy nhiên, do cấu trúc phân tử nước là quá bé, vùng LUMO vẫn còn tập trung tại vị trí thuộc bCD gần với nhóm -OH. Đối với giản đồ ESP, phức nước-bCD có mật độ điện tích của hợp chất phức này hầu như chỉ tập trung tại bCD trong khi điện tử của nước trong phức này gần như bằng 0.



Hình 3. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa một phân tử H_2O và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^o$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^o$) và năng lượng hấp phụ (E_{ads}) của phức. Khoảng cách liên kết kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị ° (độ).

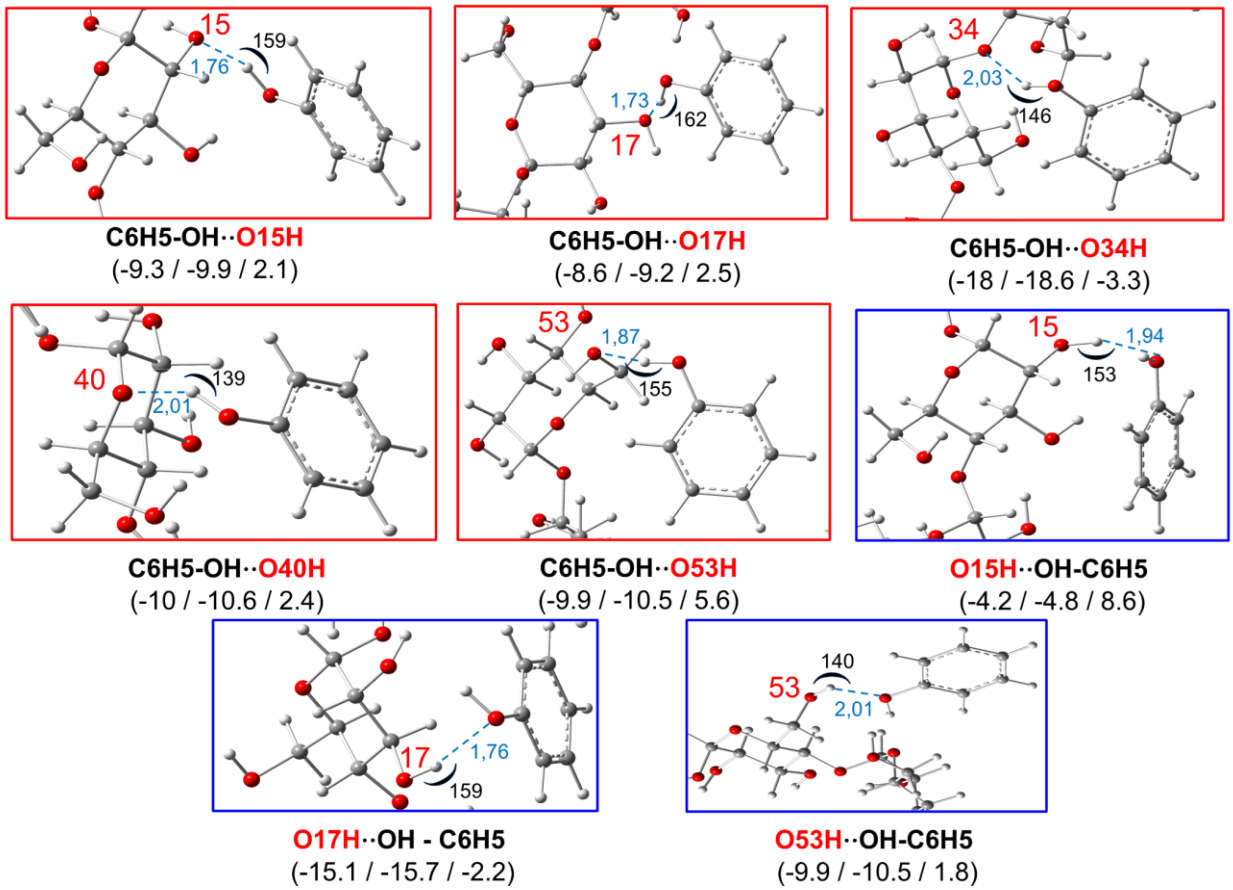


Hình 4. Cấu trúc hình học tối ưu, phân bố orbital HOMO, LUMO và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) (từ -0.08 a.u đến 0.08 a.u.) của các phức (**A**) PheOH-bCD tại O34 và (**B**) H_2O-bCD tại O40**.**

Như vậy, phức chất bền nhất hình thành giữa nước và bCD là tại vị trí O40. Sự chuyển điện tử được xác định theo chiều từ nước vào bCD. Ngoài ra các phức tại vị trí O17 và O53 cũng là các vị trí thuận lợi cho sự hấp phụ của nước lên bCD. Các vị trí này sẽ được khảo sát khi PheOH tương tác với bCD.

3.2.2. Khả năng hấp phụ phenol của β-cyclodextrin

PheOH được lựa chọn làm đối tượng nghiên cứu như là một mô hình đơn giản nhất của các chất polyphenol. Sự hấp phụ PheOH vào bên trong khoang kỵ nước của bCD được khảo sát ở các vị trí khác nhau (Hình 5). Ta thấy có 8 vị trí tương tác bên trong cấu trúc hình nón của bCD mà PheOH có thể hấp phụ lên. Trong các tương tác này, các phức được bền hóa bởi sự hình thành các liên kết hydrogen giữa các nguyên tử H (nhóm -OH) và các nguyên tử O. Các phức O15H···OH-C_6H_5, O17H···OH-C_6H_5, O53H···OH-C_6H_5 (có khung màu xanh) là các phức mà nguyên tử O của PheOH hình thành liên kết hydro với các nguyên tử H thuộc các nhóm HO của bCD. Trong khi đó, các phức C_6H_5-OH···O15H, C_6H_5-OH···O17H, C_6H_5-OH···O34H, C_6H_5-OH···O40H, C_6H_5-OH···O53H (có khung màu đỏ) là các phức có các liên kết hydro hình thành từ nguyên tử H của PheOH với O thuộc các nhóm OH của bCD. Khoảng cách các liên kết hydrogen này dao động từ 1,73Å đến 2,03Å. Các góc tương tác O-H···O có giá trị từ từ 139° đến 162°.



Hình 5. Cấu trúc hình học tối ưu hóa của các phức hình thành giữa PheOH và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy tiêu chuẩn (Δ_rH^o), biến thiên năng lượng tự do Gibbs (Δ_rG^o) và năng lượng hấp phụ (E_{ads}) của quá trình tạo phức. Khoảng cách liên kết và góc liên kết có đơn vị lần lượt là Å và ° (độ).

Về mặt năng lượng, tất cả các phức nghiên cứu đều có giá trị Δ_rH^0 âm, giá trị dao động từ -18,0 (vị trí O34) đến -4,2 kcal/mol (vị trí O15). Điều này có nghĩa rằng sự hấp phụ PheOH vào bên trong bCD là quá trình tỏa nhiệt. Bên cạnh đó, các giá trị Δ_rG^0 và giá trị E_{ads} càng âm thì quá trình hấp phụ càng diễn ra thuận lợi. Tất cả các phức PheOH-bCD đều có các giá trị Δ_rG^0 âm, chứng tỏ các quá trình tạo phức PheOH-bCD là tự xảy ra. Trong đó, O34 là vị trí có khả năng

hấp phụ cao nhất với giá trị Δ_rG^0 âm nhất (-18,6 kcal/mol). Đối với năng lượng hấp phụ, chỉ có các vị trí O34 và O17 là có E_{ads} âm, lần lượt là -3.3 kcal/mol và -2.2 kcal/mol. Ngược lại, các trường hợp còn lại đều có giá trị E_{ads} dương, từ 2,1 kcal/mol đến 8,6 kcal/mol. Như vậy, về mặt nhiệt học, phức PheOH-bCD tại vị trí O34 là phức chất có độ bền nhiệt cao nhất và thuận lợi nhất về mặt năng lượng.

Để khảo sát cơ chế hấp phụ PheOH vào khoang kị nước của bCD, chúng tôi đã khảo sát sự phân bố các orbital biên và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất bền nhất (PheOH-bCD-O34) (Hình 4A). Dựa vào cấu trúc HOMO-LUMO, ta có thể thấy các phức chất hình thành nhờ sự trao đổi điện tử xảy ra giữa PheOH và bCD. Cấu trúc HOMO tập trung ở phân tử bCD tại vùng không gian gần với PheOH (từ O32 đến O35); chứng tỏ bCD trở nên giàu điện tử hơn sau khi tạo phức. Ngược lại, cấu trúc LUMO chỉ tập trung tại phân tử PheOH, chứng tỏ đây là vùng thiếu hụt điện tử. Như vậy, sự tạo phức giữa PheOH và bCD tại O34 được hình thành từ sự chuyển điện tử từ PheOH vào phân tử bCD. Ngoài ra, giản đồ ESP cho thấy hầu như điện tích âm nhất và dương của phức tập trung lên phân tử bCD. Ngược lại, điện tử của PheOH trong phức này gần như bằng 0.

Tóm lại, về mặt nhiệt học, bCD được dự đoán là có khả năng hấp phụ tốt đối với PheOH tạo ra các phức bền. Vị trí hấp phụ PheOH tốt nhất là tại vị trí O34 nhờ sự hình thành liên kết hydro $C_6H_5OH\cdots$O34(bCD) thông qua sự chuyển điện tử từ PheOH vào cấu trúc bCD. Phức chất này sẽ được sử dụng cho các tính toán ở phần tiếp theo.

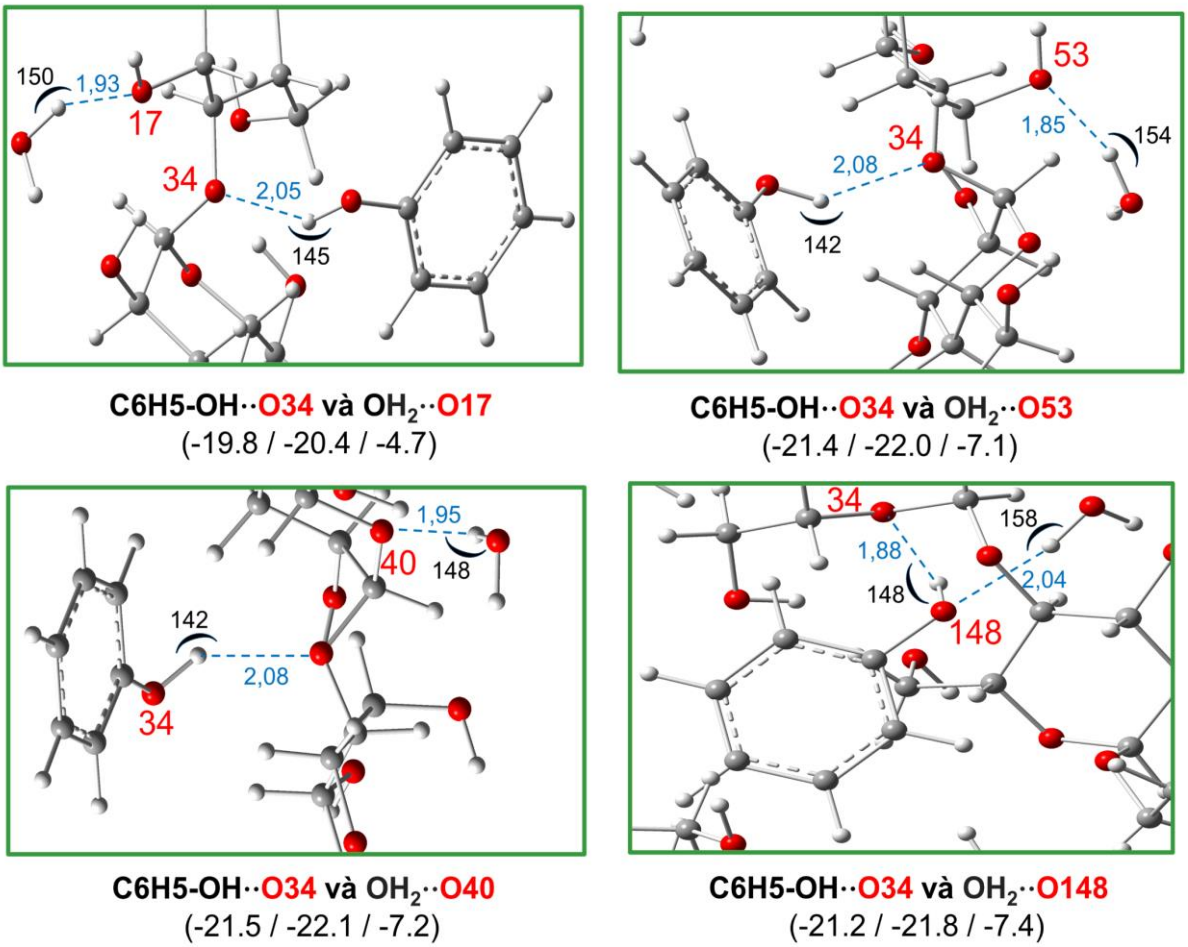
3.2.3. Sự bền hóa của phức phenol–β-Cyclodextrin trong dung môi nước

Trong nghiên cứu này, độ bền của phức PheOH-bCD trong dung môi nước được khảo sát thông qua tính chất nhiệt động của quá trình hấp phụ một phân tử nước lên phức chất PheOH-bCD bền nhất thu được từ phần trên. Hình 6 trình bày các phức chất tạo bởi phức PheOH-bCD bền nhất (tại O34H) với một phân tử nước tại các vị O17, O40 và O53. Ngoài ra, phức tại vị trí O148 (thuộc PheOH) cũng được khảo sát nhằm đại diện cho sự tạo phức giữa phân tử môi trường (nước) đối với phân tử được hấp phụ (PheOH).

Quan sát cả 4 cấu trúc trong Hình 6, ta có thể thấy rằng khoảng cách của liên kết hydrogen giữa C_6H_5-OH với O34 thay đổi từ 2,03 trở thành 1,88 – 2,08Å, khi phức chất này hấp phụ thêm một phân tử nước. Góc tương tác O···H···O giữa PheOH và bCD cũng thay đổi, có giá trị từ 142° đến 148°. Trong khi đó, khoảng cách giữa nước với bCD giao động từ 1,85 đến 2,04 Å. Các góc tương tác O···H···O trong tương tác này dao động từ 148° đến 158°.

Về mặt nhiệt động học, tất cả các phức đều có biến thiên enthapy (Δ_rH^o) âm, dao động từ -19,8 (vị trí O17) đến -21,5 kcal/mol (vị trí O40). Về biến thiên năng lượng tự do Gibbs, các phức nghiên cứu đều có Δ_rG^o âm. Thật vậy, Δ_rG^o thấp nhất là -22,1 kcal/mol tại O40, và cao nhất là -20,4 kcal/mol tại O17. Điều này chứng tỏ rằng phức PheOH-bCD-O34H đã trở nên bền hơn trong môi trường nước, vì sự hình thành phức giữa nó với phân tử nước đều là những quá trình tỏa nhiệt, và tự diễn ra.

Như vậy, dựa vào kết quả nhiệt động học, có thể kết luận rằng các phức PheOH-bCD đều được bền hóa khi tan vào môi trường nước nhờ quá trình tiếp tục tạo phức với các phân tử H_2O. Điều này là rất quan trọng để quá trình mang thuốc của bCD diễn ra thuận lợi trong môi trường sinh lý của cơ thể người, vì phần lớn cơ thể được chứa nước.

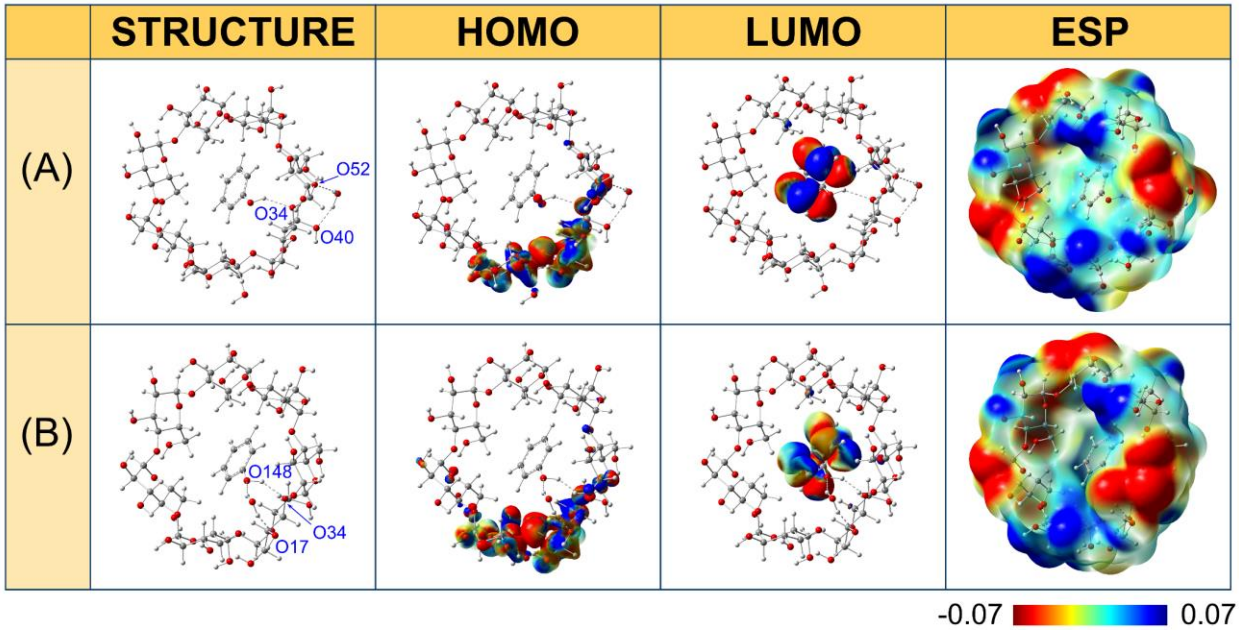


Hình 6. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức giữa PheOH-bCD-H_2O trong dung môi nước. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^o$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^o$) và năng lượng (E_{ads}) của quá trình hấp phụ H_2O lên PheOH-bCD. Khoảng cách liên kết kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị ° (độ).

Sự phân bố orbital biên HOMO, LUMO và giản đồ ESP của các cấu trúc phức tạo bởi PheOH-bCD-O34 và nước tại vị trí nguyên tử O40 thuộc bCD (A) và vị trí nguyên tử O148 thuộc phenol (B) trong dung môi nước cũng được khảo sát trong Hình 7.

Dựa vào Hình 7, ta có thể thấy rằng orbital HOMO vẫn chủ yếu tập trung ở phân tử bCD trong cả hai phức, từ O32 đến O40 đối với Hình 7A và từ O32 đến O41 đối với Hình 7B. Trong khi đó, sự phân bố LUMO ở cả hai trường hợp Hình 7A và Hình 7B đều tập trung tại chất hữu cơ hấp phụ (PheOH). Điều này đã chứng tỏ rằng khi hình thành phức, mật độ điện tích dịch chuyển từ cả PheOH và nước vào vòng bCD. Tuy nhiên, do mang bản chất cấu trúc hữu cơ có hệ liên hợp lớn, mật độ LUMO chỉ tập trung tại PheOH. Ngoài ra, giản đồ ESP của cả hai trường hợp trên đều cho thấy vùng tích điện âm và dương chủ yếu tại vòng bCD và phân tử nước, tại vị trí PheOH hầu như không có điện tích.

Như vậy, có thể thấy rằng các phức PheOH-bCD-O34 được bền hóa trong môi trường nước nhờ sự hình thành liên kết hydrogen và thông qua sự chuyển điện tử từ cả PheOH và nước vào vòng bCD.



Hình 7. Cấu trúc hình học tối ưu, phân bố orbital HOMO, LUMO và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) (từ -0.07 a.u đến 0.07 a.u.) giữa PheOH-bCD-H_2O trong dung môi nước tại hai vị trí O40 thuộc bCD (**A**) và O148 thuộc PheOH (**B**).

4. Kết luận

Hiệu quả mang thuốc dạng polyphenol của β-cyclodextrin (bCD) đã được khảo sát dựa trên khả năng tạo phức của polymer này đối với hợp chất PheOH và nước. Một số kết luận được rút ra, bao gồm:

- bCD tạo phức bền nhất với PheOH là tại vị trí O34, với giá trị Δ_rG^0 = -18,6 kcal/mol, và E_{ads} = -3.3 kcal/mol, nhờ sự hình thành liên kết hydro $C_6H_5OH\cdots O34$. Sự tạo phức này được hình thành từ sự chuyển điện tử từ PheOH vào phân tử polymer.

- Khi tạo phức với nước, các phức đều được bền hóa nhờ các liên kết hydro hình thành giữa nguyên tử O và nguyên tử H (thuộc nước hoặc các nhóm -OH). Phức chất bền nhất hình thành giữa nước và bCD là tại vị trí O40, với giá trị Δ_rG^0 = -8,6 kcal/mol, E_{ads} = 2.9 kcal/mol.

- Trong môi trường nước, các phức chất PheOH-bCD đều được bền hóa nhờ tạo phức với các phân tử nước.

Như vậy, kết quả của nghiên cứu này cho thấy polymer bCD có khả năng tạo phức thuận lợi với các hợp chất họ phenolic trong môi trường nước. Điều này cho thấy tiềm năng tốt của bCD trong vai trò làm chất mang thuốc dạng polyphenol. Hi vọng kết quả thu được cho phép hiểu biết thêm về cơ chế hấp phụ của các hợp chất phenolic lên bCD như một chất mang thuốc, từ đó làm cơ sở cho các ứng dụng xa hơn trong ngành dược.

Tài liệu tham khảo

[1] Villarreal-Gómez, L. J. and Lizeth Pérez-González, G. L. (2022). "Novel Drug Carries: Properties and Applications". *Drug Carriers*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.106868.

[2] Trucillo, P. (2021). "Drug Carriers: Classification, Administration, Release Profiles, and Industrial Approach". *Processes*, *vol. 9*(3), 470. doi: 10.3390/pr9030470.

[3] Zhang, Y., Chung, S.-F., Tam, S.-Y., Leung, S.-Y. and Guan, X. (2021). "Arginine deprivation as a strategy for cancer therapy: An insight into drug design and drug combination". *Cancer Lett*, *vol. 502*, 8–70. doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.041.

[4] Bernkop-Schnürch, A. and Dünnhaupt, S. (2012). "Chitosan-based drug delivery systems". *Eur. J. Pharm. Biopharm*, *vol. 81*(3), 463–469. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.

[5] Crini, G. (2014). "Review: A History of Cyclodextrins". *Chem Rev*, *vol. 114*(21), 0940–10975. doi: 10.1021/cr500081p.

[6] Samantaray, P. K. *et al.* (2020). "Poly (glycolic acid) (PGA): a versatile building block expanding high performance and sustainable bioplastic applications". *Green Chem*, *vol. 22*(13*)*, 4055–4081. doi: 10.1039/D0GC01394C.

[7] Balla, E. *et al.* (2021). "Poly (lactic Acid): A Versatile Biobased Polymer for the Future with Multifunctional Properties—From Monomer Synthesis, Polymerization Techniques and Molecular Weight Increase to PLA Applications". *Polymers*, *vol. 13*(11), 1822. doi: 10.3390/polym13111822.

[8] Huang, G. and Huang, H. (2018). "Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery". *Drug Deliv*, *vol. 25*(1), 766–772. doi: 10.1080/10717544.2018.1450910.

[9] Sung, Y. K. and Kim, S. W. (2020). "Recent advances in polymeric drug delivery systems". *Biomater. Res*, *vol. 24*(1), 12. doi: 10.1186/s40824-020-00190-7.

[10] Domiński, A., Konieczny, T., and Kurcok, P., (2019). "α-Cyclodextrin-Based Polypseudorotaxane Hydrogels". *Materials*, *vol. 13*(1), 133. doi: 10.3390/ma13010133.

[11] Sharma, N. and Baldi, A. (2016). "Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview". *Drug Deliv*, *vol. 23*(3), 729–747. doi: 10.3109/10717544.2014.938839.

[12] Real, D. A. *et al.* (2021). "Cyclodextrin-Modified Nanomaterials for Drug Delivery: Classification and Advances in Controlled Release and Bioavailability". *Pharmaceutics*, *vol. 13*(12), 2131. doi: 10.3390/pharmaceutics13122131.

[13] Bilensoy, E., Ed. (2011). *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, 1st ed. Wiley. doi: 10.1002/9780470926819.

[14] Kabouche, Z. *et al.* (2023). "A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β-cyclodextrin" *Chim. Techno Acta*, *vol. 10*(2), 202310209, 6611. doi: 10.15826/chimtech.2023.10.2.09.

[15] Del Valle, E. M. M. (2004). "Cyclodextrins and their uses: a review" *Process Biochem*, *vol. 39*(9), 1033–1046. doi: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9.

[16] Marenich, A. V., Cramer, C. J. and Truhlar, D. G. (2009). "Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions". *J. Phys. Chem. B*, *vol. 113*(18*)*, 6378–6396. doi: 10.1021/jp810292n.