

DETERMINATION OF CURCUMIN CONTENT OF SOME PRODUCTS FROM TURMERIC STARCH IN DAK LAK USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Huynh Van Chung^{1*}, Tran Luu Phuc¹, Ha Hoang Anh Vinh¹, Huynh Thi Nhu Quynh¹,
Le Trung Khoang¹, Hoang Thi Thu Huyen¹, Vu Thi Hong Nhung¹, Nguyen Quoc Thong²

¹Buon Ma Thuot Medical University

²Ba Ria Vung Tau Medical College

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 09/12/2023 Revised: 05/3/2024 Published: 11/3/2024	This study was conducted with the purpose of evaluating curcumin content in some turmeric starch products circulating in Dak Lak using high performance liquid chromatography (HPLC) with PDA detector. The quantification process was carried out on Water's e2695 system using a 5µm C18 column (4.6x250 mm), the mobile phase used was acetonitrile - methanol- acetic acid 2% (60:20:20, v/v/v) at a solvent rate of 1.0 ml/min and measured at a wavelength of 426 nm. The analytical method has been evaluated according to ICH regulations with a linear range 0.01-300 µg/ml, limit of detection (LOD) 0.01 µg/ml, limit of quantification (LOQ) 0.033 µg/ml. The quantitative method achieves accuracy through recovery from 98.8 - 100.7%, good repeatability with relative standard deviation of retention time and peak area of 0.072% and 1.164%, respectively. The study was conducted on 16 samples of turmeric powder and 4 samples of turmeric granules circulating in Dak Lak.
KEYWORDS	
Curcumin Turmeric starch HPLC Determination Dak Lak	

KHẢO SÁT HÀM LƯỢNG CURCUMIN TRONG MỘT SỐ SẢN PHẨM TỪ TINH BỘT NGHỆ ĐANG LƯU HÀNH Ở ĐẮK LẮK BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO

Huỳnh Văn Chung^{1*}, Trần Lưu Phúc¹, Hà Hoàng Anh Vinh¹, Huỳnh Thị Như Quỳnh¹,
Lê Trung Khoảng¹, Hoàng Thị Thu Huyền¹, Vũ Thị Hồng Nhung¹, Nguyễn Quốc Thông²

¹Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

²Trường Trung cấp y tế Bà Rịa – Vũng Tàu

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 09/12/2023 Ngày hoàn thiện: 05/3/2024 Ngày đăng: 11/3/2024	Nghiên cứu này được tiến hành với mục đích đánh giá hàm lượng curcumin trong một số sản phẩm từ tinh bột nghệ đang lưu hành tại Đắk Lắk bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với đầu dò PDA. Quá trình định lượng được thực hiện trên hệ thống e2695 của hãng water sử dụng cột C18 5µm (4,6x250 mm), pha động được sử dụng là <i>acetonitril – methanol- acid acetic</i> 2% (60:20:20, v/v/v) với tốc dung môi là 1,0 ml/ phút và được đo tại bước sóng 426 nm. Phương pháp phân tích đã được đánh giá theo quy định của ICH với khoảng tương quan tuyến tính 0,01-300 µg/ml, giới hạn phát hiện (LOD) 0,01 µg/ml, giới hạn định lượng (LOQ) 0,033 µg/ml. Phương pháp định lượng đạt được độ đúng thông qua độ thu hồi từ 98,8 – 100,7%, độ lặp lại tốt với độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu và diện tích peak tương ứng 0,072% và 1,164%. Nghiên cứu đã tiến hành trên 16 mẫu tinh bột nghệ và 4 mẫu cốm nghệ đang lưu hành tại Đắk Lắk.
TỪ KHÓA	
Curcumin Tinh bột nghệ HPLC Định lượng Đắk Lắk	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9369>

* Corresponding author. Email: hvchung@bmtuvietnam.com

1. Giới thiệu

Cây Nghệ (*Curcuma longa* L.) thuộc họ gừng (Zingiberaceae), được trồng nhiều trên những khu vực có khí hậu nhiệt đới như Trung Quốc, Ấn Độ, Indonesia, Jamaica, Peru... và Việt Nam. Củ Nghệ vàng từ lâu đã được sử dụng như một chất gia vị, chất bảo quản và chất tạo màu trong chế biến thực phẩm. Ngoài ra, củ Nghệ cũng được sử dụng như phương thuốc dân gian để điều trị một số bệnh [1]. Curcumin (CUR) là thành phần chính trong nhóm curcuminoid và có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như kháng viêm [2]-[5], chống oxy hóa [4], [6], hạ đường huyết [7]-[9], chống ung thư [10]-[12]. Vì vậy, CUR có thể coi là chất chỉ điểm sinh học của củ Nghệ. Chính vì những hoạt tính sinh học như trên mà các sản phẩm chứa CUR chiết xuất từ củ Nghệ nhận được nhiều sự quan tâm đến từ người tiêu dùng.

Đắk Lắk là một trong những tỉnh thành có sản lượng nghệ lớn của cả nước. Trên thị trường, có rất nhiều sản phẩm như tinh bột nghệ và cốm nghệ, nhưng chất lượng của chúng chưa được kiểm soát tốt. Để giải quyết vấn đề này, cần có phương pháp định lượng chính xác và tin cậy để kiểm tra hàm lượng chất chỉ điểm (marker) trong sản phẩm từ nghệ. Do vậy, việc xác định lượng CUR để đánh giá chất lượng của các sản phẩm có nguồn gốc từ Nghệ đã nhận được nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Hiện nay, theo Dược điển Việt Nam V, curcuminoid được định lượng bằng phương pháp đo quang (UV-Vis) [13]. Tuy nhiên, phương pháp này có giới hạn phát hiện cao, khoảng tuyến tính hẹp, dễ bị ảnh hưởng bởi những chất có cấu trúc tương tự và chỉ định lượng được curcuminoid tổng mà chưa đánh giá được hàm lượng chính xác CUR. Phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LC-MS) hay sắc ký khí khối phổ (GC-MS) [14] cũng được sử dụng, tuy nhiên phương pháp này đòi hỏi thiết bị phân tích đắt tiền, người phân tích phải có kỹ thuật cao. Trong khi đó, thiết bị sắc ký lỏng hiệu năng cao hiện nay hầu hết các trung tâm kiểm nghiệm và phân tích đều được trang bị. Do vậy để khắc phục những nhược điểm của phương pháp UV-Vis, LC-MS, GC-MS và đánh giá chính xác hàm lượng CUR của một số sản phẩm được sản xuất từ nghệ, chúng tôi chọn đề tài “Khảo sát hàm lượng CUR trong một số sản phẩm từ tinh bột nghệ đang lưu hành ở Đắk Lắk bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng, hóa chất, thiết bị nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Các sản phẩm từ Nghệ: tinh bột nghệ, cốm nghệ đang lưu hành tại Đắk Lắk (hình 1).



Hình 1. Tinh bột nghệ (a), cốm nghệ (b)

Hóa chất: Chất chuẩn curcumin (99,56% của Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương), acetonitril (HPLC grade, Fisher), nước cất (Merk), methanol (HPLC grade, Fisher), acid acetic (Merck).

Thiết bị: hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao e2695 của hãng Water (Mỹ), cân phân tích PX 224 của hãng Ohaus (Mỹ), bể rửa siêu âm Elmasonic S120H của hãng Elma (Mỹ), bộ lọc chân không sparmax (Đài Loan).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị mẫu thử: Qua tham khảo nghiên cứu của tác giả Lê Thị Ngọc Ngân và cộng sự [15], chúng tôi lựa chọn quy trình chuẩn bị mẫu thử như sau: Cân chính xác khoảng 1g mẫu thử là tinh bột nghệ hoặc cốm nghệ, chiết với 50 ml methanol 70% với sự hỗ trợ của sóng siêu âm tại 60°C trong vòng 15 phút. Để nguội và tiến hành lọc qua màng lọc 0,45 μm thu được dung dịch mẫu thử.

Chuẩn bị mẫu chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg chuẩn CUR tiến hành pha loãng bằng methanol 70% thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 0,4 mg/ml. Tiếp tục pha loãng dung dịch chuẩn gốc với methanol 70% để có dãy dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ 0,01 - 300 $\mu\text{g/ml}$.

Mẫu trắng: dung dịch MeOH 70%.

Điều kiện sắc ký: Sử dụng hệ thống e2695 của hãng water sử dụng cột sắc ký C18 5 μm (4,6x250 mm), tốc độ dung môi là 1,0 ml/phút và được đo tại bước sóng 426 nm vì tại bước sóng này curcumin có độ hấp thụ cao nhất. Sau đó tiến hành khảo sát một số yếu tố: thành phần pha động acetonitril - methanol (50:50, v/v), acetonitril – acid acetic 2% (50:50, v/v), acetonitril – methanol acid acetic 2% (50:25:25, v/v/v); tỷ lệ pha động (80:10:10, 70:15:15, 60:20:20, 50:25:25, 40:30:30) và tốc độ dòng (0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2 ml/phút).

Thẩm định phương pháp định lượng: Phương pháp định lượng được thẩm định theo hướng dẫn của ICH [16] gồm: tính thích hợp hệ thống, độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ lặp lại, giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ) và độ đúng của phương pháp HPLC.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Xây dựng phương pháp định lượng

Theo công bố của một số tác giả Lê Thị Ngọc Ngân; A. H. Antunes; M. Kazemi [15], [17], [18], thời gian lưu của CUR lần lượt là 8,7; 17, 10,5 phút dẫn đến thời gian phân tích tương đối lớn và tiêu tốn lượng dung môi khá nhiều. Vì vậy để rút ngắn thời gian phân tích cũng như tiết kiệm được lượng dung môi, chúng tôi tiến hành khảo sát thành phần pha động, tỷ lệ pha động, tốc độ dòng để chọn ra điều kiện phân tích thích hợp nhất. Kết quả khảo sát cho thấy:

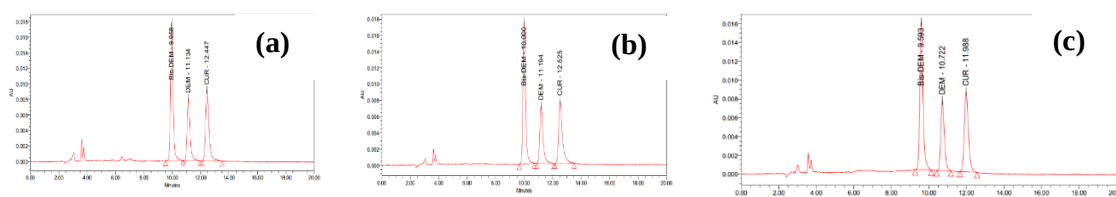
Đối với thành phần pha động:

+ Acetonitril - methanol (50:50, v/v) có thời gian lưu của CUR là 12,447 và hệ số đối xứng của peak là 1,41 (hình 2a).

+ Acetonitril – acid acetic 2% (50:50, v/v) có thời gian lưu của CUR là 12,525 và hệ số đối xứng của peak là 1,70 (hình 2b).

+ Acetonitril – methanol- acid acetic 2% (50:25:25, v/v/v) có thời gian lưu của CUR là 11,988 và hệ số đối xứng của peak là 1,19 (hình 2c).

Với kết quả trên nhận thấy rằng đối với thành phần pha động acetonitril – methanol - acid acetic 2% (50:25:25, v/v/v) có thời gian lưu của CUR là nhỏ nhất và hệ số đối xứng của peak là tốt nhất. Do vậy, thành phần pha động này được chọn cho các khảo sát tiếp theo.



Hình 2. Sắc ký đồ của mẫu thử với hệ dung môi acetonitril - methanol (50:50, v/v) (a), acetonitril – acid acetic 2% (50:50, v/v) (b), acetonitril – methanol - acid acetic 2% (50:25:25, v/v/v)(c)

Tỷ lệ pha động

+ Với tỷ lệ pha động 80:10:10 (hình 3a) và 70:15:15 (hình 3b), peak tạp và peak CUR không tách ra khỏi nhau.

+ Với tỷ lệ pha động 60:20:20 (hình 3c), peak CUR đã tách ra khỏi các peak tạp và có thời gian lưu tương ứng là 6,15 phút

+ Với tỉ lệ pha động 50: 25:25 (hình 3d) và 40: 30:30 (hình 3e), thời gian lưu của CUR lần lượt là 11,988 và 33,18 phút

Do vậy tỉ lệ pha động 60:20:20 được chọn để tiến hành khảo sát các điều kiện tiếp theo.

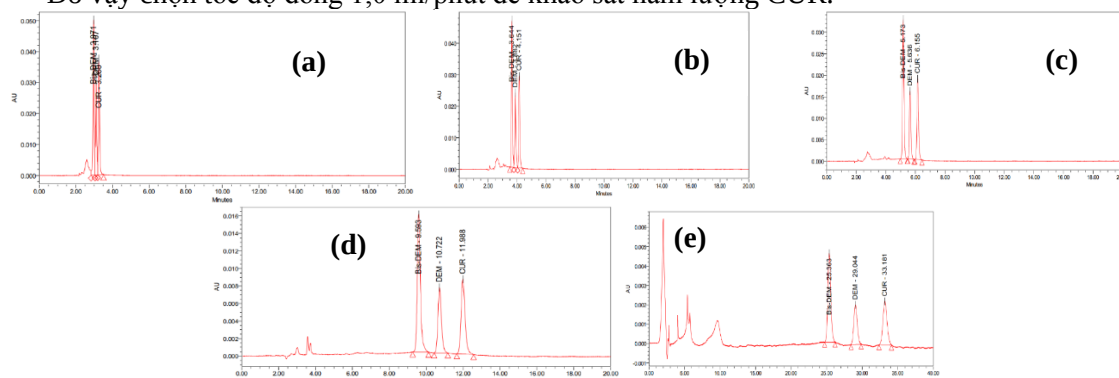
Tốc độ dòng pha động:

+ Với những tốc độ dòng như 0,7; 0,8; 0,9 ml/phút tuy cho diện tích peak và độ phân giải lớn nhưng kèm theo đó là thời gian lưu của CUR lớn lần lượt là 8,720 phút (hình 4a); 7,689 phút (hình 4b) và 6,845 phút (hình 4c).

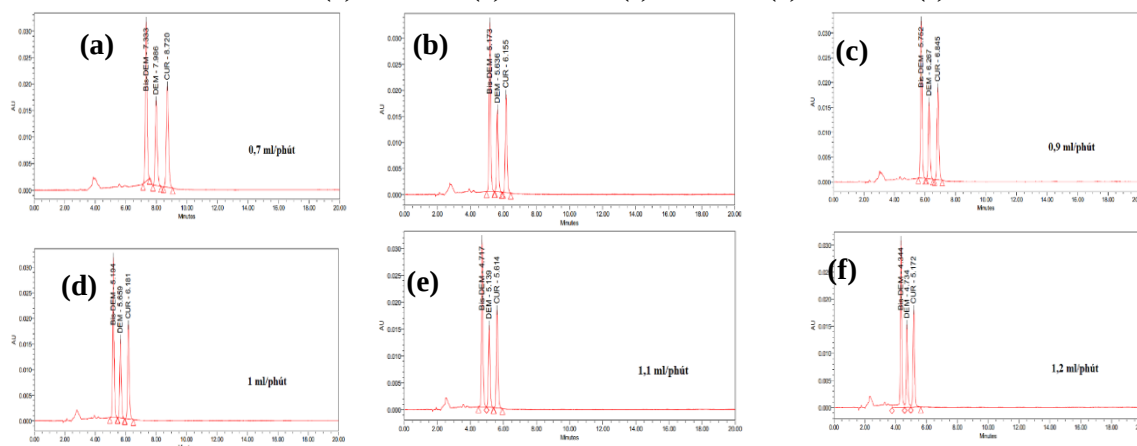
+ Với những tốc độ dòng pha động 1,1; 1,2 ml/phút cho thời gian lưu của CUR lần lượt là 5,614 phút (hình 4e) và 5,172 phút (hình 4f), điều này thuận lợi cho việc giảm thời gian phân tích và tiết kiệm được dung môi. Tuy nhiên khi tiến hành phân tích với tốc độ dòng pha động 1,1 và 1,2 ml/phút làm cho áp suất hệ thống cao và không ổn định.

+ Với tốc độ dòng pha động 1,0 ml/phút có thời gian lưu của CUR là 6,181 phút (hình 4d) nhỏ hơn thời gian lưu ở tốc độ dòng pha động 0,9 ml/phút, áp suất hệ thống trong quá trình sắc ký ổn định hơn so với tốc độ dòng 1,1 và 1,2 ml/phút.

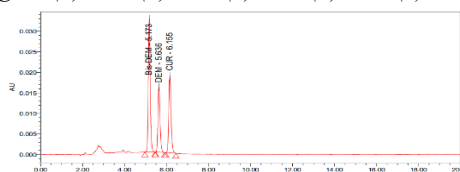
Do vậy chọn tốc độ dòng 1,0 ml/phút để khảo sát hàm lượng CUR.



Hình 3. Sắc ký đồ của mẫu thử với hệ dung môi acetonitril – methanol - acid acetic 2% ở các tỉ lệ 80:10:10 (a), 70:15:15 (b), 60:20:20 (c), 50:25:25 (d), 40:30:30 (e)



Hình 4. Sắc ký đồ của mẫu thử với hệ dung môi acetonitril – methanol - acid acetic 2% (60:20:20 v/v) ở các tốc độ dòng 0,7(a); 0,8 (b); 0,9 (c); 1,0 (d); 1,1 (e); 1,2 (f) ml/phút



Hình 5. Sắc ký đồ của mẫu thử ở điều kiện thích hợp.

Do vậy điều kiện sắc ký thích hợp như sau: hệ thống sắc ký e2695 của hãng water sử dụng cột C18 5 μ m (4.6x250 mm), thành phần pha động là hỗn hợp acetonitril – methanol - acid acetic 2% (60:20:20 v/v/v) với tốc độ là 1,0 ml/ phút và đo tại bước sóng 426 nm. Kết quả quá trình sắc ký mẫu thử ở điều kiện thích hợp được thể hiện ở hình 5.

3.2. Thẩm định phương pháp định lượng

Tính thích hợp hệ thống:

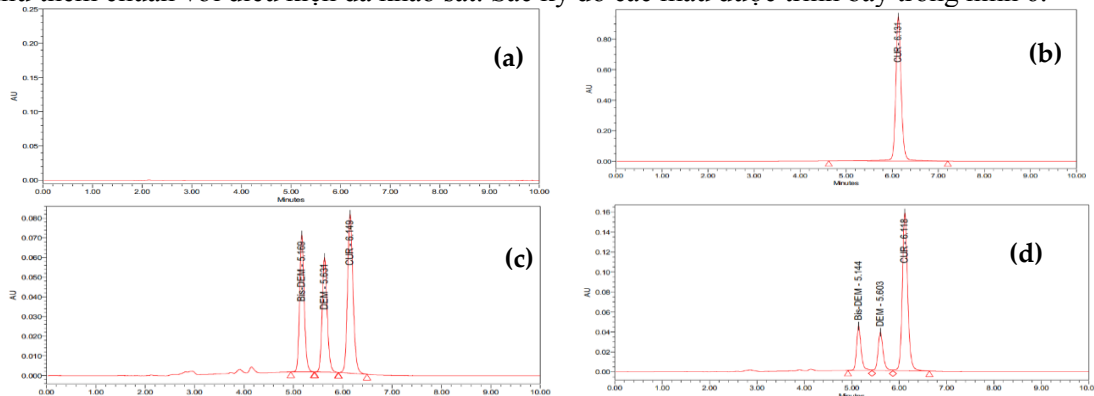
Tiến hành sắc ký 8 lần mẫu CUR chuẩn với điều kiện sắc ký thích hợp. Dựa vào bảng 1 có thể nhận thấy rằng độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu là 0,131% và diện tích peak là 0,979% đều nhỏ hơn 2%. Vì vậy hệ thống thích hợp để định lượng CUR.

Bảng 1. Kết quả khảo sát tính thích hợp hệ thống

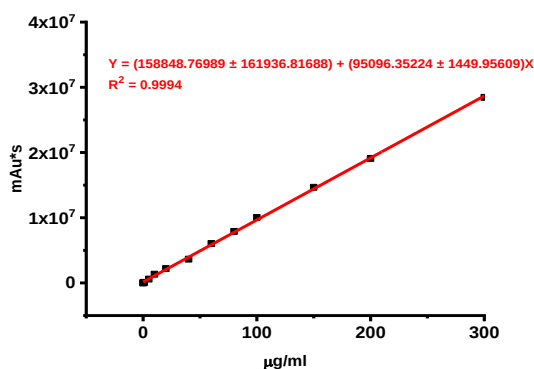
STT	t _R (phút)	S (mAU*min)
1	6,150	3643860
2	6,157	3658098
3	6,161	3559713
4	6,159	3663350
5	6,152	3654801
6	6,145	3653268
7	6,141	3625607
8	6,140	3671349
RSD (%)	0,131	0.979

Độ đặc hiệu

Tiến hành chuẩn bị và phân tích mẫu trắng (MeOH 70 %), mẫu CUR chuẩn, mẫu thử và mẫu thử thêm chuẩn với điều kiện đã khảo sát. Sắc ký đồ các mẫu được trình bày trong hình 6.



Hình 6. Sắc ký đồ của các mẫu trắng (a), mẫu CUR chuẩn (b), mẫu thử (c) và mẫu thử thêm chuẩn (d)



Hình 7. Phương trình hồi quy biểu diễn sự phụ thuộc giữa diện tích peak và nồng độ của CUR

Trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn (hình 6b) xuất hiện peak CUR tại thời gian lưu khoảng 6,1 phút và mẫu trắng (hình 6a) không xuất hiện peak nào trong khoảng thời gian này. Sắc ký đồ của mẫu thử (hình 6c) và mẫu thử thêm chuẩn (hình 6d) đều xuất hiện peak CUR tại thời gian lưu là 6,1 phút. Ngoài ra diện tích peak của mẫu thử thêm chuẩn lớn hơn so với mẫu thử. Do vậy phương pháp có độ đặc hiệu cao để định lượng CUR.

Khoảng tuyến tính

Để xác định khoảng tuyến tính chúng tôi tiến hành sắc ký mẫu chuẩn CUR có nồng độ từ 0,01 - 300 µg/ml. Kết quả được trình bày ở hình 7.

Kết quả cho thấy giữa diện tích peak và nồng độ CUR có mối tương quan tuyến tính với nhau trong khoảng nồng độ 0,01-300 µg/ml với hệ số tương quan $R^2 = 0,9994$ và giá trị $t_{(\alpha=0,05, f=12)} = 2,179$, $t_{\text{tính}} = 142,900$ chứng tỏ trong khoảng nồng độ CUR trong mẫu chuẩn với diện tích peak có sự tương quan tuyến tính có ý nghĩa thống kê [19].

LOD, LOQ

Tiến hành phân tích mẫu chuẩn ở các nồng độ giảm dần và xác định giá trị tín hiệu/ nhiễu đường nền (S/N). LOD và LOQ được xác định khi giá trị S/N lần lượt là 3 và 10. Kết quả phân tích thu được giới hạn phát hiện là 0,01 µg/ml khi S/N = 3,82 và giới hạn định lượng là 0,033 µg/ml khi S/N = 11,23.

Độ lặp lại

Chuẩn bị 8 mẫu thử (đã được trình bày ở mục 2.2) và tiến hành sắc ký theo điều kiện đã khảo sát. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát độ lặp lại

Mẫu	t_R (phút)	S (mAU x min)
1	6,149	627814
2	6,149	627438
3	6,149	628709
4	6,146	628802
5	6,144	643303
6	6,141	640482
7	6,139	643581
8	6,139	639836
RSD (%)	0,072	1,164

Dựa vào bảng 2 nhận thấy rằng thời gian lưu và diện tích peak đều có độ lệch chuẩn tương đối nhỏ hơn 2%. Vì vậy phương pháp phân tích có độ lặp lại tốt.

Độ đúng

Bảng 3. Kết quả độ thu hồi

Mẫu	Nồng độ CUR mẫu thử ban đầu (µg/ml)	Nồng độ CUR chuẩn thêm vào (µg/ml)	Nồng độ CUR mẫu thử + chuẩn (µg/ml)	Độ thu hồi (%)	Độ thu hồi trung bình (%)
1	5,27	4,22	9,52	100,9	100,7
	5,27	4,22	9,53	101,0	
	5,27	4,22	9,53	100,9	
	5,27	4,22	9,49	100,1	
2	5,27	5,27	10,44	98,2	99,1
	5,27	5,27	10,52	99,6	
	5,27	5,27	10,50	99,3	
	5,27	5,27	10,51	99,4	
3	5,27	6,3	11,50	98,6	98,8
	5,27	6,3	11,51	98,7	
	5,27	6,3	11,51	98,7	
	5,27	6,3	11,55	99,3	

Độ thu hồi là thông số để đánh giá độ đúng của phương pháp phân tích, độ thu hồi được tính toán bằng cách thêm vào mẫu thử với 3 mức nồng độ lần lượt là 80%, 100% và 120%, mỗi nồng độ được tiến hành lặp lại 4 lần với điều kiện đã khảo sát. Kết quả độ thu hồi được trình bày ở bảng 3.

Kết quả cho thấy phương pháp có độ thu hồi dao động từ 98,8 – 100,7% đều nằm trong giới hạn 98 - 102% [20]. Do vậy phương pháp có độ đúng tốt và có thể áp dụng để phân tích mẫu thực tế.

3.3. Xác định hàm lượng CUR trong một số sản phẩm

Áp dụng quy trình đã xây dựng và thẩm định để khảo sát hàm lượng CUR trong một số sản phẩm là tinh bột nghệ, cốm nghệ đang lưu hành tại Đắk Lắk. Kết quả được thể hiện ở bảng 4.

Hàm lượng CUR X ($\mu\text{g/g}$) có trong mẫu thử tinh bột nghệ hoặc cốm nghệ được xác định theo công thức:

$$X (\mu\text{g/g}) = \frac{S_t}{S_c} \times \frac{\text{DPL}}{m_{\text{cân}}} \times C_c \quad (1)$$

Trong đó: S_t : diện tích peak CUR trong mẫu thử (mAU x min).

S_c : diện tích pic CUR trong mẫu chuẩn (mAU x min).

C_c : nồng độ CUR trong mẫu chuẩn ($\mu\text{g/ml}$).

$m_{\text{cân}}$: khối lượng cân tinh bột nghệ, cốm nghệ thực tế (g).

DPL: độ pha loãng của mẫu.

Bảng 4. Hàm lượng CUR trên một số mẫu tinh bột nghệ, cốm nghệ

Tên mẫu	$m_{\text{cân}}$ (g)	S (mAU x min)	Hàm lượng CUR ($\mu\text{g/g}$)	Tên mẫu	$m_{\text{cân}}$ (g)	S (mAU x min)	Hàm lượng CUR ($\mu\text{g/g}$)
TB1	1,0078	7254	3,0	TB11	1,0092	97049	40,4
TB2	1,0084	48864	20,3	TB12	1,0025	215792	90,3
TB3	1,0060	638702	266,5	TB13	1,0036	215028	89,9
TB4	1,0003	99416	41,7	TB14	1,0050	208673	87,1
TB5	1,0018	162819	68,2	TB15	1,0066	68653	28,6
TB6	1,0026	198387	83,0	TB16	1,0046	33088	13,8
TB7	1,0021	413141	173,0	COM1	1,0037	93831	48,7
TB8	1,0000	172620	72,4	COM2	1,0064	92550	47,9
TB9	1,0038	465733	194,7	COM3	1,0052	91061	47,2
TB10	1,0090	242399	100,8	COM4	1,0048	94072	48,8

Qua khảo sát 16 mẫu tinh bột nghệ được thu mua từ một số cơ sở sản xuất trên địa bàn tỉnh Đắk Lắk, nhận thấy rằng hàm lượng CUR có sự khác biệt rất lớn giữa các mẫu. Mẫu cao nhất có hàm lượng 266,5 μg CUR trên 1 g tinh bột nghệ. Mẫu thấp nhất có hàm lượng 3,0 μg trên 1 g tinh bột nghệ. Nguyên nhân có thể là do quy trình sản xuất của mỗi cơ sở có sự khác nhau về các giai đoạn loại bỏ tạp, kết tinh, từ đó hàm lượng CUR cũng mất theo từng giai đoạn. Đối với sản phẩm cốm nghệ, hàm lượng CUR dao động ổn định từ 47,2 - 48,8 μg CUR trên 1 g cốm nghệ, lý do có thể là do cơ sở sản xuất sử dụng một nguồn nguyên liệu nghệ nên hàm lượng CUR trong cốm nghệ ổn định.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã khảo sát được một số điều kiện thích hợp để xác định CUR trong tinh bột nghệ và cốm nghệ bằng phương pháp HPLC sử dụng cột C18 5 μm (4,6x250 mm), thành phần pha động là hỗn hợp *acetonitril* – *methanol* - *acid acetic* 2% (60:20:20 v/v/v) với tốc độ là 1,0 ml/phút và đo tại bước sóng 426 nm. Phương pháp đã được đánh giá đáp ứng yêu cầu theo hướng dẫn của ICH và được ứng dụng để xác định hàm lượng CUR trong 16 sản phẩm tinh bột nghệ và 4 sản phẩm từ cốm nghệ đang lưu hành tại Đắk Lắk.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. Aggarwal, Y.-J. Surh, and S. Shishodia, *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*, Advances in Experimental Medicine and Biology, 2007.
- [2] P. R. Holt, S. Katz, and R. Kirshoff, "Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study," *Digestive diseases and sciences*, vol. 50, no. 11, pp. 2191-2193, 2005.
- [3] S. Shishodia, G. Sethi, and B. B. Aggarwal, "Curcumin: getting back to the roots," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1056, pp. 206-217, 2005.
- [4] R. A. Sharma, A. J. Gescher, and W. P. Steward, "Curcumin: the story so far," *European Journal of cancer* Oxford, England, vol. 41, no. 13, pp. 1955-1968, 2005.
- [5] N. Chainani-Wu, "Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*)," *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, vol. 9, no. 1, pp. 161-168, 2003.
- [6] M. Iqbal, S. D. Sharma, Y. Okazaki *et al.*, "Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity," *Pharmacology & toxicology*, vol. 92, no. 1, pp. 33-38, 2003.
- [7] M. C. Ramírez-Tortosa, M. D. Mesa, M. C. Aguilera *et al.*, "Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis," *Atherosclerosis*, vol. 147, no. 2, pp. 371-378, 1999.
- [8] P. S. Babu and K. Srinivasan, "Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats," *Molecular and cellular biochemistry*, vol. 166, no. 1-2, pp. 169-175, 1997.
- [9] K.B. Soni and R. Kuttan, "Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers," *Indian Journal of physiology and pharmacology*, vol. 36, no. 4, pp. 273-275, 1992.
- [10] A. Duvoix, R. Blasius, S. Delhalle *et al.*, "Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin," *Cancer letters*, vol. 223, no. 2, pp. 181-190, 2005.
- [11] G. Garcea, D. P. Berry, D. J. Jones *et al.*, "Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences," *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 120-125, 2005.
- [12] T. H. Leu and M. C. Maa, "The molecular mechanisms for the antitumorigenic effect of curcumin," *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents*, vol. 2, no. 3, pp. 357-370, 2002.
- [13] Ministry of Health, *Pharmacopoeia vietnamica*, 2018.
- [14] N. Núñez, O. Vidal-Casanella, S. Sentellas *et al.*, "Characterization, Classification and Authentication of Turmeric and Curry Samples by Targeted LC-HRMS Polyphenolic and Curcuminoid Profiling and Chemometrics," *Molecules (Basel, Switzerland)*, vol. 25, no. 12, pp. 1-16, 2020.
- [15] T. N. N. Le, T. N. H. Nguyen, and T. T. H. Tran, "Preliminary investigation of curcumin contents in the rhizome of the yellow turmeric (*curcuma longa* l. zingiberaceae) according to cultivated regions by hplc method," *Journal of science of Lac Hong university*, vol. 12, pp. 029-032, 2021.
- [16] ICH, *Harmonised Tripartite Guideline: Guidelines for validation of analytical procedures: Q2 (R1). Text and Methodology*, 2005.
- [17] A. H. Antunes, J. F. Mota *et al.*, "Bioanalytical method by HPLC-FLD for curcumin analysis in supplemented athletes," *Saudi Pharm J.*, vol. 28, no. 5, pp. 559-606, 2020.
- [18] M. Kazemi, J. Emami, F. Hasanzadeh *et al.*, "Development of a RP-HPLC method for analysis of docetaxel in tumor-bearing mice plasma and tissues following injection of docetaxel-loaded pH responsive targeting polymeric micelles," *Research in pharmaceutical sciences*, vol. 15, no. 1, pp. 1-13, 2020.
- [19] J. C. Miller and J. N. Miller, *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, sixth edition, Pearson Education, 2010.
- [20] AOAC, *Appendix K: Guidelines for Dietary Supplements and Botanicals, Section 3.4.1- 3.4.2*, 2013.