

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO LIPOSOME VẬN CHUYỂN α -MANGOSTIN ỨNG DỤNG TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Đến toà soạn 14-10-2022

Nguyễn Thành Dương, Phạm Thu Uyên,
Viện Kỹ thuật nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
Đoàn Duy Tiên, Lưu Đức Phương, Bùi Thị Hồng Mơ, Bá Thị Dương
Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
Email: phamuyenpj@gmail.com

SUMMARY

SYNTHESIS OF α -MANGOSTIN – LOADED – LIPOSOMES FOR APPLICATION IN CANCER TREATMENT

α -Mangostin is a product that is isolated from the mangosteen with diverse biological activities, including cytotoxicity against cancer cells. However, the drawback of this compound is its high cytotoxicity and poor solubility in water. In this study, α -mangostin-loaded liposomes are prepared to improve water solubility and reduce the side effects of α -mangostin in cancer treatment. The liposomal membrane consisted of soybean lecithin (Lec) and Cholesterol (Chol), at a molar ratio of 8/1. Experimental results show that liposomes fabricated in this way had a mean size of 115.5 nm, and a polydispersity index (PDI) of 0.122. The encapsulation efficiency of α -mangostin in liposomes is 50.3 %. Further, α -mangostin-loaded liposomes show lower cell viability than free α -mangostin. This formulation has expected the potential to be developed into an improved drug delivery system for α -mangostin.

Keywords: Liposome, lecithin, α -mangostin, DLS, cancer

1. MỞ ĐẦU

Mangosteen (quả măng cụt) là một loại trái cây khá phổ biến ở khu vực châu Á, nổi tiếng với hương vị nhiệt đới đặc trưng. Măng cụt từ lâu cũng đã được sử dụng trong y học với nhiều công dụng khác nhau như hỗ trợ điều trị chấn thương, nhiễm trùng da và đau bụng [1]. α -Mangostin (α -MG), một hoạt chất có màu vàng được phân lập từ quả măng cụt lần đầu tiên vào năm 1855, được biết đến là một trong những xanthone chính chiết xuất từ vỏ quả, có hoạt tính sinh học cao như khả năng chống viêm [2], chống oxy hóa [3] và tiêu diệt tế bào ung thư [4]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, α -MG có khả năng gây ức chế các hoạt động hình thành khối u của nhiều loại tế bào HT-29 (ruột kết),

MCF-7 (vú), AsPC-1 và Capan-2 (tuyến tụy) [5–7]. Hoạt tính ức chế của nó cao hơn một số hoạt chất được biết đến trước đây như C75, EGCG và curcumin [8].

Tuy nhiên, việc sử dụng α -MG cũng có hai hạn chế lớn làm ảnh hưởng tới khả năng ứng dụng trong điều trị bệnh. Thứ nhất, tính tan trong nước của hợp chất này kém ($2,03 \times 10^{-4}$ mg/L) [9]. Do môi trường nội và ngoại bào phần lớn là nước, cho nên việc sử dụng α -MG ở dạng tự nhiên trong điều trị cho hiệu quả thấp [10]. Thứ hai, hoạt tính gây độc mạnh của α -MG có thể ảnh hưởng tới các tế bào lành, gây độc tính khi sử dụng [11]. Chính vì vậy, việc ứng dụng α -MG trong điều trị ung thư vẫn còn nhiều hạn chế. Để giải quyết vấn đề này, liposome có thể

được coi là giải pháp có khả năng khắc phục những hạn chế này của α -MG.

Liposome là một cấu trúc dạng túi gồm một hoặc nhiều lớp màng kép phospholipid bao xung quanh các khoang chứa nước. Việc sử dụng liposome có nhiều ưu điểm vượt trội như tính tương thích sinh học cao và sinh khả dụng tốt [12]. Hơn nữa, thành phần màng của liposome còn có thể được thay đổi để kiểm soát quá trình vận chuyển cũng như kiểm soát giải phóng các phân tử thuốc [13,14]. Hiện tại, nhiều loại thuốc dạng liposome đã được cho phép bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), ví dụ như Myocet (ung thư vú), Doxil (ung thư tử cung), và Marqibo (bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính) [15, 16].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành bào chế hệ phân tán liposome từ Lecithin đậu nành (Lec) và Cholesterol (Chol). Hợp chất α -MG được phân lập từ vỏ của quả măng cụt. Một số đặc điểm của liposome chứa α -MG như kích thước, chỉ số phân bố (polydispersity index - PDI) cũng như hiệu suất liposome hóa của α -MG được nghiên cứu. Sau đó, hệ phân tán liposome chứa α -MG được thử nghiệm hoạt tính trên tế bào A549 để đánh giá hiệu quả của giải pháp trong điều trị bệnh của α -MG.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Nguyên vật liệu

Lecithin đậu nành (Lec) được tách chiết từ hạt đậu nành và Cholesterol (Chol) được mua của hãng Sigma Aldrich (Hoa Kỳ). Màng polycarbonate kích thước lỗ 100 nm được cung cấp bởi Avanti® Polar Lipids (Alabaster, US). α -MG được phân lập từ vỏ măng cụt trong phòng thí nghiệm. Ngoài ra, một số hoá chất khác như chloroform được đặt mua từ công ty Chemsol (Việt Nam), methanol của Merck (Đức), nước cất từ máy cất nước hai lần của hãng Sartorius (Đức), màng thẩm tách kích thước lỗ 14.000 Da của hãng Sigma Aldrich (Hoa Kỳ). Tế bào ung thư phổi (A549) của American Type Culture Collection, (Manassas, VA, USA), Ethyl acetate (EtOAc), n-Hexan, Methanol (MeOH), Chloroform (CHCl₃), Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM),

Fetal Bovine Serum (FBS) và Penicillin-Streptomycin (PS) được mua của Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chiết và phân lập α -MG từ vỏ măng cụt

Vỏ măng cụt được thu thập rồi sấy khô và nghiền thành 1 kg bột mịn trước khi ngâm trong dung dịch ethanol (2L x 3 lần) ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp dung dịch thu được lọc và làm khô dưới áp suất thấp thu được phần cặn có màu nâu sẫm khối lượng khoảng 154,3 g. Sau khi được hòa tan vào nước cất, hỗn hợp được chiết bằng *n* - hexan (2 lần x 250 mL) và ethyl acetate (EtOAc) (4 lần x 250 mL). Dịch chiết *n* -hexan và EtOAc được hấp phụ và chạy sắc ký cột với hỗn hợp dung môi *n* - hexan/EtOAc (tỷ lệ thể tích từ 10:0 đến 2:1). Sắc ký cột được sử dụng để phân đoạn và tinh chế α -MG và các dẫn xuất của nó bằng cách sử dụng cột thủy tinh (đường kính 2 cm; chiều dài 30 cm) chứa đầy silica gel có kích thước 230-400 mesh và thu được 4 phân đoạn chiết (E1 - E4). Phần E3 (38,5 g) được kết tinh lại và thu lấy α -mangostin (2,2 g) và 2 phần (E-3.2 và E-3.3). Phân đoạn E-3.2 (4,26 g) tiếp tục được chạy sắc ký với hỗn hợp dung môi *n* - hexan/EtOAc (tỷ lệ thể tích 3:1), thu được 4,26 g α -MG. Tương tự với phân đoạn E-3.3 chạy sắc ký cột với hỗn hợp dung môi *n* - hexan/axeton (5:1) thu được α -mangostin (7,15 g). Cấu trúc hoá học của α -mangostin sản phẩm được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Hiệu suất phân lập α -mangostin được tính theo công thức như sau:

$$\text{Hiệu suất} = \frac{\text{khối lượng } \alpha\text{-MG thu được}}{\text{Khối lượng vỏ khô ban đầu}} \times 100\%$$

2.2.2. Bào chế hệ phân tán liposome chứa α -MG

Hỗn hợp gồm 1 mL Lec và Chol (với tỷ lệ số mol tương ứng là 1:1; 4:1; 8:1; và 16:1) và 100 μ L α -MG 0,003 M được chuẩn bị trong một ống eppendorf 1,5 mL. Lắc đều trong 60 giây để trộn đều các thành phần với nhau. Hỗn hợp sau đó được chuyển sang một bình cầu 100 mL, và cô quay để từ từ loại bỏ dung môi (nhiệt độ bể 30°C, áp suất bình 600 mbar, tốc độ quay 2). Một lớp màng mỏng gồm Lec, Chol, và α -MG hình thành ở đáy bình. Bổ sung

4 mL nước cất và siêu âm trong bể (40°C, 2 phút) để bóc lớp màng mỏng khỏi đáy bình. Kết quả thu được huyền phù đục, trong đó có chứa liposome mang α -MG và α -MG tự do. Để loại bỏ α -MG tự do trong hỗn hợp, huyền phù liposome thô được thẩm tách. Liposome được chuyển từ bình cầu sang màng thẩm tách 14000 Dalton (20 cm x 10 cm) bịt kín hai đầu và để trong cốc thủy tinh dung tích 2L. Thể tích nước cất được dùng là 1 L. Quá trình thẩm tách kéo dài 24 giờ, và nước được thay mỗi 2 giờ. Để giảm độ đa phân tán và đưa liposome về một kích thước chung, hỗn hợp được đun ép qua màng polycarbonate 100 nm. Sau khi đun ép xong, các mẫu được chuyển sang lưu giữ trong các ống eppendorf và để ở nhiệt độ phòng (25°C). Ngoài ra, liposome trắng được thực hiện quy trình tương tự như trên chỉ khác là thay dung dịch chứa α -MG bằng dung dịch đệm phosphate.

2.2.3. Xác định hiệu suất liposome hóa

Để xác định hiệu suất liposome hóa, mẫu liposome được chuyển sang một bình cầu 100 mL và cô quay (nhiệt độ bể nước 45°C, áp suất bình 0 mBar, tốc độ quay 3) cho tới khi tất cả nước đã được loại bỏ khỏi mẫu. Lớp màng lipid - α -MG còn lại ở đáy bình được hòa tan trong 3 mL hệ dung môi MeOH/CHCl₃ (3/1; v/v) và siêu âm trong bể (2 phút, 45°C) để phá hủy các liposome và giải phóng α -MG chứa bên trong. Sau đó, 100 μ L dung dịch trên được chuyển vào một lọ thủy tinh 5 mL, bổ sung thêm 2900 μ L MeOH/CHCl₃ (3/1; v/v), và lắc đều 30 giây. Dung dịch được chuyển từ lọ sang một cuvette thủy tinh 3 mL, và độ hấp thụ được đo ở 243 nm, với cuvette chuẩn chứa 3 mL MeOH/CHCl₃ (3/1; v/v). Từ giá trị độ hấp thụ quang có thể tính được nồng độ α -MG trong mẫu bằng phương trình đường chuẩn. Từ giá trị nồng độ α -MG trong mẫu và giá trị nồng độ α -MG ban đầu, tính được hiệu suất liposome hóa.

2.2.4. Nghiên cứu độ ổn định của hệ phân tán liposome chứa α -MG

Các liposome chứa α -MG được bảo quản và theo dõi kích thước hạt cũng như độ phân tán của kích thước hạt sau 1 ngày, 4 ngày, 7 ngày và 10 ngày bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng động trên máy Horiba SZ-100 ở 25°C. Khả năng giải phóng của α -MG từ các liposome trong môi trường pH 5,5 và 7,4 được khảo sát bằng

phương pháp thẩm tách. Các liposome chứa α -MG được đặt vào túi thẩm tách có trọng lượng phân tử là 14 000 Da. Hệ được đặt trong dung dịch đệm có pH 5,5 và 7,4 có bổ sung 0,5% Tween 80 rồi khuấy với tốc độ 100 vòng/phút ở 37°C. Sau các khoảng thời gian cụ thể, 1 mL hỗn hợp được rút ra và thay thế bằng cùng một thể tích đệm mới. Các mẫu được phân tích bằng máy quang phổ để tính lượng tích lũy của α -MG được giải phóng. Kết quả thu được là giá trị trung bình của 3 lần lặp lại.

2.2.5. Thử nghiệm hoạt tính hệ phân tán liposome chứa α -MG

Tế bào ung thư phổi (A549) được nuôi cấy trong môi trường DMEM có bổ sung FBS 10% và PS 1%. Tế bào được nuôi trong tủ ấm ở 37°C với nồng độ CO₂ duy trì ở 5%. Độ độc tính của α -mangostin, liposome chứa α -mangostin được đánh giá bằng khảo nghiệm MTT ((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)). Cụ thể, các tế bào được gieo với nồng độ 2×10^4 tế bào trên mỗi giếng của đĩa 96 giếng và được bổ sung 100 μ L môi trường nuôi cấy. Sau 24 giờ dung dịch α -mangostin, liposome chứa α -mangostin và nhóm đối chứng có nồng độ từ 0 đến 20 μ M lần lượt được thêm vào đĩa nuôi cấy và ủ trong 24 giờ. Sau đó, môi trường trong mỗi giếng đã được loại bỏ và bổ sung vào 50 μ L dung dịch thuốc thử MTT 1,0 mg/mL. Tế bào được ủ tiếp trong 2 giờ ở 37°C trước khi đọc kết quả trên hệ thống DTX 880 - Beckman Coulter (Hoa Kỳ).

3. KẾT QUẢ VÀ KHẢO LUẬN

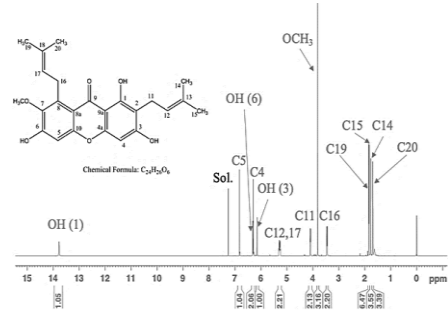
3.1. Chiết xuất α -MG từ vỏ măng cụt

α -Mangostin được phân lập từ chiết xuất EtOAc như một loại bột vô định hình màu vàng với điểm nóng chảy 180-181°C (lý thuyết 181,6-182,6°C) [17]. Từ phổ ¹H NMR ở hình 1, một đỉnh đơn ở vị trí δ = 13,80 (1-OH) cho thấy sự hiện diện của một nhóm hydroxyl trong phân tử. Hai tín hiệu mức đơn tại δ = 6,25 và δ = 6,80 đặc trưng cho hai proton thơm cô lập ở các vị trí C-4 và C-5. Trong khi đó, hai đỉnh tín hiệu đôi ở δ = 3,46 (J = 7,5 Hz) và δ = 4,10 (J = 7,3 Hz) được cho là của các nhóm methylene benzylic ở C-11 và C-16. Một đỉnh ở δ = 5,26 tích hợp với hai proton là do các proton vinylic ở C-12 và C-17. Ngoài ra, bốn tín hiệu ở mức 1,71; 1,82; 1,84 và 1,68 là của H-14, H-15, H-19 và H-20. Từ kết quả so sánh

ở bảng 1 có thể thấy rằng hợp chất thu được có các tín hiệu quang phổ tương đồng với tín hiệu thu được ở phổ ^1H NMR của α -MG được báo cáo trong nghiên cứu của Vivi và cộng sự [18]. Tổng lượng α -mangostin từ 1 kg pericarp khô của *G. mangostana* được tính là 18,62 g, để thu được 1,86% với pericarp khô hoặc 0,38% với trái cây tươi.

Bảng 1. Các tín hiệu phổ ^1H NMR của hợp chất được phân lập từ vỏ măng cụt trong nghiên cứu này và α -mangostin từ nghiên cứu đối chứng

Vị trí	Hợp chất	α -mangostin [18]
1	13,80, s	13,80, s (OH)
3	6,13, s (OH)	6,12, br (OH)
4	6,25, s	6,27, s
4a	-	-
5	6,80, s	6,81, s
6	6,30, s (OH)	6,27, s (OH)
7	-	-
8	-	-
11	3,46, d (J=7.5 Hz)	3,45, d (J=7,3 Hz)
12	5,26, t (J=7.0 Hz)	5,25, t (J=7,3 Hz)
14	1,71, s	1,75, s
15	1,82, s	1,81, s
16	4,10, d (J=7,3 Hz)	4,07, d (J=7,0 Hz)
17	5,26, t (J=7 Hz)	5,28, t (J=7,3 Hz)
19	1,84, s	1,82, s
20	1,68, s	1,67, s
3-OMe	-	-
7-OMe	3,81, s	3,79, s

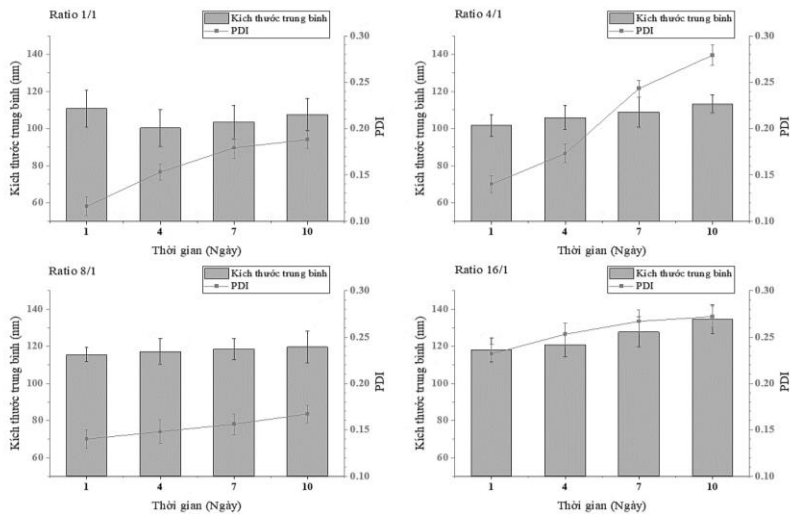


Hình 1. Phổ ^1H NMR của hợp chất phân lập được từ vỏ măng cụt.

3.2. Hệ phân tán liposome chứa α -MG

Các liposome chứa α -MG thu được sau khi bào chế có kích thước là 110,7 nm, 101,6 nm, 115,5 nm và 118,0 nm lần lượt ứng với các tỷ lệ Lec/Chol là 1/1, 4/1, 8/1 và 16/1. Độ phân tán của các mẫu này lần lượt là 0,12; 0,14; 0,14 và 0,23.

Hiệu suất liposome hóa (Encapsulation Efficiency - EE) được tính như sau: $EE(\%) = (F_s/F_i) \times 100$, trong đó F_s là lượng α -MG trong liposome sau khi thẩm tách (mol), và F_i là lượng α -MG được dùng ban đầu (mol), cố định đối với tất cả các mẫu. Kết quả cho thấy hiệu suất liposome hoá ở lần lượt các tỷ lệ tương ứng là 52,8%; 57,1%; 56,1% và 55,3%. Các hiệu suất này cho thấy tiềm năng sử dụng liposome để vận chuyển α -MG là khá tốt nhằm giải quyết những vấn đề hạn chế của α -MG trong điều trị bệnh, nhất là điều trị ung thư.



Hình 2. Sự thay đổi kích thước liposomes theo thời gian với các tỷ lệ Lec/Chol (tỷ lệ mol 1/1), Lec/Chol (tỷ lệ mol 4/1) Lec/Chol (tỷ lệ mol 8/1) và Lec/Chol (tỷ lệ mol 16/1).

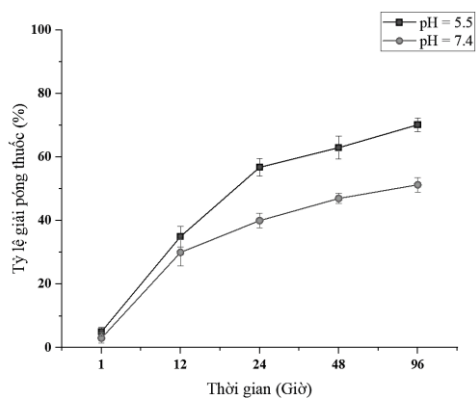
3.3. Đánh giá độ ổn định *in vitro* của hệ phân tán liposome chứa α -MG

Độ ổn định liposome được đánh giá dựa trên giá trị kích thước bình quân, và hệ số đa phân tán (PDI). Phương pháp sử dụng là tán xạ ánh sáng động (DLS), thực hiện trên máy Horiba SZ-100 ở 25°C. Ngày đo 1 là ngày mẫu được chuẩn bị. Các mẫu được đo ở ngày 4,7 và 10 để theo dõi sự thay đổi. Kết quả đo được trình bày ở hình 2.

Các giá trị kích thước bình quân được sử dụng làm tiêu chí đánh giá kích thước liposome. Mẫu liposome có tỷ lệ Lec/Chol là 1/1 có giá trị kích thước trung bình tương đối ổn định. Sau 4 ngày, kích thước trung bình giảm nhẹ từ 110 nm xuống còn 103,3 nm. Sau 10 ngày, kích thước trung bình của mẫu là 109,7 nm. Trong khi đó mẫu liposome có tỷ lệ Lec/Chol 16/1 cho kết quả kích thước và độ phân tán kích thước hạt khá lớn khi được giữ trong 10 ngày. Kích thước hạt tăng từ 118,0 nm lên 132,3 nm và DPI tăng từ 0,23 lên 0,27. Điều này cho thấy mẫu liposome có tỷ lệ Lec/Chol 16/1 có hàm lượng chất làm bền cholesterol thấp nên kém bền. Hai tỷ lệ Lec/Chol là 4/1 và 8/1 cho các liposome có kích thước khá ổn định theo thời gian. Tuy nhiên, mẫu liposome có tỷ lệ Lec/Chol là 8/1 được chọn để tiếp tục nghiên cứu vì cần một lượng cholesterol nhỏ hơn để bào chế, phù hợp với khả năng giải phóng α -MG khi sử dụng.

Các nghiên cứu về ung thư trước đây cho thấy, môi trường xung quanh tế bào ung thư có pH thấp hơn môi trường xung quanh tế bào thường [19]. Với tế bào thường, môi trường pH xung quanh là 7,4 và đối với tế bào ung thư pH dưới 6,0 là môi trường giúp tế bào ung thư phát triển mạnh. Đây cũng là một yếu tố để xác định khả năng làm việc của hệ thống vận chuyển thuốc. Chính vì vậy, nghiên cứu cũng đánh giá sự giải phóng của liposome chứa α -mangostin khi được lưu giữ ở các dung dịch đệm có pH = 7,4 và 5,5. Theo hình 3, có thể thấy trong 1 giờ đầu tiên, ở môi trường có độ pH là 5,5 đã cho thấy tỷ lệ giải phóng α -MG cao hơn so với môi trường pH là 7,4 mặc dù tỷ lệ này chênh lệch không đáng kể. Sự khác biệt này được thấy rõ

trong vòng 12h với tỉ lệ giải phóng thuốc của môi trường pH= 5,5 là 35,1% và của pH = 7,4 là 27,2 %. Sau 24 giờ, khả năng giải phóng α -MG từ liposome ở pH = 7,4 và 5,5 lần lượt là 40,2 % và 56,4%. Sau đó, việc giải phóng của α -MG ở cả hai mức pH bị chậm lại và duy trì với tốc độ ổn định trong 96 giờ. Tuy nhiên khả năng giải phóng thuốc ở pH = 5,5 vẫn đạt hơn 70% lớn hơn so với ở pH = 7,4. Điều này cho thấy liposome làm việc hiệu quả với tế bào ung thư và giải phóng ít phân tử α -MG hơn khi xung quanh tế bào thường.



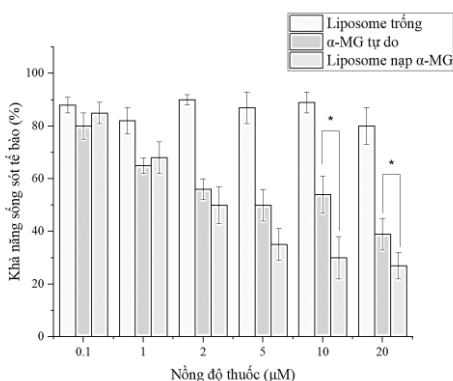
Hình 3. Kết quả thử nghiệm khả năng giải phóng α -mangostin từ liposome chứa α -mangostin trong dung dịch đệm ở pH 7,4 và 5,5

3.4. Thử nghiệm hoạt tính

Tế bào A549 đã được sử dụng để nghiên cứu độ độc tính tế bào thông qua xét nghiệm MTT với thời gian ủ là 24 giờ. Các thử nghiệm tác dụng gây độc tế bào của α -MG tự do và α -MG bọc trong liposome đối với tế bào A549 được thể hiện trong hình 4. Cả α -MG tự do và các liposome chứa α -MG gây ức chế sự tăng sinh tế bào một cách đáng kể phụ thuộc vào liều lượng sử dụng.

Như có thể thấy trong hình 4, các liposome trắng không gây độc tế bào một cách rõ ràng với hơn 80% tế bào sống sót cho dù nồng độ thử nghiệm lên đến 20 μ M. Ngược lại, đối với liposome chứa α -MG và α -MG tự do có sự suy giảm đáng kể về khả năng tồn tại của tế bào ở các nồng độ từ 1 μ M đến 20 μ M. Ở hai nồng độ 0,1 μ M và 1 μ M, có thể thấy rằng khả năng tiêu diệt tế bào của α -MG tự do tốt hơn so với liposome chứa α -MG. Tuy nhiên từ nồng độ 2 μ M, khả năng sống sót tế bào của liposome

chứa α -MG thấp hơn so với α -MG tự do với khả năng sống sót của tế bào tương ứng là 50,3% so với 56,7 %. Đối với α -MG tự do, ở 2 nồng độ 10 μ M và 20 μ M, khả năng sống sót tế bào lần lượt là 55% và 41%. Trong khi đó, khả năng này ở liposome chứa α -MG chỉ còn 32% và 27%. Có sự khác biệt có ý nghĩa ($p<0,05$) giữa α -MG tự do và liposome chứa α -MG ở hai nồng độ này. Sự suy giảm khác biệt này cho thấy, liposome chứa α -MG giúp làm tăng khả năng sử dụng α -MG hiệu quả để tiêu diệt tế bào ung thư so với việc sử dụng α -MG dạng tự do.



Hình 4. Khả năng gây độc tế bào của α -MG tự do, liposome trắng và liposome chứa α -MG trên tế bào A549 (* $p<0,05$)

4. KẾT LUẬN

Bằng phương pháp hydrat hóa màng mỏng, hệ phân tán liposome chứa α -MG đã được bào chế thành công, với thành phần màng liposome được tạo thành từ nguồn Lec và chất làm bền hoá Chol. Tỷ lệ mol Lec/Chol được nghiên cứu để xác định hệ liposome có kích thước và độ ổn định tốt thích hợp cho khả năng mang α -MG ứng dụng trong điều trị khối u là 8/1. Dựa trên kết quả thực nghiệm, tỷ lệ mol Lec/Chol (8/1) có kích thước trung 115,5 nm, độ phân tán PDI = 0,122 và ổn định khi lưu giữ ở nhiệt độ phòng trong 10 ngày. Tỷ lệ liposome hóa α -MG theo công thức này đạt 56,1 %. Với thử nghiệm độc tính trên tế bào ung thư phổi A549 cho thấy liposome giúp tăng hiệu quả sử dụng α -MG để tiêu diệt tế bào ung thư so với việc sử dụng α -MG dạng tự do. Dựa trên những kết quả trên, có thể thấy rằng việc mang các phân tử α -MG trong liposome nhằm giải quyết các

hạn chế của hoạt chất như tính tan và độc tính cao là khả thi. Tuy nhiên, cần phải tiếp tục nghiên cứu tối ưu quá trình bào chế hệ liposome chứa α -MG để nâng cao hiệu suất liposome hóa, tăng độ đồng nhất về kích thước liposome, và đạt được sự giải phóng α -MG ổn định nhằm triển khai được ứng dụng hệ liposome chứa α -mangostin trong điều trị ung thư thời gian tới.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài nghiên cứu cơ sở Viện Hoá học, Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, mã số VHH.2022.16

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] V. Peres, T. J. Nagem, and F. F. de Oliveira, "Tetraoxygenated naturally occurring xanthenes," *Phytochemistry*, vol. 55, no. 7, pp. 683–710, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0031-9422(00)00303-4.
- [2] " α -Mangostin: a dietary antioxidant derived from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. inhibits pancreatic tumor growth in xenograft mouse model - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295217/> (accessed Mar. 01, 2021).
- [3] E. L. Nguemfo *et al.*, "Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of some isolated constituents from the stem bark of *Allanblackia monticola* Staner L.C (Guttiferae)," *Inflammopharmacol*, vol. 17, no. 1, pp. 37–41, Feb. 2009, doi: 10.1007/s10787-008-8039-2.
- [4] K. Iikubo, Y. Ishikawa, N. Ando, K. Umezawa, and S. Nishiyama, "The first direct synthesis of α -mangostin, a potent inhibitor of the acidic sphingomyelinase," *Tetrahedron Letters*, vol. 43, no. 2, pp. 291–293, Jan. 2002, doi: 10.1016/S0040-4039(01)02137-2.
- [5] M.-A. Shibata *et al.*, " α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation," *BMC Med*, vol. 9, p. 69, Jun. 2011, doi: 10.1186/1741-7015-9-69.

- [6] J. Lei *et al.*, “ α -Mangostin inhibits hypoxia-driven ROS-induced PSC activation and pancreatic cancer cell invasion,” *Cancer Lett*, vol. 347, no. 1, pp. 129–138, May 2014, doi: 10.1016/j.canlet.2014.02.003.
- [7] S. Kritsanawong, S. Innajak, M. Imoto, and R. Watanapokasin, “Antiproliferative and apoptosis induction of α -mangostin in T47D breast cancer cells,” *Int J Oncol*, vol. 48, no. 5, pp. 2155–2165, May 2016, doi: 10.3892/ijo.2016.3399.
- [8] G. Li, S. M. Petiwala, L. Nonn, and J. J. Johnson, “Inhibition of CHOP accentuates the apoptotic effect of α -mangostin from the mangosteen fruit (*Garcinia mangostana*) in 22Rv1 prostate cancer cells,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 453, no. 1, pp. 75–80, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.054.
- [9] N. Wathoni, A. Rusdin, K. Motoyama, I. M. Joni, R. Lesmana, and M. Muchtaridi, “Nanoparticle Drug Delivery Systems for α -Mangostin,” *NSA*, vol. 13, pp. 23–36, Apr. 2020, doi: 10.2147/NSA.S243017.
- [10] A. L. C. de S. L. Oliveira, T. Schomann, L.-F. de Geus-Oei, E. Kapiteijn, L. J. Cruz, and R. F. de Araújo Junior, “Nanocarriers as a Tool for the Treatment of Colorectal Cancer,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 8, Art. no. 8, Aug. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13081321.
- [11] K. Zhang, Q. Gu, K. Yang, X. Ming, and J. Wang, “Anticarcinogenic Effects of α -Mangostin: A Review,” *Planta Med*, vol. 83, no. 3/4, pp. 188–202, Feb. 2017, doi: 10.1055/s-0042-119651.
- [12] D. Yadav, K. Sandeep, D. Pandey, and R. K. Dutta, “Liposomes for Drug Delivery,” *J Biotechnol Biomater*, vol. 07, no. 04, 2017, doi: 10.4172/2155-952X.1000276.
- [13] L. Sercombe, T. Veerati, F. Moheimani, S. Y. Wu, A. K. Sood, and S. Hua, “Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 6, 2015, Accessed: Jan. 17, 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2015.00286>
- [14] M. Alavi, N. Karimi, and M. Safaei, “Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems,” *Adv Pharm Bull*, vol. 7, no. 1, pp. 3–9, Apr. 2017, doi: 10.15171/apb.2017.002.
- [15] Vera-González N, Bailey-Hytholt CM, Langlois L, et al. Anidulafungin liposome nanoparticles exhibit antifungal activity against planktonic and biofilm *Candida albicans*. *J Biomed Mater Res A*. 2020; 108(11): 2263-2276, doi: 10.1002/jbm.a.36984.
- [16] J. Zhang, A. Froelich, and B. Michniak-Kohn, “Topical Delivery of Meloxicam using Liposome and Microemulsion Formulation Approaches,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 3, Art. no. 3, Mar. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12030282.
- [17] S. Ragab *et al.*, “Garcixanthone A, a new cytotoxic xanthone from the pericarps of *Garcinia mangostana*,” *Journal of Asian Natural Products Research*, vol. 21, Jan. 2018, doi: 10.1080/10286020.2017.1423058.
- [18] V. Anggia, A. Bakhtiar, and D. Arbain, “The Isolation of Xanthones from Trunk Latex of *Garcinia mangostana* Linn. and Their Antimicrobial Activities,” *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 15, pp. 187–193, Jul. 2015, doi: 10.22146/ijc.21213.
- [19] Shaheen, Sharif Mohammad, et al. "Liposome as a carrier for advanced drug delivery." *Pak J Biol Sci* 9.6 (2006): 1181-1191.