

УДК 547.953:615.012:665.372

## СТВОРЕННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КУРКУМІНУ

С. М. Шульга

ДУ «Інститут харчової біотехнології і геноміки  
НАН України», Київ  
E-mail: shulga5@i.ua

Отримано 24.06.2014

Досліджено умови створення ліпосомальної форми куркуміну (диферулоїлметану). Наведено методи одержання та визначення розмірів ліпосом і відсоткового вмісту куркуміну в ліпосомах. Фосфоліпіди сої, яєчного жовтка і соняшнику було обрано для приготування «порожніх» ліпосом, а також ліпосом, навантажених куркуміном: С-SPCL (куркумін, інкапсульований у ліпосоми із фосфоліпідів сої), С-EPCL (із фосфоліпідів яєчного жовтка) і С-SFPC-L (із фосфоліпідів соняшнику). Досліджено фізичні властивості різних ліпосом, зокрема встановлено середні розміри  $D_1$  та ефективність інкапсуляції  $EE$ . За допомогою фотонної кореляційної спектроскопії визначено середні розміри трьох типів ліпосом з інкапсульованим куркуміном:  $D_1 = 111 \pm 3$  нм для С-SPCL,  $D_1 = 98 \pm 5$  нм для С-EPCL і  $D_1 = 109 \pm 5$  нм для С-SFPC-L. Значення ефективності інкапсуляції:  $EE_{C-SPCL} = 83 \pm 4\%$ ,  $EE_{C-EPCL} = 82 \pm 3\%$  і  $EE_{C-SFPC-L} = 85 \pm 4\%$ .

У результаті проведених досліджень встановлено, що з використанням методів заморожування-танення або сонікації можна виділити ліпосоми з розмірами в діапазоні 100–120 нм. Одержана ліпосомальна форма куркуміну є стабільною, а спосіб заморожування-танення оптимальний для ліпосомальної форми і забезпечує відносно високий (більше 80%) рівень включення куркуміну.

**Ключові слова:** куркумін, ліпосоми, інкапсуляція.

В останні роки швидкими темпами розвиваються наномедицина і нанофармація, які привертають увагу не тільки науковими досягненнями, але й соціальною значущістю. Однією з основних галузей застосування нанотехнології у медицині та фармакології є наносистеми доставлення лікарських засобів до органів і тканин організму.

Ефективність багатьох біологічно активних сполук обмежена їх поганою розчинністю, нездатністю перетнути мембранні бар'єри, широким спектром першого етапу метаболізму і швидким виведенням з організму. Одним із перспективних способів підвищення ефективності лікарських засобів є створення систем доставлення на основі наноносіїв, зокрема ліпосом. Переваги ліпосом як носіїв ліків очевидні: одержані з природних фосфоліпідів, вони, порівняно з полімерними системами доставлення, повністю біодеградують і є біосумісними, до них можна інкапсулювати багато фармакологічних агентів, зокрема ензимів, гормонів, антибіотиків, імуномодуляторів та антиоксидантів. Окрім того, однією з позитивних властивостей ліпосом як транспортної системи є фармакологічна активність самих фосфоліпідів, з яких сформовано ліпосоми. Відомі лікарські препарати на основі фосфоліпідів для

лікування гепатиту, цирозу, токсичних уражень печінки: есенціале (Німеччина), фосфогліф (РФ), ліпін (Україна). У літературі є окремі повідомлення стосовно протизапальної та антиексудативної дії фосфоліпідів. Зазначені властивості дають підстави для прогнозування значних переваг ліпосомальних форм лікарських препаратів порівняно з класичними (таблеткованими, капсульованими, мазями та гелями). У зв'язку із цим розроблення ліпосомальної форми куркуміну є досить актуальним.

Куркумін є компонентом куркуми, який одержують шляхом подрібнення висушених кореневищ *Curcuma longa* — рослини із сімейства *Zingiberaceae*. *Curcuma longa* росте в природних умовах в Індії та інших країнах Південно-Східної Азії. Куркуму використовують протягом століть в аюрведичній медицині для лікування респіраторних захворювань, астми, алергії, лихоманки, дерматозів, таких як псоріаз, а також як дієтичний продукт, консервант і барвник у харчовій промисловості [1].

В останні роки інтенсивні дослідження *in vitro* й *in vivo* показали, що куркумін виявляє протипухлинну, протівірусну, антиоксидантну та протизапальну властивості [1–4]. Куркумін активно досліджують

як потенційний терапевтичний агент для профілактики та лікування різних патологічних станів і хвороб, зокрема раку, атеросклерозу, нейродегенерації та аутоімунних захворювань. В експериментах *in vitro* на культурах клітин куркумін здатен спричинювати апоптоз ракових клітин без цитотоксичного впливу на здорові клітини [5, 6].

Спиртові екстракти куркуми містять близько 3–5% куркумінонідів (curcuminoids) і до 5% ефірних олій і смол. Було виділено й ідентифіковано близько 10 компонентів куркуми [1, 2], із них найповніше досліджено основні куркуміноніди — куркумін (curcumin) — куркумін I, диметоксикуркумін (demethoxycurcumin) — куркумін II і бісдиметоксикуркумін (*bisdemethoxycurcumin*) — куркумін III. Їхні структурні формули та кетонольні таутомерні (*keto-enol tautomers*) форми подано на рис. 1.

Куркумін I ідентифіковано як 1,7-біс-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-гепта-1,6-дієн-3,5-діон або диферулоїлметан, який не розчиняється у воді й ефірі, але розчинний в етанолі та ацетоні; температура плавлення 183 °С, молекулярна формула  $C_{21}H_{20}O_6$ , молекулярна маса — 368 г/моль. Куркумін II — як 1-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-7-(4-гідроксифеніл)-гепта-1,6-дієн-3,5-діон; молекулярна формула  $C_{20}H_{18}O_5$ , молекулярна маса — 338 г/моль. Куркумін III — як 1,7-біс-(4-гідроксифеніл)-гепта-1,6-дієн-3,5-діон; молекулярна формула  $C_{19}H_{16}O_4$ , молекулярна маса — 308 г/моль.

Комерційно доступний куркумін — це суміш куркуміну I (77%), куркуміну II (18%) та куркуміну III (5%).

Куркумін, як й інші гідрофільні аніони, не може потрапити до клітини через плазматичну мембрану. Вищезазначені фактори не дають змоги використовувати куркумін без належного захисту за перорального застосування [7, 8]. З метою пошуку альтернативного способу захисту від руйнування за пе-

рорального застосування куркуміну було досліджено його ліпосомальні форми. Широкі можливості застосування ліпосом (замкнених везикул, оточених одним або декількома шарами ліпідів) зумовлені сукупністю їхніх біологічних властивостей: хімічною інертністю, біосумісністю і нетоксичністю [9]. Ліпосоми здатні цілеспрямовано (таргетно) доставляти біологічно активні речовини в органи і тканини організму.

Наразі перспективними галузями використання ліпосом є фармакологія, медицина та харчова промисловість. Їх також застосовують у генній терапії як вектори.

У низці досліджень продемонстровано ефективність ліпосомальної форми куркуміну. Зокрема, доведено позитивний ефект застосування ліпосомальної форми куркуміну для зменшення активності ракових клітин на моделі клітинної культури захворювання товстої кишки [10]. Встановлено [11], що використання ліпосомальної форми куркуміну дає змогу зменшити активність ракових клітин при гінекологічних захворюваннях. Ліпосомальну форму куркуміну активно досліджують і застосовують у разі остеосаркоми [12].

У вищезазначених роботах ліпосомальні форми куркуміну вводили парентерально. Для перорального застосування потрібно створити стабільну ліпосомальну форму куркуміну, яка не руйнується в шлунково-кишковому тракті.

Мета роботи полягала у виборі оптимального способу виділення стабільної ліпосомальної форми куркуміну і забезпечення високого рівня його інкапсуляції.

## Матеріали і методи

Виділення ліпосомальної форми куркуміну здійснювали з використанням методу заморожування-танення [13], що ґрунтується на включенні куркуміну (Sami Labs Limited, Karnataka) в ліпосоми, та методу ультразвукової гомогенізації (сонікації) [14]. Для виділення кожного виду ліпосом брали: 1) фосfolіпіди яєчного жовтка (EPC, Fluka); 2) суміш знежиреного лецитину сояшнику (SFPC); 3) суміш знежиреного лецитину сої (SPC), останні — ВАТ «НВЦ Дніпротехнології» (Україна) та холестеролу (Sigma-Aldrich) і поліетиленгліколю (A.C.E.F., S.p.A.) у масовому співвідношенні 3,65:1:0,04.

Метод заморожування-танення. Підготовлену суміш розчиняли в органічному розчиннику та випарювали в ротаційному

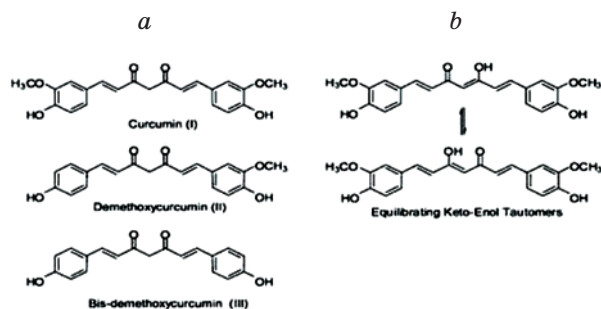


Рис. 1. Структурні формули куркумінонідів (a) та їхні таутомерні форми (b)

випарнику (RE 3000A, ULAB) до утворення ліпідної плівки. Процес гідролізу ліпідної плівки проводили за температури 40 °C розчином куркуміну протягом 30 хв. Здійснювали 10 циклів заморожування-танення. Заморожування проводили за температури -80 °C, танення — на водяній бані за температури +30 °C. Розчин куркуміну, що не ввійшов у ліпосоми, відділяли центрифугуванням та аналізували кількісно за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

*Метод ультразвукової сонікації.* Для повного переведення сухого лецитину в розчинений стан наважку 80 мг лецитину розчиняли в хлороформі (Sigma-Aldrich), загальний об'єм розчину становив 5 мл (16 мг/мл). Випарювання проводили на ротаційному випарнику за 55 °C. Після цього в колбу додавали 5 мл буферу 0,1 М трис-НСІ (рН 7,4), інтенсивно змиваючи плівку. Плівка, одержана в результаті випарювання фосфоліпідів яєчного жовтка і фосфоліпідів сояшнику, змивається повністю в середньому за 10 хв, диспергуючись у буферному середовищі. При цьому із фосфоліпідів сої вона змивається погано, і після 30 хв інтенсивного змивання залишаються певні нерозчинні компоненти, які міцно тримаються на стінці колби. Далі розчин піддавали сонікації упродовж 15 хв з розміщенням склянки на льодовій бані. Для сонікації використовували ультразвуковий гомогенізатор (Techpan UD-20) із частотою  $22 \pm 0,165$  кГц. Сонікацію проводили в хімічній склянці на 50 мл; висота рівня рідини становила 6–7 мм; наконечник дезінтегратора занурювали на глибину 2–3 мм від дна і весь час контролювали глибину занурення. Осадження багатшарових ліпосом та інших побічних фрагментів здійснювали в настільній центрифугі Т-51 (2 000 g) протягом 4 хв. Буфер, що його використовували в дослідженнях: 100 mM NaCl, 50 mM HEPES, 0,1 mM EDTA, рН 7,4 доводили 1 М NaOH.

*Вміст включеного в ліпосоми куркуміну* визначали за допомогою ВЕРХ (Dionex Ultimate 3000, колонка Discovery C18 250×4,6 мм, 5 мкм, Supelco, США), аналіз проводили в ізократичних умовах, рухома фаза — суміш 0,1 моль буферу  $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$  і метанолу у співвідношенні 96:4 v/v за швидкості потоку 1 мл/хв,  $\lambda = 254$  нм [13, 15, 16]. Ефективність включення куркуміну в ліпосоми розраховували за формулою:

$$EE = \frac{Mc}{M} \times 100\%$$

де  $Mc$  — кількість інкапсульованого куркуміну,  $M$  — загальна кількість куркуміну.

*Розмір ліпосом* визначали за допомогою динамічного світлорозсіювання, використовуючи лазерний фотонкореляційний спектрометр Zetasizer Nano ZS (ZS ZEN3600, Malvern Instruments) [17] і за допомогою атомно-силового сканувального мікроскопа SOLVER PRO M (NT MDT, Росія)

Лазерний фотонкореляційний спектрометр дає змогу визначити коефіцієнт дифузії дисперсних частинок у рідині шляхом аналізу характерного часу флуктуації інтенсивності розсіяного світла. Реєстрацію та статистичну обробку лазерного випромінювання, розсіяного від суспензії ліпосомальної форми куркуміну, здійснювали за 25 °C під кутом розсіювання 173°. Для контролю стабільності вимірювання повторювали 4 рази. Результати розподілу за розмірами в одиницях інтенсивності та кількісному вимірі було одержано з аналізу кореляційної функції з використанням алгоритму General purpose програмного забезпечення Zetasizer Software 6.20.

За допомогою сканувально-зондового мікроскопа досліджено морфологію «порожніх» ліпосом і ліпосом з інкапсульованим куркуміном. Режим сканування — напівконтактний, тип зонда — магнітний кобальтовий (NSG01/Co), маска сканування 95×95 мкм. Як підкладку використовували предметне скло, на яке наносили ліпосоми у буфері. Після процесу сканування АСМ-зображення піддавали статистичній обробці за допомогою вбудованих функцій програми NOVA, яка є стандартним комп'ютерним забезпеченням сканувального зондового мікроскопа SOLVER PRO-M. Розмір ліпосом визначали за координатою  $z$ , похибка приладу 1 нм.

*Статистичну обробку результатів* проводили, розраховуючи середні величини, їхні середньоквадратичні відхилення та похибки. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми використовували критерій Стьюдента. Розбіжності вважали статистично достовірними за  $P < 0,05$  [18].

## Результати та обговорення

Вимірювання кореляційної функції флуктуацій інтенсивності розсіяного світла й інтегральної інтенсивності розсіювання дає змогу визначити коефіцієнт трансляційної дифузії дисперсних частинок в розчинах і за рівнянням Стокса встановити розподіл наночастинок за розміром. З огляду на те, що система є динамічною і розміри та форма



частинок змінюються, вимірювання повторювали 4 рази з усередненням результату. За результатами проведених досліджень було встановлено, що ліпосомальна форма куркуміну є стабільною.

Розміри сумарної фракції ліпосом знаходились у межах 30–1 000 нм, хоча розміри переважної більшості з них ( $W$  за кількістю = 91%) — в діапазоні від 50 до 150 нм (рис. 2, *a*, *б*) і лише незначна кількість ( $W$  за кількістю = 9%) мали розміри, що перевищують 200 нм.

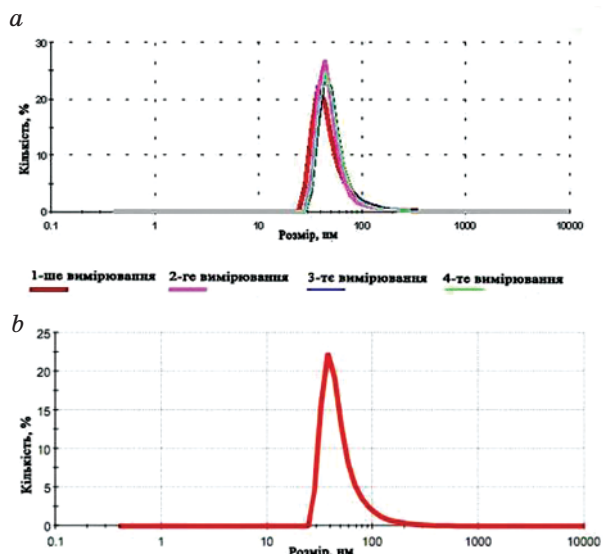


Рис. 2. Розподіл ліпосомальної форми куркуміну в розчині:

*a* — чотири індивідуальних повторення;  
*б* — усереднений результат чотирьох вимірювань

Проте розміри останніх настільки великі, що їхня інтегральна інтенсивність розсіювання ( $W$  за інтенсивністю = 93%) значно перевищує цей показник для всіх ліпосом, менших за 100 нм ( $W$  за інтенсивністю = 7%).

Одержані дані можуть свідчити про наявність у досліджуваному зразку мультиламелярних ліпосом (складаються з багатьох ліпідних бішарів, розділених водними фазами, і мають великі розміри).

Аналіз ліпосом показав, що розміри порожніх ліпосом, виділених методом заморожування-танення, були в діапазоні від  $100,58 \pm 4,23$  нм до  $114,15 \pm 3,64$  нм (таблиця), а методом сонікації (в дужках) — у діапазоні від  $103,58 \pm 4,59$  нм до  $117,57 \pm 3,78$  нм. Розміри ліпосом з інкапсульованим куркуміном, виділених методом заморожування-танення, були в діапазоні від  $98,13 \pm 4,80$  нм до  $111,37 \pm 3,13$  нм, а методом сонікації (в дужках) — у діапазоні від  $101,07 \pm 4,11$  нм до  $114,71 \pm 3,48$  нм.

Розмір ліпосом є вкрай важливим з погляду їх застосування у медицині. Зменшення розміру везикул збільшує ефективність інкапсульованих зразків. Окрім того, не було істотної різниці в розмірах частинок між C-SPCL і C-SFPCL, тимчасом як розмір везикул C-EPCL був трохи менший, ніж у двох інших типів ліпосом. Індекс полідисперсності (PDI) везикул, інкапсульованих куркуміном, мав значення від  $0,255 \pm 0,026$  до  $0,260 \pm 0,014$ , що свідчить про однорідність груп (PDI < 0,3) (таблиця). Що стосується Z-потенціалу, то всі везикули мали негативний заряд поверхні від  $-10,78 \pm 2,07$  до  $-12,91 \pm 1,32$  мВ. Наночастинки можуть утворювати стабільну дисперсію, коли абсолютне значення Z-потенціалу перевищує 30 мВ. Незважаючи на те, що величини Z-потенціалу цих ліпосом були менше 30 мВ, результати дослідження їхньої стабільності показали, що ліпосоми залишалися стабільними за 4 °C упродовж двох місяців зберігання.

Метод АСМ було використано для вивчення морфології везикул. За результатами морфологічного аналізу всі види везикул мають сферичну або овальну форму (рис. 3–5).

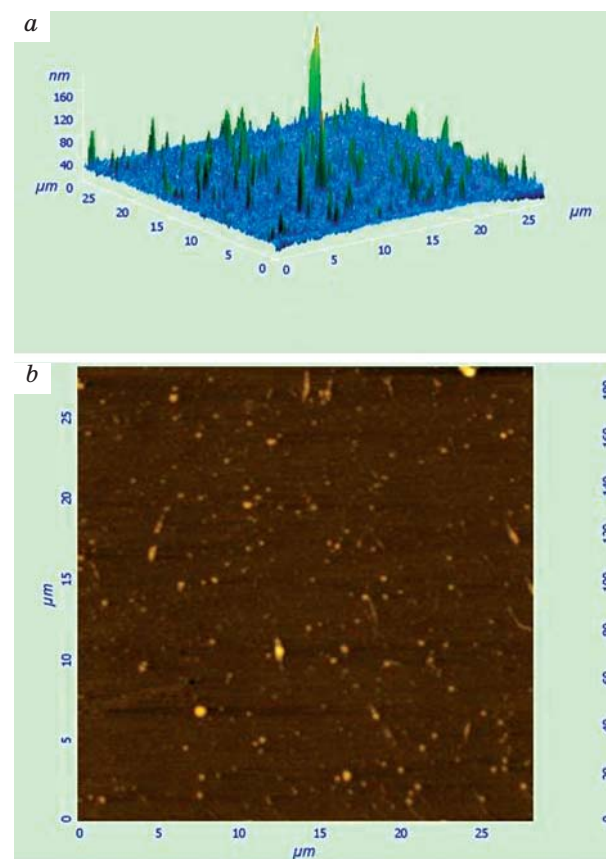


Рис. 3. Вигляд ліпосом із фосфоліпідів яєчного жовтка:

*a* — 3D-формат; *б* — на площині

## Характеристики ліпосом різного складу

Склад	Розмір (нм)	Індекс полідисперсності	Z-потенціал (mV)	ЕЕ (% , w/w)
CSPCL	111,37 ± 3,13 (114,71 ± 3,48)	0,255 ± 0,026	-12,91 ± 1,32	83,24 ± 3,61 (82,34 ± 3,86)
CEPCL	98,13 ± 4,80 (101,07 ± 4,11)	0,260 ± 0,014	-11,84 ± 1,89	82,47 ± 2,98 (81,79 ± 2,65)
CSFPCL	109,42 ± 4,56 (112,70 ± 4,67)	0,276 ± 0,031	-10,78 ± 2,07	84,75 ± 3,98 (83,67 ± 4,12)
SPC	114,15 ± 3,64 (117,57 ± 3,78)	0,247 ± 0,029	-12,89 ± 1,38	–
EPC	100,58 ± 4,23 (103,58 ± 4,59)	0,261 ± 0,031	-11,91 ± 1,64	–
SFPC	112,16 ± 4,63 (115,52 ± 4,83)	0,279 ± 0,033	-1,91 ± 2,32	–

Примітка: усі результати є достовірними ( $P < 0,05$ ).

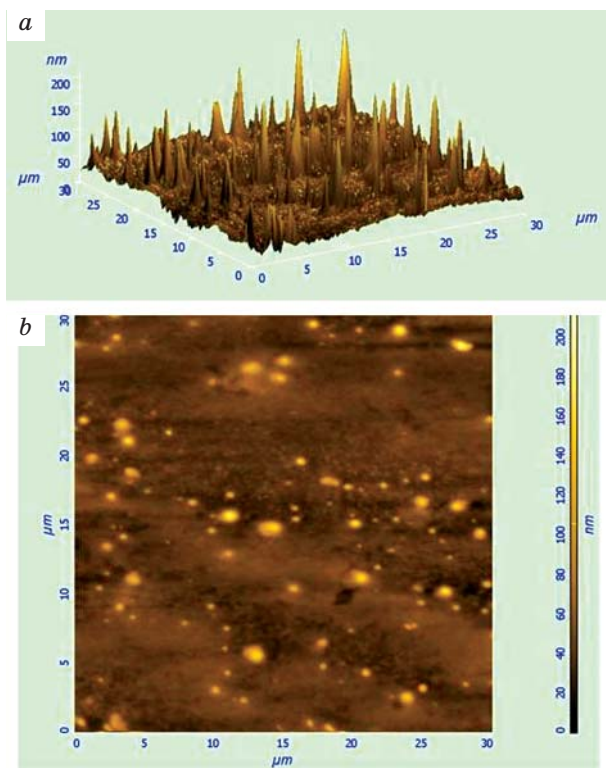


Рис. 4. Вигляд ліпосом із фосфоліпідів сої:  
a — 3D-формат; b — на площині

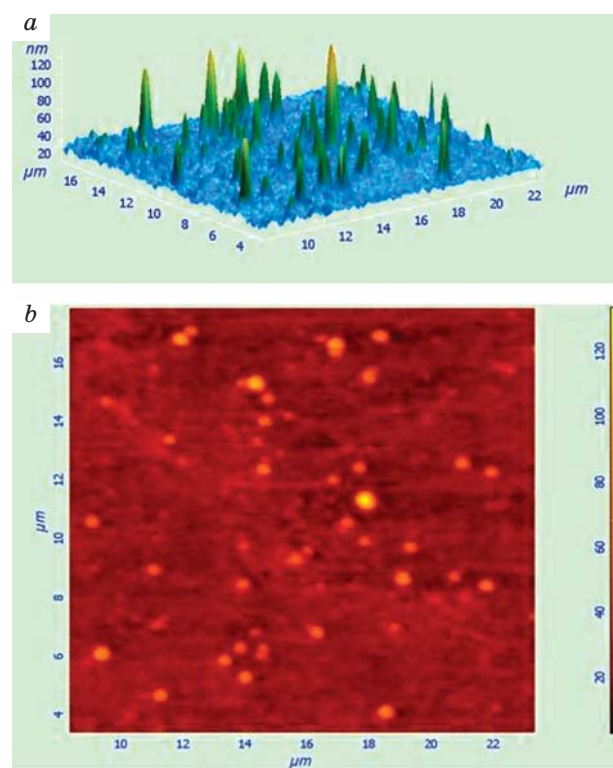


Рис. 5. Вигляд ліпосом з фосфоліпідів  
соняшника:  
a — на 3D-форматі; b — на площині

Овальна форма може бути результатом деформацій, що виникають під час підготовки зразка. Крім того, методом АСМ не було виявлено структурних відмінностей між цими типами ліпосом.

Ефективність включення куркуміну (ЕЕ) у ліпосоми визначали методом ВЕРХ. Як показано в таблиці, значення ЕЕ цих ліпосом коливалось від  $82,47 \pm 2,98\%$  до  $84,75 \pm 3,98\%$ , тобто не було істотної розбіжності в ефективності інкапсуляції куркуміну.

Після статистичної обробки даних кількість куркуміну, включеного в ліпосомі, з вірогідністю  $P = 0,95$  становила  $83,49 \pm 3,52\%$ . Результати свідчать про відносно високий рівень включення цієї речовини.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що з використанням методів заморожування-танення або сонікації можна виділити ліпосомі з розмірами

в діапазоні 100–120 нм. Ліпосомальна форма куркуміну є стабільною, а метод заморожування-танення оптимальний для виділення

ліпосомальної форми і забезпечує відносно високий рівень (більше 80%) включення куркуміну.

### REFERENCES

1. Alexios S. Strimpacos, Ricky A. Sharma. Curcumin: Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials. *Antiox. Redox Signal.* 2008, 3(10), 511–545.
2. Preetha Anand, Sherin G. Thomas, Ajai Kumar B. Kunnumakkara, Chitra Sundaram, Kuzhuvelil B. Harikumar, Bokyoung Sung, Sheeja T. Tharakan, Krishna Misra, Indira K. Priyadarsini, Kallikat N. Rajasekharan, Bharat B. Aggarwal. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem. Pharmacol.* 2008, V. 76, P. 1590–1611.
3. Mehmet H. Ucisik, Seta Küpcü, Bernhard Schuster, Uwe B. Sleytr. Characterization of CurcuEmulsomes: nanoformulation for enhanced solubility and delivery of curcumin. *J. Nanobiotechnol.* 2013, V. 11, P. 1–13.
4. Ronita De, Parag Kundu, Snehasikta Swarnakar, T. Ramamurthy, Abhijit Chowdhury, G. Balakrish Nair, Asish K. Mukhopadhyay. Antimicrobial Activity of Curcumin against *Helicobacter pylori* Isolates from India and during Infection in Mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 4(53), 1592–1597.
5. Claire M. Mach, Lata Mathew, Scott A. Mosley, Razelle Kurzrock, Judith A. Smith. Determination of Minimum Effective Dose and Optimal Dosing Schedule for Liposomal Curcumin in a Xenograft Human Pancreatic Cancer Model. *Anticancer Res.* 2009, V. 29, P. 1895–1900.
6. Songyot Anuchapreeda, Yoshinobu Fukumori, Siriporn Okonogi, Hideki Ichikawa. Preparation of Lipid Nanoemulsions Incorporating Curcumin for Cancer Therapy. *J. Nanotechnol.* 2012, P. 1–11.
7. Takuro Kurita, Yuji Makino. Novel Curcumin Oral Delivery Systems. *Anticancer Res.* 2013, V. 33, P. 2807–2822.
8. Zhou H., Beevers C. S., Huang S. The targets of curcumin. *Curr. Drug Targets.* 2011, 12 (3), 332–347.
9. Shulga S. M. Liposomes and nanosomes: structure, properties, production. *Biotechnologia Acta.* 2013, 5(6), 19–40.
10. Maria Pandelidou, Konstantinos Dimas, Aristidis Georgopoulos, Sophia Hatzian-tiniou, Costas Demetzos. Preparation and Characterization of Lyophilised EGG PC Liposomes Incorporating Curcumin and Evaluation of Its Activity Against Colorectal Cancer Cell Lines. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2011, V. 11, P. 1259–1266.
11. Haider Hussain. Development of liposomal curcumin for vaginal drug delivery. *Thesis for the degree Master of Pharmacy, University of Troms.* 2010, 73 p.
12. Santosh S. Dhule, Patrice Penfornis, Trivia Frazier, Ryan Walker, Joshua Feldman, Grace Tan, Jibao He, Alina Alb, Vijay John, Radhika Pochampally. Curcumin-loaded  $\gamma$ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med.* 2012, V. 8, P. 440–451.
13. Khrobatenko O. V., Prytulka N. V., Shulga S. M. Creating and investigation of adenosine-5-triphosphate liposomal forms for oral applying. *Biotechnologia Acta.* 2013, 3(6), 110–115.
14. Li W., Wang S., Feng J., Xiao Y., Xue X., Zhang H., Wang Y., Liang X. Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. *Magn. Reson. Chem.* 2009, 47(10), 902–908.
15. Hua-shan Shi, Xiang Gao, Dan Li, Qiong-wen Zhang, Yong-sheng Wang, Yu Zheng, Lu-Lu Cai, Ren-ming Zhong, Ao Rui, Zhi-yong Li, Hao Zheng, Xian-cheng Chen, Li-juan Chen. A systemic administration of liposomal curcumin inhibits radiation pneumonitis and sensitizes lung carcinoma to radiation. *Int. J. Nanomed.* 2012, V. 7, P. 2601–2611.
16. Yan Chen, Qingqing Wu, Zhenghai Zhang, Ling Yuan, Xuan Liu, Lei Zhou. Preparation of Curcumin-Loaded Liposomes and Evaluation of Their Skin Permeation and Pharmacodynamics. *Molecules.* 2012, V. 17, P. 5972–5987.
17. The use of zeta potential measurements to study sterically stabilized liposomes [Electronic resource] — www.malvern.co.uk.
18. Gubler E. V., Genkin A. A. Nonparametric yardstick of statistics using in biomedical research. *Leningrad: Medicina.* 1973, 144 p. (In Russian).



## ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ КУРКУМИНА

*С. М. Шульга*

ГУ «Институт пищевой биотехнологии  
и геномики НАН Украины»,  
Киев

*E-mail:shulga5@i.ua*

Исследованы условия создания липосомальной формы куркумина (диферулоилметана). Приведены методы получения и определения размеров полученных липосом, процентного содержания куркумина в липосомах. Фосфолипиды сои, яичного желтка и подсолнечника были выбраны для приготовления «пустых» липосом, а также липосом, нагруженных куркумином: C-SPC-L (куркумин, инкапсулированный в липосомы из фосфолипидов сои), C-EPC-L (из фосфолипидов яичного желтка) и C-SFPC-L (из фосфолипидов подсолнечника). Исследованы физические свойства различных липосом: средние размеры  $D_1$  и эффективность инкапсуляции EE. С помощью фотонной корреляционной спектроскопии определены средние размеры трех типов липосом с инкапсулированным куркумином  $D_1 = 111 \pm 3$  нм для C-SPC-L,  $D_1 = 98 \pm 5$  нм для C-EPC-L и  $D_1 = 109 \pm 5$  нм для C-SFPC-L. Значение эффективности инкапсуляции:  $EE_{C-SPC-L} = 83 \pm 4\%$ ,  $EE_{C-EPC-L} = 82 \pm 3\%$  и  $EE_{C-SFPC-L} = 85 \pm 4\%$ .

В результате проведенных исследований установлено, что при использовании методов замораживания-оттаивания или соникации можно выделить липосомы с размерами в диапазоне 100–120 нм. Полученная липосомальная форма куркумина стабильна, а способ замораживания-оттаивания является оптимальным для липосомальной формы и обеспечивает относительно высокий (более 80%) уровень включения куркумина.

**Ключевые слова:** куркумин, липосомы, инкапсуляция.

## OBTAINING AND CHARACTERISTIC OF CURCUMIN LIPOSOMAL FORM

*S. M. Shulga*

State organization «Institute of Food  
Biotechnology and Genomics»  
of the National Academy of Sciences of Ukraine,  
Kyiv

*E-mail:shulga5@i.ua*

Creation of liposomal forms of curcumin (diferuloilmethane) was investigated in the work. The methods of preparation and determination of the obtained liposomes sizes and percentage of curcumin in liposomes are given. Soybean phospholipids, egg yolk phospholipids and sunflower phospholipids were selected for preparation of “empty” liposomes and liposomes loaded curcumin: C-SPC-L (curcumin encapsulated in SPC liposomes), C-EPC-L (curcumin encapsulated in EPC liposomes) and C-SFPC-L (curcumin encapsulated in liposomes SFPC). Physical properties of different liposomes such as average size ( $D_1$ ) and encapsulation efficiency (EE) were studied. Using photon correlation spectroscopy, the average size of three types of curcumin-loaded liposomes were found as  $D_1 = 111 \pm 3$  nm for C-SPC-L,  $D_1 = 98 \pm 5$  nm for C-EPC-L and  $D_1 = 109 \pm 5$  nm for C-SFPC-L. Encapsulation efficiency showed the following values:  $EE_{C-SPC-L} = 83 \pm 4\%$ ,  $EE_{C-EPC-L} = 82 \pm 3\%$ , and  $EE_{C-SFPC-L} = 85 \pm 4\%$ .

We determined that by using the methods of freezing and thawing or sonication it was possible to isolate liposomes sized in the range 100–120 nm. Upon that the obtained liposomal form of curcumin was stable and freeze-thaw method was optimal for liposomal form and provides a relatively high level (more than 80%) of curcumin inclusion.

**Key words:** curcumin, liposomes, encapsulation.