

STUDY ON THE RELEASE OF CURCUMIN FROM THE MICRO BEAD IN THE SIMULATED JEJUNUM FLUID

Tu Quang Tan, Nguyen Duc Hung*

TNU – University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 07/11/2022 Revised: 30/01/2023 Published: 31/01/2023	Curcumin is a natural polyphenol isolated from the rhizomes of some plants of the Zingiberaceae family. Various studies suggest that curcumin is associated with a number of biological activities including anti-inflammatory, anti-cancer, anti-oxidative, anti-diabet, and anti-microbial. However, the bioavailability of curcumin is still faced difficulties because of its poor water solubility, low chemical instability and low oral bioavailability, related to its poor adsorption and low metabolism in gastrointestinal tract. In the previous study, the micro curcumin beads S0, S3, S8, S15 were obtained by the ionotropic gelation method. The release of curcumin from micro curcumin beads in gastrointestinal tract was further evaluated in simulated digestive fluids PBS pH = 1.2 and intestinal medium PBS pH = 7.4. In order to complete the evaluation of release of curcumin from micro curcumin beads in gastrointestinal tract, this study was continued to evaluate the release of curcumin from micro curcumin beads in simulated jejunum fluid PBS pH = 6.4. The surfactant TPGS 3 g/L was added to achieve the "sink" condition in the dissolution medium. The result showed that curcumin was released from micro curcumin beads S0, S3, S8, S15 during 420 minutes of release process, and the release following to the Korsmeyer-Peppas model. Therefore, the use of curcumin microcapsules has a potential application in controlling curcumin release in the gastrointestinal tract and targeting curcumin release in the jejunum of the small intestine.
KEYWORDS Curcumin Micro bead Release Simulated jejunum fluid Kinetic mechanism	

NGHIÊN CỨU QUÁ TRÌNH GIẢI PHÓNG CURCUMIN TỪ VI NANG TRONG MÔI TRƯỜNG HỖ TRĂNG GIẢ LẬP

Tu Quang Tân, Nguyễn Đức Hùng*

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 07/11/2022 Ngày hoàn thiện: 30/01/2023 Ngày đăng: 31/01/2023	Curcumin là một hợp chất polyphenol tự nhiên được phân lập từ thân rễ của một số cây thuộc họ Zingiberaceae. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh curcumin có tác dụng kháng viêm, kháng tế bào ung thư, kháng oxy hóa, ngăn ngừa tiểu đường và kháng khuẩn. Tuy nhiên, tiềm năng ứng dụng curcumin phải đối mặt với những thách thức lớn do khả năng hòa tan của curcumin trong nước thấp, độ ổn định hóa học kém và sinh khả dụng thấp, dẫn tới giảm khả năng hấp thụ và chuyển hóa trong đường tiêu hóa. Trong các nghiên cứu trước, vi nang curcumin S0, S3, S8, S15 đã được bào chế thành công bằng phương pháp tạo gel ion. Quá trình giải phóng curcumin trong đường tiêu hóa đã được đánh giá trong môi trường dạ dày giả lập PBS pH = 1,2 và đoạn hồi tràng giả lập của ruột non PBS pH = 7,4. Để hoàn thiện đánh giá về quá trình giải phóng curcumin từ vi nang trong đường tiêu hóa, nghiên cứu tiếp tục tiến hành đánh giá quá trình giải phóng curcumin trong môi trường hỗng tràng giả lập của ruột non PBS pH = 6,4. Đồng thời, chất hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L được bổ sung trong môi trường hòa tan, nhằm đạt được điều kiện "sink" trong môi trường hòa tan. Kết quả cho thấy, curcumin được giải phóng từ các vi nang S0, S3, S8, S15 trong thời gian hòa tan và sự giải phóng curcumin tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas. Do đó, việc sử dụng các vi nang curcumin có tiềm năng ứng dụng trong việc kiểm soát sự giải phóng curcumin trong đường tiêu hóa và hướng đích giải phóng curcumin tại phần hỗng tràng của ruột non.
TỪ KHÓA Curcumin Nang micro Giải phóng Môi trường hỗng tràng giả lập Cơ chế động học	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6886>

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

1. Đặt vấn đề

Củ nghệ là một loại gia vị, có giá trị dinh dưỡng và thường được sử dụng trong chế biến thực phẩm do có màu vàng đậm, hương vị độc đáo và có hoạt tính sinh học [1], [2]. Curcumin là một hợp chất polyphenol tự nhiên được phân lập từ thân rễ của một số cây thuộc họ Zingiberaceae [3]. Trong ngành công nghiệp thực phẩm, curcumin được sử dụng rộng rãi như một chất tạo màu và tạo hương vị cho thực phẩm. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh curcumin có tác dụng kháng oxy hóa, kháng viêm, kháng tế bào ung thư, ngăn ngừa tiểu đường và kháng khuẩn [4]–[6]. Tuy nhiên, tiềm năng ứng dụng curcumin phải đối mặt với những thách thức lớn do khả năng hòa tan của curcumin trong nước thấp, độ ổn định hóa học kém và sinh khả dụng thấp, dẫn tới giảm khả năng hấp thụ và chuyển hóa trong đường tiêu hóa [7]–[9]. Trong các nghiên cứu trước, bột curcumin thương mại (Sigma-Aldrich, Pháp) đã được bào chế thành công bằng phương pháp tạo gel ion nhằm khắc phục các hạn chế trên [10]. Quá trình giải phóng curcumin từ vi nang curcumin trong đường tiêu hóa đã được đánh giá trong môi trường dạ dày giả lập Phosphate Buffered Saline (PBS) pH = 1,2 và đoạn hồi tràng giả lập của ruột non PBS pH = 7,4 [11], [12]. Tuy nhiên, độ pH của môi trường ruột non ở đoạn hồi tràng (pH = 6,4) vẫn chưa được nghiên cứu. Do đó, để kiểm chứng hiệu quả bao bọc của vi nang và hoàn thiện đánh giá về quá trình giải phóng curcumin từ vi nang trong đường tiêu hóa, nghiên cứu tiếp tục tiến hành đánh giá quá trình giải phóng curcumin trong môi trường hồi tràng của ruột non (môi trường PBS, pH = 6,4). Đồng thời, chất hoạt động bề mặt D- α -Tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS) nồng độ 3 g/L được bổ sung trong môi trường hòa tan, nhằm mục đích đạt được điều kiện “*sink*”, là điều kiện có được khi thể tích môi trường hòa tan ít nhất bằng từ 3 đến 10 lần thể tích cần để bão hòa lượng hoạt chất trong môi trường hòa tan [12], [13]. Các mô hình động học giải phóng curcumin từ các vi nang S0, S3, S8, S15 được lựa chọn để mô tả sự giải phóng được chất từ vỏ có bản chất polyme [14], do đó các mô hình động học bao gồm mô hình động học bậc không (Zero order model), mô hình động học bậc một (First order model), mô hình động học (Higuchi Higuchi model), mô hình động học Hixson-Crowell (Hixson-Crowell model) và mô hình động học Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer-Peppas model) được tính toán nhằm kiểm chứng về quá trình giải phóng curcumin từ các vi nang.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, thiết bị

Nguyên liệu: Vi nang curcumin (S0, S3, S8, S15), TPGS (BASF, Đức), nước khử ion, PBS pH = 6,4 (Sigma-Aldrich, Pháp).

Thiết bị: Cân Adventurer Pro AV413C (Ohaus Corporation, USA), máy khuấy hòa tan Sotax AT7 (Sotax AG, Germany), máy quang phổ Libra S22 (Biochrom, England), máy đo pH Seven Easy (Mettler Toledo, Switzerland).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ vi nang trong môi trường *in vitro*

TPGS là chất hòa tan hoạt động bề mặt, có hoạt tính hòa tan mạnh các hợp chất kỵ nước (hydrophobic). Do đó, TPGS nồng độ 3 g/L được bổ sung vào môi trường hòa tan với mục đích đánh giá chính xác lượng curcumin được giải phóng ra môi trường *in vitro* (PBS pH = 6,4, bổ sung TPGS nồng độ 3 g/L) trong thời gian 420 phút. Quá trình giải phóng curcumin từ các vi nang trong môi trường *in vitro* được thực hiện theo các bước đã mô tả trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2022) [12]. Theo đó, chuẩn bị môi trường PBS pH = 6,4, sau đó bổ sung chất hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L. Vi nang S0, S3, S8, S15 lần lượt được đưa vào các cốc khuấy riêng rẽ và quá trình giải phóng curcumin được đánh giá ở các thời điểm khác nhau trong thời gian 420 phút. Lượng curcumin giải phóng được xác định ở bước sóng 426 nm

và tính toán theo phương trình đường chuẩn $y = 0,111x - 0,0337$ ($R^2 = 0,9936$). Hàm lượng curcumin giải phóng được tính theo công thức (1):

$$C_{gp} = \frac{M_{gp}}{M_{en}} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó, C_{gp} là hàm lượng curcumin giải phóng tại thời điểm nhất định (%), M_{gp} là khối lượng curcumin giải phóng tại một thời điểm nhất định (mg), M_{en} là tổng khối lượng curcumin được nang hóa (mg).

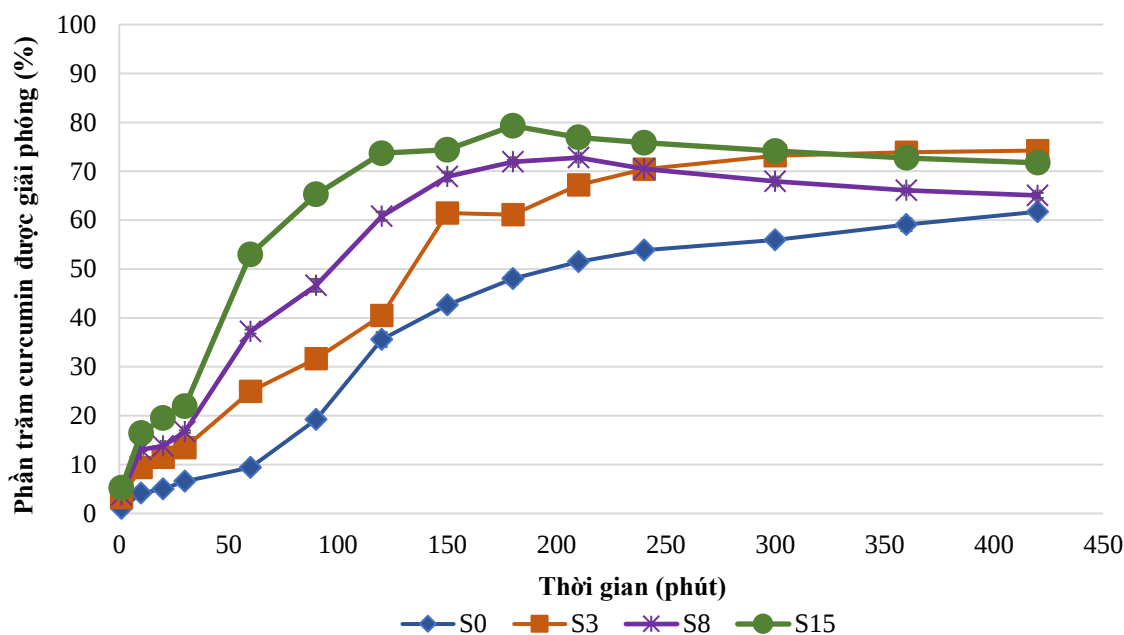
2.2.2. Đánh giá cơ chế giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường *in vitro*

Động học giải phóng curcumin từ vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro* được đánh giá qua các mô hình động học theo nghiên cứu trước đó của Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2022) [15], bao gồm mô hình động học bậc không (Zero order model), mô hình động học bậc một (First order model), mô hình động học Higuchi (Higuchi model), mô hình động học Hixson-Crowell (Hixson-Crowell model) và mô hình động học Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer-Peppas model). Mức độ phù hợp của quá trình giải phóng curcumin theo mô hình giải phóng dựa trên giá trị của hệ số R^2 ($R^2 > 0,9$), hệ số càng lớn thì càng phù hợp.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ vi nang trong môi trường *in vitro*

Curcumin được giải phóng từ vi nang trong môi trường *in vitro* trong khoảng thời gian từ 1 đến 420 phút được thể hiện trong hình 1.



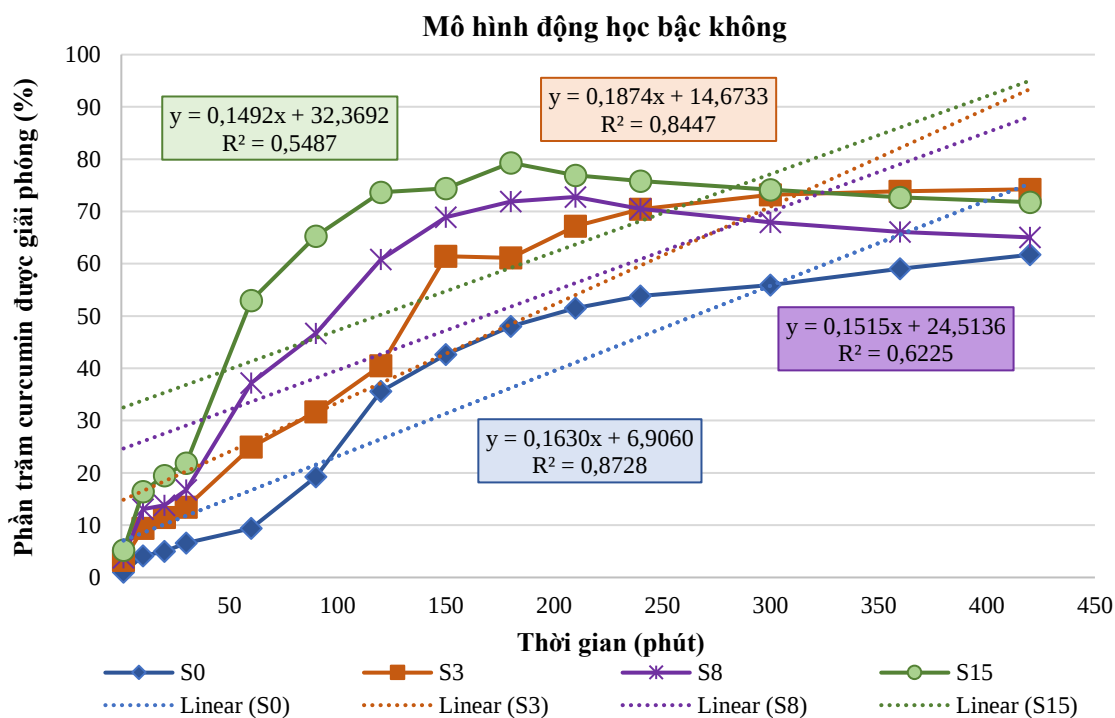
Hình 1. Sự giải phóng curcumin từ vi nang trong môi trường *in vitro* trong thời gian 420 phút

Kết quả cho thấy, ở nang S0, curcumin được giải phóng chậm trong 60 phút đầu (4,16%), sau đó tăng dần và đạt giá trị tối đa sau 420 phút của quá trình hòa tan (61,71%). Ngược lại, ở nang S15, curcumin được giải phóng trong 10 phút đầu (16,42%) và đạt giá trị tối đa sau 180 phút của quá trình hòa tan (79,30%). Ở các vi nang S3 và S8, quá trình giải phóng curcumin không có sự khác biệt sau 30 phút đầu, đạt các giá trị lần lượt là 13,42% và 16,74%. Tuy nhiên, sự khác biệt về lượng curcumin được giải phóng bắt đầu có sự sai khác sau 30 phút đầu khi lượng curcumin

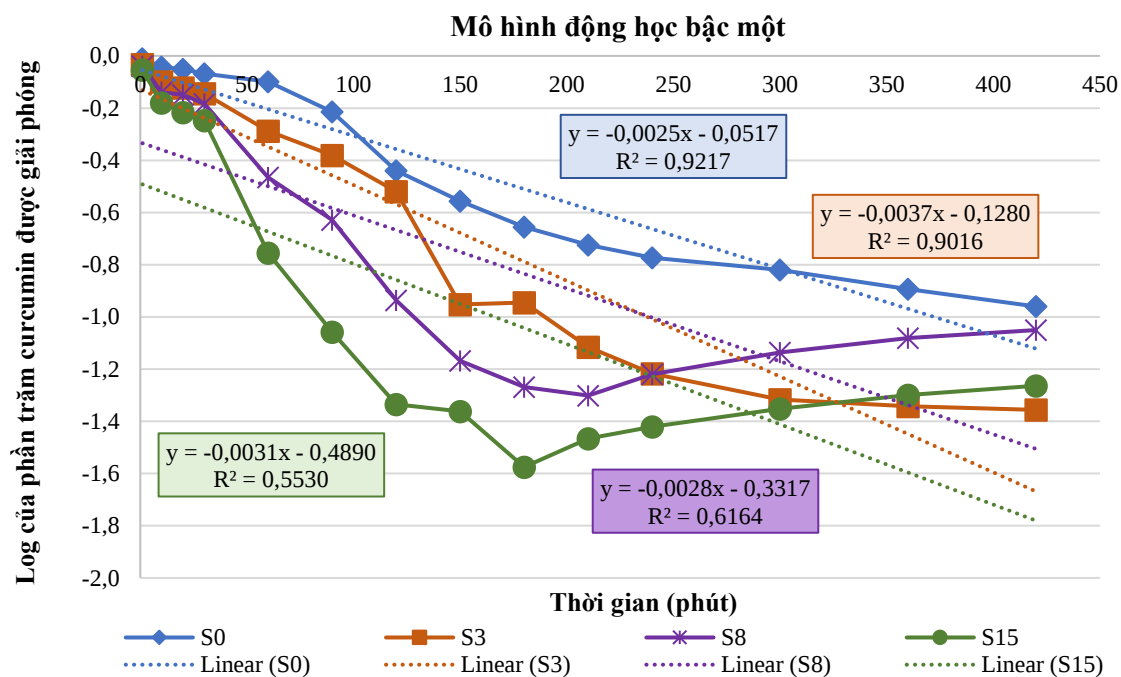
giải phóng ở nang S3 đạt giá trị tối đa sau 420 phút của quá trình hòa tan (74,24%), trong khi ở nang S8 đạt giá trị tối đa sau 210 phút của quá trình hòa tan (72,78%). Sự khác biệt về lượng curcumin được giải phóng ở các vi nang trong môi trường hồng tràng giả lập (pH = 6,4) có bổ sung chất hoạt động bề mặt TPGS 3 g/L có thể được giải thích do sự có mặt của chất hoạt động bề mặt trong thành phần bào chế vi nang. Ở các vi nang S0, S3, S8, S15 có sự khác biệt về hàm lượng chất hoạt động bề mặt Solutol trong thành phần bào chế, do đó, tốc độ giải phóng curcumin trong môi trường hòa tan có sự khác biệt, cụ thể tốc độ giải phóng curcumin tỷ lệ thuận với hàm lượng Solutol trong thành phần bào chế. Do đó, curcumin trong các vi nang được giải phóng trong môi trường PBS pH = 6,4 có bổ sung chất hoạt động bề mặt TPGS.

3.2. Đánh giá cơ chế giải phóng curcumin từ vi nang trong môi trường *in vitro*

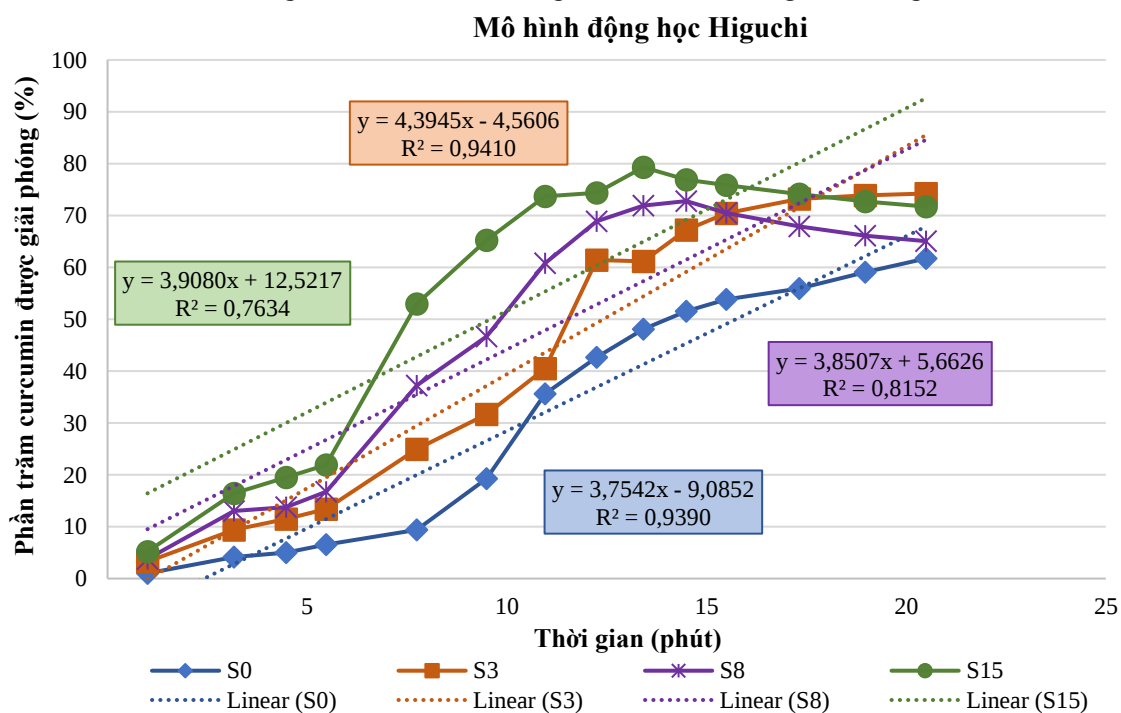
Quá trình giải phóng curcumin từ vi nang trong môi trường *in vitro* được kiểm chứng qua các mô hình động học. Thông tin về các mô hình động học, phương trình hồi quy tuyến tính và hệ số R^2 của quá trình giải phóng curcumin trong môi trường *in vitro* được thể hiện qua các hình 2, 3, 4, 5 và 6. Kết quả đánh giá được thể hiện trong bảng 1.



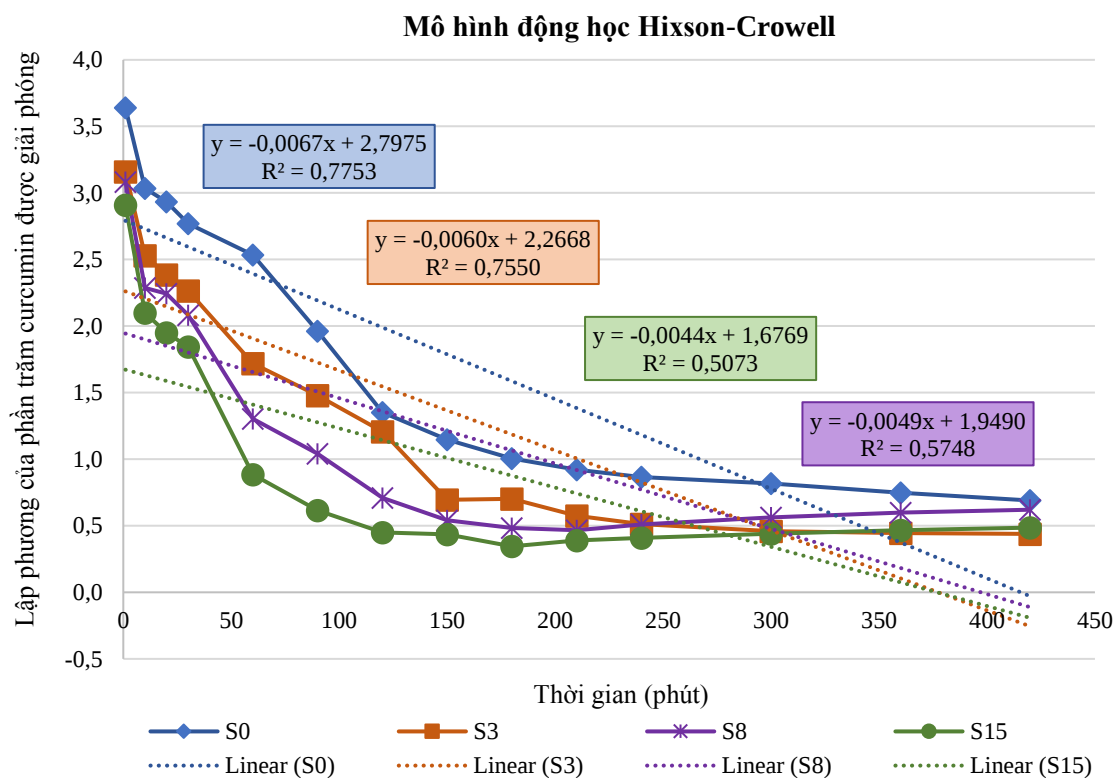
Hình 2. Mô hình động học bậc không của vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro*



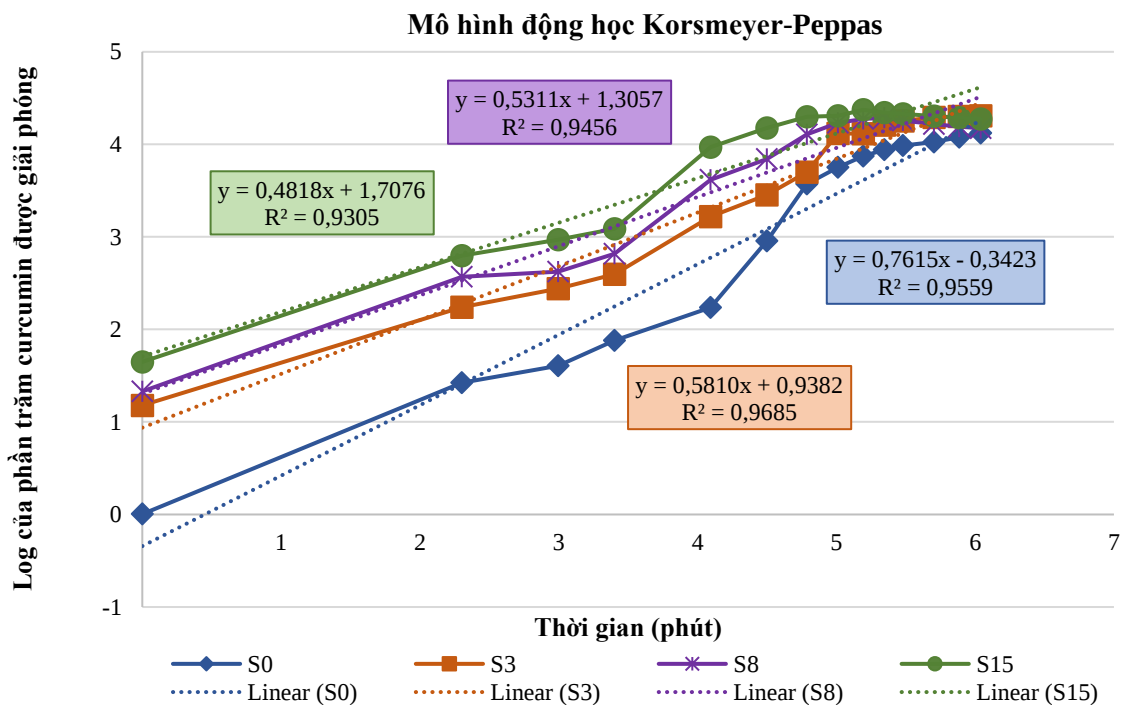
Hình 3. Mô hình động học bậc một của vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường in vitro



Hình 4. Mô hình động học Higuchi của vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường in vitro



Hình 5. Mô hình động học Hixson-Crowell của vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường in vitro



Hình 6. Mô hình động học Korsmeyer-Peppas của vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường in vitro

Bảng 1. Thông số của các phương trình động học giải phóng curcumin từ nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro*

Mô hình động học		S0	S3	S8	S15
Bậc không	R ²	0,8728	0,8447	0,6225	0,5487
	n	0,1630	0,1874	0,1515	0,1492
Bậc một	R ²	0,9217	0,9016	0,6164	0,5535
	n	-0,0025	-0,0037	0,0028	0,0031
Higuchi	R ²	0,9390	0,9410	0,8152	0,7634
	n	3,7542	4,3945	3,8507	3,9080
Hixson-Crowell	R ²	0,7753	0,7550	0,5748	0,5073
	n	-0,0067	-0,0060	-0,0049	-0,0044
Korsmeyer-Peppas	R ²	0,9559	0,9685	0,9456	0,9305
	n	0,7615	0,5810	0,5311	0,4818

Dữ liệu từ bảng 1 cho thấy, hệ số R² của các phương trình động học của các vi nang S0, S3, S8, S15 có giá trị rất cao, đạt giá trị lần lượt là 0,9559; 0,9685; 0,9456 và 0,9305 ở mô hình Korsmeyer-Peppas. Ngược lại, ở các mô hình khác, hệ số R² của các phương trình động học có sự biến động và sai khác cao, mức độ tin cậy thấp. Do đó, quá trình giải phóng curcumin từ các vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro* tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas.

Quy luật khuếch tán của curcumin từ các vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro* tiếp tục được đánh giá theo hằng số khuếch tán *n* của mô hình động học Korsmeyer-Peppas [15]. Kết quả của bảng 1 cho thấy, hằng số khuếch tán *n* các vi nang S0, S3, S8, S15 nằm trong khoảng giá trị từ 0,43 - 0,85, kết luận curcumin được giải phóng từ các vi nang S0, S3, S8, S15 trong môi trường *in vitro* [15]. Do đó, kết quả nghiên cứu cho thấy tiềm năng của việc sử dụng các vi nang curcumin trong việc kiểm soát sự giải phóng curcumin trong đường tiêu hóa và hướng đích giải phóng curcumin tại phân hồng tràng của ruột non.

4. Kết luận

Sự giải phóng curcumin từ các vi nang S0, S3, S8, S15 đã được đánh giá trong môi trường hồng tràng giả lập (PBS pH = 6,4) có bổ sung chất hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L trong thời gian từ 1 đến 420 phút. Kết quả cho thấy, curcumin được giải phóng từ các vi nang S0, S3, S8, S15 trong quá trình hòa tan. Ở các vi nang S0, S3, S8, S15 có sự khác biệt về hàm lượng chất hoạt động bề mặt Solutol trong thành phần bào chế, do đó, tốc độ giải phóng curcumin trong môi trường hòa tan có sự khác biệt, cụ thể tốc độ giải phóng curcumin tỷ lệ thuận với hàm lượng Solutol trong thành phần bào chế. Quá trình giải phóng curcumin từ các vi nang S0, S3, S8, S15 tiếp tục được kiểm chứng thông qua đánh giá các mô hình động học, qua đó khẳng định sự giải phóng curcumin tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tiềm năng của việc sử dụng các vi nang curcumin trong kiểm soát sự giải phóng curcumin trong đường tiêu hóa và hướng đích giải phóng curcumin tại phân hồng tràng của ruột non.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] S. Prasad, S. C. Gupta, A. K. Tyagi, and B. B. Aggarwal, "Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back," *Biotechnol. Adv.*, vol. 32, no. 6, pp. 1053-1064, 2014, doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.004.
- [2] J. Yi, Y. Fan, Y. Zhang, Z. Wen, L. Zhao, and Y. Lu, "Glycosylated α -lactalbumin-based nanocomplex for curcumin: Physicochemical stability and DPPH-scavenging activity," *Food Hydrocoll.*, vol. 61, pp. 369-377, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.05.036.
- [3] T. Jiang, R. Ghosh, and C. Charcosset, "Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review," *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 112, pp. 419-430, 2021, doi: 10.1016/j.tifs.2021.04.015.
- [4] Y. Wu, X. Wang, Z. Yin, and J. Dong, "Geotrichum candidum arthrospore cell wall particles as a novel

- carrier for curcumin encapsulation,” *Food Chem.*, vol. 404, p. 134308, 2023, doi: 10.1016/j.foodchem.2022.134308.
- [5] J. Sharifi-Rad, Y. El Rayess, A. A. Rizk, C. Sadaka, R. Zgheib, W. Zam, S. Sestito, S. Rapposelli, K. Neffe-Skocińska, D. Zielińska, B. Salehi, W. N. Setzer, N. S. Dosoky, Y. Taheri, M. El Beyrouthy, M. Martorell, E. A. Ostrander, H. A. R. Suleria, W. C. Cho, A. Maroyi, and N. Martins, “Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11, 2020, Art. no. 01021, doi: 10.3389/fphar.2020.01021.
- [6] M. Elbadawy, K. Hayashi, H. Ayame, Y. Ishihara, A. Abugomaa, M. Shibutani, S.-M. Hayashi, S. Hazama, H. Takenouchi, M. Nakajima, R. Tsunedomi, N. Suzuki, H. Nagano, Y. Shinohara, M. Kaneda, H. Yamawaki, T. Usui, and K. Sasaki, “Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 142, 2021, Art. no. 112043, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112043.
- [7] R. Jamwal, “Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers,” *J. Integr. Med.*, vol. 16, no. 6, pp. 367-374, 2018, doi: 10.1016/j.joim.2018.07.001.
- [8] T. Jiang, W. Liao, and C. Charcosset, “Recent advances in encapsulation of curcumin in nanoemulsions: A review of encapsulation technologies, bioaccessibility and applications,” *Food Res. Int.*, vol. 132, 2020, Art. no. 109035, doi: 10.1016/j.foodres.2020.109035.
- [9] E. Sadati Behbahani, M. Ghaedi, M. Abbaspour, K. Rostamizadeh, and K. Dashtian, “Curcumin loaded nanostructured lipid carriers: In vitro digestion and release studies,” *Polyhedron*, vol. 164, pp. 113-122, 2019, doi: 10.1016/j.poly.2019.02.002.
- [10] 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.
- [11] D. H. Nguyen, Q. T. Tu, and T. T. T. Vu, “Study on the mechanism of curcumin release from micro beads in simulated gastric fluid,” *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 227, no. 14, pp. 176-184, 2022, doi: 10.34238/tnu-jst.6305.
- [12] 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.
- [13] Ministry of Health, *Vietnam Pharmacopoeia V*. Medicine Publishing House, 2018.
- [14] D. H. Nguyen, T. Baric, G. Roudaut, P. Cayot, M.-A. Lacaille-Dubois, A.-C. Mitaine-Offer, and O. Chambin, “Microencapsulation of curcumin by ionotropic gelation with surfactants: Characterization, release profile and antioxidant activity,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 76, 2022, Art. no. 103812, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103812.
- [15] J. Siepmann and F. Siepmann, “Mathematical modeling of drug delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 364, no. 2, pp. 328-343, 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.09.004.