

STUDY ON INFLUENCES OF SURFACTANTS TO PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF CURCUMIN

Nguyen Duc Hung*, Tu Quang Tan

TNU – University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 06/02/2022	Curcumin is a natural substance possessing biological activities such as anti-microbial, anti-oxidant and anti-cancer activities. However, curcumin exhibits a low bioavailability because of its low solubility in aqueous solution and high degradation. In the previous study, micro curcumin beads were successful manufactured by ionotropic gelation method. In this study, the solubility and stability of curcumin were evaluated with the presence of surfactants. The results showed that the solubility of curcumin was highest in Solutol HS 15 3 g/L solution (511.99 ± 1.69 mg/L). Study on stability of curcumin displayed that the degradation of curcumin was strong in Solutol 3 g/L + PBS pH = 6.8 solution at 37°C, but weak in solutions of Solutol 3 g/L + PBS pH = 6.8 at 25°C and EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6.8 at 25°C and 37°C. DSC analysis on micro curcumin beads resulted that the crystalline state was still appeared in S0, S3 and S8 beads due to the lack of Solutol HS 15 in the production of beads. In contrary, the melting peak of curcumin powder disappeared in S15 beads which could be explained by the complete transformation of curcumin from crystalline state to amorphous state due to the interaction between curcumin and Solutol HS 15 and pectin. So, adding Solutol HS 15 15 g/L during the manufacturing of micro curcumin beads was very important in order to enhance the solubility and stability of curcumin from the beads in aqueous solution.
Revised: 14/7/2022	
Published: 14/7/2022	
KEYWORDS	
Curcumin	
Microcapsule	
Solubility	
Stability	
DSC	

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA CHẤT HOẠT ĐỘNG BỀ MẶT ĐẾN ĐẶC TÍNH LÝ HÓA CỦA CURCUMIN

Nguyễn Đức Hùng*, Từ Quang Tân

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 06/02/2022	Curcumin là hợp chất tự nhiên được chứng minh có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau như kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng tế bào ung thư. Tuy nhiên, hoạt tính sinh học của curcumin thấp do ít tan trong nước và có tốc độ phân hủy cao. Trong nghiên cứu trước, viên nang curcumin có kích thước micro đã được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion. Nghiên cứu này tiếp tục kiểm chứng khả năng hòa tan và ổn định curcumin của Solutol HS 15 và một số chất hoạt động bề mặt khác. Kết quả cho thấy, độ hòa tan của curcumin đạt giá trị cao nhất ở môi trường Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L (511.99 ± 1.69 mg/L). Curcumin bị phân hủy mạnh trong môi trường Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 37°C, và phân hủy thấp trong môi trường Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C và EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C và 37°C. Đánh giá nhiệt động học quét vi sai của các nang micro cho thấy, ở nang S0, S3 và S8, curcumin tồn tại ở trạng thái kết tinh do Solutol HS 15 sử dụng không đủ để chuyển trạng thái curcumin từ kết tinh sang bất định hình. Ngược lại, pic thu nhiệt của curcumin không xuất hiện ở nang S15, do curcumin đã chuyển đổi hoàn toàn từ trạng thái kết tinh sang trạng thái bất định hình khi liên kết với Solutol HS 15 và pectin. Do đó, bổ sung 15 g/L Solutol HS 15 trong quá trình bào chế nang micro curcumin có ý nghĩa quan trọng trong cải thiện độ hòa tan và độ ổn định của curcumin từ nang micro trong môi trường nước.
Ngày hoàn thiện: 14/7/2022	
Ngày đăng: 14/7/2022	
TỪ KHÓA	
Curcumin	
Nang micro	
Độ hòa tan	
Độ ổn định	
Nhiệt động học quét vi sai	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5500>

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

1. Đặt vấn đề

Curcumin là hợp chất tự nhiên được chứng minh có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau như kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng tế bào ung thư [1], [2]. Tuy nhiên, hoạt tính sinh học của curcumin thấp do ít tan trong nước và có tốc độ phân hủy cao nên dễ bị thải trừ nhanh khi dùng đường uống [3], [4]. Để vượt qua những hạn chế này, một hướng tiếp cận đã được tiến hành trong nghiên cứu trước là kết hợp curcumin vào các hệ mang thuốc là hạt polymer có kích thước micro [5]-[7]. Trong nghiên cứu trước, viên nang curcumin đã được bào chế có kích thước micro bằng phương pháp tạo gel ion, với sự tham gia của chất hoạt động bề mặt Solutol HS 15 và hệ mang thuốc low methoxyl amidated pectin (LMAP). Viên nang curcumin đã được ký hiệu S0, S3, S8, S15 có hàm lượng Solutol HS 15 trong thành phần lần lượt là 0; 3; 8; và 15 g/L (w/v) [8]. Kết quả cho thấy, nang micro có vai trò quan trọng trong bao bọc curcumin trong môi trường acid, đồng thời kiểm soát giải phóng curcumin sau 100 phút hòa tan trong môi trường kiềm [9]. Do đó, Solutol HS 15 có ý nghĩa quan trọng trong tăng cường hoạt tính sinh học của curcumin, ngăn cản quá trình thải trừ nhanh khi dùng qua đường uống [10].

Với mục đích kiểm chứng khả năng hòa tan curcumin của chất hoạt động bề mặt Solutol HS 15, đồng thời tìm kiếm các chất hoạt động bề mặt mới có khả năng hòa tan curcumin cao và ứng dụng trong bào chế nang micro curcumin, nghiên cứu tiến hành đánh giá quá trình hòa tan curcumin trong môi trường chứa Solutol HS 15 3 g/L, hỗn dịch ethanol và PVP K30 3 g/L, và PBS pH = 6,8. Đồng thời, nghiên cứu đánh giá độ ổn định curcumin trong các môi trường với điều kiện nhiệt độ môi trường 25°C và 37°C, nhằm xác định hiệu quả bảo vệ curcumin khỏi sự phân hủy trong các môi trường này. Trạng thái vật lý của curcumin trong nang micro được xác định qua đánh giá nhiệt động học quét vi sai, bằng cách so sánh pic thu nhiệt của curcumin giữa curcumin nguyên liệu và curcumin trong nang micro, từ đó kết luận về sự chuyển đổi trạng thái kết tinh sang trạng thái bất định hình của curcumin. Đây là cơ sở để đánh giá vai trò của Solutol HS 15 trong quá trình bào chế nang micro curcumin trong cải thiện độ hòa tan của curcumin từ nang micro trong môi trường nước.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, thiết bị

Nguyên liệu: Nang micro curcumin (S0, S3, S8, S15), bột curcumin (độ tinh khiết > 65%, Sigma-Aldrich, Pháp), Solutol HS 15 (BASF, Đức), PVP K30 (Povidone K30, BASF, Đức), dung dịch đệm phosphat (PBS) pH = 6,8 (Sigma-Aldrich, Pháp), SLS (Sodium lauryl sulphate, Sigma-Aldrich, Pháp). Dung môi ethanol 96% và nước khử ion đạt tiêu chuẩn kỹ thuật trước khi sử dụng.

Thiết bị: Cân điện tử Adventurer Pro AV413C (Ohaus Corporation, Mỹ), thiết bị đo độ pH Seven Easy (Mettler Toledo, Thụy Sĩ), máy quang phổ Libra S22 (Biochrom, Anh), máy quét nhiệt vi sai (DSC, Q20, TA Instruments, Mỹ).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro*

Nghiên cứu đánh giá độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* được thực hiện theo phương pháp của Seo và cộng sự (2012) [10], tiến hành theo các bước sau: Hòa tan riêng rẽ 10 mg curcumin trong 20 mL các dung dịch Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L (w/v), hỗn dịch ethanol và PVP K30 nồng độ 3 g/L, SLS 8 g/L và PBS pH = 6,8. Các hỗn dịch sau đó được khuấy nhẹ ở 200 rpm trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C và trộn bằng sóng âm ở tần số 37 Hz trong 15 phút. Pha loãng các hỗn dịch với ethanol 96% theo tỷ lệ thích hợp và xác định nồng độ curcumin bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 426 nm. Phương trình đường chuẩn được sử dụng để xác định hàm lượng curcumin trong hỗn dịch là $y = 0,1248x - 0,0356$ ($R^2 = 0,9936$) [8].

2.2.2. Đánh giá độ ổn định của curcumin trong môi trường *in vitro*

Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của curcumin trong môi trường *in vitro* được thực hiện theo phương pháp của Seo và cộng sự (2012) [10]. Cụ thể: Hòa tan riêng rẽ 20 mg curcumin trong các bình định mức 1000 mL chứa hỗn dịch 1 gồm 10 mL ethanol, 500 mg PVP K30 và 50 mL dung dịch PBS pH = 6,8, và hỗn dịch 2 gồm 3 g Solutol HS 15 và 50 mL dung dịch PBS pH = 6,8. Sau đó, bổ sung thêm dung dịch PBS pH = 6,8 vào hai bình cho tới vạch định mức. Lấy 100 mL hỗn dịch trong mỗi bình định mức ra các cốc thủy tinh riêng rẽ và bảo quản trong tối ở nhiệt độ 25°C và 37°C. Nồng độ curcumin trong các hỗn dịch được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 426 nm tại các thời điểm $t = 0; 1; 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24; 27$ và 30 ngày tính từ thời điểm hỗn dịch được đưa vào môi trường tối ở nhiệt độ 25°C và 37°C. Hàm lượng curcumin trong hỗn dịch được tính toán theo phương trình đường chuẩn $y = 0,1248x - 0,0356$ ($R^2 = 0,9936$). Phần trăm curcumin bị phân hủy được tính toán theo công thức (1):

$$C_{ph} = \frac{C_{ms} - C_{30}}{C_{ms}} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó, C_{ph} là phần trăm curcumin bị phân hủy sau 30 ngày bảo quản (%), C_{ms} nồng độ curcumin tối đa bị phân hủy trong thời gian bảo quản 30 ngày (mg/L), C_{30} là nồng độ curcumin sau 30 ngày bảo quản (mg/L).

2.2.3. Đánh giá nhiệt động học vi sai của nang micro curcumin

Nang đối chứng được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion, không bổ sung Solutol HS 15 và curcumin trong quá trình điều chế [8]. Nhiệt động học vi sai của mẫu nghiên cứu bao gồm bột curcumin, bột pectin, Solutol HS 15, nang đối chứng, nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 được thực hiện theo phương pháp của Blanco-Garcia và cộng sự (2017) trên thiết bị phân tích nhiệt quét vi sai Q20, TA Instruments [11]. Cụ thể: Cân mẫu nghiên cứu và đặt trong đĩa nhôm, sau đó đặt kính và đun nóng ở giải nhiệt độ từ 20 - 240°C, tốc độ gia nhiệt 10°C/phút, thổi khí nitrogen với tốc độ 20 ml/phút. Phần trăm curcumin ở trạng thái kết tinh trong nang micro được tính toán theo công thức (2):

$$C_{kt} = \frac{\Delta H_c}{\Delta H_f} \times 100 \quad (2)$$

Trong đó, C_{kt} là phần trăm curcumin ở trạng thái kết tinh (%), ΔH_c là enthalpy nóng chảy của curcumin trong nang micro (J), ΔH_f là enthalpy nóng chảy của bột curcumin (J).

Nghiên cứu được tiến hành tại Phòng thí nghiệm Sinh dược học, Trường Đại học Y – Dược Bourgogne Franche-Comté, Dijon, Cộng hòa Pháp. Các thí nghiệm được tiến hành lặp lại 3 lần và số liệu thu được xử lý bằng phần mềm Microsoft® Excel 2016 ($p < 0,05$).

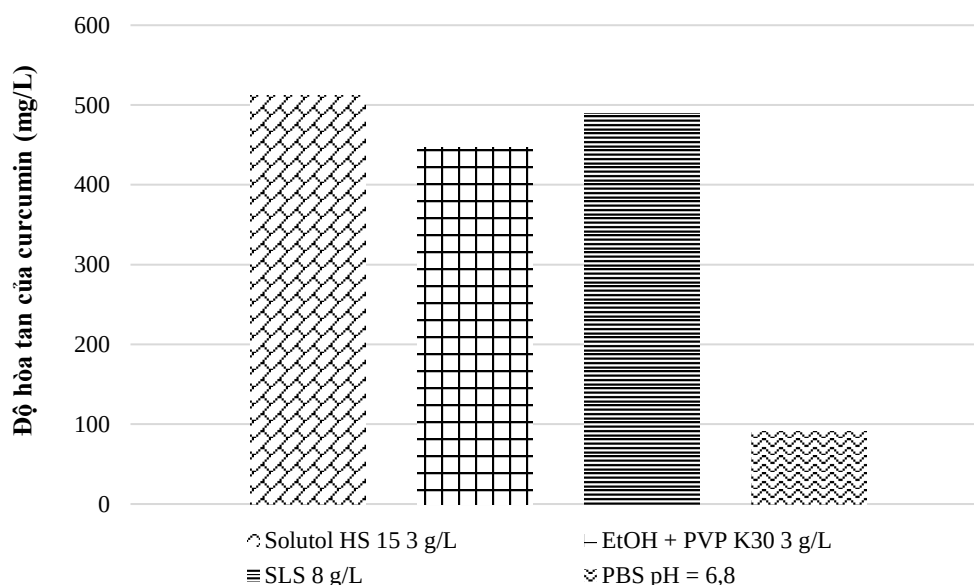
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Đánh giá độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro*

Nghiên cứu đánh giá độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* thu được kết quả thể hiện trong hình 1.

Theo nghiên cứu của Song và cộng sự (2016), curcumin hầu như không tan trong môi trường acid có pH từ 1,2 – 4,5. Tuy nhiên, ở môi trường có pH = 6,8, độ hòa tan của curcumin tăng 25,1 lần và gần như không thay đổi ở môi trường có độ pH = 7,4 [12]. Do đó, các dung môi trong nghiên cứu được thiết lập ở độ pH = 6,8 nhằm đạt được hiệu quả tối ưu. Kết quả hình 1 cho thấy độ hòa tan của curcumin ở các môi trường *in vitro* có sự khác nhau. Cụ thể, đối với môi trường PBS có pH = 6,8, độ hòa tan của curcumin đạt giá trị thấp nhất ($90,8 \pm 1,37$ mg/L). Độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* có bổ sung chất hoạt động bề mặt Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L đạt giá trị cao nhất ($511,99 \pm 1,69$ mg/L). Điều này được giải thích là do Solutol HS 15 là một chất hoạt động bề mặt có độ cân bằng ưa - kỵ nước cao (HLB = 14 – 16), do đó có khả năng

hòa tan trong nước mạnh. Solutol HS 15 tạo liên kết và tăng độ hòa tan của curcumin [10]. Độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* có bổ sung Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L cao hơn 5,6 lần so với môi trường PBS có pH = 6,8 và 382,1 lần so với môi trường nước khử ion ($1,34 \pm 0,02$ mg/L) [13].



Hình 1. Độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro*

Bên cạnh đó, độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* có bổ sung chất hoạt động bề mặt SLS nồng độ 8 g/L cho kết quả cao ($489,07 \pm 1,54$). Tuy nhiên, ở môi trường có pH $\leq 2,5$, SLS bị phân hủy thành lauryl alcohol và NaHSO_4 , do đó khả năng hòa tan curcumin bị vô hiệu [14]. Ngoài ra, sử dụng SLS nồng độ 8 g/L để hòa tan 20 mg curcumin dẫn tới chi phí cao trong quá trình tạo nang micro curcumin.

Độ hòa tan của curcumin trong môi trường *in vitro* có bổ sung hỗn dịch ethanol và PVP K30 nồng độ 3 g/L đạt giá trị $446,12 \pm 2,00$. Điều này có thể giải thích do ethanol tăng độ hòa tan của curcumin. Theo nghiên cứu của Carvalho và cộng sự (2015), độ hòa tan của curcumin trong môi trường ethanol 99,5% đạt giá trị $8895,89 \pm 737,26$ mg/L, cao hơn 6638,72 lần so với môi trường nước khử ion [13]. Tuy nhiên, ethanol tạo phản ứng kết tủa với pectin, do đó cần lưu ý sử dụng hỗn dịch này trong quá trình tạo nang micro curcumin có sử dụng pectin [15].

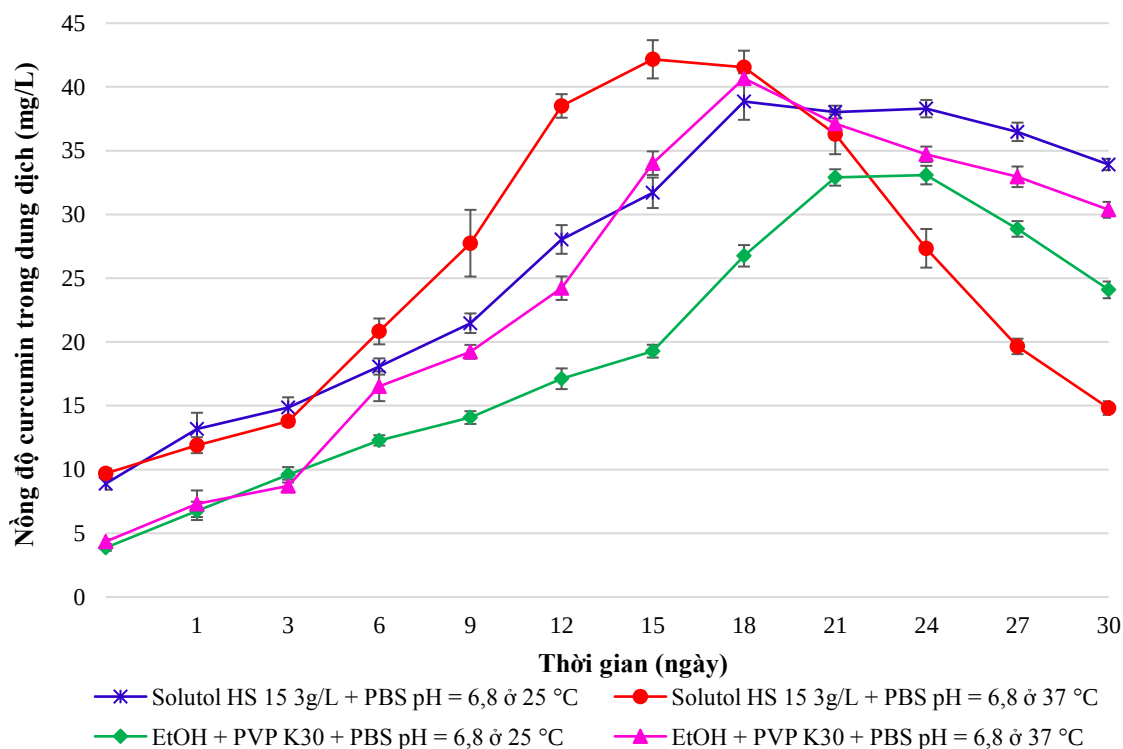
Qua so sánh độ hòa tan của curcumin trong các môi trường *in vitro* có thể rút ra kết luận các chất hoạt động bề mặt có vai trò tăng cường độ hòa tan của curcumin. Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L tăng độ hòa tan của curcumin ở mức cao nhất, thích hợp để sử dụng trong bào chế nang micro. Các hợp chất có độ hòa tan thấp và đồng nhất với các kết quả nghiên cứu trước đó của Seo và cộng sự (2012) và Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2021) [8].

3.2. Đánh giá độ ổn định của curcumin trong môi trường *in vitro*

Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của curcumin trong môi trường *in vitro* thu được kết quả thể hiện trong hình 2.

Hình 2 biểu diễn độ ổn định của curcumin tại các thời điểm $t = 0; 1; 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24; 27$ và 30 ngày tính từ thời điểm hỗn dịch được đưa vào môi trường tối. Kết quả cho thấy, curcumin hòa tan một phần trong môi trường PBS pH = 6,8 và cần nhiều ngày để đạt mức hòa tan cao nhất, cụ thể: trong môi trường Solutol HS 15 3 g/L + PBS pH = 6,8 cần 18 ngày ở 25°C ($38,86 \pm 1,43$ mg/L) và 15 ngày ở 37°C ($42,17 \pm 1,50$ mg/L); trong môi trường EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 cần 24 ngày ở 25°C ($33,09 \pm 0,73$ mg/L) và 18 ngày ở 37°C ($40,67 \pm 0,40$ mg/L).

mg/L). Sau khi đạt được mức hòa tan cao nhất, nồng độ curcumin trong môi trường hòa tan giảm xuống, báo hiệu quá trình phân hủy curcumin bắt đầu diễn ra. Quá trình này diễn ra chậm ở môi trường Solutol HS 15 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở 25°C và EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 37°C với mức giảm lần lượt là 4,94 mg/L và 10,31 mg/L sau 12 ngày kể từ khi độ hòa tan đạt giá trị cao nhất. Đối với môi trường EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C, nồng độ curcumin giảm 9,0 mg/L sau 6 ngày kể từ khi độ hòa tan đạt giá trị cao nhất. Nồng độ curcumin giảm mạnh nhất ở môi trường Solutol HS 15 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở 37°C (27,35 mg/L) sau 15 ngày kể từ khi độ hòa tan đạt giá trị cao nhất.



Hình 2. Độ ổn định của curcumin trong môi trường in vitro

Bảng 1. Phần trăm curcumin bị phân hủy sau 30 ngày bảo quản

Môi trường thiết lập	Phần trăm curcumin bị phân hủy (%)
Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C	13,39 ± 2,62
Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 37°C	65,17 ± 1,56
EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C	27,97 ± 0,91
EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 37°C	25,33 ± 2,25

Phần trăm curcumin bị phân hủy trong các môi trường hòa tan được thể hiện qua bảng 1. Kết quả cho thấy, nhiệt độ có ảnh hưởng tới độ ổn định của curcumin trong môi trường Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8. Cụ thể, phần trăm curcumin bị phân hủy ở nhiệt độ môi trường 37°C đạt $65,17 \pm 1,56\%$, cao gấp 4,88 lần so với nhiệt độ môi trường 25°C ($13,39 \pm 2,62\%$). Đối với môi trường EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C và 37°C, phần trăm curcumin bị phân hủy ở mức trung bình và không có sự khác biệt đáng kể, lần lượt đạt $27,97 \pm 0,91\%$ và $25,33 \pm 2,25\%$. Do đó, có thể rút ra kết luận về hiệu quả bảo vệ curcumin chống lại sự phân hủy trong môi trường Solutol 3 g/L + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C và EtOH + PVP K30 + PBS pH = 6,8 ở nhiệt độ 25°C và 37°C. Tuy nhiên, cần tiếp tục nghiên cứu đánh giá hiệu quả bảo vệ curcumin đối với các môi trường khác, nhằm lựa chọn được các nguyên liệu mới để tạo nang micro curcumin.

3.3. Đánh giá nhiệt động học vi sai của nang micro curcumin

Kết quả đánh giá nhiệt động học vi sai của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 được thể hiện qua bảng 2, 3 và hình 3, 4.

Bảng 2. Kết quả phân tích giản đồ nhiệt vi sai của các mẫu nghiên cứu

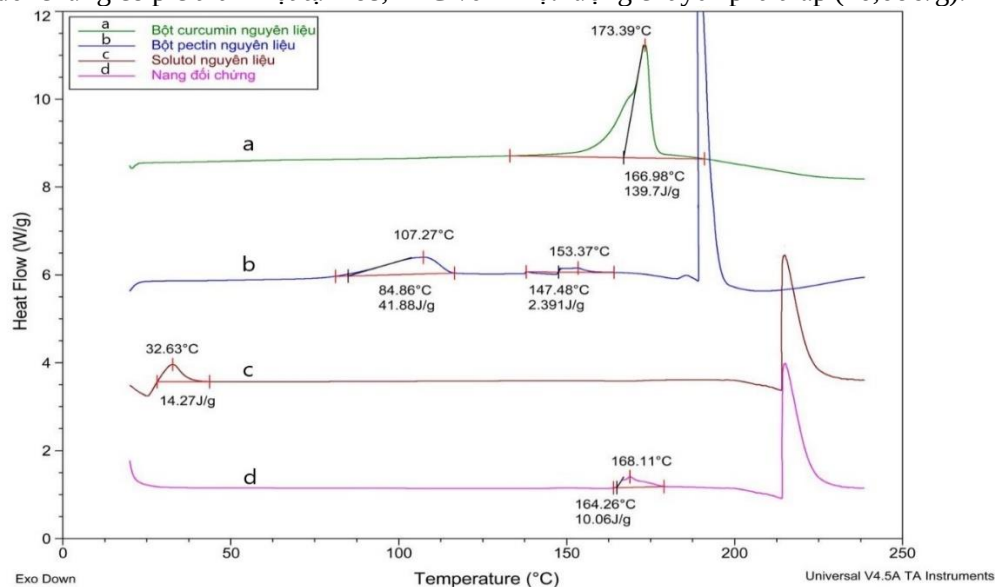
Mẫu nghiên cứu	Khối lượng (mg)	T _{bắt đầu} °C	T _{đỉnh} °C	T _{kết thúc} °C	ΔH phản ứng (J/g)
Bột curcumin	2,03	166,98	173,39	191,0	139,7
Bột pectin	4,02	84,86	107,27	116,57	41,88
		147,48	153,37	164,0	2,39
Solutol HS 15	23,95	28,04	32,63	43,56	14,27
Nang đối chứng	5,18	164,26	168,11	178,24	10,06
Nang S0	7,43	150,73	163,01	175,31	42,49
Nang S3	5,48	27,67	33,12	39,63	9,64
Nang S8	5,49	174,29	184,22	210,13	9,99
		27,76	33,16	39,89	9,37
		166,26	172,49	181,93	1,75
Nang S15	5,17	28,32	33,81	39,58	8,57

Để đánh giá hiệu quả của quá trình chuyển đổi trạng thái vật lý của curcumin từ trạng thái kết tinh sang trạng thái vô định hình qua quá trình bào chế, có ý nghĩa quan trọng trong tăng cường độ hòa tan của curcumin trong môi trường nước, nghiên cứu tiến hành đánh giá lượng curcumin ở trạng thái kết tinh của các nang micro curcumin S0, S3, S8 và S15. Kết quả được thể hiện trong bảng 3.

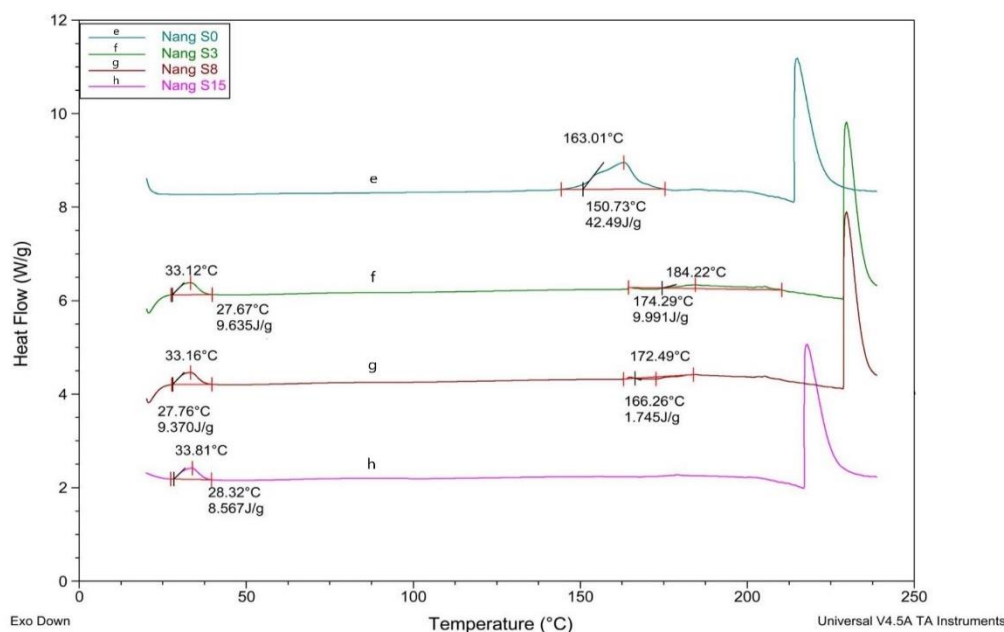
Bảng 3. Phần trăm curcumin ở trạng thái kết tinh trong nang micro curcumin

Nang micro curcumin	Phần trăm curcumin ở trạng thái kết tinh (%)
S0	31,49 ± 0,85
S3	10,97 ± 1,95
S8	1,31 ± 0,16
S15	0

Giản đồ nhiệt quét vi sai hiển thị pic thu nhiệt của bột curcumin ở 173,39°C với nhiệt lượng chuyển pha cao (139,7 J/g). Nhiệt độ chuyển từ pha rắn sang trạng thái tinh thể lỏng của bột pectin là 107,27°C và 153,37°C, với nhiệt lượng chuyển pha lần lượt là 41,88 J/g và 2,39 J/g. Solutol HS 15 có pic thu nhiệt tại 32,63°C với nhiệt lượng chuyển pha thấp (14,27 J/g) (hình 3 và bảng 2). Nang đối chứng có pic thu nhiệt tại 168,11°C với nhiệt lượng chuyển pha thấp (10,06 J/g).



Hình 3. Giản đồ nhiệt vi sai của bột curcumin (a), bột pectin (b), Solutol HS 15 (c) và nang đối chứng (d)



Hình 4. Giản đồ nhiệt vi sai của nang micro curcumin S0 (e), S3 (f), S8 (g) và S15 (h)

Tiến hành phân tích nhiệt bằng phổ DSC trong hình 4, bảng 2 và 3 cho thấy, ở nang S0 có pic thu nhiệt tại 163,01°C, ứng với pic thu nhiệt của bột curcumin. Kết quả này được giải thích là do sự hình thành liên kết giữa pectin và curcumin dẫn tới mạch carbon trở nên linh động hơn, dẫn tới giảm tính liên tục của chuỗi carbon và giảm nhiệt độ chuyển pha. Enthalpy nóng chảy của curcumin trong nang S0 giảm xuống so với bột curcumin nguyên liệu (163,01°C so với 173,39°C), kết luận về sự tồn tại của một lượng curcumin ở trạng thái kết tinh trong nang S0 ($31,49 \pm 0,85\%$). Ngược lại, pic thu nhiệt của bột curcumin không còn xuất hiện trên giản đồ nhiệt của nang S15. Điều này cho thấy, curcumin đã chuyển đổi hoàn toàn từ trạng thái kết tinh sang trạng thái bất định hình khi liên kết với Solutol HS 15 và pectin, có ý nghĩa quan trọng trong tăng cường độ hòa tan của curcumin trong môi trường nước. Ở nang S3 và S8, pic thu nhiệt của curcumin lần lượt tại 184,22°C và 172,49°C ứng với pic thu nhiệt của bột curcumin. Điều này có thể giải thích do lượng Solutol HS 15 sử dụng trong quá trình điều chế không đủ để chuyển đổi hoàn toàn curcumin từ dạng tinh thể sang bất định hình, do đó còn một lượng nhỏ curcumin vẫn tồn tại ở trạng thái kết tinh ($10,97 \pm 1,95\%$ đối với nang S3 và $1,31 \pm 0,16$ đối với nang S8).

Qua nghiên cứu đánh giá nhiệt động học quét vi sai của các mẫu nghiên cứu có thể rút ra kết luận Solutol HS 15 sử dụng trong quá trình bào chế nang micro curcumin có ảnh hưởng tới sự chuyển đổi từ trạng thái kết tinh sang trạng thái bất định hình của curcumin, có ý nghĩa quan trọng trong cải thiện độ hòa tan của curcumin từ nang micro trong môi trường nước. Kết quả này đồng nhất với nghiên cứu của Nguyen và cộng sự (2014) [16]. Tuy nhiên, cần tiếp tục đánh giá nhiệt quét vi sai của các nang micro khác để xác định hàm lượng Solutol HS 15 tối ưu sử dụng trong bào chế nang micro curcumin.

4. Kết luận

Nghiên cứu ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L (w/v), hỗn dịch ethanol và PVP K30 nồng độ 3 g/L, trong môi trường PBS pH 6,8 cho thấy: ở điều kiện *in vitro*, môi trường Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L, độ hòa tan của curcumin tăng cao nhất ($511,99 \pm 1,69$ mg/L). Đến thời điểm 30 ngày, curcumin bị phân hủy mạnh trong môi trường Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L ở nhiệt độ 37°C ($65,17 \pm 1,56\%$), và phân hủy thấp trong các môi trường Solutol HS 15 nồng độ 3 g/L ở nhiệt độ 25°C ($13,39 \pm 2,62\%$), EtOH và PVP ở nhiệt độ 25°C ($27,97 \pm 0,91\%$) và 37°C ($25,33 \pm 2,25\%$). Đánh giá nhiệt động học quét vi sai của các nang micro nhận

thấy sự tồn tại trạng thái kết tinh ở nang micro S0, S3 và S8 (hàm lượng Solutol HS 15 trong thành phần lần lượt là 0; 3; 8 g/L), không xuất hiện ở nang S15 (hàm lượng Solutol HS 15 là 15 g/L). Nghiên cứu khuyến cáo bổ sung 15 g/L Solutol HS 15 trong quá trình bào chế nang micro curcumin có ý nghĩa quan trọng trong cải thiện độ hòa tan và độ ổn định của curcumin từ nang micro trong môi trường nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. B. Aggarwal, I. D. Bhatt, H. Ichikawa, K. S. Ahn, G. Sethi, S. K. Sandur, C. Natarajan, N. Seeram, and S. Shishodia, "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] A. Siviero, E. Gallo, V. Maggini, L. Gori, A. Mugelli, F. Firenzuoli, and A. Vannacci, "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.
- [4] J. Guo, P. Li, L. Kong, and B. Xu, "Microencapsulation of curcumin by spray drying and freeze drying," *LWT*, vol. 132, 2020, Art. no. 109892, doi: 10.1016/j.lwt.2020.109892.
- [5] 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.
- [6] J. Lucas, M. Ralaivao, B. N. Estevinho, and F. Rocha, "A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products," *Powder Technol.*, vol. 362, pp. 428-35, 2020, doi: 10.1016/j.powtec.2019.11.095.
- [7] E. I. Paramera, S. J. Konteles, and V. T. Karathanos, "Stability and release properties of curcumin encapsulated in *Saccharomyces cerevisiae*, β -cyclodextrin and modified starch," *Food Chem.*, vol. 125, no. 3, pp. 913-922, 2011, doi: 10.1016/j.foodchem.2010.09.071.
- [8] D. H. Nguyen and T. T. N. Nguyen, "Study on encapsulation of micro curcumin using ionotropic gelation method," *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 226, no. 14, pp. 222-229, 2021, doi: 10.34238/tnu-jst.5115.
- [9] D. H. Nguyen, Q. T. Tu, and T. T. T. Vu, "Study on in vitro curcumin release from micro curcumin beads," *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 227, no. 01, pp. 102-110, 2022, doi: 10.34238/tnu-jst.5295.
- [10] 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.
- [11] E. Blanco-García, F. J. Otero-Espinar, J. Blanco-Méndez, J. M. Leiro-Vidal, and A. Luzardo-Álvarez, "Development and characterization of anti-inflammatory activity of curcumin-loaded biodegradable microspheres with potential use in intestinal inflammatory disorders," *Int. J. Pharm.*, vol. 518, no. 1-2, pp. 86-104, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.057.
- [12] I.-S. Song, J.-S. Cha, and M.-K. Choi, "Characterization, in Vivo and in Vitro Evaluation of Solid Dispersion of Curcumin Containing d- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate and Mannitol," *Molecules*, vol. 21, p. 1386, Oct. 2016, doi: 10.3390/molecules21101386.
- [13] D. de M. Carvalho, K. P. Takeuchi, R. M. Geraldine, C. J. de Moura, and M. C. L. Torres, "Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension," *Food Sci. Technol.*, vol. 35, no. 1, pp. 115-119, 2015.
- [14] R. C. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
- [15] X. Guo, T. Zhang, H. Meng, and S. Yu, "Ethanol precipitation of sugar beet pectins as affected by electrostatic interactions between counter ions and pectin chains," *Food Hydrocoll.*, vol. 65, pp. 187-197, 2017, doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.11.010.
- [16] A. T.-B. Nguyen, P. Winckler, P. Loison, Y. Wache, and O. Chambin, "Physico-chemical state influences in vitro release profile of curcumin from pectin beads," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 121, pp. 290-298, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.05.023.