Гидрофоб эмийн бодис зөөвөрлөгч липосом бэлтгэх судалгаа

Д.Буянхишиг , Ж.Халиун, Д.Даваадагва, Д.Отгонсүрэн, Д.Шинээаяа, Д.Жамбанинж
АШУҮИС - Эм Зүйн Сургууль,
Утас:94929390, Имэйл:Buyankhishig.do@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
өндөг, фосфолипид, куркумин, капсулагдалт

ТОВЧ УТГА:
Өндөгний шараас уургийг тунадасжуулан фосфолипидийг ялган авч нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар липосомыг бэлтгэж, жингийн аргаар үүсэлтийг тодорхойлоход 49.42±13.19%-ийн үүсэлттэй байлаа. Гидрофоб эмийн бодис болох куркумины капсулагдалт нь 51.77±2.14% байв. Липосомын үүсэлтийг спектрофотометрээр тодорхойлоход 262 нм долгионы уртад хамгийн мэдрэг гэрэл шингээлтийн утгатай байлаа. Липосомын хэмжээ, тархалтыг нанофокс багажаар тодорхойлоход 214нм хэмжээтэй байв.

ҮНДЭСЛЭЛ:
Липосом нь нэг юм уу олон тооны билипидийн давхраанаас тогтох дотроо усан цөм бүхий эгэл бүтэцтэй цэврүү бөгөөд эмнэлзүйд хэрэглэгдсэн анхны нано эм зөөвөрлөх систем юм.[1] Бусад эм зөөвөрлөх системээс ялгаатай нь липосом нь гидрофиль ба гидрофоб шинж чанартай эмийн бодисуудыг аль алиныг нь зөөвөрлөх боломжтой.[2] Эмийн бодисын зөөвөрлөлтийн системд нано бөөмүүдийг ашиглаж эхэлснээр эрүүл мэндийн салбарт үнэмлэхүй өөрчлөлтийг авч ирсэн бөгөөд тэдгээр нь эмийн бодисын бай эсэд сонгомлоор нөлөөлөх, бусад дагалдан илрэх гаж нөлөөг багасгах зэрэг олон ач холбогдолтой юм.[3]

Липосом бэлтгэх технологийг боловсруулж, хөгжүүлснээр гидрофиль болон гидрофоб шинж чанартай эмийн бодис зөөвөрлөсөн эмчилгээний өндөр үр нөлөө үзүүлж чадахуйц нано эмийн хэлбэрийг гарган авч, клиникийн туршилтын шатанд хүргэх боломжтой нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болов.

Судалгааны ажлын зорилго, зорилт: Нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар эмийн бодис зөөвөрлөгч липосом бэлтгэх зорилго тавьж үүнийхээ хүрээнд:

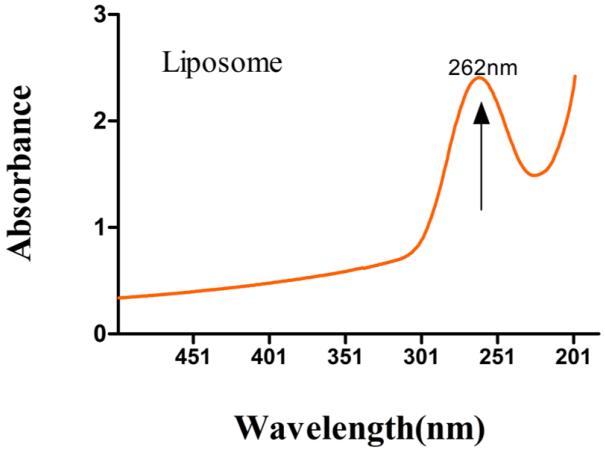
1. Нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар липосом бэлтгэн үүсэлтийг тодорхойлох
2. Бэлтгэсэн липосомд эмийн бодис зөөвөрлүүлэх зорилтыг тавилаа.

Судалгааны арга, аргачлал: Өндөгний шард агуулагдаж буй фосфолипидийг органик уусгагчдаар ялган авч, вакум ууршуулагч ашиглан органик уусгагчдыг зайлуулахад колбоны ёроолд липидийн нимгэн хос давхарга үүснэ. Үүнийг 20 мл нэрмэл ус нэмж хэт авиан банны тусламжтайгаар гидратжуулахад липосом үүснэ.

Дээжээс 10 мл-ийг хэмжин авч 45 мкм шүүлтүүрээр шүүн 24 цагийн турш диализ хийж, чөлөөт фосфолипидүүдийг зайлуулсны дараа вакум хатаагчид хатааж, аналитик жингээр жинлэнэ. Үлдсэн 10 мл дээжийг диализ хийлгүйгээр, вакум хатаагчид хатааж жинлэнэ. Чөлөөт фосфолипидийг зайлуулсан болон зайлуулаагүй дээжийн жинг харьцуулан хувиар илэрхийлж, липосомын үүсэлтийг тодорхойлно.
Гидрофоб шинж чанартай куркуминыг нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар липосомд зөөвөрлүүлж, капсулагдалтыг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлон хувиар илэрхийлнэ.

Үр дүн: Диализын мембраны тусламжтай 24 цагийн турш диализ хийж, чөлөөт фосфолипидүүдийг нь зайлуулсан дээжийн жин 0,00652, диализ хийгээгүй дээжийн жин 0.0031 буюу липосомын үүсэлт 49.42±13.19% байна.

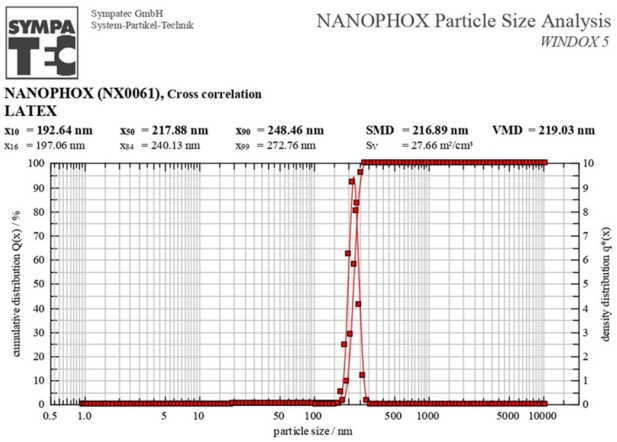
Липосомын үүсэлтийг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлоход 262нм долгионы уртад хамгийн их гэрэл шингээлт өгсөн.



***Зураг 1**. Липосомын үүсэлтиийг спектрофотометрээр тодорхойлсон дүн*

Куркумины жиших муруйг байгуулж эмийн бодисын капсулагдалтыг хувиар илэрхийлэхэд 120мкг/мл концентрацитай дээж 51.63±4.02%, 100мкг/мл концентрацитай дээж 51.77±2.14%, 80мкг/мл концентрацитай дээж 49.17±8.36% байв.

Липосомын хэмжээг Нанофокс партикл хэмжигч багажаар тодорхойлоход 214нм хэмжээтэй байв.



***Зураг 2.** Липосомын хэмжээг нанофокс багажаар тодорхойлсон дүн*

Нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар нийт 5 удаа липосомыг бэлтгэсэн бөгөөд дээж тус бүрийг 2 хувааж диализ хийхийн өмнө болон диализ хийсний дараах жинг тодорхойлж липосомын үүсэлтийг хувиар илэрхийлснийг хүснэгт 1-т харуулав.

Хүснэгт 1. Бэлтгэсэн липосомын үүсэлтийг жингээр илэрхийлсэн дүн

	Диализын өмнө	**Диализын дараа**	**Липосомын үүсэлт (%)**
TF1	0.0084г	0.0022г	26.19
TF2	0.0063г	0.0032г	50.79
TF3	0.0059г	0.0039г	66.10
TF4	0.0055г	0.0031г	56.36
TF5	0.0065г	0.0031г	47.69
mean±SD	0.00652г	0.0069г	47.426±13.19

Судалгааны ажлын хэлцэмж Энэхүү судалгааны ажил нь липосомыг гарган авах аргуудаас туршилт судалгааны өртөг бага, энгийн аргуудын нэг болох нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар липосомыг бэлтгэхдээ, гидрофоб болон гидрофиль шинж чанартай эмийн бодисуудыг зөөвөрлүүлэх технологийг боловсруулах, капсулагдалтыг үнэлж судлахад чиглэгдсэн юм. Эмийн бодисыг липосомд зөөвөрлүүлэх технологийг боловсруулснаараа бай эрхтэнд сонгомлоор үйлчлэх, гаж нөлөө багатай, эмчилгээний өндөр үр дүн бүхий эм гарган авах, цаашлаад тус эмийг клиникийн туршилт судалгааны шатанд хүргэх буюу орчин үеийн шинэ эмийн хэлбэрийг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх боломжийг бүрдүүлэх ач холбогдолтой юм.

Ши нарын судлаачид куркумины радио идэвхээс хамгаалах үйлдлийг судалж, цээжний радио эмчилгээний шалтгаант уушгины үрэвсэл үүсэлтийг хориглох, уушигны карциномаг радио идэвхэд мэдрэг болгох үйлдэл бүхий липосомыг бэлтгэхдээ куркуминыг зөөвөрлүүлсэн бөгөөд капсулагдалтын хэмжээ 90.1% байсан нь бидний үр дүнгээс даруй 26.9% илүү байна.[4]

Гидрофоб шинж чанартай эмийн бодис болох куркумин нь усанд маш муу уусдаг бөгөөд тогтвортой шинж чанар багатай тул түүний үрэвслийн эсрэг[5], нянгийн халдвар болон мөөгөнцрийн эсрэг үйлдлийг практикт ашиглах, судлах боломж хязгаарлагдмал байдаг. Дээрх шалтгааны улмаас куркуминыг нано эм зөөвөрлөгчид тэр дундаа липосомоор зөөвөрлүүлэх судалгаанууд өргөнөөр хийгдэж байгаа билээ.

Бидний хийсэн судалгааны үр дүнгээс үзвэл липосомын үүсэлтийг жингийн аргаар тодорхойлоход 47.69±20.13% байсан бөгөөд липосомын үүсэлтийг спектрофотометрээр тодорхойлоход хамгийн мэдрэг долгионы урт 260нм байсан нь Tony Spratt судалгааны үр дүнтэй[6] дүйж байгаа юм.

Судалгааны үр дүнгээс харахад нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар бэлтгэсэн липосомын үүсэлт бусад судлаачдын хийсэн үр дүнтэй дүйж байсан бөгөөд капсулагдалтыг үнэлэхэд түүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийн нөлөөгөөр ялгаатай үр дүн гарч байлаа.

Цаашид бид энэхүү судалгааны ажлыг үргэлжлүүлэн гидрофоб ба гидрофиль эмийн бодисын капсулагдалтыг нэмэгдүүлэхийн тулд фосфолипидийг ялган авсан органик уусгагчийн харьцааг өөрчлөн судлах, липосомыг эмульсжүүлэх аргаар бэлтгэх зэрэг туршилт судалгааг үргэлжлүүлэн хийнэ. Мөн липосомд эмийн бодис зөөвөрлүүлэх технологийг боловсруулсан нь дараа дараагийн судалгааны суурь болж өглөө.

Дүгнэлт:

1. Өндөгний шараас уургийг тунадасжуулан фосфолипидийг ялган авч нимгэн үеэр гидратжуулах аргаар липосомыг бэлтгэхэд 49.42±13.19%-ийн үүсэлттэй байлаа. Гидрофоб эмийн бодисын капсулагдалт нь 51.77±2.14%, гидрофиль эмийн бодисыг шууд зөөвөрлүүлэхэд капсулагдалт нь 0.71±0.07% байсан бөгөөд pH градиентийн аргаар зөөвөрлүүлэхэд капсулагдалт нь 39.7±8.41%байв.
2. Липосомын үүсэлтийг спектрофотометрээр тодорхойлоход 262 нм долгионы уртад хамгийн мэдрэг гэрэл шингээлтийн утгатай байлаа. Липосомын хэмжээ, тархалтыг нанофокс багажаар тодорхойлоход 214нм хэмжээтэй байв.

ТАЛАРХАЛ

Бидний эрдэм шинжилгээний ажлыг амжилттай хийж гүйцэтгэхэд бүх талын боломж нөхцөлөөр хангаж өгсөн АШУҮИС-ийн Эм Зүйн Сургуулийн захирал Д. Даваадагва болон Эм шинжилгээний итгэмжлэгдсэн лаборатори, Эм зохион бүтээх лабораторийн хамт олонд талархал илэрхийлье. Судалгааны ёс зүйн хорооны дарга, гишүүд, Эм Зүйн Сургуулийн эрдэмтэн багш, профессоруудаа чин сэтгэлээсээ талархаж байгаагаа илэрхийлье.

НОМ ЗҮЙ

1. *Abed SN, Deb PK, Surchi HS, et al. Nanocarriers in Different Preclinical and Clinical Stages. In: Basic Fundamentals of Drug Delivery. Elsevier; 2019:685-731. doi:10.1016/B978-0-12-817909-3.00017-0*
2. *Filipczak N, Pan J, Yalamarty SSK, Torchilin VP. Recent advancements in liposome technology. Adv Drug Deliv Rev. 2020;156:4-22. doi:10.1016/j.addr.2020.06.022*
3. *Gonzalez Gomez A, Hosseinidoust Z. Liposomes for Antibiotic Encapsulation and Delivery. ACS Infect Dis. 2020;6(5):896-908. doi:10.1021/acsinfecdis.9b00357*
4. *Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. Molecules. 2022;27(4):1372. doi:10.3390/molecules27041372*
5. *Gao X, Shi, Gao X. A systemic administration of liposomal curcumin inhibits radiation pneumonitis and sensitizes lung carcinoma to radiation. Int J Nanomedicine. Published online May 2012:2601. doi:10.2147/IJN.S31439*
6. *Spratt T, Bondurant B, O’Brien DF. Rapid release of liposomal contents upon photoinitiated destabilization with UV exposure. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2003;1611(1-2):35-43. doi:10.1016/S0005-2736(02)00602-8*
7. *Ikeda A, Kawai Y, Kikuchi J ichi, Akiyama M. Effect of phase transition temperature of liposomes on preparation of fullerene-encapsulated liposomes by the fullerene-exchange reaction. Chemical Communications. 2010;46(16):2847. doi:10.1039/b926949e*