

STUDY ON ENCAPSULATION OF MICRO CURCUMIN USING IONOTROPIC GELATION METHOD

Nguyen Duc Hung*, Nguyen Thi Thu Nga

TNU - University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 05/10/2021 Revised: 25/10/2021 Published: 26/10/2021	Curcumin is a natural substance having potential health benefits including antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, antitumor... However, due to its low water solubility, curcumin possesses a low bioavailability, low solubility, high decomposition rate and poor absorption. In order to overcome limitations and improve the efficacy of curcumin, the ionotropic gelation method was used in this study by complexing pectin, surfactant and divalent cation Ca^{2+} resulting in micro curcumin beads. The encapsulation efficiency, encapsulation yield, morphology and size were changed due to the quantity of Solutol® HS 15 used in the production process. Adding Solutol® HS 15 25% (w/v) during the manufacturing process was maintained the antioxidant activity of curcumin comparing to curcumin powder. As the result, the formulation of the micro curcumin bead was optimizer and chosen.
KEYWORDS	
Curcumin Micro Pectin Surfactant Encapsulation	

NGHIÊN CỨU TẠO NANG MICRO CURCUMIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẠO GEL ION

Nguyễn Đức Hùng*, Nguyễn Thị Thu Nga

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 05/10/2021 Ngày hoàn thiện: 25/10/2021 Ngày đăng: 26/10/2021	Curcumin có nhiều hoạt tính sinh học mạnh như kháng oxy hóa, kháng khuẩn, kháng viêm, kháng khối u... Tuy nhiên, sinh khả dụng và độ hòa tan của curcumin thấp, tốc độ giải phóng nhanh, hấp thu kém do đặc tính ít tan trong nước. Để khắc phục các hạn chế của curcumin, phương pháp tạo gel ion đã được sử dụng trong nghiên cứu này, với sự kết hợp đồng thời của pectin, chất hoạt động bề mặt Solutol® HS 15 và ion canxi hóa trị 2, nhằm tạo ra viên nang curcumin có kích thước micro. Kết quả cho thấy, hiệu suất bào chế, hình thái và kích thước của nang micro curcumin bị thay đổi khi thay đổi lượng Solutol® HS 15. Hoạt tính kháng oxy hóa của nang micro curcumin có bổ sung Solutol® HS 15 với nồng độ từ 25% (w/v) thay đổi không đáng kể so với bột curcumin nguyên liệu. Từ đó, công thức thích hợp để bào chế nang micro curcumin đã được tối ưu và lựa chọn.
TỪ KHÓA	
Curcumin Micro Pectin Chất hoạt động bề mặt Nang hóa	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5115>

* Corresponding author. Email: hungnd@tnue.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Curcumin có các hoạt tính sinh học mạnh như kháng viêm, kháng khối u, kháng oxy hóa và kháng khuẩn [1], [2]. Trong môi trường acid và trung tính ($\text{pH} = 3 - 7$), curcumin tồn tại ở dạng keto và hoạt động như một chất nhường proton, do đó, có chức năng quan trọng đối với hoạt tính kháng oxy hóa [3]. Curcumin đồng thời thể hiện hoạt tính kháng viêm mạnh bằng cách ức chế đáng kể việc tạo ra các gốc tự do như H_2O_2 và anion superoxit [4]. Tuy nhiên, curcumin mang những đặc điểm dược động học kém như ít tan trong nước, tốc độ phân hủy cao, quá trình thải loại khỏi cơ thể nhanh nên sinh khả dụng của curcumin tương đối kém [5]. Để vượt qua những hạn chế này, một hướng tiếp cận đáng chú ý là kết hợp curcumin vào các hệ mang thuốc là hạt polymer có kích thước micro [6].

Pectin là một chất xơ tự nhiên, có mặt ở nhiều loài thực vật. Do mang đặc tính không gây độc nên pectin được sử dụng rộng rãi làm hệ mang thuốc. Đặc biệt, sự kết hợp giữa pectin methoxyl hóa thấp (độ ester hóa $\text{DE} < 50\%$) và cation hóa trị 2 (ion canxi) làm giảm độ hòa tan và tạo ra các liên kết không hóa trị (non-covalent interaction) của các chuỗi cacbohydrat, dẫn tới hình thành phức hợp pectinat canxi [7], [8]. Đây chính là nguyên lý của phương pháp tạo gel ion, nhằm mục đích tăng cường sinh khả dụng và kiểm soát quá trình giải phóng các chất có hoạt tính sinh học [9]. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là tạo được nang micro curcumin bằng phương pháp tạo gel ion, kết hợp sử dụng pectin và chất hoạt động bề mặt, nhằm mục đích tăng cường độ hòa tan và sinh khả dụng của curcumin, đánh giá được hiệu suất của quá trình điều chế và hoạt tính kháng oxy hóa của nang micro curcumin so với bột curcumin nguyên liệu.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, thiết bị

Nguyên liệu: Curcumin, low methoxyl amidated pectin (LMAP) ($\text{DA} = 20\text{-}24\%$, $\text{DE} = 20\text{-}28\%$, $\text{pKa} = 3,5$), Solutol® HS 15, CaCl_2 , dung dịch đệm phosphat (PBS $\text{pH} 7,4$), 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), nước khử ion ($\text{pH} = 6,8$).

Thiết bị: Cân điện tử, máy khuấy từ gia nhiệt, thiết bị đo độ pH, quang phổ kế, bể sóng siêu âm, bơm nhu động. Phân tích hình ảnh bằng kính hiển vi điện tử quét, được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Công nghệ dược phẩm/Dược Sinh học, Trường Đại học Y - Dược Bourgogne Franche-Comté, Pháp.

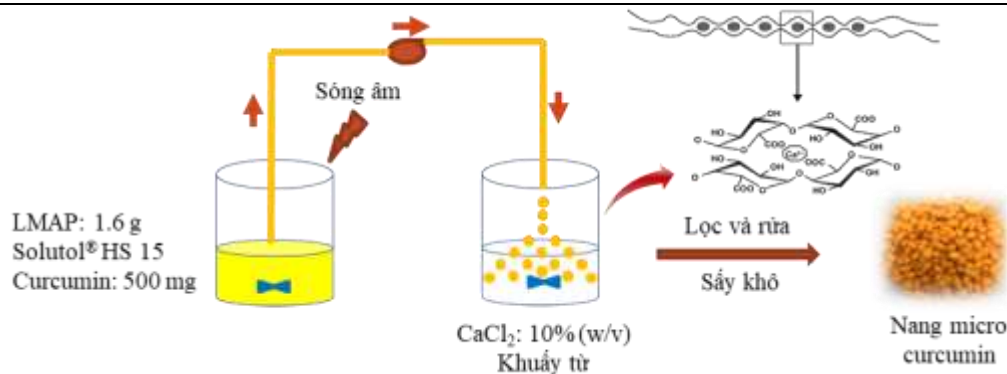
2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Quy trình bào chế nang micro curcumin

Nang micro curcumin được bào chế bằng phương pháp nang hóa theo phương pháp của Srimornsak và Nunthanid (1998) (Hình 1) [10], tiến hành theo các bước sau: Cân 1,6 g LMAP cho vào 20 ml nước khử ion và khuấy mạnh ở 700 rpm bằng máy khuấy từ trong 2h ở nhiệt độ phòng cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Cân và hòa tan Solutol® HS 15 trong 20 ml nước khử ion để thu được dung dịch Solutol® HS 15 hàm lượng thay đổi (Bảng 1). Sau đó, 500 mg curcumin được thêm vào cốc thủy tinh chứa dung dịch Solutol® HS 15 và khuấy nhẹ ở 200 rpm bằng máy khuấy từ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi thu được dung dịch đồng nhất, hỗn dịch được chuyển sang cốc thủy tinh chứa hỗn hợp LMAP và khuấy nhẹ ở 200 rpm trong 15 phút và được trộn bằng sóng âm ở tần số 37 Hz trong 5 phút. Hỗn hợp sau đó được chuyển qua cốc thủy tinh chứa 200 ml dung dịch CaCl_2 (10% w/v) bằng ống silicon có đường kính 1,5 mm, sử dụng bơm nhu động với tốc độ 8 rpm, kết hợp khuấy nhẹ ở 200 rpm bằng máy khuấy từ cho tới khi hỗn hợp được chuyển sang hoàn toàn. Nang micro curcumin sau khi thu được sẽ tiếp tục được thêm 5 phút, sau đó được lọc và rửa sạch 2 lần bằng nước khử ion (200 ml/lần) để loại bỏ ion Ca^{2+} bám trên bề mặt nang. Nang micro được sấy khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 37°C trong 48h.

Bảng 1. Thành phần các nang micro curcumin

Thành phần	S0	S3	S5	S10	S15
Curcumin	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
LMAP	1,6 g	1,6 g	1,6 g	1,6 g	1,6 g
Solutol® HS 15	–	3 g (7,5% w/v)	5 g (12,5% w/v)	10 g (25% w/v)	15 g (37,5% w/v)
Nước khử ion	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml
CaCl ₂	400 ml	400 ml	400 ml	400 ml	400 ml

**Hình 1. Sơ đồ bào chế nang micro curcumin mô tả theo Sriamornsak và Nunthanid (1998) [10]**

2.2.2. Các phương pháp đánh giá nang micro curcumin

i) Đánh giá hiệu suất quy trình bào chế nang micro curcumin

100 mg nang micro curcumin khô cho vào 200 ml dung dịch giải ly (PBS 7,4 có bổ sung 5 g/l Solutol® HS 15), khuấy mạnh ở 500 rpm bằng máy khuấy từ trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng và khuấy bằng sóng âm 3 lần ở tần số 37 Hz (10 phút/lần). Sau 48 giờ, lấy 5 ml dung dịch, thêm 2 mL dung dịch Solutol® HS 15 5 g/l. Tiếp tục lấy 1 ml hỗn dịch chuyển sang bình định mức 20 ml và thêm dung dịch giải ly đến vạch định mức 20 ml. Hỗn dịch được pha loãng ở mức độ thích hợp và nồng độ curcumin được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 426 nm. Nồng độ curcumin được tính toán bằng phương trình đường chuẩn và trên cơ sở đó tính được tổng khối lượng curcumin được nang hóa (M_{en}).

+ Phương trình đường chuẩn của curcumin trong dung dịch Solutol® HS 15 5 g/l:

$$y = 0,1248x - 0,0356 \quad (R^2 = 0,9936) \quad (1)$$

Trong đó, y là độ hấp thụ quang đo ở bước sóng 426 nm, x là nồng độ curcumin (mg/l).

+ Hiệu suất bào chế nang micro curcumin được tính toán theo công thức (2):

$$EE = \frac{M_{en}}{M_o} \times 100 \quad (2)$$

Trong đó: EE là hiệu suất quy trình bào chế nang micro curcumin (%), M_{en} là tổng khối lượng curcumin được nang hóa (mg), M_o là khối lượng curcumin ban đầu (mg).

+ Hiệu suất đóng gói nang micro curcumin được tính toán theo công thức (3):

$$EY = \frac{M_{en}}{M_{db}} \times 100 \quad (3)$$

Trong đó: EY là hiệu suất đóng gói nang micro curcumin (%), M_{en} là tổng khối lượng curcumin được nang hóa (mg), M_{db} là khối lượng nang micro curcumin đã được sấy khô (mg).

+ Lượng curcumin không được nang hóa trong quá trình bào chế được tính toán theo công thức (4):

$$CL = \frac{M_1 + M_2 + M_3}{M_o} \times 100 \quad (4)$$

Trong đó: CL là lượng curcumin không được nang hóa trong quá trình bào chế (%), M_1 là lượng curcumin trong dung dịch $CaCl_2$ (mg), M_2 là lượng curcumin bị rửa trôi trong quá trình rửa nang micro curcumin lần thứ nhất (mg), M_3 là lượng curcumin bị rửa trôi trong quá trình rửa nang micro curcumin lần thứ hai (mg).

ii) Đánh giá hình thái của nang micro curcumin bằng kính hiển vi điện tử quét: Mẫu thử được phân tán trên một khung cacbon, sau đó được phủ bởi một lớp vàng mỏng (kích thước từ 100-150 Å) và đặt vào buồng soi mẫu của thiết bị. Sử dụng kính hiển vi điện tử SEM Quanta 250 FEI với điện áp gia tốc $U = 5$ kV.

iii) Đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của nang micro curcumin bằng phương pháp DPPH: Khả năng kháng oxy hóa của nang micro curcumin được thực hiện theo miêu tả của Brand-Williams và cộng sự (1995) [11], bằng cách so sánh hoạt tính kháng oxy hóa của curcumin trước và sau khi nang hóa bằng phương pháp DPPH.

Đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của bột curcumin nguyên liệu bằng phương pháp DPPH: Pha 100 ml dung dịch DPPH bằng cách hòa tan hoàn toàn 6,78 mg bột DPPH trong 100 ml ethanol 96%. Tiếp theo, pha 100 ml dung dịch curcumin bằng cách hòa tan hoàn toàn 36,8 mg curcumin trong 100 ml ethanol 96%. Dung dịch curcumin sau đó được pha loãng theo các nồng độ khác nhau bằng ethanol (Bảng 2). Lấy 5 ml dung dịch curcumin sau khi được pha loãng qua một ống nghiệm, sau đó bổ sung 5 mL dung dịch DPPH. Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 515 nm tại các thời điểm khác nhau trong 2h. Mẫu trắng được sử dụng là ethanol 96% và mẫu đối chứng là dung dịch DPPH.

Bảng 2. Dung dịch curcumin với các nồng độ khác nhau trước khi bổ sung DPPH

Nồng độ dung dịch curcumin ban đầu (M)	Nồng độ dung dịch curcumin ban đầu (mg/l)	Nồng độ dung dịch curcumin sau khi pha loãng (M)	Nồng độ dung dịch curcumin sau khi pha loãng (mg/l)
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$1,00 \cdot 10^{-5}$	3,68
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$1,25 \cdot 10^{-5}$	4,60
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$1,50 \cdot 10^{-5}$	5,52
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$1,75 \cdot 10^{-5}$	6,44
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$2,00 \cdot 10^{-5}$	7,36
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$2,50 \cdot 10^{-5}$	9,20
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$3,00 \cdot 10^{-5}$	11,04
$1 \cdot 10^{-3}$	368,38	$3,50 \cdot 10^{-5}$	12,88

Đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của nang micro curcumin bằng phương pháp DPPH: Cân 100 mg nang micro curcumin khô cho vào 200 ml dung dịch giải ly (PBS 7,4 có bổ sung 5 g/l Solutol® HS 15), khuấy mạnh ở 500 rpm trong 48 giờ và được siêu âm 3 lần ở tần số 37 Hz (10 phút/lần). Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 515 nm. Nồng độ curcumin được giải ly trước khi bổ sung dung dịch DPPH được tính toán bằng phương trình đường chuẩn (1). Kết quả thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Nồng độ curcumin được giải ly trước khi bổ sung dung dịch DPPH

Nang micro curcumin	Nồng độ curcumin được giải ly (mg/l)
S0	$48,7 \pm 0,9$
S3	$40,4 \pm 1,0$
S5	$35,1 \pm 0,5$
S10	$26,5 \pm 0,4$
S15	$20,4 \pm 0,6$

Sau khi hòa tan sau 48 giờ, lấy 1 ml phần dịch giải ly pha loãng với 4 ml ethanol 96%, sau đó bổ sung 5 ml dung dịch DPPH. Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 515 nm tại các thời điểm khác nhau trong 2 giờ. Mẫu trắng được sử dụng là 1 ml dung dịch giải ly (PBS 7,4 có bổ sung 5

g/l Solutol® HS 15) pha loãng với 9 ml ethanol 96%. Mẫu đối chứng là 1 ml dung dịch giải ly pha loãng với 4 ml ethanol 96% và bổ sung 5 ml dung dịch DPPH.

Hoạt tính kháng oxy hóa của curcumin sau khi nang hóa được tính toán theo công thức (5):

$$PI = \frac{A_{co} - A_{at}}{A_{co}} \times 100 \quad (5)$$

Trong đó: *PI* là phần trăm ức chế DPPH (%), *A_{co}* là độ hấp thụ quang của mẫu đối chứng, *A_{at}* là độ hấp thụ quang của mẫu có chứa curcumin [12].

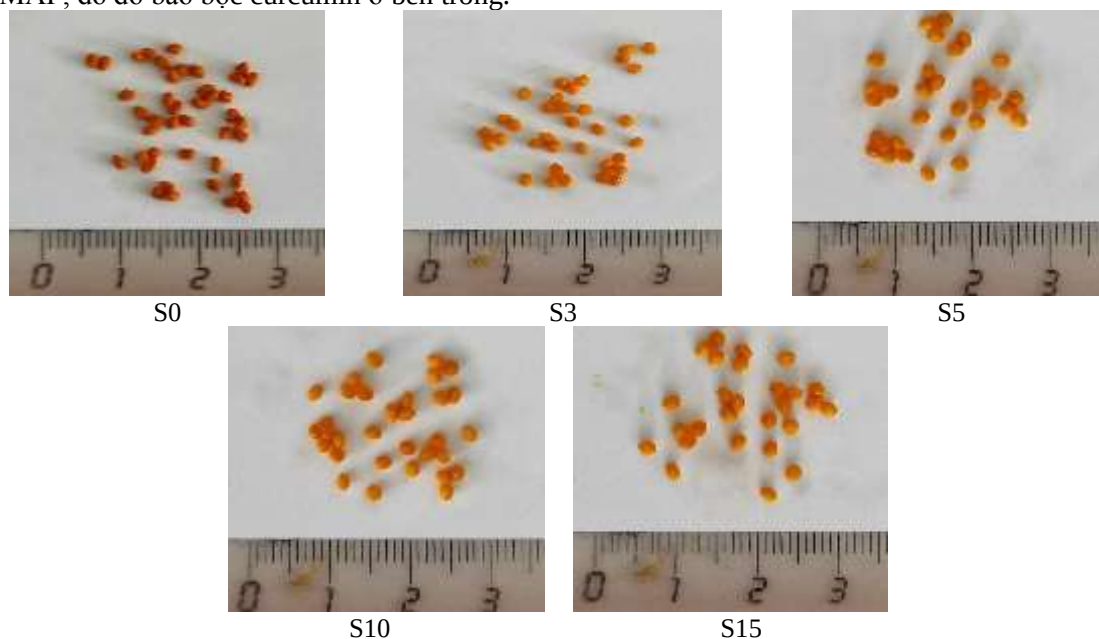
2.3. Xử lý số liệu

Các thí nghiệm trong nghiên cứu được tiến hành lặp lại 3 lần. Các số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Tổng hợp nang micro curcumin

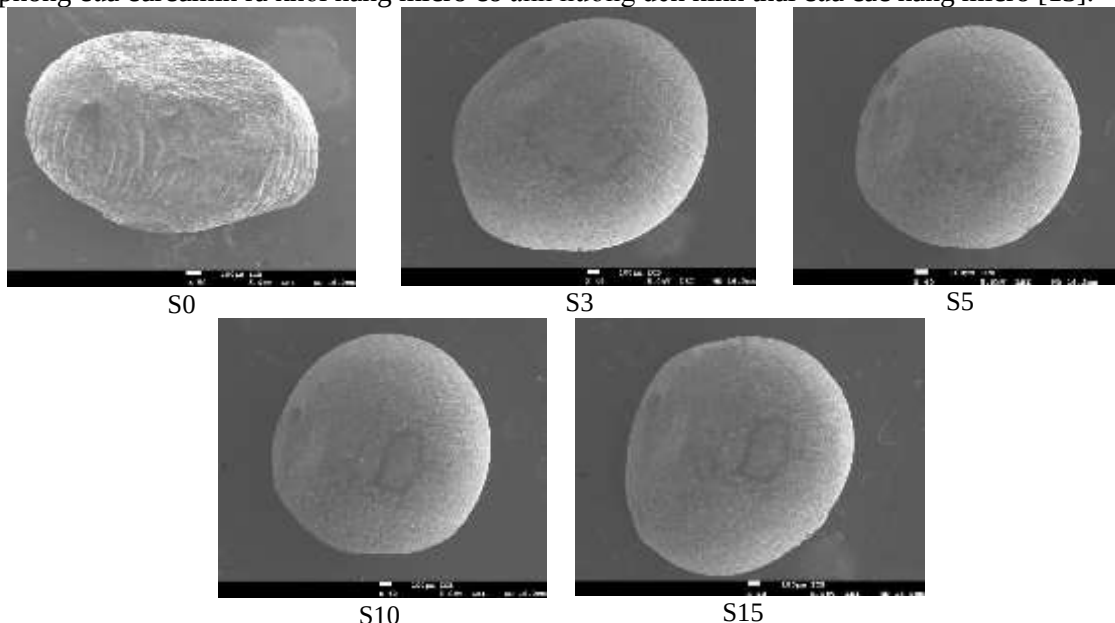
Các nang micro curcumin được bào chế bằng cách chuyển hỗn dịch gồm curcumin, LMAP, Solutol® HS 15 sang dung dịch CaCl₂, dẫn tới sự hình thành các liên kết chéo polysaccharide giữa các ion mang điện tích dương Ca²⁺ và nhóm chức mang điện tích âm COO⁻ của các phân tử LMAP, do đó bao bọc curcumin ở bên trong.



Hình 2. Các nang micro curcumin sau khi sấy khô

Kết quả ở Hình 2 cho thấy có sự khác nhau về màu sắc giữa các nang micro curcumin. Cụ thể, nang S0 có màu cam đậm, trong khi các nang S3, S5, S10 và S15 có màu cam nhạt. Quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét, nang S0 có cấu trúc hình bầu dục, bề ngoài thô ráp, sần sùi, do curcumin chưa được hòa tan hết và bám trên bề mặt (Hình 3). Nang S3 và S5 có hình bầu dục, bề ngoài còn sần sùi, kích thước nang to và chưa đồng nhất. Nang S10 có hình tròn, bề ngoài trơn mịn, kích thước nang đồng nhất. Nang S15 có bề ngoài nhăn nheo, hình thái không đồng nhất, kích thước nang to hơn so với nang S10. Kết quả này có thể giải thích do trong quá trình sấy khô, các nang S10 giữ được nhiều nước nên độ trương nở cao, tạo sức căng bề mặt tốt, do đó bề ngoài nang trơn mịn. Ở nang S15, do bổ sung Solutol® HS 15 có nồng độ cao nên kích thước hạt to hơn, tuy nhiên bề mặt ngoài nhăn nheo do các mạng liên kết được hình thành có độ dày cao, dẫn tới độ trương nở thấp. Ở các nang S0, S3, S5, do lượng Solutol® HS 15 không được sử dụng (đối

với nang S0) hoặc được sử dụng với nồng độ quá thấp (đối với nang S3, S5) dẫn tới sức căng bề mặt giảm, phần lớn nước đã bay hơi trong quá trình sấy khô, dẫn tới độ trương nở thấp. Wang và cộng sự (2019) cũng nhận định rằng, sự di chuyển của nước vào bên trong nang micro và sự giải phóng của curcumin ra khỏi nang micro có ảnh hưởng đến hình thái của các nang micro [13].



Hình 3. Hình ảnh quét bằng kính hiển vi điện tử của các nang micro curcumin được bào chế

Hiệu suất bào chế, hiệu suất đóng gói và lượng curcumin không được nang hóa của các nang micro curcumin được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Hiệu suất bào chế nang micro curcumin

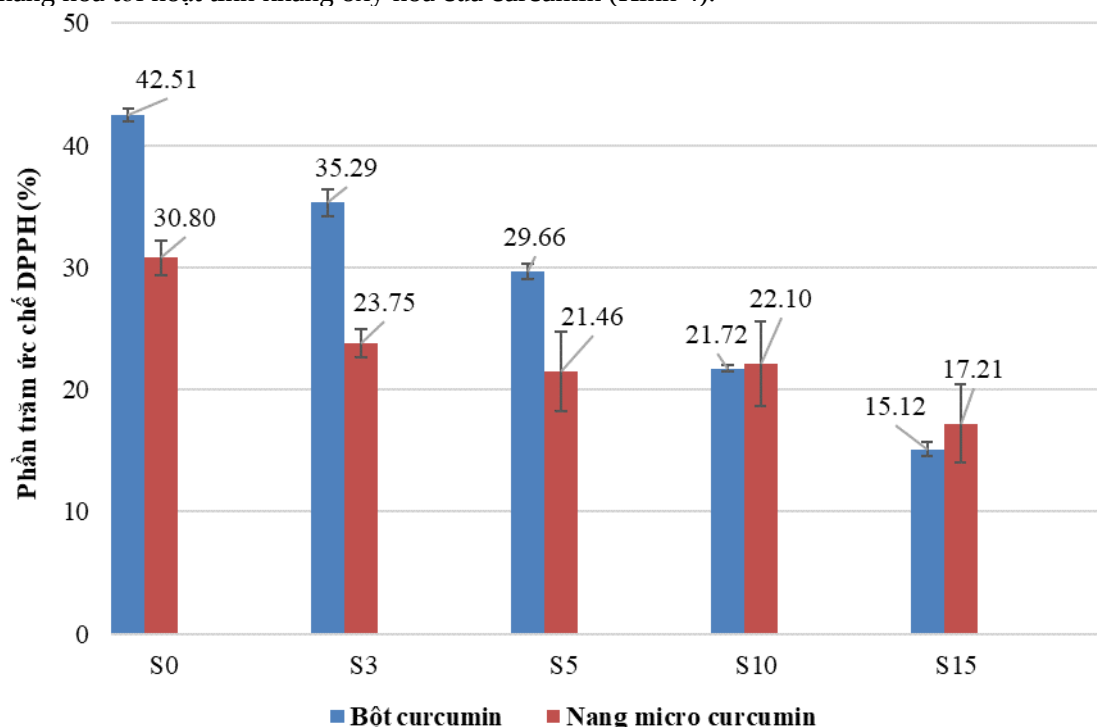
Mẫu	EE (%)	EY (%)	CL (%)
S0	91,47 ± 1,91	16,73 ± 0,35	0,04 ± 0,01
S3	78,18 ± 3,81	6,53 ± 0,32	0,09 ± 0,03
S5	76,90 ± 1,81	6,25 ± 0,15	0,13 ± 0,04
S10	73,93 ± 2,29	5,64 ± 0,17	13,22 ± 0,77
S15	57,84 ± 1,40	4,16 ± 0,10	15,70 ± 2,10

Kết quả cho thấy có sự khác biệt về hiệu suất bào chế, hiệu suất đóng gói và lượng curcumin không được nang hóa giữa các nang micro curcumin. Nang S0 có hiệu suất bào chế cao nhất do không bổ sung Solutol® HS 15 trong quá trình bào chế, dẫn tới curcumin ít bị phân tán ra khỏi bao nang pectin trong dung dịch CaCl_2 . Kết quả này trái ngược với các nang còn lại khi bổ sung Solutol® HS 15 trong quá trình bào chế. Dữ liệu trong Bảng 2 cho thấy, lượng Solutol® HS 15 trong phức hợp tăng lên thì hiệu suất bào chế giảm xuống, nhiều nhất ở nang S15 khi bổ sung 15 g Solutol® HS 15 (37,5% (w/v)). Điều này có thể giải thích do curcumin hòa tan mạnh trong dung dịch Solutol® HS 15, nên khi tăng lượng Solutol® HS 15 trong quá trình bào chế, sự phân tán của curcumin ra khỏi bao nang pectin trong dung dịch CaCl_2 cũng sẽ tăng lên và lượng curcumin được nang micro hóa sẽ giảm xuống. Ngược lại, với lượng Solutol® HS 15 thấp, curcumin ít bị phân tán ra khỏi bao nang pectin, do đó hiệu suất bào chế cao. Kết quả này đồng nhất với nhận định của Seo và cộng sự về khả năng hòa tan của Solutol® HS 15 trong quá trình bào chế curcumin bằng phương pháp phân tán rắn [14]. Tác giả nhận định rằng, Solutol® HS 15 có hiệu quả trong việc tăng cường khả năng hòa tan của curcumin, tuy nhiên cũng làm giảm hiệu suất bào chế.

Qua kết quả thu được, nghiên cứu lựa chọn bổ sung Solutol® HS 15 với nồng độ 25% (w/v) trong quá trình bào chế nang micro curcumin cho hiệu quả tối ưu và được sử dụng trong các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Đánh giá hoạt tính oxy hóa của nang micro curcumin

DPPH là hợp chất hóa học được sử dụng rộng rãi trong đánh giá hiệu quả khử các gốc tự do của các hợp chất kháng oxy hóa. Phương pháp này xác định hoạt tính của các chất kháng oxy bằng phản ứng với DPPH gốc bền. Quá trình chuyển màu của DPPH từ đỏ tía sang vàng khi electron tự do của gốc DPPH bắt cặp với một electron từ chất chống oxy hóa và một nguyên tử hydro để tạo thành DPPH-H khử. Trong nghiên cứu này, hoạt tính kháng oxy hóa được đánh giá trên bột curcumin nguyên liệu và các nang micro curcumin, nhằm đánh giá hiệu quả của quá trình nang hóa tới hoạt tính kháng oxy hóa của curcumin (Hình 4).



Hình 4. Hoạt tính kháng oxy hóa của bột curcumin và nang micro curcumin bằng phương pháp DPPH (Thanh đứng trên mỗi cột biểu đồ là độ lệch chuẩn (STD))

Kết quả cho thấy, phần trăm ức chế DPPH của nang micro curcumin S0, S3, S5 thấp hơn 8 - 12% so với phần trăm ức chế DPPH của bột curcumin nguyên liệu. Đối với các nang micro curcumin S10 và S15, phần trăm ức chế DPPH thay đổi không đáng kể so với bột curcumin nguyên liệu. Theo Ak và Gülçin (2008), sự ổn định của curcumin có thể được tăng cường nhờ vào sự tạo thành nhũ tương trong quá trình bào chế [12]. Do đó, việc bổ sung Solutol® HS 15 trong nghiên cứu này đã tăng cường sự ổn định của curcumin, bảo vệ curcumin khỏi sự oxy hóa diễn ra trong quá trình bào chế và bảo quản. Đối với các nang micro curcumin S0, S3 và S5, lượng Solutol® HS 15 sử dụng không đủ để bảo vệ curcumin khỏi quá trình oxy hóa, dẫn đến phần trăm ức chế DPPH của các nang này thấp hơn khi so sánh với bột curcumin nguyên liệu.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, hiệu suất bào chế, hình thái và kích thước của nang micro curcumin bị thay đổi rõ rệt khi bổ sung chất hoạt động bề mặt Solutol® HS 15 trong quá trình bào chế. Ngoài

ra, lượng curcumin không được nang hóa tỷ lệ thuận với hàm lượng Solutol® HS 15 trong hỗn dịch. Hoạt tính kháng oxy hóa của nang micro curcumin có bổ sung Solutol® HS 15 với nồng độ từ 25% (w/v) thay đổi không đáng kể so với bột curcumin nguyên liệu. Công thức tối ưu để bào chế nang micro curcumin gồm curcumin 500 mg, LMAP 1,6 g, Solutol® HS 15 25% (w/v), nước khử ion 40 ml và CaCl₂ 10% (w/v).

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. B. Aggarwal *et al.*, "Curcumin - Biological and Medicinal Properties," in *Turmeric: The genus Curcuma*, P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu and K. Sivaraman, Eds. Florida: CRC Press, 2006, pp-297-368.
- [2] Y. -S. Fu, T. -H. Chen, L. Weng, L. Huang, D. Lai, and C. -F. Weng, "Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 141, 2021, Art. no. 111888, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111888.
- [3] Y.-J. Wang *et al.*, "Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 15, no. 12, pp. 1867-1876, 1997.
- [4] B. Joe and B. R. Lokesh, "Role of capsaicin, curcumin and dietary n - 3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1224, no. 2, pp. 255-263, 1994, doi: 10.1016/0167-4889(94)90198-8.
- [5] A. Siviero *et al.*, "Curcumin, a golden spice with a low bioavailability," *J. Herb. Med.*, vol. 5, no. 2, pp. 57-70, 2015, doi: 10.1016/j.hermed.2015.03.001.
- [6] P. Jana, M. Shyam, S. Singh, V. Jayaprakash, and A. Dev, "Biodegradable polymers in drug delivery and oral vaccination," *Eur. Polym. J.*, vol. 142, 2021, Art. no. 110155, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.110155.
- [7] D. Li *et al.*, "Pectin in biomedical and drug delivery applications: A review," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 185, pp. 49-65, 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.088.
- [8] E. A. Günter and O. V. Popeyko, "Calcium pectinate gel beads obtained from callus cultures pectins as promising systems for colon-targeted drug delivery," *Carbohydr. Polym.*, vol. 147, pp. 490-499, 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.04.026.
- [9] P. Sriamornsak and J. Nunthanid, "Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery:: I. Preparation and in vitro release studies," Paper presented in part at the Eleventh International Symposium on Microencapsulation held at Bangkok, Thailand, 27-29 August 1997.1," *Int. J. Pharm.*, vol. 160, no. 2, pp. 207-212, 1998, doi: 10.1016/S0378-5173(97)00310-4.
- [10] P. Sriamornsak and J. Nunthanid, "Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 160, no. 2, pp. 207-212, 1998, doi: 10.1016/S0378-5173(97)00310-4.
- [11] W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, and C. Berset, "Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity," *LWT - Food Sci. Technol.*, vol. 28, no. 1, pp. 25-30, 1995, doi: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
- [12] T. Ak and İ. Gülçin, "Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin," *Chem. Biol. Interact.*, vol. 174, no. 1, pp. 27-37, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.cbi.2008.05.003.
- [13] H. Wang *et al.*, "Characterization, release, and antioxidant activity of curcumin-loaded sodium alginate/ZnO hydrogel beads," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 121, pp. 1118-1125, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.121.
- [14] S.-W. Seo, H.-K. Han, M.-K. Chun, and H.-K. Choi, "Preparation and pharmacokinetic evaluation of curcumin solid dispersion using Solutol® HS15 as a carrier," *Int. J. Pharm.*, vol. 424, no. 1-2, pp. 18-25, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.051.