

Curcumin PEG hóa và triển vọng ứng dụng

Bùi Thanh Tùng^{1,*}, Phan Kế Sơn¹, Phạm Thị Minh Huệ², Nguyễn Thanh Hải¹

¹Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Dược Hà Nội, 15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Tóm tắt

Curcumin là một hợp chất tự nhiên có tác dụng sinh học đa dạng, dùng để phòng ngừa và hỗ trợ điều trị một số bệnh. Hạn chế của curcumin là sinh khả dụng thấp, nên hiện nay vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng. Đã có nhiều kỹ thuật bào chế được áp dụng để nâng cao sinh khả dụng của curcumin như tăng độ hòa tan, độ ổn định và tính thấm qua màng tế bào. Một kỹ thuật được áp dụng mới đây, hứa hẹn có thể phát triển thành công thuốc có giá trị từ curcumin, là tạo dẫn chất curcumin PEG hóa. PEG hóa là một kỹ thuật mới, có hiệu quả trong việc phát triển các thuốc giải phóng tại đích và làm tăng sinh khả dụng của nhiều dược chất, đặc biệt các thuốc chống ung thư. Trong bài tổng quan này, chúng tôi giới thiệu một số dạng curcumin PEG hóa đã được tổng hợp thành công, giúp cải thiện sinh khả dụng và tăng hoạt tính sinh học so với curcumin tự do. Dẫn chất này giúp tăng khả năng thấm vào tế bào và khả năng ức chế tế bào ung thư; tăng khả năng hướng đích khối u và vì vậy tăng hiệu quả kháng ung thư trên *in vitro* và *in vivo*.

Nhận ngày 26 tháng 9 năm 2015, Chính sửa ngày 07 tháng 11 năm 2015, Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 6 năm 2016
Từ khóa: PEG hóa, Curcumin, Sinh khả dụng.

1. Đặt vấn đề

Curcumin - một hợp chất thiên nhiên, diphenolic, có nhiều trong rễ củ cây Nghệ (*Curcuma longa* L.). Curcumin có tác dụng sinh học phong phú, được sử dụng hỗ trợ điều trị và phòng ngừa nhiều bệnh như: bệnh tim mạch, tiểu đường, viêm khớp, bệnh thần kinh, bệnh Corhn và đặc biệt trong hỗ trợ điều trị ung thư [1]. Tuy nhiên, curcumin có tính kỵ nước cao, tính thấm và độ hòa tan kém nên sinh khả dụng rất thấp, do đó hiệu quả điều trị bệnh còn hạn chế. Nhằm cải thiện sinh khả dụng của curcumin, gần đây, các nhà khoa học đã tìm ra nhiều kỹ thuật như bào chế dưới dạng phytosome, tạo dẫn chất PEG hóa. Dẫn chất curcumin PEG hóa (hay PEGylated

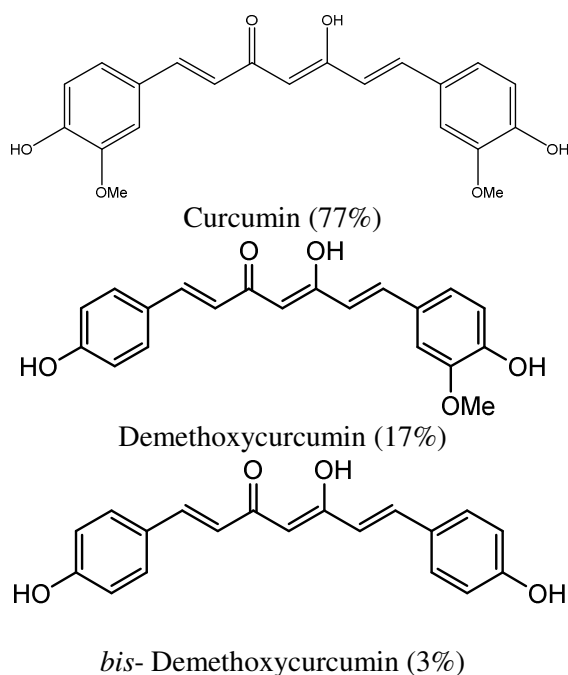
curcumin) là dẫn chất của curcumin liên kết với phân tử PEG, làm thay đổi dược tính của phân tử ban đầu. Curcumin PEG hóa có nhiều đặc tính hoá lý và dược lý ưu việt, khắc phục được các nhược điểm của curcumin. Trong bài tổng quan này chúng tôi giới thiệu về kỹ thuật PEG hóa, một số dạng curcumin PEG hóa đã được tổng hợp thành công và triển vọng ứng dụng trong phát triển các sản phẩm có tác dụng sinh học.

2. Giới thiệu về curcumin

Cây Nghệ là một thành viên của họ gừng, phát triển mạnh ở vùng khí hậu nhiệt đới. Củ nghệ được sử dụng rộng rãi như một gia vị và để phát triển các chế phẩm thực phẩm chức năng, đặc biệt là ở Châu Á. Curcumin (1,7-

* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-904429676
Email: tungasia82@yahoo.es

bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione (**Hình 1**) là một chất có tác dụng sinh học chính của củ nghệ. Về cấu trúc hóa học, curcumin là diferuloylmethan, có hai vòng aryl với một nhóm methoxy và một nhóm hydroxyl trên mỗi vòng. Tương tự khung cấu trúc này, có một số thay đổi của nhóm methoxy hoặc hydroxyl trên một hoặc cả hai vòng thơm được gọi là curcuminoid. Curcumin (77%), demethoxycurcumin (17%) và bis-demethoxycurcumin (3%) là các curcuminoid chính có trong củ nghệ. Curcumin có khả năng hòa tan tốt trong aceton, ethanol và dimethyl sulfoxid, nhưng thực tế không tan trong nước.



Hình 1. Curcumin và các dẫn chất chính trong củ nghệ.

3. Tác dụng sinh học của curcumin

Các nghiên cứu *in vitro*, *in vivo* và trên lâm sàng đã chứng minh các đặc điểm dược động học, tính an toàn và khả năng cho hiệu

quả điều trị với nhiều loại bệnh của curcumin. Curcumin đã được nghiên cứu ứng dụng nhiều trong lĩnh vực y sinh học với các định hướng tác dụng như: chống oxy hoá, ức chế con đường truyền tín hiệu tế bào, ảnh hưởng đến hoạt động của các enzym trong tế bào, khả năng thay đổi quá trình phiên mã gen và kích hoạt cơ chế làm tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Một số khả năng tác dụng khác cũng được nghiên cứu nhiều như: chống viêm, kháng khuẩn, chống bệnh sốt rét, chống ung thư, bảo vệ gan, thận, chống huyết khối, bảo vệ thành tim, chống thấp khớp [2],[3]. Tác dụng chống oxy hóa mạnh của curcumin có thể được giải thích là do sự có mặt của các nhóm phenolic trong cấu trúc [4], [5]. Trên *in vitro*, curcumin có hiệu quả ức chế tăng sinh của các tế bào ung thư buồng trứng, vú, cổ, tuyến tiền liệt, kết tràng, gan, tuyến tụy và xương [5-7].

Curcumin có tác dụng sinh học đa dạng nhờ tác dụng lên nhiều đích, bao gồm: hoạt hoá các yếu tố phiên mã (như yếu tố nhân-kappa B, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma và điều hòa các enzym kinase), các cytokine và các yếu tố tăng trưởng.

Về ứng dụng trong thực tiễn, curcumin đã được sử dụng nhiều để hỗ trợ điều trị các bệnh khác nhau như: đục thủy tinh thể, vết thương khó liền, sỏi mật, dị ứng, viêm tụy, viêm loét dạ dày, viêm ruột, sốt, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh vẩy nến, bệnh Alzheimer, xơ cứng bì, suy giáp, xơ nang, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, loãng xương, bệnh phổi, sốt rét, viêm khớp, bệnh Leishmania, đái tháo đường, bệnh đa xơ cứng, bệnh động kinh, bệnh Parkinson và bệnh ung thư... [8].

4. Hạn chế của curcumin

Tính chất dược động học và dược lực học của curcumin có ảnh hưởng rất lớn đến hiệu quả điều trị. Curcumin có những đặc điểm dược động học không thuận lợi như: hấp thu

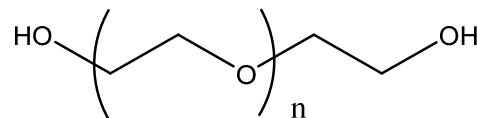
kém, chuyển hoá và thải trừ khỏi cơ thể nhanh nên sinh khả dụng rất thấp [9]. Curcumin là một hợp chất kỵ nước, độ hoà tan ở pH sinh lý rất thấp (khoảng 11 ng/mL). Curcumin có tốc độ chuyển hoá và thải trừ nhanh, bị thủy phân trong môi trường kiềm và phân huỷ khi gặp ánh sáng, nhiệt độ cao và điều kiện oxi hoá [10]. Khả năng hấp thu curcumin kém ở ruột có thể do độ tan thấp, ngoài ra còn bị phân huỷ ở pH trung tính hoặc kiềm và bị ảnh hưởng chuyển hóa của các enzym. Nghiên cứu đánh dấu phóng xạ đã cho thấy hầu hết liều uống được bài tiết trong phân và một phần ba curcumin vẫn không thay đổi cấu trúc [9].

Rất nhiều phương pháp đã được ứng dụng để làm tăng sinh khả dụng của curcumin thông qua làm tăng độ tan, độ ổn định và tính thấm qua màng tế bào bằng các kỹ thuật hoá học, kỹ thuật bào chế phân tử [3]. Một số kỹ thuật bào chế chính làm tăng sinh khả dụng của curcumin như: tạo phức hợp dạng lồng phân tử curcumin-cyclodextrin; bào chế dưới dạng liposome, tạo micell với các chất diện hoạt; bào chế phức hợp phytosome; tạo tiểu phân nano curcumin với các chất mang polymer. Sử dụng kết hợp cùng với các chất tăng sinh khả dụng cũng đã được ứng dụng (kết hợp với piperine để ức chế glucuronid hoá). Một số nghiên cứu còn tổng hợp các cấu trúc tương tự curcumin nhằm tạo ra các chất có nhiều ưu điểm hơn. Tuy nhiên, cho tới nay, vẫn chưa phát triển thành công được một loại thuốc nào từ curcumin có tác dụng như mong đợi trong điều trị lâm sàng. Các nghiên cứu gần đây chú ý nhiều tới việc tạo dẫn chất PEG hóa curcumin. Theo hướng này, có nhiều hứa hẹn để tăng tính ứng dụng của curcumin trong thực tiễn điều trị.

5. Kỹ thuật PEG hóa

Poly(ethylene glycol), PEG, (**Hình 2**) là một polymer tổng hợp, được tạo thành từ các monomer ethylene oxyd. PEG là một polymer không độc, không thể hiện đặc tính kháng nguyên, có hệ số phân bố dầu nước thích hợp. PEG đã được được diễn các nước công nhận

làm tá dược cho nhiều dạng thuốc dùng cho các đường dùng khác nhau: đường uống, đường tiêm truyền và dùng trên da [11].



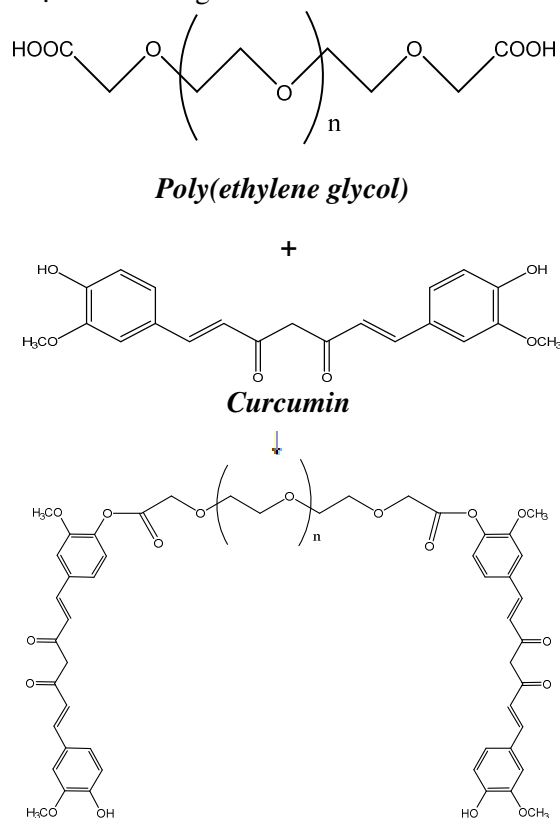
Hình 2. Cấu trúc của polyethylene glycol.

PEG hóa là kỹ thuật gắn đồng hoá trị PEG với các tác nhân trị liệu, là một trong những kỹ thuật đầy triển vọng để cải thiện hiệu quả điều trị của thuốc. Ban đầu, kỹ thuật này được ứng dụng chủ yếu với các dược chất có cấu trúc đại phân tử (peptid, enzym) bằng cách tạo các liên kết giữa dược chất với một hoặc nhiều chuỗi PEG có khối lượng phân tử khác nhau. Khi sử dụng, các dẫn chất này sẽ có thời gian bán thải dài hơn, làm cho sinh khả dụng của thuốc được tăng cường đáng kể. PEG hóa được Davies và Abuchowsky nghiên cứu lần đầu tiên bằng việc tạo dẫn chất PEG với albumin và catalase [12]. Do nhiều ưu điểm về dược học do kỹ thuật này mang lại, nên nó đã được ứng dụng nghiên cứu nhiều với các dược chất phân tử nhỏ, nhằm các mục tiêu cải thiện độ tan, giảm độc tính và một số tác dụng không mong muốn của thuốc [1]. Dược chất được PEG hóa mang lại nhiều ưu điểm: chậm bị đào thải khỏi cơ thể, làm giảm quá trình chuyển hóa của thuốc bởi các enzym. Liên kết giữa PEG với các dược chất phân tử nhỏ có thể là các liên kết hóa học bền vững và cũng có thể là các liên kết tạo dạng phức không bền. Do PEG hóa có thể bảo vệ dược chất tránh bị thủy phân bởi các enzyme và tăng thời gian bán thải, tăng độ tan tan trong nước nên được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới. Các ứng dụng chính như PEG hóa các dược chất có cấu trúc protein, peptid, oligonucleotide, các phân tử nhỏ, bề mặt các cấu trúc nano như liposome, phytosome

6. Dạng curcumin PEG hóa

Curcumin PEG hóa là kỹ thuật gắn các phân tử PEG vào curcumin để cải thiện sự ổn

định của curcumin trong cơ thể, tăng độ hòa tan, kéo dài thời gian tồn tại trong huyết tương và bảo vệ khỏi sự phân huỷ của các enzyme. Sơ đồ quá trình tổng hợp curcumin PEG hóa được mô tả trong hình 3.



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp curcumin PEG hóa.

Một số dạng curcumin PEG hóa đã được tổng hợp thành công

Để làm tăng sinh khả dụng của curcumin, một loạt các hợp chất curcumin – poly(ethylene glycol) đã được Li và cộng sự tổng hợp [13], trong đó curcumin liên kết cộng hoá trị với PEG. Tác giả đã tổng hợp được các dạng curcumin PEG hóa tan trong nước, sử dụng các liên kết thioester của curcumin, với các chuỗi PEG có khối lượng phân tử thấp. Các nhóm nghiên cứu khác nhau đã tổng hợp thành công và phát triển các phân tử curcumin PEG hóa khác dựa trên các phương pháp tổng hợp khác nhau. Các loại

curcumin PEG hóa đã tổng hợp được đến nay bao gồm curcumin PEG hóa dạng **I-a, I-b, I-c, I-d** (hình 4), **II-a, II-b** (hình 5), **III** (hình 6), **IV** (hình 7), **V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g** (hình 8, 9, 10, 11, 12), **VI-a, VI-b, VI-c** (hình 13).

Curcumin PEG hóa dạng I-a, I-b, I-c, I-d

Pandey và cộng sự (2011) đã tổng hợp thành công curcumin PEG hóa **I-a, I-b, I-c, I-d** (hình 4) và chứng minh nó có khả năng kích hoạt yếu tố nhân erythroid 2–related factor 2 (Nrf2) trong các tế bào biểu mô phế quản ở người (Beas2B-ARE). Nrf2 là một yếu tố phiên mã trung tâm điều khiển các hệ thống bảo vệ chống oxy hóa và hệ thống chống viêm của cơ thể [14]. Trong số các chất tổng hợp curcumin PEG hóa dạng I (a-d) độ tan trong nước và khả năng kích hoạt Nrf2 của hợp chất **I-a** là cao nhất [14]. So với curcumin tự do, **I-a** kích hoạt NQO1, HO1, và gen GLCM cao hơn tương ứng 3, 6 và 8 lần. Trong khi đó, **I-b** kích hoạt gen HO1 và GLCM cao hơn 3 lần và gen NQO1 cao hơn 1,5 lần so với curcumin tự do. Các chất **I-c, I-d** chỉ có khả năng kích hoạt Nrf2 tương đương hoặc cao hơn một chút so với curcumin tự do [18]. Sự khác biệt trong các đặc tính hóa lý của các chất tương tự có thể được giải thích bởi kích thước của các PEG khác nhau. Các chất **I-c, I-d** có kích thước của chuỗi PEG lớn hơn (1500, 2000 Da) nên hàm lượng curcumin trong phân tử nhỏ do đó tác dụng sinh học thấp. Các hợp chất **I-a** và **I-b** được cấu tạo từ PEG có trọng lượng phân tử trung bình tương ứng 600 và 1000 Da và do đó có hàm lượng curcumin cao hơn so với **I-c, I-d** [14].

Các tác dụng sinh học được tăng cường của curcumin PEG hóa dạng **I-a, I-b** có thể giải thích nhờ độ tan cao và cải thiện tính thấm quan màng tế bào, tăng thời gian tồn tại trong máu và như vậy làm tăng sinh khả dụng. Ngoài ra nhóm tác giả cũng lưu ý rằng nồng độ PEG trong phản ứng tổng hợp curcumin PEG hóa **I-a, I-b** cũng cần được kiểm soát nhằm đạt tỷ lệ curcumin/PEG tối ưu để có tác dụng dược lý cao nhất [14].

Curcumin PEG hóa dạng II-a, II-b

Hai curcumin PEG hóa **II-a, II-b (hình 5)** được Safavy và cộng sự tổng hợp vào năm 2007 bằng cách sử dụng PEG 3500 và 750 Da. và tạo liên kết qua nhóm chức ester và ether [15]. Cả hai phân tử thu được đều tan trong nước tốt hơn. Đặc biệt, qua nghiên cứu tác dụng sinh học thì **II-b** có tác dụng trên một số dòng tế bào ung thư người: tuyến tiền liệt (PC-3), kết tràng (LS-174T) và tuyến tụy (MIA PACA-2 & BxPC-3) [16]. Chất **II-a** chỉ có tác dụng chống lại các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3) và có giá trị IC_{50} thấp hơn 2,4 lần so với curcumin [15]. Nguyên nhân có thể do hợp chất **II-a** có phần PEG có kích thước phân tử lớn (3500 Da), nên tỷ lệ curcumin/PEG thấp [15]. Ngược lại **II-b** có giá trị IC_{50} thấp hơn 2,1; 1,6; 3,4 và 1,3 lần so với curcumin tương ứng đối với các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3), kết tràng (LS-174T), tuyến tụy (MIA PACA-2 và BxPC-3). Nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ curcumin/PEG và tốc độ giải phóng curcumin cũng được tiến hành. Hai dạng curcumin PEG hóa **II-a, II-b** được ủ trong dung dịch đệm phosphat (PBS, pH 7.4) ở 37°C và đo nồng độ bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao tại bước sóng 280 nm [16]. Kết quả cho thấy quá trình giải phóng curcumin có tốc độ khác nhau khi các phân tử curcumin PEG hóa có kích thước khác nhau. Ngoài ra, hai hợp chất **II-a** và **II-b** còn có thời gian bán thải tương ứng là 60 và 200 phút. Nguyên nhân hai hợp chất này có thời gian bán thải khác nhau là do khác biệt về kích thước PEG (3500 so với 750 Da.) và khác biệt trong liên kết nhóm chức (ester so với ether) hoặc cũng có thể do kết hợp của cả hai yếu tố. Tác dụng ưu việt của **II-a, II-b** so với curcumin tự do là nhờ khả năng hòa tan trong nước và khả năng xâm nhập vào tế bào tốt hơn [16]. Khi độ tan được cải thiện, thì nồng độ hợp chất tiếp xúc với tế bào cao hơn và thuận lợi hơn để thấm qua màng, làm tăng khả năng xâm nhập vào trong tế bào.

Curcumin PEG hóa dạng III

Curcumin PEG hóa dạng **III (hình 6)** đã được Li và cộng sự tổng hợp vào năm 2009,

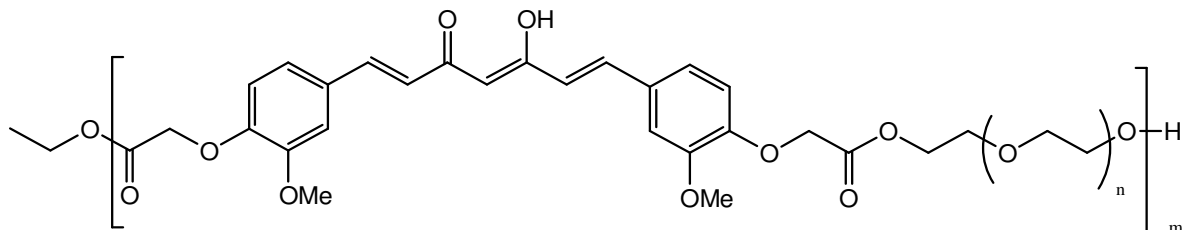
có khả năng ức chế mạnh quá trình tăng sinh của tế bào ung thư tuyến tụy bằng cách bất hoạt protein Jab1 (Jun activation domain binding protein 1) [13]. Jab 1 làm mất tính bền vững của protein khối u, điều hòa chu kỳ phát triển tế bào, là một đích phân tử tiềm năng mới trong điều trị ung thư [13]. Curcumin PEG hóa dạng **III** được tổng hợp bằng cách sử dụng dẫn chất diaxit của poly(ethylene glycol) (phân tử trọng lượng 35 KDa) và kết hợp với DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) để tạo thành hợp chất PEG – curcumin_{35 KD} [13]. Hợp chất PEG – curcumin_{35 KD} **III** được đánh giá trên dòng tế bào ung thư tuyến tụy cho thấy, tác dụng rõ rệt ở giai đoạn phân bào với sự hình thành của các tế bào đa nhân bất thường, dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào. Hợp chất **III** chủ yếu ức chế hoạt động của Jab1-kinase và làm mất sự bền vững của protein đích Jab1 [13]. Tác dụng ức chế tăng sinh tế bào của hợp chất **III** không thể hiện trong các tế bào đã bị bất hoạt gen Jab1, và phụ thuộc vào nồng độ. Với nồng độ nhỏ hơn 1 μ M hợp chất **III** không còn tác dụng và với nồng độ lớn hơn 5 μ M thì tác dụng mạnh [13]. Tác dụng ức chế tăng sinh tế bào của hợp chất **III** chỉ đạt được sau 24 giờ khi sử dụng. Đặc biệt, khi so sánh tác dụng ức chế tăng sinh tế bào của curcumin và hợp chất **III** cho thấy curcumin với nồng độ 20 μ M thì có tác dụng tương đương như hợp chất **III** ở nồng độ 5 μ M. Điều này cho thấy ưu điểm của hợp chất **III** so với curcumin tự do [13].

Curcumin PEG hóa dạng IV

Curcumin PEG hóa dạng **IV (hình 7)** được Tang và cộng sự tổng hợp vào năm 2010, có tác dụng như là một tiền thuốc, có khả năng chống ung thư và là có thể đóng vai trò như một phân tử vận chuyển thuốc [17]. Để tổng hợp curcumin PEG hóa dạng **IV**, axit mercaptopropionic được sử dụng là chất xúc tác, gắn vào PEG (350 Da) để tạo liên kết với curcumin. Axit mercaptopropionic được liên kết với β -thioester, tạo ra liên kết ổn định trong môi trường trung tính và giúp giải phóng hợp chất [17]. Curcumin PEG hóa dạng **IV** tương đối bền vững trong dung dịch đệm

phosphate tại pH 7.4 hoặc pH 5.0. Để đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh tế bào của curcumin PEG hóa dạng **IV**, ba gen (Cyclin D1, CDK4 và CDK6) đã được lựa chọn để nghiên cứu, vì là các gen liên quan trực tiếp đến chu kỳ tế

bào từ giai đoạn G1 đến pha S. Biểu hiện của ba gen này bị giảm đáng kể khi bị tác động của hợp chất **IV**. Với nồng độ 20 μ g/ml, hợp chất **IV** ức chế hoàn toàn biểu hiện của gen cyclin D1 và CDK4 [17].



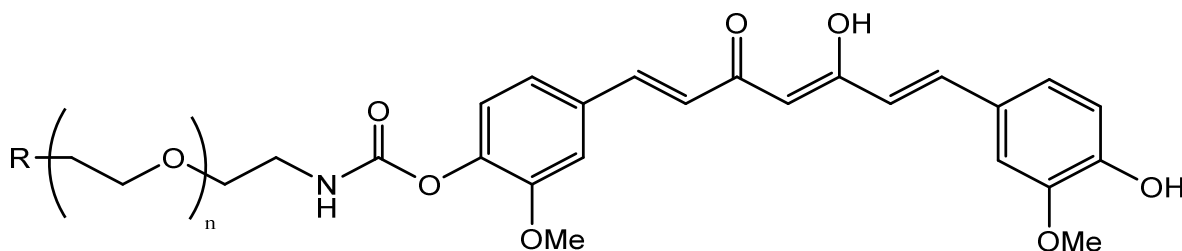
I-a: n = 13 (PEG 600), m = 8

I-b: n = 22 (PEG 1000), m = 5

I-c: n = 34 (PEG 1500), m = 4

I-d: n = 45 (PEG 2000), m = 3

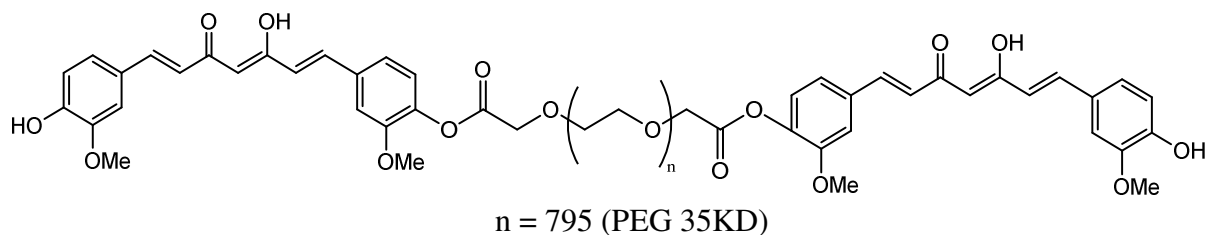
Hình 4. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng I-a, I-b, I-c, I-d.



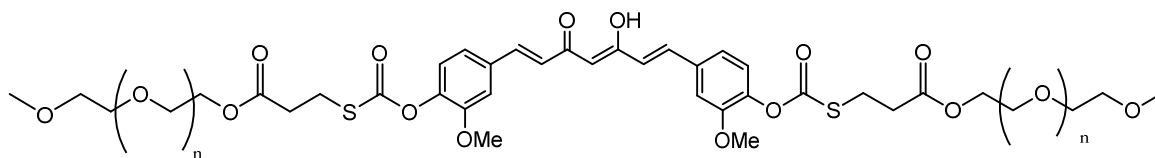
II-a: n = 79 (PEG 3500), R = COOCH₃

II-b: n = 17 (PEG 750), R = OCH₃

Hình 5. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng II-a, II-b.



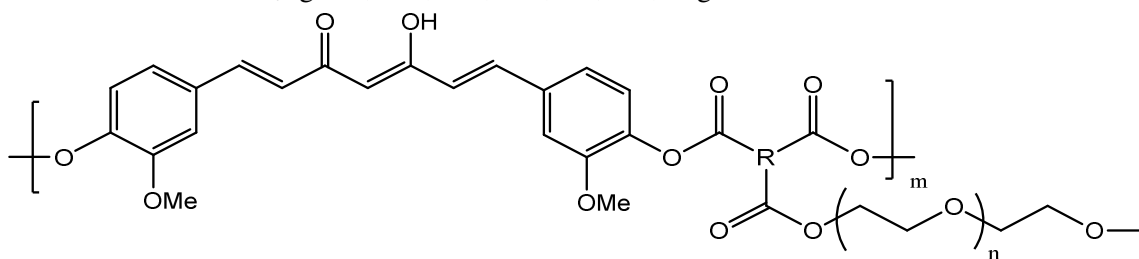
Hình 6. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng III.



n = 7 (PEG 350)

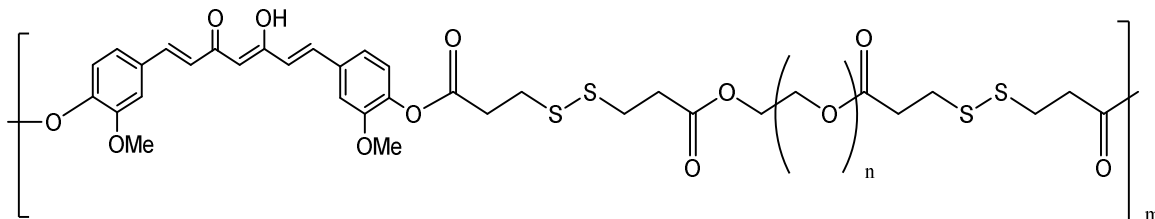
Hình 7. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng IV.

Curcumin PEG hóa dạng V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g

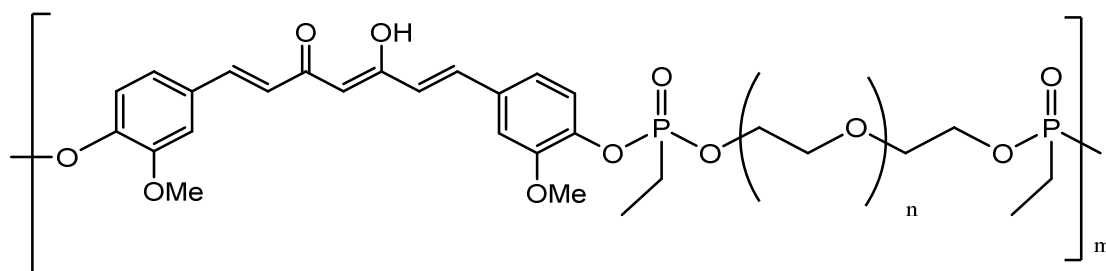


V-a: $n = 25$ (PEG 1150), $R = -\text{PhCOOH}$
 V-b: $n = 25$ (PEG 1150), $R = -\text{Cyclobutane-COOH}$
 V-c: $n = 25$ (PEG 1150), $R = -\text{Pentetic acid backbone}$

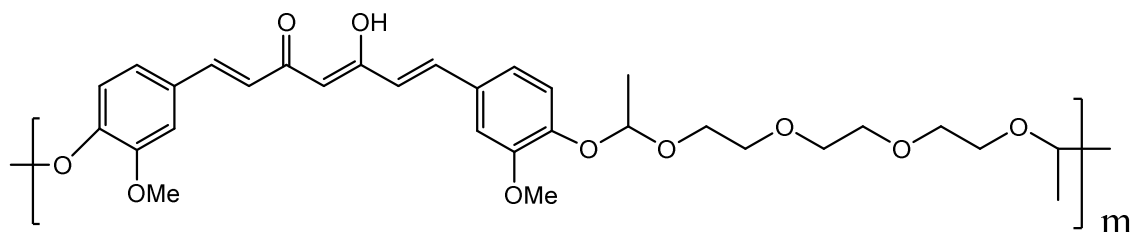
Hình 8. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng V-a, V-b, V-c.



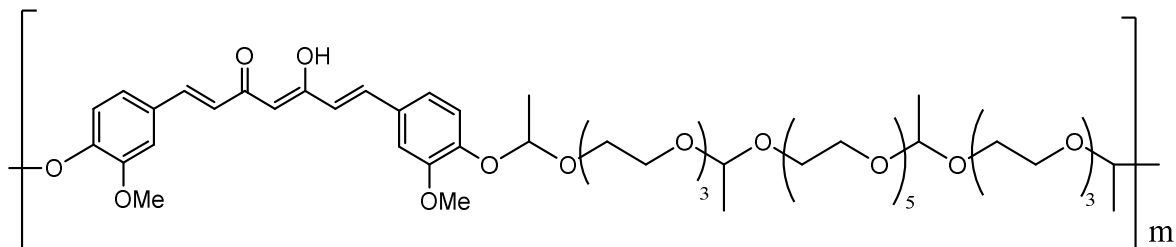
Hình 9. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng V-d: $n = 45$ (PEG 2000).



Hình 10. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng V-e: $n = 9$ (PEG 450).



Hình 11. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng V-f.

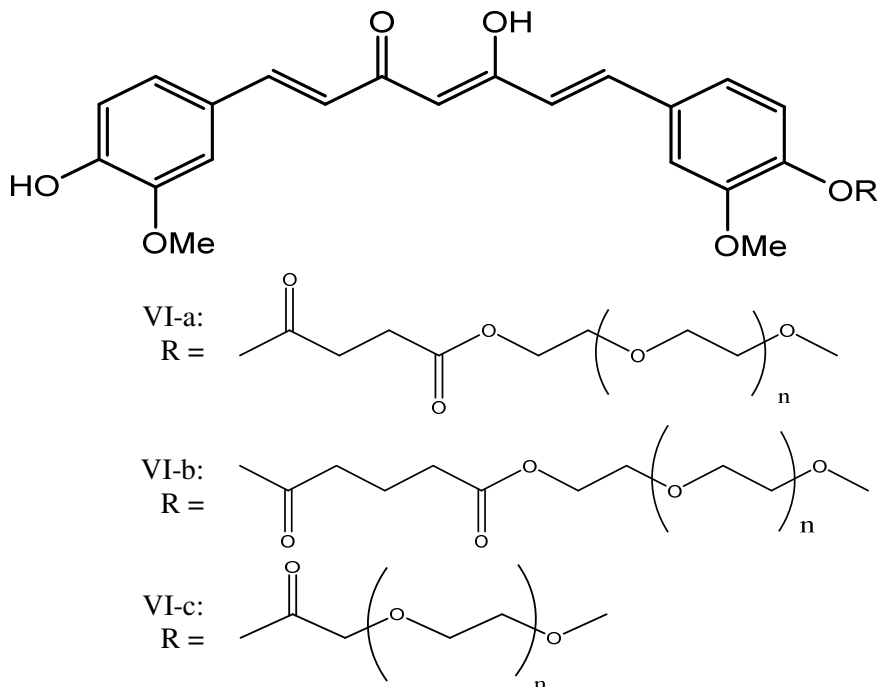


Hình 12. Cấu trúc phân tử của Curcumin PEG hóa dạng V-g.

Curcumin PEG hóa dạng **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g** (hình 8, 9, 10, 11, 12) được Tang và cộng sự tổng hợp năm 2010 [17]. Hợp chất **V-a**, **V-b**, **V-c** có một khung cấu trúc kỵ nước gồm curcumin và hai pyromellitic dianhydride (**V-a**), cyclobutan-1,2,3,4-tetra axit cacboxylic (**V-b**) hoặc diethylenetriamine pentaacetic dianhydride (**V-c**) và một phần ưa nước gồm PEG có trọng lượng phân tử 1100 Da [17]. Hợp chất **V-d** gồm curcumin, axit 3,3'-dithiodipropionic và PEG (trọng lượng 2000 Da). Polymer **V-d** tan trong nước nhưng không tạo thành các micel; hợp chất **V-e** tan một phần và hợp chất **V-f**

không tan trong nước [17]. Hợp chất **V-f** không tan trong nước vì trong cấu trúc có quá ít đơn vị PEG. Hợp chất **V-g** gồm PEG (trọng lượng phân tử 200 Da) và hai đơn vị triethylene glycol ether divinyl (150 Da), do đó **V-g** có khả năng tan trong nước. Trong số các hợp chất **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, chỉ **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d** và **V-g** được chứng minh có tác dụng ức chế tế bào ung thư buồng trứng (SKOV-3). **V-e**, **V-f** không được đánh giá do tan ít hoặc không trong nước. Hợp chất **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d** có tác dụng không khác biệt rõ rệt so với curcumin trong ức chế dòng tế bào ung thư buồng trứng [17].

Curcumin PEG hóa VI-a, VI-b, VI-c



Hình 13. Cấu trúc phân tử của các biến thể curcumin PEG hóa dạng VI-a, VI-b, VI-c.

Curcumin PEG hóa dạng **VI-a, VI-b, VI-c** (hình 13) được Wichitnithad và cộng sự tổng hợp năm 2011. **VI-a, VI-b, VI-c** là các hợp chất bền vững do tạo khoảng cách aliphatic khác nhau bằng acid succinic, acid glutaric, axit methylcarboxylic và PEG (trọng lượng phân tử 2000 Da) [18]. **VI-a, VI-b, VI-c** được đánh giá khả năng ức chế đối với các dòng tế bào ung thư người: Caco-2 (đại tràng), KB (khang miệng), MCF7 (vú) và NCI-H187 (phổi) và có giá trị IC_{50} trong phạm vi khoảng 1 - 6 μ M [18]. Các curcumin PEG hóa **VI-a** và **VI-b** có giá trị IC_{50} thấp hơn trên dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) so với curcumin tự do [18].

Tác dụng sinh học của curcumin PEG hóa

Như đã trình bày ở trên, curcumin PEG hóa có độ tan tốt hơn curcumin và có tác dụng ức chế hoàn toàn sự sinh trưởng của các tế bào ung thư tuyến tụy ở nồng độ khoảng 5 μ M, trong khi curcumin cần nồng độ 20 μ M mới có tác dụng tương đương [13]. Curcumin PEG hóa dạng **III** cũng có tác dụng hiệp đồng với gemitabine trong quá trình ức chế tăng sinh tế bào và kích hoạt quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của dòng tế bào PANC-1 và AsPC-1 [13]. Đặc biệt, curcumin PEG hóa có tác động mạnh, ức chế tăng sinh tế bào ung thư tuyến tụy, ngăn chặn giai đoạn phân bào và sự hình thành của các tế bào đa nhân bất thường. Kết quả thí nghiệm của Murphy và cộng sự đã chứng minh hiệu quả của curcumin PEG hóa dạng **V-a, V-b, V-c, V-d** và **V-g** ức chế sự phát triển khối u buồng trứng trên mô hình chuột thông qua ức chế giai đoạn phân bào [19, 20]. Tuy nhiên curcumin PEG hóa cũng có tác dụng phụ như ảnh hưởng đến chức năng sinh sản do có tính chất giống như estrogen và đối kháng androgen của curcumin. Thử nghiệm *in vivo* cho thấy curcumin PEG hóa có thể gây ra phì đại tử cung. Curcumin PEG hóa có khả năng điều chỉnh làm giảm 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (chuyển hoá androstenedione thành testosterone), 5 α -reductase (chuyển hoá testosterone thành dihydrotestosterone) và thụ thể androgen trong các cơ quan sinh dục và tuyến sinh dục

phụ nam. Cơ chế điều chỉnh chức năng các tuyến sinh dục của curcumin PEG hóa là thông qua cơ chế điều hoà âm tính ngược (negative feedback) trực dưới đồi – tuyến yên [17-19; 21].

7. Kết luận

Curcumin, một hợp chất tự nhiên, có tiềm năng ứng dụng phát triển thuốc và thực phẩm chức năng dùng hỗ trợ điều trị và phòng ngừa nhiều bệnh, tác động tới nhiều quá trình sinh hoá quan trọng trong tế bào và có phổ tác dụng sinh học rộng. Tuy nhiên, hạn chế của curcumin là sinh khả dụng thấp, chuyển hóa và thải trừ nhanh. Việc sử dụng kỹ thuật PEG hóa, tạo ra dẫn chất mới, curcumin PEG hóa, là một trong những phương pháp có nhiều ưu điểm để cải thiện khả năng hoà tan, sinh khả dụng, bảo vệ tránh bị chuyển hoá ở đường ruột và gan, tăng cường nồng độ tại các đích tác dụng (đặc biệt trên tế bào ung thư). Việc nghiên cứu tổng hợp curcumin PEG hóa và các đặc tính dược học của chúng hứa hẹn phát triển thành công các chế phẩm có giá trị cao từ curcumin.

Tài liệu tham khảo

- [1] Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current science* 87(1) (2004) 44.
- [2] Li W, Zhan P, De Clercq E, Lou H, Liu X. Current drug research on PEGylation with small molecular agents. *Progress in Polymer Science* 38(3) (2013) 421.
- [3] Jantararat C. Bioavailability enhancement techniques of herbal medicine: A case example of curcumin. *International J Pharmacy and Pharmaceutical Sci* 5((2013) 493.
- [4] Suzuki M, Nakamura T, Iyoki S, Fujiwara A, Watanabe Y, Mohri K, *et al.* Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to their anti-oxidative activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 28(8) (2005) 1438.

- [5] Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, *et al.* Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemical pharmacology* 76(11) (2008) 1590.
- [6] Singh S, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 6(3) (2006) 259.
- [7] Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division* 3(1) (2008) 14.
- [8] Moorthi C, Krishnan K, Manavalan R, Kathiresan K. Preparation and characterization of curcumin-piperine dual drug loaded nanoparticles. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 2(11) (2012) 841.
- [9] Pandey MK, Kumar S, Thimmulappa RK, Parmar VS, Biswal S, Watterson AC. Design, synthesis and evaluation of novel PEGylated curcumin analogs as potent Nrf2 activators in human bronchial epithelial cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 43(1) (2011) 16.
- [10] Beevers CS, Chen L, Liu L, Luo Y, Webster NJ, Huang S. Curcumin disrupts the Mammalian target of rapamycin-raptor complex. *Cancer research* 69(3) (2009) 1000.
- [11] Pasut G, Sergi M, Veronese FM. Anti-cancer PEG-enzymes: 30 years old, but still a current approach. *Advanced drug delivery reviews* 60(1) (2008) 69.
- [12] Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC, van Es T, Davis FF. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *Journal of Biological Chemistry* 252(11) (1977) 3582.
- [13] Li J, Wang Y, Yang C, Wang P, Oelschlager DK, Zheng Y, *et al.* Polyethylene glycosylated curcumin conjugate inhibits pancreatic cancer cell growth through inactivation of Jab1. *Molecular pharmacology* 76(1) (2009) 81.
- [14] Pandey MK, Yang K, Pei C, Sharma PK, Viola J, Stromberg R, *et al.* Design and biocatalytic synthesis of Pluronic-based nanomicellar self-assembly systems for drug encapsulation applications. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 47(8) (2010) 788.
- [15] Baker DP, Lin EY, Lin K, Pellegrini M, Petter RC, Chen LL, *et al.* N-Terminally PEGylated Human Interferon- β -1a with Improved Pharmacokinetic Properties and in Vivo Efficacy in a Melanoma Angiogenesis Model. *Bioconjugate chemistry* 17(1) (2006) 179.
- [16] Safavy A, Raisch KP, Mantena S, Sanford LL, Sham SW, Krishna NR, *et al.* Design and Development of Water-Soluble Curcumin Conjugates as Potential Anticancer Agents. *Journal of medicinal chemistry* 50(24) (2007) 6284.
- [17] Tang H, Murphy CJ, Zhang B, Shen Y, Sui M, Van Kirk EA, *et al.* Amphiphilic curcumin conjugate-forming nanoparticles as anticancer prodrug and drug carriers: in vitro and in vivo effects. *Nanomedicine* 5(6) (2010) 855.
- [18] Murphy CJ, Tang H, Van Kirk EA, Shen Y, Murdoch WJ. Reproductive effects of a pegylated curcumin. *Reproductive Toxicology* 34(1) (2012) 120.
- [19] Agarwal R, Kaye SB. Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* 3(7) (2003) 502.
- [20] Maher D, Yallapu MM, Sundram V, Bell MC, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin induces chemo/radio-sensitization in ovarian cancer cells and curcumin nanoparticles inhibit ovarian cancer cell growth. *Cancer Research* 70(8 Supplement) (2010) 5381.
- [21] Wichitmithad W, Nimmannit U, Callery PS, Rojsitthisak P. Effects of different carboxylic ester spacers on chemical stability, release characteristics, and anticancer activity of mono - PEGylated curcumin conjugates. *Journal of pharmaceutical sciences* 100(12) (2011) 5206.

PEGylation of Curcumin and Prospect of Application

Bui Thanh Tung¹, Phan Ke Son¹, Pham Thi Minh Hue², Nguyen Thanh Hai¹

¹VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy St., Cau Giay Dist., Hanoi, Vietnam

²Hanoi University of Pharmacy, 15 Le Thanh Tong St., Hoan Kiem Dist., Hanoi, Vietnam

Abstract: Curcumin is an excellent molecule amongst many natural compounds in treatment and prevention of various ailments and diseases. However, curcumin exhibits a very low degree of bioavailability. Hence it has not been so far widely used in clinical treatment. There are numerous preparation techniques reported to enhance curcumin bioavailability including its solubility, stability and permeability. One of the most promising techniques is PEGylation. This technology was novelly found to be efficient drug delivery system which increases the bioavailability of many herbal extracts. This review presents some PEGylated-curcumin forms which have been formulized sucessfully to improve curcumin bioavailability and biological activity as compared to the free (control) form. PEGylated-curcumin exerted higher permeability and longer half-life. Thus, the PEGylated-curcumin is probably superior to the curcumin free forms in terms of cell internalization, cytotoxicity, tumor targeting and antitumor efficacy either *in vitro* or *in vivo*.

Keywords: PEGlation, curcumin, bioavailability.