

## بررسی برهمکنش وانیلین با آلفا، بتا- و گاما- سیکلودکسترتین به‌عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی: گزارش کوتاه

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۸ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۱/۲۴

**زمینه و هدف:** هدف این مطالعه، بررسی نظری برهمکنش مولکول وانیلین با حامل‌های آلفا، بتا- و گاما- سیکلودکسترتین جهت دارورسانی هدفمند و مقایسه کارکرد بین آنها بود.

**روش بررسی:** تمامی محاسبات با استفاده از یک رایانه (Intel® Core™ i5 Processors (Intel Corp., Santa Clara, CA, USA) در دانشگاه کرمان به مدت سه ماه (اسفند ۱۳۹۲- اردیبهشت ۱۳۹۳) انجام شد. در این مطالعه نظری، مولکول‌ها با استفاده از GaussView software, version 5 (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) رسم شدند. بهینه‌سازی ساختارها با روش تابعی چگالی با استفاده از Gaussian 09 program package (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) انجام شد. تحلیل داده‌ها با AIMAll software version 14 (Todd A. Keith, TK Gristmill software, Overland Park KS, USA) انجام گرفت.

**یافته‌ها:** هیدروژن گروه هیدروکسیل سیکلودکسترتین با اتم اکسیژن گروه کربونیل مولکول دارویی وانیلین پیوند هیدروژنی برقرار می‌کند. گاما- سیکلودکسترتین، قویترین برهمکنش را با وانیلین نشان می‌دهد. در تمامی کمپلکس‌های وانیلین با سیکلودکسترتین، جهت انتقال بار از دارو به حامل می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** گاما- سیکلودکسترتین به دلیل حلالیت زیاد و برهمکنش قوی آن، بهترین گزینه به‌عنوان حامل داروی وانیلین است.

**کلمات کلیدی:** سیکلودکسترتین، حامل‌های دارو، وانیلین.

بتول‌السادات موسوی فرد<sup>۱</sup>

لیلا زیدابادی نژاد<sup>۲</sup>

صدیقه پوراسترآبادی<sup>۲</sup>

مریم دهستانی\*<sup>۲</sup>

۱- دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.

\* نویسنده مسئول: کرمان، میدان پژوهش، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، بخش شیمی

تلفن: ۰۳۴-۳۳۲۰۲۱۰۳

E-mail: dehestani@uk.ac.ir

### مقدمه

کاهش یا افزایش بی‌رویه‌ی سطح دارو در بدن، تأثیرگذاری آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به این دلیل، تکنولوژی‌های رهایش آهسته و کنترل شده دارو مطرح شدند.<sup>۱</sup>

طراحی ساختارهای دارویی زیادی با کمک علوم شیمی و کامپیوتر تاکنون صورت گرفته است که بیش از نیمی از این ساختارها در آب کم محلول می‌باشند. فرموله کردن این ساختارهای کم محلول در آب به دلیل سرعت انحلال پایین و پخش آرام آنها از مشکلات داروسازان است. به‌منظور رفع این مشکلات، از نمک‌ها، کمک حلال‌ها، حامل‌هایی مانند لیپوزوم‌ها، وارد کردن دارو در سیکلودکسترتین‌ها و پراکنندگی جامدات استفاده شده است.<sup>۲</sup>

دارورسانی هدفمند تلاش در جهت افزایش تجمع دارویی در محل‌هایی خاص در زمان مشخص می‌باشد. سیستم‌های معمول رهایش دارو در بدن با وعده‌های متناوب باعث ایجاد نوساناتی در غلظت دارو در خون (گاهی بین دو حد سمی و درمانی) می‌شوند که این مشکل علاوه بر مسایلی مانند درد تزریق و مشکل بلع قرص‌ها توسط برخی از بیماران، موجب توجه به روش‌های مناسب انتقال دارو شده است. سطح درمانی دارو در بیماران باید به اندازه‌ای باشد که تا زمان مصرف بعدی دارو، نیاز بیمار را برآورده کند. اما متأسفانه

این فرایند ناشی از اثر گروه متوکسی زنجیره‌ی جانبی وانیلین است به قسمی که برهمکنش بین مولکولی غیرکووالانسی به خصوص برهمکنش‌های هیدروژنی میهمان/میزبان را ضعیف می‌کند و این امر موجب کاهش نسبت دخول و راندمان انکپسوله شدن می‌شود.<sup>۷</sup>

مشکل اصلی جهت فرموله کردن داروی وانیلین قابلیت انحلال اندک آن در حلال‌های مایبی است. این مشکل را می‌توان از طریق فرایند داخل کردن دارو در سیکلودکسترین به عنوان حامل دارو رفع کرد. اگرچه پژوهش‌های تجربی فراوانی پیرامون روش‌های سنتز کمپلکس‌های وانیلین و سیکلودکسترین انجام شده است،<sup>۵-۷</sup> اما جزییات تشکیل پیوند در این کمپلکس‌ها مشخص نشده است. مطالعه نظری برهمکنش بین سیکلودکسترین و وانیلین می‌تواند راهگشای درک ماهیت پیوند و جزییات تشکیل کمپلکس‌ها باشد.

تشکیل و پایداری کمپلکس‌های درونی سیکلودکسترین به عوامل گوناگونی از آن جمله تطبیق شکل/اندازه، محیط شیمیایی و نیروهای جاذبه بین مولکولی (شامل برهمکنش‌های آب دوستی، جاذبه‌ی واندروالسی، پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش‌های الکترواستاتیکی و غیره) وابسته است.<sup>۱۳-۱۴</sup> هدف این مطالعه بررسی نظری برهمکنش مولکول دارویی وانیلین با حامل‌های آلفا، بتا- و گاما- سیکلودکسترین جهت دارورسانی هدفمند و مقایسه کارکرد بین آنها می‌باشد. این پژوهش برای اولین بار جزییات برهمکنش بین حامل‌های دارویی سیکلودکسترین را با مولکول وانیلین با استفاده از پارامترهای کوانتومی مشخص می‌کند. تعیین دقیق مکان‌های برهمکنش بین دارو با حامل‌ها به محققین در طراحی دارورسانی هدفمند کمک بسیار زیادی خواهد کرد.

## روش بررسی

در این مطالعه نظری، ابتدا تمامی ساختارها به صورت مجزا با استفاده از GaussView software, version 5 (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) رسم شدند. سپس ساختارهای رسم شده با Gaussian 09 software (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) و روش تابعی چگالی B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr) و مجموعه پایه 6-31g(d) بهینه شده‌اند، تا بهترین ساختارها و انرژی‌ها حاصل شود. تمامی ساختارها در شکل ۱ نمایش داده شده

وانیلین (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزالدهید) با فرمول  $C_3H_8O_3$  از معطرترین ترکیبات آروماتیک است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌توموری دارد. امروزه از آن بیشتر به عنوان دارو، چاشنی غذا و نوشیدنی استفاده می‌شود.<sup>۳</sup> در طی بیست سال گذشته وانیلین به عنوان یک ماده ضد جهش ژنتیکی مورد توجه قرار گرفته است. در سال ۱۹۸۶ برای اولین بار اثر ضد جهش آن بر روی باکتری‌ها بررسی شد.<sup>۴</sup>

Kayaci و همکاران کمپلکس‌های آلفا، بتا- و گاما- سیکلودکسترین - وانیلین را با کمک روش انجماد خشک کن سنتز کردند. روش هم رسوبی نیز برای تهیه کمپلکس گاما-سیکلودکسترین به کار برده شد. نشان داده شد که نسبت مولی وانیلین به بتا- سیکلودکسترین و وانیلین به گاما-سیکلودکسترین یک به یک است، اما نسبت مولی وانیلین به آلفا-سیکلودکسترین ۰/۶۲۵ به یک است به گونه‌ای که مقداری از وانیلین به صورت کمپلکس نشده در ظرف باقی می‌ماند. آنها همچنین نشان دادند که با افزایش دما مقدار وانیلین آزاد شده برای کمپلکس درونی وانیلین/گاما-سیکلودکسترین کمترین مقدار و برای کمپلکس درونی آلفا/سیکلودکسترین بیشترین مقدار را دارد. بنابراین نتیجه گرفتند که باید قدرت برهمکنش بین وانیلین و گاما-سیکلودکسترین بیشترین مقدار و قدرت برهمکنش بین وانیلین و آلفا-سیکلودکسترین کمترین مقدار باشد.<sup>۵</sup>

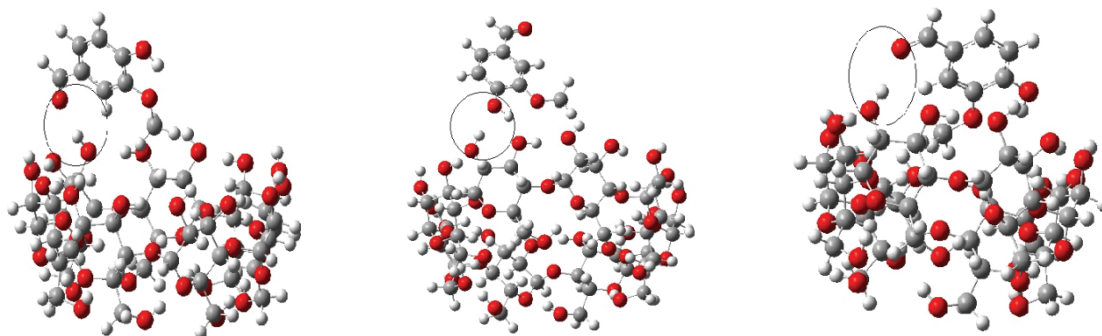
نانوب‌های پلی‌وینیل الکل همراه با کمپلکس‌های درونی وانیلین/سیکلودکسترین جهت به دست آوردن نانوب‌های معطر ماندگار و با پایداری حرارتی بالا با روش الکترواسپینینگ سنتز شدند. برای سنتز فوق آلفا، بتا- و گاما-سیکلودکسترین به کار برده شد. اگرچه وانیلین طبیعت فراری دارد، اما برای نانوب‌های پلی‌وینیل الکل همراه با کمپلکس‌های درونی وانیلین/سیکلودکسترین، پایداری گرمایی بالاتر و زمان مجاز نگهداری طولانی‌تری به دست می‌آید، در حالی که نانوب‌های پلی‌وینیل الکل بدون شامل شدن کمپلکس سیکلودکسترین نمی‌توانند به طور موثری وانیلین را نگه دارند.<sup>۶</sup>

اثر زنجیر جانبی بر روی برهمکنش بین وانیلین و بتا- سیکلودکسترین به صورت نظری و عملی بررسی شد و با استفاده از محاسبات، علت راندمان پایین انکپسوله شدن وانیلین در مقایسه با پاراهیدروکسی بنزالدهید در داخل بتا-سیکلودکسترین ارایه شد. بر اساس محاسبات مکانیک کوانتومی نشان داده شد که راندمان پایین

## یافته‌ها

مقادیر توصیف گرهای کوانتومی (انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده، انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده، و شکاف انرژی) برای تمام گونه‌ها بررسی شد (جدول ۱). برای نشان دادن جهت انتقال الکترون بین وانیلین و هر کدام از دکسترین‌ها باید پارامتر انتقال بار الکترونی محاسبه شود، که در جدول ۱ آورده شدند.

است و نواحی برهمکنش‌ها با دایره مشخص شده‌اند. خروجی‌ها با استفاده از محاسبه توصیف گرهای کوانتومی، هشت روش فوکویی، ۹ تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) و نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها<sup>11</sup> و با کمک AIMAll software version 14 (Todd A. Keith, TK Gristmill software, Overland Park KS, USA) بررسی فرار گرفتند. تمامی محاسبات با استفاده از کد محاسباتی گوسین نصب شده بر روی سیستم عامل ۶۴ بیتی در دانشگاه کرمان به مدت سه ماه (اسفند ۱۳۹۲ - اردیبهشت ۱۳۹۳) انجام شد.



شکل ۱: ساختارهای کمپلکس وانیلین - سیکلودکسترین (الف) وانیلین - آلفا-سیکلودکسترین (ب) وانیلین - بتا-سیکلودکسترین (ج) وانیلین - گاما-سیکلودکسترین. نواحی برهمکنش‌ها با دایره مشخص شده است.

جدول ۱: مقادیر توصیف گرهای کوانتومی بر حسب الکترون ولت

انتقال بار الکترونی	شکاف انرژی	انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده	انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده	انرژی کل	
	۰/۱۷	-۰/۲۲	-۰/۰۵	-۵۳۵/۳۲	وانیلین
	۰/۲۸	-۰/۲۵	۰/۰۴	-۳۶۶۴/۳۴	آلفا-سیکلودکسترین
	۰/۲۹	-۰/۲۵	۰/۰۴	-۴۲۷۵/۰۶	بتا-سیکلودکسترین
	۰/۲۹	-۰/۲۵	۰/۰۴	-۴۸۸۵/۸۱	گاما-سیکلودکسترین
۰/۱۷	۰/۱۶	-۰/۲۴	-۰/۰۸	-۴۱۹۸/۳۷	آلفا سیکلودکسترین --- وانیلین
۰/۱۶	۰/۱۶	-۰/۲۴	-۰/۰۸	-۴۸۰۸/۸۹	بتا سیکلودکسترین --- وانیلین
۰/۲۲	۰/۱۷	-۰/۲۳	-۰/۰۶	-۵۴۱۹/۴۵	گاما سیکلودکسترین --- وانیلین

جدول ۲: قویترین برهمکنش‌های به دست آمده از آنالیز اوربیتال پیوند طبیعی برای کمپلکس‌های وانیلین-سیکلودکسترین

انرژی برهمکنش (kcal/mol)	پذیرنده	دهنده	
۷/۷۳	BD* O-H (CD)	LP O (v)	آلفا-سیکلودکسترین --- وانیلین
۰/۱۲	BD* O-H (CD)	LP O (v)	
۰/۱۱	BD* C-H (CD)	LP O (v)	
۱۸/۸۳	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۲۹/۹۱	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۲۵/۴۰	BD* C-H (CD)	LP O (v)	
۱۰/۴۹	BD* O-H (CD)	LP O (v)	بتا-سیکلودکسترین --- وانیلین
۱۸/۴۵	BD* C-H (CD)	LP O (v)	
۲۹/۷۲	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۲۵/۸۰	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۷/۷۳	BD* O-H (CD)	LP O (v)	گاما-سیکلودکسترین --- وانیلین
۰/۱۴	BD* O-H (CD)	LP O (v)	
۱۹/۲۲	BD* C-H (CD)	LP O (v)	
۱۶/۶۰	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۲۸/۱۰	BD* C-C (CD)	LP O (v)	
۲۵/۶۲	BD* C-C (CD)	LP O (v)	

O (v): اکسیژن اتری وانیلین

O (v): اکسیژن هیدروکسیلی وانیلین

O (v): اکسیژن گروه کربونیل وانیلین

O-H (CD): هیدروژن گروه هیدروکسیلی سیکلودکسترین

O (CD): اکسیژن سیکلودکسترین

BD\*: اربیتال ضد پیوندی ظرفیت

LP: زوج ناپیوندی ظرفیت

در جدول ۲ برای تمامی کمپلکس‌های دکسترین گزارش شده است. در نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول، لاپلاسی چگالی الکترون تعیین‌کننده چگالی الکترونی بین پیوند است که مقادیر مثبت و منفی آن به ترتیب نشان‌دهنده پیوند هیدروژنی و برهمکنش کوالانسی می‌باشد. این پارامتر برای همه برهم‌کنش‌های وانیلین با حلقه سیکلودکسترین‌ها محاسبه شد.

## بحث

بر اساس داده‌های جدول ۱، انرژی پایداری حاصل از تشکیل کمپلکس گاما، بتا- و آلفا-سیکلودکسترین با وانیلین به ترتیب برابر با ۱/۶۸ eV، ۱/۴۹ و ۱/۳۶ به دست آمد. همان‌طور که در جدول ۱ ملاحظه می‌شود، میزان پایداری حاصل از تشکیل کمپلکس وانیلین با

موقعیت‌های احتمالی جهت حمله نوکلئوفیلی و الکتروفیلی را می‌توان با استفاده از توابع فوکوئی پیش‌بینی کرد که این توابع برای جایگاه‌های دهنده و پذیرنده الکترون در مولکول‌های وانیلین و سیکلودکسترین محاسبه شدند. به‌منظور مشخص کردن برهمکنش‌های بین مولکولی به صورت کمی، نظریه‌ی اختلال مرتبه‌ی دوم برای تعیین انرژی پایداری همراه با نامستقر بودن الکترون بین دهنده و پذیرنده به کار می‌رود.

جهت تعیین میزان پایداری حاصل از تشکیل کمپلکس سیکلودکسترین با وانیلین انرژی پایداری حاصل از تشکیل کمپلکس محاسبه شد. این انرژی از اختلاف انرژی کمپلکس با مجموع انرژی‌های مولکول وانیلین و سیکلودکسترین به دست می‌آید. برای هر دهنده و پذیرنده، مقادیر بزرگ انرژی پایداری نشان‌دهنده برهمکنش شدید بین دهنده و پذیرنده الکترون می‌باشند، این مقادیر

اکسیژن با اتم‌های سیکلودکسترین را نشان می‌دهد. مجموع انرژی برهمکنش ناشی از جفت الکترون ناپیوندی اکسیژن در کمپلکس گاما-سیکلودکسترین-وانیلین برابر  $97/41 \text{ kcal/mol}$  می‌باشد که بزرگ‌تر از دو کمپلکس دیگر است.

تعداد نقاط بحرانی بین وانیلین و سیکلودکسترین در سیستم گاما بیشتر از دو سیستم آلفا و بتا می‌باشد. مجموع لاپلاسی چگالی الکترونی این نقاط در گاما ( $0/2076$ ) بیشتر از کمپلکس آلفا ( $0/1968$ ) و بتا ( $0/1876$ ) است که نشان‌دهنده برهمکنش قوی‌تر در سیستم کمپلکس گاما-سیکلودکسترین-وانیلین هستند و همسو با مطالعه Kayaci و همکاران می‌باشد.<sup>۶</sup> از آنجا که لاپلاسی چگالی الکترونی کلیه برهمکنش‌های وانیلین با حلقه سیکلودکسترین مثبت است، بنابراین برهمکنش‌ها از نوع هیدروژنی می‌باشند.

گاما-سیکلودکسترین، به‌علت داشتن ظرفیت بیشتر (قطر حفره =  $8/3$  تا  $7/5$  آنگستروم)، تشکیل کمپلکس پایدارتر و برهمکنش قوی‌تر، توانایی بارگذاری مقدار داروی بیشتری دارد و با اعمال پوشش مناسب، این سیستم کارایی قابل قبولی در سیستم‌های زیستی خواهد داشت و حامل مناسب‌تری برای مولکول دارویی وانیلین نسبت به آلفا- و بتا-سیکلو دکسترین است.

سپاسگزاری: گروه نویسندگان از کلیه کسانی که به هر نحوی در انجام این تحقیق یاری رساندند تشکر می‌کنند.

گاما-سیکلودکسترین بیشتر از آلفا و بتا-سیکلودکسترین می‌باشد و میزان انتقال بار از وانیلین به گاما-، بتا- و آلفا-سیکلودکسترین به ترتیب  $0/22$ ،  $0/16$  و  $0/17$  است. بنابراین وانیلین در اثر تشکیل کمپلکس با گاما سیکلودکسترین پایدارتر شده و میزان انتقال بار در این کمپلکس بیشتر از دو کمپلکس آلفا و بتا می‌باشد.

بر اساس نتایج محاسبات فوکویی، مقدار تابع فوکویی برای جایگاه دهنده الکترون در وانیلین (اکسیژن کربونیلی) ماکزیمم بوده ( $0/255$ ) و به‌عنوان مستعدترین جایگاه دهنده الکترون در سیستم سیکلودکسترین-وانیلین عمل می‌کند. در سیستم کمپلکس که سیکلودکسترین به‌عنوان گیرنده الکترون می‌باشد، مقدار تابع فوکویی پذیرنده الکترون برای هیدروژن متصل به اکسیژن و هیدروژن متصل به کربن به ترتیب  $0/055$  و  $0/014$  است که مقدار آن بیشتر از سایر اتم‌ها است، بنابراین این اتم‌ها مستعدترین جایگاه پذیرنده الکترون هستند. مقایسه جایگاه‌های دهنده‌گی الکترون در مولکول وانیلین نشان می‌دهد، اتم اکسیژن گروه کربونیل بیشترین قدرت حمله نوکلئوفیلی را دارا است، بنابراین وانیلین از سر اتم اکسیژن گروه کربونیل به مولکول‌های دکسترین حمله می‌کند که با نتایج Zeng و همکارانش منطبق می‌باشد.<sup>۷</sup>

با توجه به اینکه موقعیت‌های دهنده الکترون در وانیلین، اتم‌های اکسیژن هستند، بنابراین جدول ۲ برهمکنش جفت الکترون ناپیوندی

## References

1. Patri AK, Kukowska-Latallo JF, Baker JR Jr. Targeted drug delivery with dendrimers: comparison of the release kinetics of covalently conjugated drug and non-covalent drug inclusion complex. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(15):2203-14.
2. Gao L, Zhang D, Chen M. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *J Nanopart Res* 2008;10(5):845-62.
3. Bythrow JD. Vanilla as a medicinal plant. *Semin Integr Med* 2005;3(4):129-31.
4. Ohta T, Watanabe M, Watanabe K, Shirasu Y, Kada T. Inhibitory effects of flavourings on mutagenesis induced by chemicals in bacteria. *Food Chem Toxicol* 1986;24(1):51-4.
5. Kayaci F, Uyar T. Solid inclusion complexes of vanillin with cyclodextrins: their formation, characterization, and high-temperature stability. *J Agric Food Chem* 2011;59(21):11772-8.
6. Kayaci F, Uyar T. Encapsulation of vanillin/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polyvinyl alcohol (PVA) nanowires: prolonged shelf-life and high temperature stability of vanillin. *Food Chem* 2012;133(3):641-9.
7. Zeng Z, Fang Y, Ji H. Side chain influencing the interaction between  $\beta$ -cyclodextrin and vanillin. *Flavour Frag J* 2012;27(5):378-85.
8. Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W. Conceptual density functional theory. *Chem Rev* 2003;103(5):1793-873.
9. Fukui K. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science* 1982;218(4574):747-54.
10. Reed NE, Curtiss LA, Weinhold F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev* 1988;88(6):899-926.
11. Bader RFW. Atoms in molecules. *Encyclopedia of Computational Chemistry*. New York, NY: John Wiley and Sons Ltd., 1998

## Investigation of interaction of vanillin with Alpha, Beta and Gamma-cyclodextrin as drug delivery carriers: *brief report*

Batoolalsadat Mousavi Fard  
M.D.<sup>1</sup>  
Leila Zeidabadi Nejad M.Sc.<sup>2</sup>  
Sedigheh Pourastarabadi M.Sc.<sup>2</sup>  
Maryam Dehestani Ph.D.<sup>2\*</sup>

1- School of Dentistry, Kerman  
University of Medical Science,  
Kerman, Iran.

2- Department of Chemistry, Shahid  
Bahonar University of Kerman,  
Kerman, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Chemistry, Faculty of Science, Shahid  
Bahonar University of Kerman, Pajohesh  
Sq., Kerman, Iran.  
Tel: +98- 34- 33202103  
E-mail: dehestani@uk.ac.ir

### Abstract

Received: 31 Dec. 2014 Accepted: 07 Feb. 2015 Available online: 13 Apr. 2015

**Background:** The aim of this study was to investigate interaction between vanillin and alpha-, beta- and gamma-cyclodextrin carriers for targeted drug delivery and compare the performance between them using theoretical methods.

**Methods:** All theoretical calculations were performed on a Intel® Core™ i5 Processors computer at Kerman University using Gaussian 09 program package (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) in a three month period (February 2014 to May 2014). Starting geometries were generated employing GaussView software, version 5 (Gaussian, Inc., Wallingford, USA) and then the resulting coordinates were optimized using density functional theory (DFT) calculations. The natural bond orbital method (NBO program, under Gaussian 09 program package) was carried out to study charge transfer energy associated with the intermolecular interactions. The quantum theory of atoms in molecules was applied for DFT results to get insight in the nature of interaction existing in the investigated systems. The calculations were carried out with AIM2000 program and AIMAll 14.10.27 package (Todd A. Keith, TK Gristmill software, Overland Park KS, USA) to find and characterize bond critical points.

**Results:** The vanillin molecule is adsorbed on the surface of carriers by hydrogen bonding between its oxygen atom and hydrogen atoms of cyclodextrin. The hydrogen of -OH group on the cyclodextrin can form hydrogen bond to the oxygen atom of carbonyl group of vanillin molecule. This study indicates a decrease of total energy with increasing surface of cyclodextrin. So gamma-cyclodextrin and its complex with the maximum surface in between carriers have the highest stabilities. The gamma-cyclodextrin shows the strongest interaction with vanillin. In all complexes of vanillin-cyclodextrin, the direction of charge transfer is from drug to carrier.

**Conclusion:** Due to the high solubility of gamma-cyclodextrin and its stronger interaction with the molecule vanillin, it can be the best option as drug carrier.

**Keywords:** cyclodextrins, drug carriers, vanillin.