

# Mô phỏng sự hấp phụ các hoạt chất thiên nhiên qua da bằng động lực học phân tử

Đỗ Đình Nhật\*, Nguyễn Đình Phúc, Triệu Tuấn Anh, Phạm Hoàng Danh

Khoa Kỹ thuật Thực phẩm và Môi trường, Đại học Nguyễn Tất Thành

\*ddnhhat@ntt.edu.vn

## Tóm tắt

Trong những năm gần đây, sự kết hợp giữa mô hình tính toán và thực nghiệm đã trở thành một công cụ hữu ích, đóng vai trò quan trọng trong việc giải thích các mối tương tác sinh học phức tạp ở qui mô phân tử. Bài báo này cung cấp cái nhìn tổng quan về việc ứng dụng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử để mô phỏng sự hấp phụ các hoạt chất thiên nhiên trên da, một lĩnh vực đang được quan tâm, liên quan đến các ứng dụng về mỹ phẩm và dược phẩm. Theo đó, bài báo cung cấp các thông tin về việc sử dụng mỹ phẩm, dược phẩm trên da hiện nay; các thông tin về cấu trúc da người, cơ chế xâm nhập của các hoạt chất qua bề mặt da; các phương pháp thực nghiệm để xác định sự xâm nhập các hoạt chất qua da; phương pháp mô phỏng động lực học phân tử và việc ứng dụng phương pháp này để mô phỏng sự hấp phụ các hoạt chất thiên nhiên qua da. Các nghiên cứu về sự hấp phụ hoạt chất thiên nhiên qua bề mặt da bằng mô phỏng động lực học phân tử là một lĩnh vực hoàn toàn mới ở Việt Nam.

Nhận 10.11.2019  
Được duyệt 31.01.2020  
Công bố 30.03.2020

Từ khóa  
mô phỏng,  
động lực học phân tử,  
hấp phụ qua da

© 2020 Journal of Science and Technology - NTTU

## 1 Xu hướng sử dụng các sản phẩm trên da có nguồn gốc từ thiên nhiên

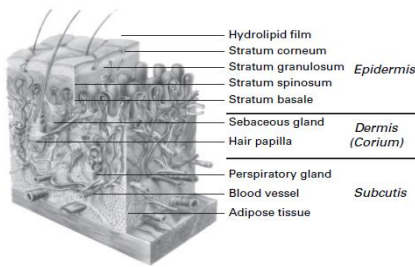
Trong những năm gần đây, các sản phẩm dược phẩm, mỹ phẩm, gia dụng về chăm sóc da cũng như các sản phẩm thuốc dẫn truyền qua da phát triển rất mạnh. Ngành công nghiệp mỹ phẩm và dược phẩm có một mảng lớn về các sản phẩm chăm sóc da và các quy trình để làm sạch, làm dịu, phục hồi, củng cố, bảo vệ và điều trị da. Thị trường cho các thương hiệu làm đẹp xanh và sạch đang phát triển trên phạm vi toàn cầu, tăng từ 8-10% mỗi năm. Thị trường mỹ phẩm toàn cầu trị giá 532,43 tỉ USD vào năm 2017 và dự kiến đạt 805,61 tỉ USD vào năm 2023, đạt tốc độ tăng trưởng mỗi năm là 7,14% trong giai đoạn 2018-2023. Xu hướng toàn cầu hiện nay là chuyển từ các sản phẩm tổng hợp hóa chất sang các sản phẩm mỹ phẩm, chăm sóc da có nguồn gốc thiên nhiên. Các chất chiết xuất từ thảo dược chủ yếu được bổ sung vào công thức chăm sóc da do một số tính chất liên quan như khả năng chống oxi hóa, ức chế sắc tố và hoạt tính kháng khuẩn, bảo vệ và chăm sóc da. Sự quan tâm của người tiêu dùng đến các sản phẩm mỹ phẩm thiên nhiên là cơ sở cho sự gia tăng các nghiên cứu trong lĩnh vực chiết xuất thực vật, dược liệu ứng dụng trong các sản phẩm chăm sóc sức khỏe và mỹ phẩm. Theo đó, ngành công nghiệp sản phẩm tự nhiên đã liên tục phát triển. Vào giữa những năm 1970, ngành công nghiệp sản phẩm tự nhiên ước tính 2,4 tỉ

USD mỗi năm. Trong năm 2016, giá trị của nó là 91 tỉ USD, mức tăng trưởng mỗi năm là 7,4%. Đặc biệt, các sản phẩm mỹ phẩm thiên nhiên có tốc độ tăng trưởng hàng năm từ 9-10% trên khắp châu Âu, Bắc Mỹ và châu Á Thái Bình Dương. Trong các sản phẩm mỹ phẩm, dược phẩm có nguồn gốc tự nhiên, tinh dầu được sử dụng rất đa dạng. Tinh dầu hiện diện trong các công thức mỹ phẩm thiên nhiên với rất nhiều công dụng như chăm sóc và bảo dưỡng da, chất làm mềm mịn, kem giữ ẩm, chống lão hóa, chống nứt nẻ, chống nắng, chống ngứa, làm sạch da[1].

## 2 Cấu trúc và chức năng cơ bản của da

Với diện tích bề mặt khoảng 2m<sup>2</sup> và khối lượng bằng khoảng 15% tổng khối lượng cơ thể đối với người lớn, da là cơ quan đơn lớn nhất của cơ thể con người. Chức năng cơ bản của da người là điều chỉnh nhiệt độ, giữ nước và là rào cản để bảo vệ cơ thể tránh những chấn thương cơ học, sự xâm nhập của các độc tố, vi sinh vật, bức xạ trong môi trường. Da là một hệ thống sinh học rất phức tạp gồm nhiều quá trình vật lý kết hợp quá trình sinh hóa. Các đặc tính của da có thể thay đổi nhiều bởi các yếu tố như địa lý, cá nhân, tuổi, giới tính, dân tộc, điều kiện môi trường cụ thể[2]. Về mặt cấu trúc, da được xem như một hệ thống đa lớp, được cấu tạo từ ba cấu trúc riêng biệt chính là lớp biểu bì, lớp trung bì và lớp hạ bì (mô dưới da). Hình 1 cho thấy cấu trúc cơ bản của da người.





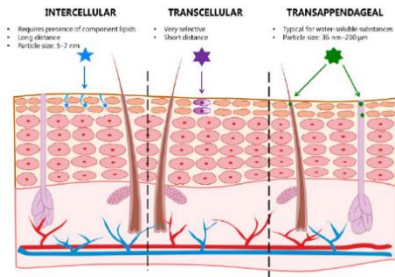
**Hình 1** Cấu trúc cơ bản của da người[2]

Lớp biểu bì là lớp ngoài cùng của da, dày khoảng 200 $\mu\text{m}$ , 95% các tế bào có trong lớp biểu bì là keratin. Từ lớp màng này, các tế bào sau đó di chuyển về phía bề mặt da, tạo thành 4 lớp chính được phân định rõ trong quá trình vận chuyển của chúng, cụ thể là lớp đáy, lớp gai, lớp hạt và lớp sừng. Nằm ngay bên dưới lớp biểu bì là lớp trung bì với các mạch máu, chiếm đại bộ phận của da, có độ dày gấp 15-40 lần lớp biểu bì. Lớp trung bì là lớp ưu nước, cung cấp sức mạnh cơ học cho da. Lớp trung bì bao gồm các nang tóc, mao mạch máu, tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi. Cấu trúc của nó được tạo nên từ một ma trận collagen và elastin, axit hyaluronic (HA) và phần lớn nước của cơ thể được giữ ở lớp này. Nằm dưới lớp trung bì là lớp hạ bì, có chứa nhiều mỡ nên còn được gọi là mô mỡ dưới da. Lớp này đóng vai trò quan trọng như một tấm đệm giúp bảo vệ cơ bắp và các cơ quan bên trong, giữ nhiệt. Lớp ngoài cùng của da là lớp sừng (stratum corneum-SC) được quan tâm đặc biệt vì nó thể hiện tính chất như một hàng rào phòng thủ, bảo vệ cơ thể khỏi sự xâm nhập của các tác nhân bên ngoài như các tác nhân cơ học, nhiệt, hóa học, điện từ, sinh học. Lớp sừng này ảnh hưởng trực tiếp đến sự thẩm thấu, hấp phụ qua da của các tác nhân xâm nhập từ bên ngoài da cũng như quyết định hiệu quả của việc sử dụng các loại mỹ phẩm, các loại thuốc điều trị thông qua da. SC chủ yếu bao gồm các tế bào biểu mô (lớp sừng) và một ma trận chất béo. Các tế bào sừng về cơ bản là không thấm và các phân tử sẽ thâm nhập qua ma trận chất béo độc đáo ở không gian bên trong SC. Ma trận chất béo này là yếu tố quyết định chính cho các chức năng rào cản của da. Ma trận chất béo này bao gồm một hỗn hợp không đồng nhất của chuỗi dài ceramides (CER), cholesterol (CHOL) và axit béo tự do (FFA) trong một số tỉ lệ nhất định. Trong đó CER chiếm tỉ lệ cao nhất khoảng 60%-70% khối lượng, trong khi CHOL và FFA dao động trong khoảng 15%-20% khối lượng trong SC, tùy vào vị trí của lớp da trên cơ thể người.

Cơ chế xâm nhập của hoạt chất qua da:

Sự xâm nhập của các phân tử vào bên trong và qua da từ lâu đã được quan tâm. Việc nghiên cứu cơ chế của sự xâm nhập qua da sẽ giải quyết một số vấn đề quan trọng như việc nhiễm vi sinh vật và hóa chất qua da, phân phối thuốc vào da và qua da, việc chăm sóc da và bảo vệ da (mỹ phẩm). Việc vận chuyển thuốc qua da có thể xảy ra thông qua con đường thâm nhập biểu bì hoặc qua các phần phụ của da[3].

Sự hấp thụ của một hoạt chất qua da được chia thành ba bước: sự thâm nhập (penetration) là sự xâm nhập của một chất vào một lớp da cụ thể, sự thẩm thấu (permeation) là sự xâm nhập từ lớp này qua lớp khác và cuối cùng là sự tái hấp thụ (resorption) là sự hấp thụ vào hệ mạch máu. Theo con đường hấp thụ qua da truyền thống thì có tuyến đường xâm nhập chính qua lớp sừng (SC) là: gian bào (intercellular), nội bào (intracellular) và thông qua nang (transappendageal), Hình 2.



**Hình 2** Ba con đường thâm nhập qua da[3]

Con đường gian bào liên quan đến việc vận chuyển các chất giữa các tế bào của lớp SC. Mặc dù SC có độ dày khoảng 20 $\mu\text{m}$ , con đường gian bào dài hơn nhiều và đạt tới 400 $\mu\text{m}$ , làm giảm tỉ lệ thâm nhập đáng kể. Con đường xuyên tế bào (intracellular) liên quan đến tế bào sừng keratin trong vận chuyển của các chất. Mặc dù có khoảng cách gần như ngăn nhưng con đường này có tính chọn lọc cao. Các hạt thâm nhập phải vượt qua các rào cản khác nhau được lặp đi lặp lại nhiều lần trong cấu trúc da, màng tế bào ưu dầu, thành phần tế bào ưa nước với keratin, và các rào cản tế bào phospholipidic. Con đường thâm nhập thứ 3 (transappendageal) liên quan đến các phần phụ, chẳng hạn như các tuyến mồ hôi, bã nhờn và nang lông - và là một tuyến đường điển hình cho sự xâm nhập của các chất tan trong nước. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng kích thước của các hạt thâm nhập vào da thông qua các lỗ nước có thể là khoảng 36nm, trong khi các hạt thâm nhập vào nang lông, tóc có thể có đường kính lên tới 210 $\mu\text{m}$  (đây là kích thước tối đa của các lỗ nang). Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu khác đã cho rằng chỉ có các hạt có kích thước 40nm hoặc thậm chí nhỏ đến 20nm mới thông qua nang vào lớp da sâu hơn, trong khi các hạt lớn hơn sẽ chỉ được vận chuyển sâu vào nang lông, tóc. Các loại thuốc kị nước rõ ràng xâm nhập vào da theo tuyến đường gian bào (intercellular). Các phân tử ưu nước thích đi qua SC bằng con đường nội bào qua các tế bào sừng[3].

### 3 Các mô hình da được sử dụng để nghiên cứu sự hấp phụ của hoạt chất qua da

Việc sử dụng các mô hình da động vật trong một thời gian dài là cách tiếp cận chính trong việc phát triển tiền lâm sàng khi nghiên cứu loại thuốc mới và tối ưu hóa các công thức thuốc được dùng để bôi lên da[4]. Gần đây, những thay đổi

qui định về thử nghiệm trên động vật ở lĩnh vực mỹ phẩm, các mô hình *in vitro* đang nhận được nhiều sự chú ý như một công cụ quan trọng trong các nghiên cứu thâm thấu, xâm nhập và kích thích da. Các mô hình tương đương da người ngày càng được sử dụng phổ biến hơn, thay thế cho việc sử dụng trên da động vật. Cách tiếp cận ban đầu dựa trên việc sử dụng các tế bào sừng (keratin) nhân tạo bình thường (NHKs) sản sinh và phân hóa trên lớp hạ bì da làm mô hình kích ứng da. Các mô hình cải tiến hơn, đại diện cho làn da đầy đủ độ dày dựa trên ma trận sợi nguyên bào (tương đương với lớp hạ bì) và lớp màng phủ biểu bì đại diện cho NHKs[4]. Mặc dù các mô hình da này thường xuyên có độ thâm thấu cao hơn nhiều so với da người và động vật, các mô hình có thể được áp dụng cho mục đích sàng lọc trong giai đoạn đầu của phát triển xây dựng thuốc và dược phẩm[5]. Để đơn giản hóa dự đoán tính thấm của da, một số mô hình *in vitro* đã được đề xuất như màng silicone, màng nhân tạo có nguồn gốc từ ceramit để thử nghiệm tính thấm (PAMPA)[6] và thử nghiệm tính thấm dựa trên màng phospholipid (PVPA). Trong những năm gần đây, những nỗ lực đã được thực hiện để phát triển các mô hình da *in vitro* đáng tin cậy bằng các phương pháp khác nhau, như dựa vào phương pháp sắc kí, các mô hình không có chất béo như màng silicone, các mô hình dựa trên lipid có thể phục vụ như một công cụ trong việc dự đoán sự hấp thu da mong muốn hoặc không mong muốn. Các mô hình dựa trên lipid tập trung vào: Mô hình PAMPA cải biến có thể bắt chước da[6]. Mô hình PVPA bắt chước rào cản SC của da. Màng poly (dimethylsiloxan) (PDMS) hoặc màng silicone đã được sử dụng trong nhiều thập kỉ để kiểm tra hiệu quả của các loại chất khác nhau và đánh giá tác động của chúng lên cơ chế tổng thể của vận chuyển thuốc trên da người. Dias et al. (2007) đã tiến hành một nghiên cứu về một loạt các chất (dầu khoáng, isopropyl myristate, axit oleic, decanol, octanol, butanol, ethanol, propylene glycol, glycerin và nước cũng như các hỗn hợp của chúng) trên sự thâm thấu của caffeine, axit salicylic và axit benzoic qua da bằng màng PDMS này. Mô hình PAMPA được giới thiệu bởi Kansy và đồng nghiệp (1998) như là một mô hình trong ống nghiệm nhanh chóng để đánh giá khả năng thâm thấu ruột của tế bào. Hệ thống PAMPA ban đầu bao gồm một màng nhân tạo có chứa màng lọc kĩ nước phủ phosphatidyl-choline hòa tan trong n-dodecane như một màng ngăn. Trong mười năm qua, một số mô hình da người cấy mô đã được phát triển và trở thành thương mại. Chúng thường được phân loại là mô hình biểu bì tái tạo của con người (ví dụ: EpiSkin®, SkinEthic®, EpiDerm®) và các mô hình tương đương da sống (GraftSkin®, EpiDermFT®, Pheninon®). Các mô hình này bao gồm các tế bào của con người được phát triển như cấy mô và tương đương ma trận thường có trong da. Da người rõ ràng là mô hình phù hợp nhất để đánh giá việc chuyển giao thuốc qua da từ các công

thức khác nhau. Da thu được từ nhiều nguồn khác nhau: phẫu thuật thẩm mỹ, cắt cụt và xác chết đã được sử dụng để đánh giá *ex vivo* về sự thâm nhập thuốc. Các mẫu da chủ yếu được lấy từ bụng, lưng, chân hoặc ngực. Tuy nhiên, việc sử dụng da người rất hạn chế bởi các điều kiện đạo đức và các cơ sở thí nghiệm. Hơn nữa, độ thâm thấu của da thay đổi rất lớn giữa các mẫu lấy từ cùng một hoặc các vị trí giải phẫu khác nhau của cùng một nhà hiến tặng. Các công thức tại chỗ khác nhau đã được thử nghiệm trên da người[5]. Ví dụ, Zhao et al. (2009) đã đánh giá các hạt nano được kết hợp trong bột hydrofluoro-alkane để tăng cường phân phối da của tocopheryl axetat bằng cách sử dụng da người có độ dày đầy đủ. T Petrya và cộng sự đã tiến hành tổng cộng 13 thí nghiệm *in vivo* (người, động vật) và các nghiên cứu *in vitro* điều tra sự xâm nhập của các loại dầu khoáng và sáp qua da để đánh giá các tác động có hại cho sức khỏe của dầu khoáng và sáp khi nó được ứng dụng trong mỹ phẩm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn các chất được hấp phụ vào lớp sừng và chỉ một phần rất nhỏ đạt đến lớp da sâu hơn. Từ đó kết luận, dầu khoáng và sáp được sử dụng trong các sản phẩm mỹ phẩm không gây nguy hiểm cho sức khỏe của khách hàng[6].

#### 4 Phương pháp mô phỏng động lực học phân tử nghiên cứu sự hấp phụ của hoạt chất qua da

Việc hiểu rõ khả năng tương tác, thâm thấu qua da của các loại thuốc và các chất có hoạt tính sinh học là vô cùng cần thiết. Tuy nhiên các công bố về vấn đề này rất ít. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở mức độ *in vitro* và tốn chi phí rất lớn, dẫn đến ít nghiên cứu được công nhận bởi các tổ chức có thẩm quyền. Trong nhiều trường hợp các nghiên cứu nuôi cấy tế bào *in vitro* 2-D không phản ánh chính xác các tương tác phức tạp xảy ra giữa nhiều tế bào có mặt trong da 3-D trong cơ thể, chưa phản ánh chính xác các tương tác giữa thuốc, dược chất qua da. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* có được kết quả tính thấm qua da của một số hoạt chất cụ thể. Tuy nhiên chưa giải thích được một số vấn đề như:

- Cấu trúc của các hoạt chất khi hấp phụ trên da
- Tính chất động học của các hoạt chất khi hấp phụ trên da
- Cơ chế thâm thấu qua da
- Phân bố hoạt chất trên bề mặt da và qua da
- Năng lượng tương tác và khả năng đi qua da của hoạt chất.

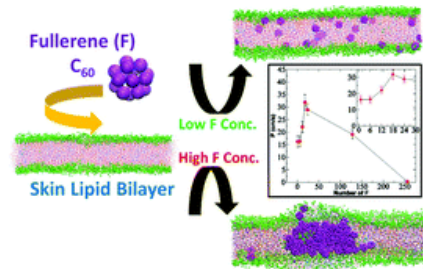
Để giải quyết các vấn đề trên, gần đây, một phương pháp thường được sử dụng đi kèm với các phương pháp nghiên cứu *in vitro*, *in vivo* là phương pháp mô phỏng động lực học phân tử (Molecular Dynamics Simulation (MDS))[7]. Trong nghiên cứu khoa học tự nhiên, có hai hướng nghiên cứu truyền thống là lí thuyết và thực nghiệm. Sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kĩ thuật cho ra đời các thế hệ máy tính với tốc độ tính toán cực nhanh, đã hỗ trợ các hướng nghiên cứu khoa học tính

toán, trong đó có một ngành mới là mô phỏng máy tính. Các kết quả tính toán được so sánh với kết quả thực nghiệm để rút ra được tính đúng đắn của mô hình, kiểm chứng các dự đoán lý thuyết và dự báo khả năng của hệ thống thực. Mô phỏng động lực học phân tử hoạt động như một cầu nối giữa lý thuyết và thực nghiệm. Chúng ta có thể kiểm tra một lý thuyết bằng cách tiến hành mô phỏng sử dụng cùng một mô hình. Mô hình được kiểm tra bằng cách so sánh với kết quả thử nghiệm; hoặc cũng có thể thực hiện các mô phỏng trên máy tính những hệ mà không thể thực hiện được ở điều kiện thực nghiệm (ví dụ, làm việc tại cực của nhiệt độ hoặc áp suất)[7].

### 5 Nghiên cứu ảnh hưởng, khả năng thẩm thấu, khuếch tán của các hoạt chất trên da bằng mô phỏng động lực học phân tử

Mô phỏng động lực học phân tử (MDS) đã được sử dụng để nghiên cứu ảnh hưởng, khả năng thẩm thấu, khuếch tán của các hoạt chất trên da. Cấu trúc của da đặc biệt là lớp sừng (SC) đã được giải mã ở cấp độ phân tử, là cơ sở để tạo nên những mô hình chính xác về da để thực hiện các nghiên cứu các hoạt chất qua da. SC chủ yếu bao gồm các tế bào biểu mô (lớp sừng) và một ma trận chất béo. Ma trận chất béo này là yếu tố quyết định chính cho các chức năng rào cản của da. Ma trận chất béo này bao gồm một hỗn hợp không đồng nhất của chuỗi dài ceramides (CER), cholesterol (CHOL) và axit béo tự do (FFA) trong một số tỉ lệ nhất định[8]. Mô phỏng mô hình hỗn hợp không đồng nhất của lớp SC của da kết hợp tất cả CER, FFA và CHOL có thể là thách thức và vượt ra ngoài khả năng tính toán hiện tại. Tuy nhiên, để mô phỏng một lớp SC thực tế giống với da người nhất, các nhà nghiên cứu chọn loại Ceramide phổ biến nhất, CER-NS 24:0, và axit béo tự do, FFA 24:0 cho mô hình phân tử. Ở đây 24 và 0 đại diện cho chiều dài và số lượng liên kết đôi trong chuỗi axit béo, trong cả CER-NS và FFA, tương ứng. Từ mô hình da này, Rakesh Gupta và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu khả năng thẩm thấu của da của nước, oxi, ethanol, axit axetic, urê, butanol, benzen, dimethyl sulfoxide (DMSO), toluen, phenol, styrene và ethylbenzene bằng mô phỏng động lực học phân tử (MDS). Năng lượng tự do, hệ số tự khuếch tán của mỗi phân tử được tính toán. Hệ số thẩm cũng được tính và so sánh với thực nghiệm, kết quả mô phỏng nhìn chung cho thấy sự phù hợp với kết quả thực nghiệm[9]. Nhóm nghiên cứu của Rakesh Gupta cũng đã tiến hành nghiên cứu khả năng thẩm thấu và ảnh hưởng của nồng độ fullerene qua da người bằng mô phỏng

động lực học phân tử. Kết quả đã cho thấy nồng độ fullerene ảnh hưởng đáng kể đến cơ chế thẩm thấu và cách thức xâm nhập vào da khác nhau của fullerene cũng như ảnh hưởng đến hình thái da.



**Hình 3** Ảnh hưởng nồng độ fullerene đến tính thẩm và cấu trúc lớp da[10]

M. Lundborg và cộng sự đã sử dụng mô hình MDS mới cho hàng rào thẩm thấu của da. Mô hình MDS mới này có tỉ lệ mol các chất là 33/33/33/75/5/0,3 tương ứng lần lượt với ceramides / cholesterol / axit béo tự do / lượng cholesterol tương đối trên ceramide sphingoid side / acyl ceramide EOS / phân tử nước trên mỗi lipid. M Lundborg và cộng sự đã sử dụng mô hình MDS mới cho hàng rào thẩm thấu của da để tính độ thẩm qua cấu trúc lipid của lớp sừng đến 8 hợp chất có kích thước và các tính chất lí hóa khác nhau (benzen, codeine, DMSO, ethanol, naproxen, nicotine, testosterone và nước)[10].

### 6 Kết luận

Như vậy, mô phỏng động lực học phân tử có thể cung cấp thông tin chi tiết của các quá trình hấp phụ (cũng như những hành vi khuếch tán bề mặt) giúp phân tích và giải thích kết quả thực nghiệm và dự đoán các tính chất liên quan đến khả năng hấp phụ của hoạt chất qua da. Mô phỏng động lực học phân tử có thể giải thích được cơ chế thẩm thấu, cấu trúc, động học, tương tác năng lượng ở qui mô phân tử. Điều mà không thể thực hiện được bằng thực nghiệm. Việc ứng dụng mô phỏng động lực học phân tử để mô phỏng khả năng thẩm thấu qua da của các hoạt chất có ý nghĩa quan trọng cả về mặt khoa học và về mặt thực tiễn trong việc phát hiện, sử dụng các loại thuốc, mỹ phẩm qua da một cách phù hợp.

#### Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ NTTU, đề tài mã số 2019.01.43/HĐ-KHCN.

## Tài liệu tham khảo

1. S. K. Mahesh, J. Fathima, and V. G. Veena, "Cosmetic Potential of Natural Products: Industrial Applications," in *Natural Bio-active Compounds: Volume 2: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices*, M. K. Swamy and M. S. Akhtar Eds. Singapore: Springer Singapore, 2019, pp. 215-250.
2. W. L. Ng, W. Y. Yeong, and M. Win Naing, "Cellular Approaches to Tissue-Engineering of Skin: A Review," *Journal of Tissue Science and Engineering*, vol. 6, 03/23 2015, doi: 10.4172/2157-7552.1000150.
3. A. K. Dąbrowska, F. Spano, S. Derler, C. Adlhart, N. D. Spencer, and R. M. Rossi, "The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors," (in eng), *Skin Res Technol*, vol. 24, no. 2, pp. 165-174, May 2018, doi: 10.1111/srt.12424.
4. L. Semlin, M. Schäfer-Korting, C. Borelli, and H. C. Korting, "In vitro models for human skin disease," *Drug Discovery Today*, vol. 16, no. 3, pp. 132-139, 2011/02/01/ 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.12.001>.
5. S. H. Mathes, H. Ruffner, and U. Graf-Hausner, "The use of skin models in drug development," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 69-70, pp. 81-102, 2014/04/20/ 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.12.006>.
6. B. Sinkó et al., "Skin-PAMPA: A new method for fast prediction of skin penetration," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 45, no. 5, pp. 698-707, 2012/04/11/ 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.01.011>.
7. D. Frenkel, B. Smit, J. Tobochnik, S. R. McKay, and W. Christian, "Understanding Molecular Simulation," *Computers in Physics*, vol. 11, no. 4, pp. 351-354, 1997/07/01 1997, doi: 10.1063/1.4822570.
8. A. Weerheim and M. Ponc, "Determination of stratum corneum lipid profile by tape stripping in combination with high-performance thin-layer chromatography," *Archives of Dermatological Research*, vol. 293, no. 4, pp. 191-199, 2001/04/01 2001, doi: 10.1007/s004030100212.
9. R. Gupta, D. B. Sridhar, and B. Rai, "Molecular Dynamics Simulation Study of Permeation of Molecules through Skin Lipid Bilayer," (in eng), *The journal of physical chemistry. B*, vol. 120, no. 34, pp. 8987-96, Sep 1 2016, doi: 10.1021/acs.jpcc.6b05451.
10. R. Gupta and B. Rai, "Molecular dynamics simulation study of translocation of fullerene C(60) through skin bilayer: effect of concentration on barrier properties," (in eng), *Nanoscale*, vol. 9, no. 12, pp. 4114-4127, Mar 23 2017, doi: 10.1039/c6nr09186e.

## Natural active ingredient adsorbed on the skin membrane insights from Molecular Dynamics Simulation

Nhat Dinh Do<sup>\*</sup>, Phuc Dinh Nguyen, Anh Tuan Trieu, Danh Hoang Pham  
Faculty of Chemical Engineering and Food Technology, Nguyen Tat Thanh University  
<sup>\*</sup>ddnhat@ntt.edu.vn

**Abstract** In recent years, the combination of computational models and experiments has become a helpful tool that is proving increasingly important role in explaining complex biological interactions on a molecular scale. This article provides an overview of the application of molecular dynamics simulation to simulate the adsorption of natural active substances on the skin, which is paying close attention to cosmetic and pharmaceutical applications. Accordingly, the article provides information on the current use of cosmetic and pharmaceutical products on the skin, information on the structure of human skin, the mechanism of penetration of active substances through the skin surface, experimental modeling to determine the penetration of active substances through the skin, method of molecular dynamics simulation and the application of this method to simulate the absorption of natural active substances through the skin. The study of the adsorption of natural active substances through the skin surface by molecular dynamics simulation is a completely new field in Vietnam.

**Keywords** simulation, molecular dynamics, adsorption through the skin