

STUDY ON *IN VITRO* CURCUMIN RELEASE FROM MICRO CURCUMIN BEADS

Nguyen Duc Hung*, Tu Quang Tan, Vu Thi Thu Thuy

TNU – University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 25/11/2021 Revised: 13/01/2022 Published: 18/01/2022	Pectin is a naturally occurring compound possessing nontoxicity, high stability and low cost which is widely used to manufacture drug carriers in order to improve drug efficacy and reduce drug dosage. Previous study led to a successful production of micro curcumin bead using ionotropic gelation method by complexation of low methoxyl amidated pectin as drug carrier, surfactant Solutol® HS 15 and divalent cation Ca^{2+}. In this study, the <i>in vitro</i> dissolution of curcumin from micro curcumin beads was carried out in order to evaluate these of protective effectiveness in the acid medium (pH = 1.2), as well as these of controlled release in the base medium (pH 7.4). The results showed that the release of curcumin from beads was delayed in the pH = 1.2 medium. In contrary, when the pH changed to 7.4, the highest release of curcumin in S10 and S15 beads was achieved after 100 minutes of dissolution, and the slope of release was started controlling after this point of time. The mechanism of curcumin release from beads in intestinal medium was fitted in Korsmeyer-Peppas model. The diffusion of curcumin was influenced by both Fickian diffusion and polymer swelling.
KEYWORDS Curcumin Microcapsule Dissolution Controlled release Kinetic model	

NGHIÊN CỨU QUÁ TRÌNH GIẢI PHÓNG CURCUMIN TỪ NANG MICRO TRONG MÔI TRƯỜNG *IN VITRO*

Nguyễn Đức Hùng*, Từ Quang Tân, Vũ Thị Thu Thủy

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 25/11/2021 Ngày hoàn thiện: 13/01/2022 Ngày đăng: 18/01/2022	Pectin có nguồn gốc tự nhiên, giá thành rẻ, không gây độc, độ ổn định cao, được sử dụng phổ biến trong chế tạo hệ mang thuốc nhằm tăng hiệu quả và giảm số lần sử dụng thuốc. Trong nghiên cứu trước, nang micro curcumin được bào chế thành công bằng công nghệ tạo gel ion, kết hợp sử dụng low methoxyl amidated pectin làm hệ mang thuốc, chất hoạt động bề mặt Solutol® HS 15 và ion Ca^{2+}. Nghiên cứu này tiếp tục tiến hành đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường <i>in vitro</i> nhằm đánh giá hiệu quả bảo vệ nang micro khỏi môi trường acid và quá trình giải phóng có kiểm soát curcumin từ nang micro trong môi trường kiềm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nang micro curcumin không hòa tan trong môi trường pH = 1,2. Ngược lại, trong môi trường có pH = 7,4, nang micro S10 và S15 có hàm lượng curcumin được giải phóng đạt giá trị cao nhất trong 100 phút đầu và sau đó bị kiểm soát giải phóng. Quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro trong môi trường có pH = 7,4 tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas. Sự khuếch tán của curcumin từ nang micro vào môi trường giải phóng theo dạng kết hợp giữa khuếch tán phụ thuộc vào nồng độ của dung môi theo định luật Fick và khuếch tán phụ thuộc vào sự giãn nở polymer.
TỪ KHÓA Curcumin Nang micro Độ hòa tan Kiểm soát giải phóng Mô hình động học	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5295>

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

1. Đặt vấn đề

Pectin là một polymer tự nhiên có nguồn gốc từ thành tế bào thực vật và được cấu tạo gồm một chuỗi các phân tử acid D-galacturonic liên kết với nhau bởi các liên kết α -1,4 glycosidic [1]-[3]. Pectin được sử dụng rộng rãi trong chế tạo hệ mang thuốc do đặc tính không gây độc, dễ tan trong nước, độ ổn định cao, khả năng tạo gel và dễ bị phân hủy bởi các vi sinh vật có trong hệ tiêu hóa ở người [4], [5]. Một số nghiên cứu trong những năm gần đây tập trung vào việc tìm kiếm dẫn xuất của pectin có khả năng tan được trong các môi trường có độ pH khác nhau như dạ dày, ruột non, đại trực tràng mà vẫn giữ đặc tính thủy phân bởi enzyme tiêu hóa, đồng thời kiểm soát được quá trình giải phóng thuốc nhằm tăng hiệu quả sử dụng thuốc, giảm số lần sử dụng và liều dùng [6]-[8].

Curcumin là hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học mạnh như kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng tế bào ung thư. Tuy nhiên, curcumin ít tan trong nước, tốc độ phân hủy cao, do đó có sinh khả dụng thấp. Trong nghiên cứu trước, viên nang curcumin có kích thước micro đã được bào chế 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, S5, S10, S15 có hàm lượng Solutol® HS 15 trong thành phần lần lượt là 0; 3; 5; 10 và 15 g/L [9].

Với mục đích kiểm chứng hiệu quả bảo vệ curcumin của nang micro khỏi môi trường acid, nhằm giải phóng curcumin có kiểm soát từ nang micro ra môi trường kiềm, nghiên cứu này tiếp tục tiến hành đánh giá quá trình hòa tan và giải phóng của các nang micro curcumin trong môi trường PBS có pH = 1,2 và pH = 7,4 với thời gian theo dõi từ 1 đến 420 phút. Động học của quá trình giải phóng curcumin từ nang micro được xác định thông qua lựa chọn sự phù hợp với các mô hình động học bậc không (Zero order model), bậc một (First order model), Higuchi (Higuchi model), Hixson-Crowell (Hixson-Crowell model) và Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer-Peppas model), từ đó kết luận về quy luật khuếch tán của curcumin từ nang micro trong môi trường giải phóng. Đây là cơ sở để bào chế viên nang chứa curcumin có kích thước micro, an toàn và hướng tới ứng dụng trong kiểm soát giải phóng curcumin trong ruột non.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, thiết bị

Nguyên liệu: Nang micro curcumin (S0, S3, S5, S10, S15), nước khử ion, dung dịch đệm phosphat (PBS) pH 1,2 và 7,4 (Sigma-Aldrich, Pháp).

Thiết bị: Cân điện tử Adventurer Pro AV413C (Ohaus Corporation, Mỹ), máy thử độ hòa tan Sotax AT7 (Sotax AG, Đức), thiết bị đo độ pH Seven Easy (Mettler Toledo, Thụy Sĩ), máy quang phổ Libra S22 (Biochrom, Anh).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro

Quá trình giải phóng curcumin từ nang micro được đánh giá trên thiết bị thử độ hòa tan Sotax AT7 có cánh khuấy, được thiết lập các thông số: nhiệt độ 37°C, độ quay 50 vòng/phút, môi trường giải phóng là 1 L dung dịch PBS có pH = 1,2 và pH = 7,4. Mẫu thử là 400 mg nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion [9]. Quá trình giải phóng curcumin được đánh giá tại các thời điểm 1; 10; 20; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240; 270; 330 và 420 phút tính từ thời điểm nang micro curcumin được đưa vào trong dung dịch. Định lượng curcumin bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 426 nm [9]. Curcumin giải phóng được tính toán theo phương trình đường chuẩn $y = 0,1248x - 0,0356$, $R^2 = 0,9936$. Phần trăm curcumin giải phóng được tính toán theo công thức (1):

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

Trong đó, C_{gp} là phần trăm 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 động học giải phóng curcumin từ nang micro

Động học giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 được đánh giá qua các mô hình động học, được tính toán theo phương pháp của Bruschi (2015) [10]. Cụ thể:

- Mô hình bậc không (Zero order): Mô tả quá trình curcumin giải phóng từ nang micro trong dung dịch, được tính toán theo công thức (2):

$$Q_t = k_0 \times t \quad (2)$$

Trong đó, Q_t là phần trăm tích lũy của curcumin giải phóng tại thời điểm t (%), k_0 hằng số zero-order, t là thời gian (phút).

- Mô hình bậc một (First order): Mô tả sự giải phóng curcumin phụ thuộc vào nồng độ từ nang micro, được tính toán theo công thức (3):

$$\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{k_1 t}{2,303} \quad (3)$$

Trong đó, Q_t là lượng curcumin giải phóng tại thời điểm t (mg), Q_0 là lượng nang micro curcumin ban đầu (mg), k_1 là hằng số first order, t là thời gian (phút).

- Mô hình Higuchi: Mô tả sự giải phóng curcumin từ hệ ma trận khi nồng độ của curcumin vượt quá nồng độ bão hòa trong môi trường, được tính toán theo công thức (4):

$$Q_t = k_H \times t^{1/2} \quad (4)$$

Trong đó, Q_t là phần trăm curcumin giải phóng tại thời điểm t (%), k_H là hằng số Higuchi, t là thời gian (phút).

- Mô hình Hixson-Crowell: Mô tả mối liên quan giữa sự giải phóng curcumin từ hệ ma trận với sự hòa tan polymer, dẫn tới sự thay đổi về bề mặt và kích thước của nang micro curcumin, được tính toán theo công thức (5):

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} \times t \quad (5)$$

Trong đó, Q_t là phần trăm curcumin giải phóng tại thời điểm t (%), Q_0 là lượng nang micro curcumin ban đầu (mg), k_{HC} là hằng số Hixson-Crowell, t là thời gian (phút).

- Mô hình Korsmeyer-Peppas: Mô tả quá trình giải phóng curcumin từ nang micro, được tính toán theo công thức (6):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} \times t^n \quad (6)$$

Trong đó, Q_t là phần trăm curcumin giải phóng tại thời điểm t (mg), k_{KP} là hằng số Korsmeyer-Peppas, n là số mũ giải phóng, dấu hiệu của cơ chế giải phóng thuốc, t là thời gian (phút).

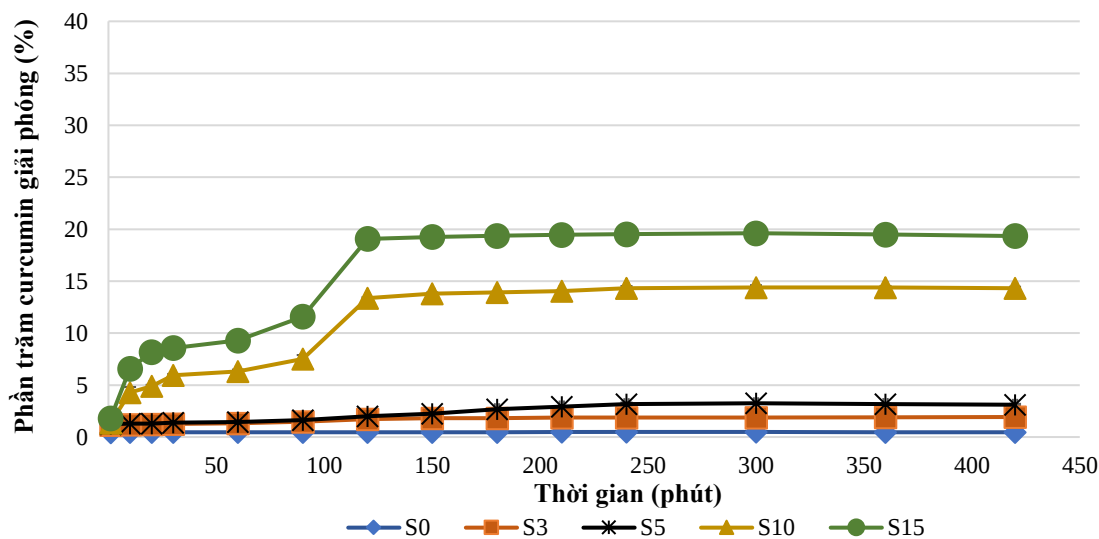
Nghiên cứu được tiến hành tại Phòng thí nghiệm Pharmacie Galénique, trường Đại học Bourgogne Franche-Comté, Dijon, Cộng hòa Pháp. Các thí nghiệm được tiến hành lặp lại 3 lần và số liệu thu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. Kết quả và thảo luận

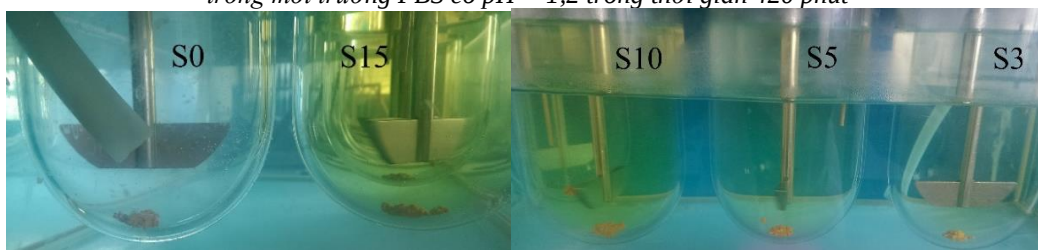
3.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro

3.1.1. Trong môi trường PBS có pH = 1,2

Nghiên cứu đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro được thực hiện trong môi trường PBS có pH = 1,2 ở nhiệt độ 37°C. Kết quả thu được thể hiện qua hình 1 và 2.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường PBS có pH = 1,2 trong thời gian 420 phút

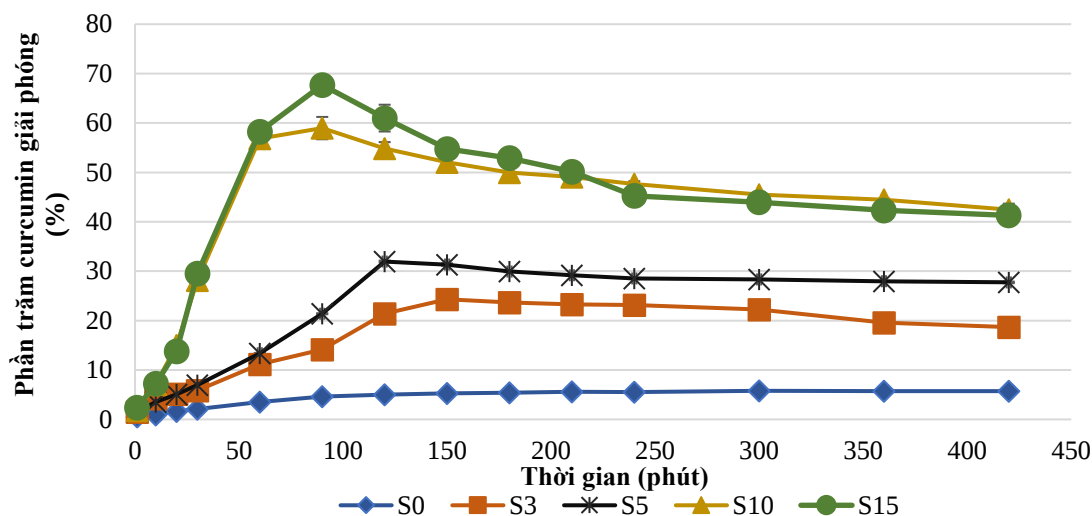


Hình 2. Quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS có pH = 1,2 tại thời điểm $t = 420$ phút

Hình 1 biểu diễn quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường PBS có pH = 1,2 với thời gian theo dõi từ 1 đến 420 phút. Kết quả cho thấy, ở nang S0 (không chứa Solutol® HS 15) curcumin không được giải phóng. Các nang S10 (chứa 10 g/l Solutol® HS 15) và S15 (chứa 15 g/l Solutol® HS 15) bắt đầu giải phóng curcumin ngay khi các nang này được đưa vào môi trường và đạt giá trị cao nhất ở nang S15 ($\approx 20\%$) sau 120 phút và sau đó không thay đổi trong quá trình đánh giá. Các nang S3, S5, curcumin hầu như không được giải phóng ($\approx 1-2\%$) sau 420 phút. Tuy nhiên, tiến hành quan sát dưới đáy cốc khuấy của thiết bị thử độ hòa tan cho thấy, các nang micro còn nguyên hình dạng ban đầu, lớp vỏ pectin chưa bị phá vỡ do trong môi trường acid, bề mặt pectin của nang micro đã tương tác với các ion acid H_3O^+ và hạn chế sự giải phóng curcumin khỏi nang micro (Hình 2) [11]. Ngoài ra, curcumin được bao bọc bởi hệ ma trận tạo bởi ion Ca^{2+} và nhóm COO^- của phân tử LMAP, do đó ngăn cản sự giải phóng curcumin từ nang micro [9], [11]. Từ những dẫn chứng có thể kết luận curcumin chưa được giải phóng từ các nang micro ra môi trường PBS có pH = 1,2. Rất có thể, lượng curcumin hòa tan trong các bể khuấy chứa nang S3, S5, S10 và S15 là do một lượng nhỏ curcumin còn bám trên bề mặt ngoài của các nang micro curcumin trong quá trình bào chế đã tách khỏi bề mặt ngoài của nang và phân tán vào môi trường PBS có pH = 1,2.

3.1.2. Trong môi trường PBS có pH = 7,4

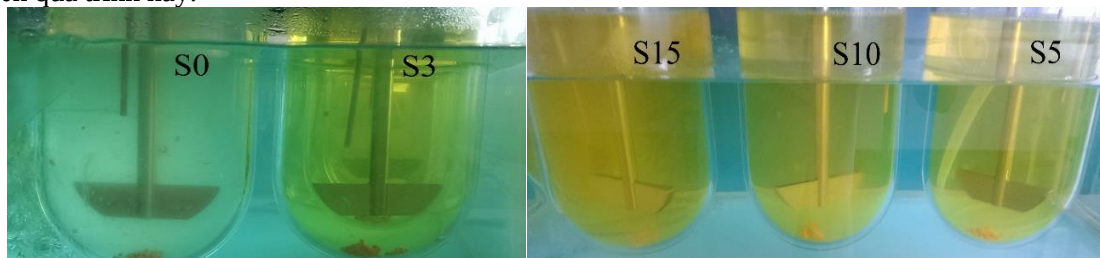
Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS có pH = 7,4, nhiệt độ $37^\circ C$ trong thời gian 420 phút thu được kết quả biểu thị qua hình 3 và 4.



Hình 3. Đồ thị biểu diễn quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường PBS có pH = 7,4 trong thời gian 420 phút

Kết quả hình 3 cho thấy có sự khác biệt về quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro trong môi trường PBS có pH = 7,4. Cụ thể, đối với nang S0, vỏ bọc pectin hầu như không bị phá vỡ, do đó curcumin không được giải phóng ra môi trường. Ngược lại, đối với nang S10 và S15, lượng curcumin được giải phóng đạt giá trị cao nhất ($\approx 70\%$) sau 100 phút hòa tan, sau đó giảm dần xuống còn 40% sau 420 phút hòa tan. Điều này được giải thích là sau 120 phút hòa tan nang S10 và S15, curcumin bắt đầu kết tủa ở trạng thái siêu bão hòa, dẫn tới kết quả đánh giá độ hòa tan của curcumin ở các thời điểm tiếp theo giảm dần. Nhận định này được kiểm chứng qua hình 4 về quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS pH = 7,4 tại thời điểm $t = 100$ phút, hiện tượng đục xuất hiện trong cốc khuấy chứa nang micro S10 và S15 do curcumin bắt đầu kết tủa. Kết luận này đồng nhất với nghiên cứu trước đó của Naksuriya và cộng sự (2016) về sự xuất hiện của hiện tượng đục trong quá trình giải phóng curcumin từ micelle polymer trong môi trường có pH = 5,0 và pH = 8,0 [12].

Qua so sánh quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro có thể rút ra kết luận hàm lượng Solutol® HS 15 sử dụng trong quá trình bào chế có ảnh hưởng tới quá trình giải phóng curcumin từ nang micro và đồng nhất với kết luận của Seo và cộng sự (2012) [13]. Tuy nhiên, cần tiếp tục nghiên cứu loại bỏ hiện tượng đục xuất hiện trong quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường PBS có pH = 7,4 để có kết luận chính xác về ảnh hưởng của Solutol® HS 15 đến quá trình này.



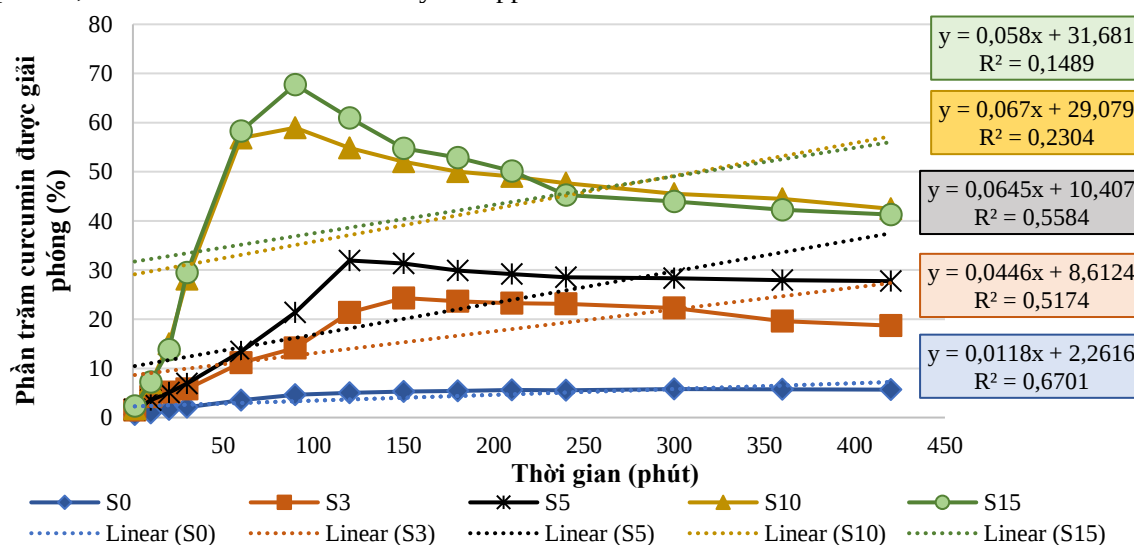
Hình 4. Quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS có pH = 7,4 tại thời điểm $t = 100$ phút

3.2. Đánh giá động học giải phóng curcumin từ nang micro

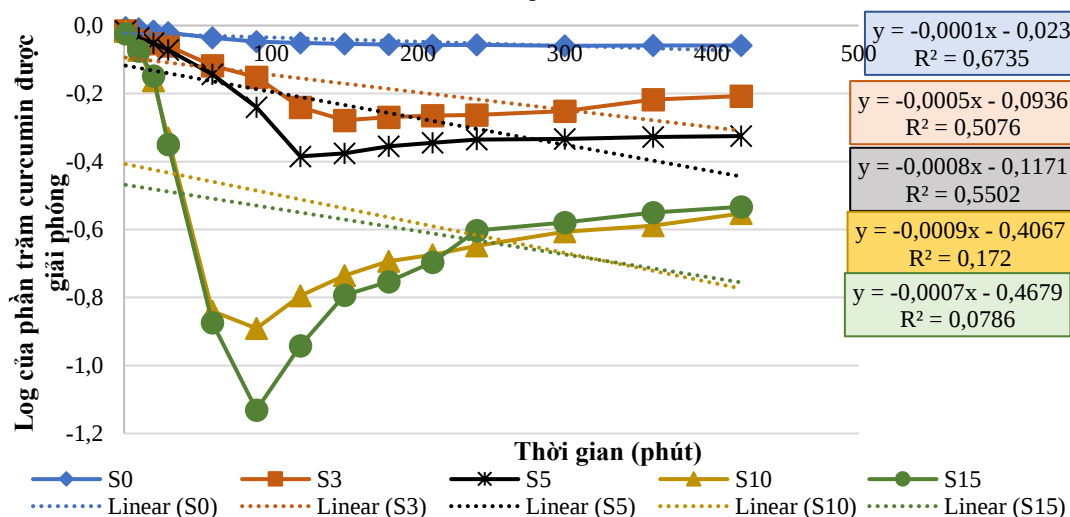
Do curcumin hầu như không được giải phóng khỏi nang micro trong môi trường PBS có pH = 1,2, nên nghiên cứu đánh giá động học giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15

trong môi trường PBS có pH = 7,4. Các mô hình động học bao gồm bậc không, bậc một, Higuchi, Hixson-Crowell và Korsmeyer-Peppas. Đồ thị, phương trình hồi quy tuyến tính và hệ số hồi quy (R^2) được thiết lập (Hình 5-9). Các thông số động học của quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS có pH = 7,4 được thể hiện qua bảng 1.

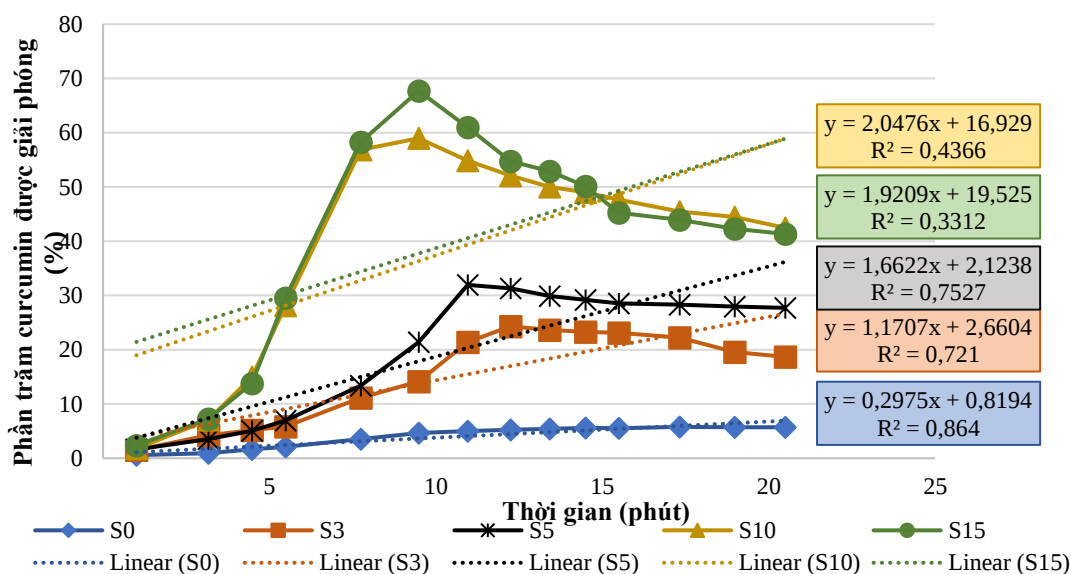
Kết quả từ bảng 1 cho thấy, các nang micro S0, S3, S5, S10, S15 đều có phương trình động học đánh giá quá trình giải phóng curcumin với hệ số R^2 đạt giá trị lớn nhất ở mô hình Korsmeyer-Peppas (≈ 1). Cụ thể, hệ số R^2 của các nang micro S0, S3, S5, S10, S15 ở mô hình động học Korsmeyer-Peppas lần lượt đạt giá trị 0,9458, 0,9258, 0,9198, 0,826 và 0,7898. Do đó, có thể kết luận rằng, quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro trong môi trường PBS có pH = 7,4 tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas.



Hình 5. Phương trình động học bậc không của nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4



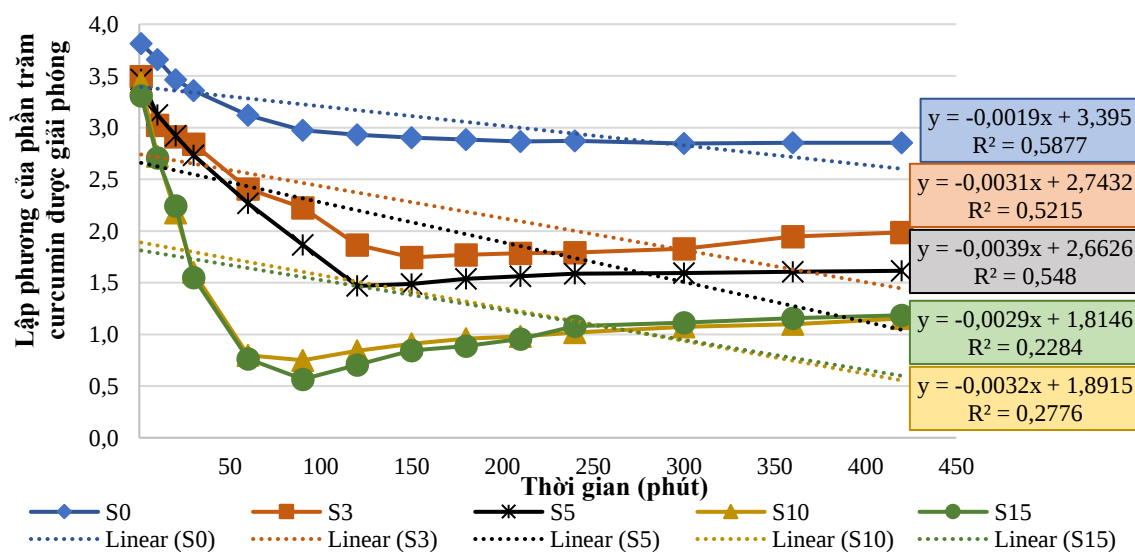
Hình 6. Phương trình động học bậc một của nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4



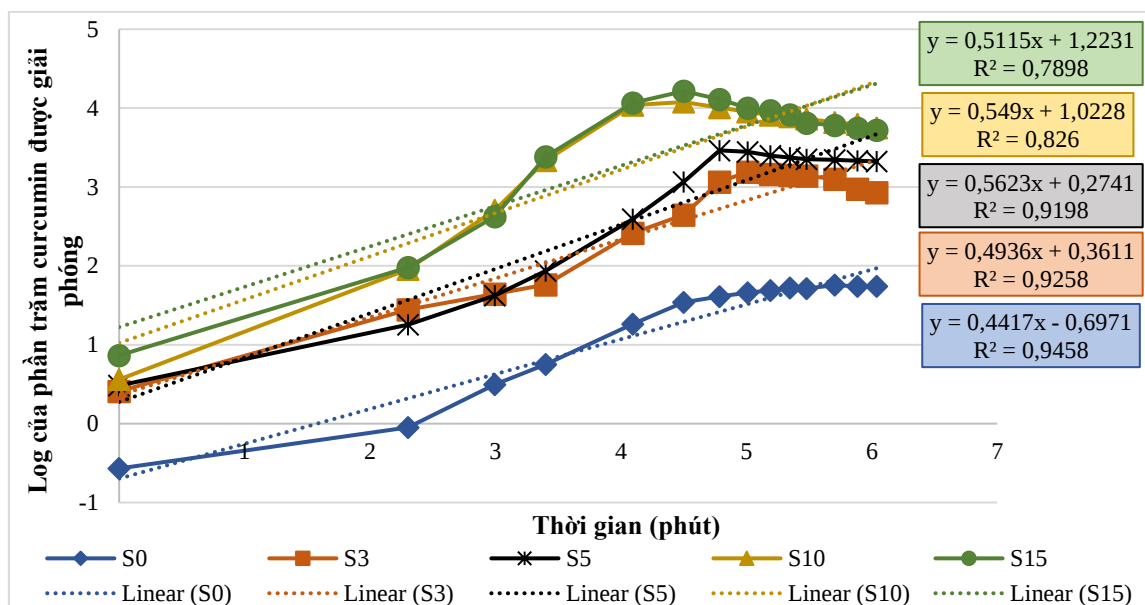
Hình 7. Phương trình động học Higuchi của nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4

Bảng 1. Thông số của các phương trình động học giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4

Mô hình động học		S0	S3	S5	S10	S15
Bậc không	R ²	0,6701	0,5174	0,5584	0,2304	0,1489
	n	0,0118	0,0446	0,0645	0,067	0,058
Bậc một	R ²	0,6735	0,5076	0,5502	0,172	0,0786
	n	-0,0001	-0,0005	-0,0008	-0,0009	-0,0007
Higuchi	R ²	0,864	0,721	0,7527	0,4366	0,3312
	n	0,2975	1,1707	1,6622	2,0476	1,9209
Hixson-Crowell	R ²	0,5877	0,5215	0,548	0,2776	0,2284
	n	-0,0019	-0,0031	-0,0039	-0,0032	-0,0029
Korsmeyer-Peppas	R ²	0,9458	0,9258	0,9198	0,826	0,7898
	n	0,4417	0,4936	0,5623	0,549	0,5115



Hình 8. Phương trình động học Hixson-Crowell của nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4



Hình 9. Phương trình động học Korsmeyer-Peppas của nang micro curcumin S0, S3, S5, S10, S15 trong dung dịch PBS có pH = 7,4

Nghiên cứu tiếp tục xác định quy luật khuếch tán của curcumin từ các nang micro S0, S3, S5, S10, S15 trong môi trường PBS có pH = 7,4 dựa trên hằng số khuếch tán n theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas [14]. Kết hợp giữa dữ liệu bảng 1 và tham chiếu với hằng số khuếch tán n theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas cho thấy, hằng số khuếch tán n của các nang micro S0, S3, S5, S10, S15 đều nằm trong khoảng $0,43 < n < 0,85$, chứng tỏ curcumin được giải phóng từ các nang micro theo dạng khuếch tán dị thường kết hợp giữa khuếch tán phụ thuộc vào nồng độ của dung môi theo định luật Fick và khuếch tán phụ thuộc vào sự giãn nở polymer [14]. Ngoài ra, hệ số R^2 của mô hình động học bậc không và mô hình động học bậc một thấp, đặc biệt ở nang micro S10 và nang S15 chỉ đạt lần lượt 0,172 và 0,0786. Điều này có thể giải thích, do quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S10 và S15, sự giải phóng nhanh trong 100 phút đầu, sau đó sự giải phóng curcumin bị kiểm soát nên tốc độ giải phóng chậm dần. Do đó, có thể kết luận nang micro S10 và S15 đã đạt được mục tiêu kiểm soát quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường PBS có pH = 7,4.

4. Kết luận

Quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro S0, S3, S5, S10, S15 được tạo bởi công nghệ tạo gel ion đã được đánh giá trong môi trường PBS có pH = 1,2 và pH = 7,4 trong thời gian từ 1 đến 420 phút. Kết quả cho thấy, ở môi trường PBS có pH = 1,2, curcumin hầu như không được giải phóng khỏi các nang micro. Ngược lại, ở môi trường PBS có pH = 7,4, sự giải phóng curcumin phụ thuộc vào hàm lượng chất hoạt động bề mặt Solutol® HS 15 sử dụng trong quá trình bào chế. Nang micro S15 có tốc độ giải phóng curcumin cao nhất, đạt gần 70% sau 100 phút hòa tan, sau đó sự giải phóng chậm dần và chịu sự kiểm soát của động học. Ngược lại, nang S0 hầu như không tan trong môi trường PBS do không có thành phần Solutol® HS 15. Quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas. Sự khuếch tán của curcumin từ nang micro vào môi trường giải phóng theo dạng kết hợp giữa khuếch tán phụ thuộc vào nồng độ của dung môi theo định luật Fick và khuếch tán phụ thuộc vào sự giãn nở polymer.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. Layek and S. Mandal, "Natural polysaccharides for controlled delivery of oral therapeutics: a recent

- update,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 230, 2020, Art. no. 115617, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115617.
- [2] D. Li, J. Li, H. Dong, X. Li, J. Zhang, S. Ramaswamy, and F. Xu, “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.
- [3] Q. Zhang, H. Wang, Z. Feng, Z. Lu, C. Su, Y. Zhao, J. Yu, A. V Dushkin, and W. Su, “Preparation of pectin-tannic acid coated core-shell nanoparticle for enhanced bioavailability and antihyperlipidemic activity of curcumin,” *Food Hydrocoll.*, vol. 119, 2021, Art. no. 106858, doi: 10.1016/j.foodhyd.2021.106858.
- [4] S. Das, “Pectin based multi-particulate carriers for colon-specific delivery of therapeutic agents,” *Int. J. Pharm.*, vol. 605, 2021, Art. no. 120814, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120814.
- [5] A. Dogan Ergin, Z. S. Bayindir, A. T. Ozcelikay, and N. Yuksel, “A novel delivery system for enhancing bioavailability of S-adenosyl-l-methionine: Pectin nanoparticles-in-microparticles and their in vitro - in vivo evaluation,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 61, 2021, Art. no. 102096, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102096.
- [6] H. H. Gadalla, I. El-Gibaly, G. M. Soliman, F. A. Mohamed, and A. M. El-Sayed, “Amidated pectin/sodium carboxymethylcellulose microspheres as a new carrier for colonic drug targeting: Development and optimization by factorial design,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 153, pp. 526-534, 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.08.018.
- [7] T. Lee and Y. H. Chang, “Structural, physicochemical, and in-vitro release properties of hydrogel beads produced by oligochitosan and de-esterified pectin from yuzu (*Citrus junos*) peel as a quercetin delivery system for colon target,” *Food Hydrocoll.*, vol. 108, 2020, Art. no. 106086, doi: 10.1016/j.foodhyd.2020.106086.
- [8] R. Deshmukh, R. K. Harwansh, S. Das Paul, and R. Shukla, “Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 55, 2020, Art. no. 101495, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101495.
- [9] 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.
- [10] M. L. Bruschi, *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*. Woodhead Publishing, 2015.
- [11] V. Pillay and R. Fassihi, “In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract: II. Physicochemical characterization of calcium-alginate, calcium-pectinate and calcium-alginate-pectinate pellets,” *J. Control. Release*, vol. 59, no. 2, pp. 243-256, 1999, doi: 10.1016/S0168-3659(98)00197-7.
- [12] O. Naksuriya, M. J. van Steenberg, J. S. Torano, S. Okonogi, and W. E. Hennink, “A Kinetic Degradation Study of Curcumin in Its Free Form and Loaded in Polymeric Micelles,” *AAPS J.*, vol. 18, no. 3, pp. 777-787, May 2016, doi: 10.1208/s12248-015-9863-0.
- [13] 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.
- [14] 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.