

STUDY ON THE MECHANISM OF CURCUMIN RELEASE FROM MICRO BEADS IN SIMULATED GASTRIC FLUID

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

TNU – University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 29/7/2022 Revised: 15/9/2022 Published: 15/9/2022	Curcumin is a yellow orange polyphenol found in the rhizomes of <i>Curcuma longa</i>, used in folk medicine owing to its diverse biological properties, such as anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, and antitumor activity. However, these promising properties of curcumin were limited because of its poor water solubility, its high degradation, and its photodegradation. In the previous studies, micro curcumin beads were obtained by the ionotropic gelation method and the <i>in vitro</i> curcumin release from micro curcumin beads was evaluated in simulated digestive fluids and intestinal medium. In this study, the release of curcumin from the S0, S3, S8, S15 beads was further evaluated in simulated digestive fluids PBS pH = 1.2 containing TPGS 3 g/L from 1 to 420 min. The result showed that curcumin was not released from the beads in the simulated digestive fluids based on the results of the mathematical models applied for curcumin release containing Zero order model, First order model, Higuchi model, Hixson-Crowell model và Korsmeyer-Peppas model.
KEYWORDS Curcumin Microcapsule Dissolution Simulated gastric fluid Kinetic model	

NGHIÊN CỨU CƠ CHẾ GIẢI PHÓNG CURCUMIN TỪ NANG MICRO TRONG MÔI TRƯỜNG DẠ DÀY GIẢ LẬP

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: 29/7/2022 Ngày hoàn thiện: 15/9/2022 Ngày đăng: 15/9/2022	Curcumin là hợp chất polyphenol màu vàng cam được tìm thấy trong phần thân củ của cây nghệ (<i>Curcuma longa</i>), được sử dụng như một vị thuốc trong y học cổ truyền do có hoạt tính sinh học mạnh như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng tế bào ung thư. Tuy nhiên, các hoạt tính sinh học của curcumin bị giới hạn bởi đặc tính ít tan trong nước, tốc độ phân hủy cao và dễ bị quang hóa. Trong các nghiên cứu trước, nang micro curcumin đã được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion và sự giải phóng curcumin đã được đánh giá trong môi trường giả lập dạ dày PBS pH = 1,2 và ruột non PBS pH = 7,4. Trong nghiên cứu này, quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S8, S15 đã được thực hiện trong môi trường dạ dày giả lập (pH = 1,2) có bổ sung chất hòa tan hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L trong thời gian từ 1 đến 420 phút. Qua kết quả đánh giá động lực học giải phóng curcumin bằng các mô hình động học bao gồm mô hình bậc không, mô hình bậc một, mô hình Higuchi, mô hình Hixson-Crowell và mô hình Korsmeyer-Peppas, nghiên cứu kết luận curcumin không được giải phóng từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập.
TỪ KHÓA Curcumin Nang micro Độ hòa tan Môi trường dạ dày giả lập Mô hình động học	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6305>

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

1. Đặt vấn đề

Curcumin là hợp chất polyphenol màu vàng cam được tìm thấy trong phần thân củ của cây nghệ (*Curcuma longa*) [1], được sử dụng trong chế biến thực phẩm và là một vị thuốc trong y học cổ truyền do có hoạt tính sinh học mạnh như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng tế bào ung thư [2]–[7]. Tuy nhiên, các hoạt tính sinh học của curcumin bị giảm mạnh do đặc tính ít tan trong nước, tốc độ phân hủy cao và dễ bị oxy hóa [8].

TPGS là hợp chất tan trong nước, được tạo bởi phương pháp ester hóa vitamin E succinate và polyethylene glycon (PEG) [9]. Hợp chất TPGS được sử dụng phổ biến trong chế tạo hệ mang thuốc, chất tăng cường hấp thụ, chất nhũ hóa, chất phụ gia, chất tăng cường độ thẩm thấu và chất ổn định [10]–[14].

Trong các nghiên cứu trước, nang micro curcumin đã được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion và sự giải phóng curcumin đã được đánh giá trong môi trường giả lập dạ dày PBS pH = 1,2 và ruột non PBS pH = 7,4 [15], [16]. Tuy nhiên, ở môi trường giả lập dạ dày PBS pH = 1,2, curcumin được giải phóng có hiện tượng chưa được hòa tan và lắng xuống đáy của bể khuấy, dẫn đến điều kiện “sink” trong môi trường hòa tan chưa đảm bảo. Theo Dược điển Việt Nam V (2018), điều kiện “sink” có nghĩa là dược chất đã hòa tan vào dung dịch không có hiệu ứng đáng kể làm thay đổi độ hòa tan của phần dược chất còn lại [17]. Do đó, với mục đích đạt được điều kiện “sink” của môi trường hòa tan và đánh giá sự giải phóng curcumin từ nang micro curcumin trong môi trường dạ dày giả lập (PBS pH = 1,2), nghiên cứu tiến hành bổ sung chất hòa tan hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L vào trong môi trường hòa tan. Động lực học của quá trình giải phóng curcumin từ nang micro được tính toán thông qua sự lựa chọn phù hợp với 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), từ đó kiểm chứng về quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro curcumin.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu

Nguyên liệu: Nang micro curcumin (S0, S3, S8, S15) đã được bào chế bằng phương pháp tạo gel ion trong nghiên cứu trước đó, có hàm lượng Solutol® HS 15 trong thành phần lần lượt là 0; 3; 5; 10 và 15 g/L [15], TPGS (BASF, Đức), nước khử ion, PBS pH = 1,2 (Sigma-Aldrich, Pháp).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

Curcumin được giải phóng từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập được thực hiện theo mô tả trước đó trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2022) [16]. Theo đó, nang micro S0, S3, S8, S15 được đưa vào môi trường dạ dày giả lập (PBS, pH = 1,2), có bổ sung TPGS 3 g/L. Curcumin trong môi trường giả lập được đánh giá ở các thời điểm khác nhau trong thời gian 420 phút. UV-Vis ở bước sóng 426 nm được sử dụng để định lượng curcumin. Lượng curcumin giải phóng được xác định dựa trên 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 dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

Mô hình động học là một công cụ quan trọng để thiết kế các công thức dược phẩm, nhằm đánh giá quá trình giải phóng hợp chất trong môi trường giả lập và đưa ra thiết kế tối ưu cho các hệ thống mới. Về mặt lý thuyết, tỷ lệ phối trộn giữa các nguyên liệu của thuốc có thể được tối ưu thiết kế dựa vào kết quả tính toán của các mô hình động học. Động học giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L được khảo sát thông qua các mô hình động học theo mô tả trong nghiên cứu trước đó của Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2022) [16], bao gồm mô hình động học bậc không, mô hình động học bậc một, mô hình động học Higuchi, mô hình động học Hixson-Crowell và mô hình động học Korsmeyer-Peppas. 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):

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

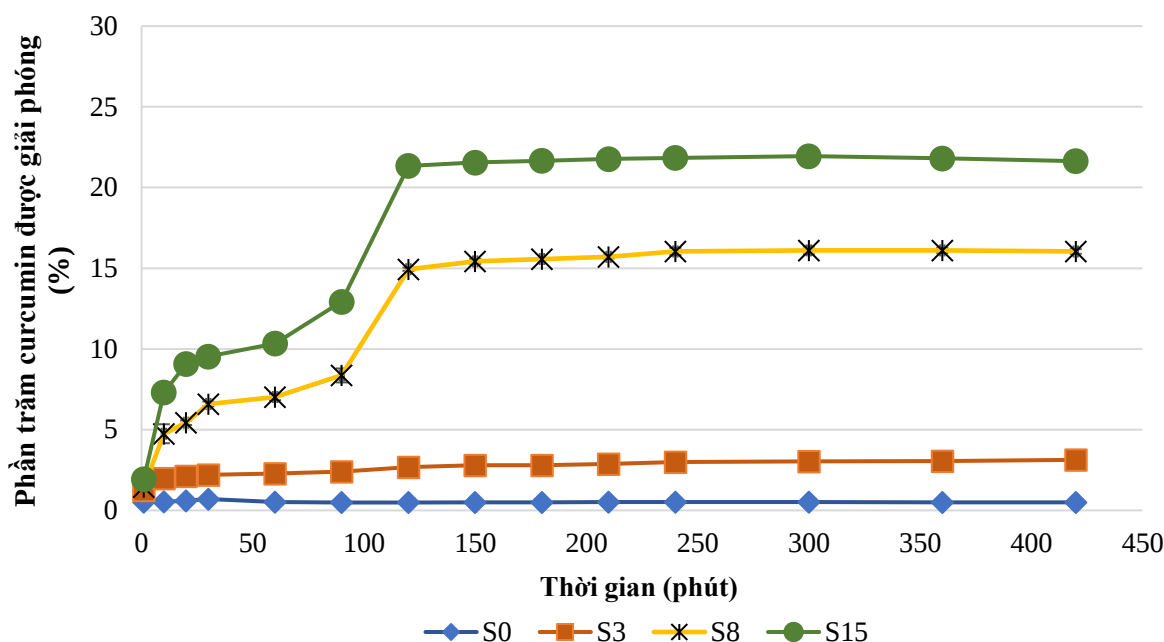
Trong đó, Q_t là phần trăm curcumin giải phóng tại thời điểm t (mg), k_{KP} là hằng số Korsmeyer-Peppas, n là số mũ giải phóng, dấu hiệu của cơ chế giải phóng thuốc, t là thời gian (phút).

Thí nghiệm được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, Pháp. Các thí nghiệm được tiến hành lặp lại 3 lần và số liệu thu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Lựa chọn mức độ phù hợp dựa trên giá trị của hệ số R^2 càng lớn ($R^2 > 0,9$) thì càng phù hợp.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

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 hòa tan trong thời gian 420 phút.

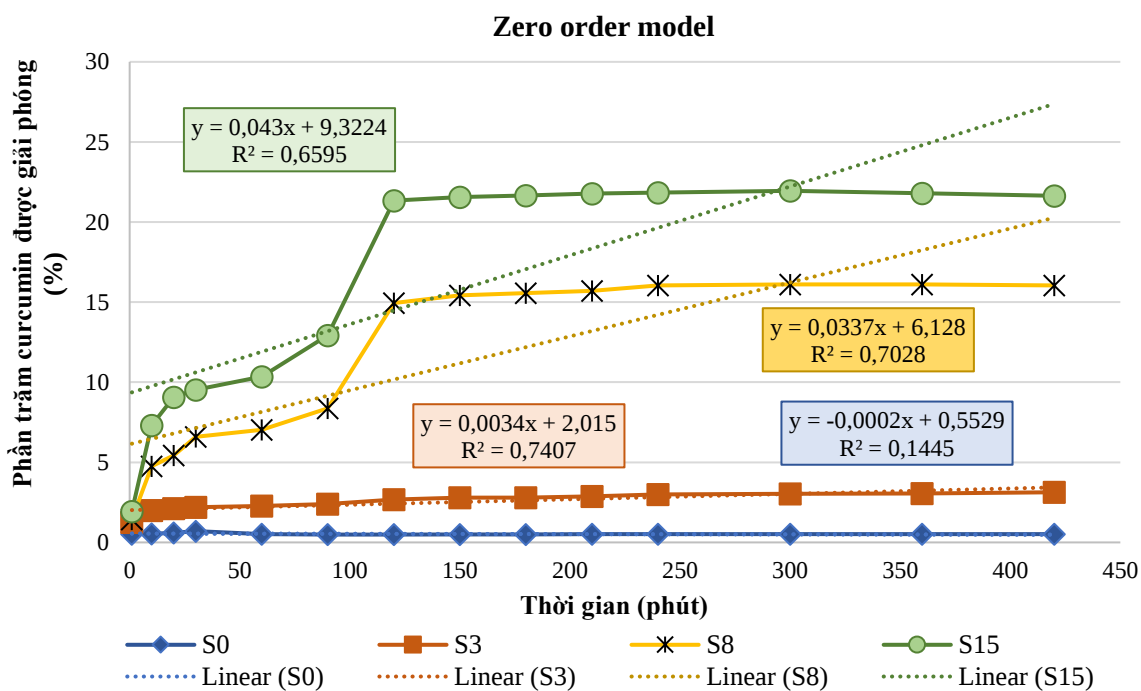


Hình 1. Đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L trong thời gian 420 phút

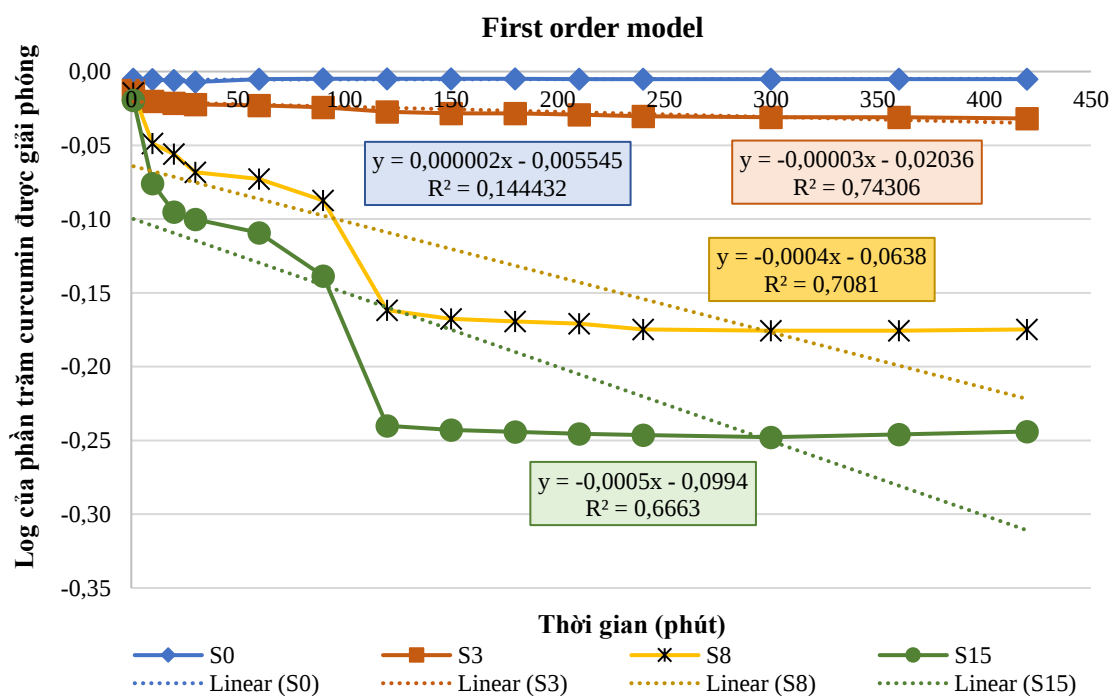
Curcumin được giải phóng từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L với thời gian theo dõi từ 1 đến 420 phút được thể hiện trong hình 1. Kết quả cho thấy, curcumin không được giải phóng ở nang S0 và S3 dù trong môi trường giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước đó của Nguyễn Đức Hùng và cộng sự (2022) về quá trình giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường giả lập dạ dày (PBS pH = 1,2) [16]. Do đó, có thể kết luận curcumin không được giải phóng khỏi nang micro S0 và S3 trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung chất hòa tan hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L. Đối với nang micro S8 và S15, lượng curcumin được giải phóng trong hòa tan có bổ sung 3 g/L TPGS không có sự khác biệt so với nghiên cứu trước đó trong môi trường pH = 1,2 không có TPGS. Cụ thể, sau 120 phút hòa tan, lượng curcumin được giải phóng trong môi trường PBS pH = 1,2 và PBS pH = 1,2 + TPGS 3 g/L lần lượt đạt 13,5% và 14,9% đối với nang S8; 19,1% và 21,3% đối với nang S15. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đó của Nguyễn Thị Bình An và cộng sự (2014) khi đánh giá lượng curcumin giải phóng trong môi trường PBS pH = 1,2 có bổ sung chất hoạt động bề mặt Solutol 5 g/L, kết luận về sự hình thành các ma trận liên kết giữa các ion H_3O^+ và bề mặt nang micro curcumin, ngăn cản sự giải phóng curcumin trong môi trường có pH = 1,2. Sự giải phóng curcumin từ nang micro được xác định do TPGS đã hòa tan lượng curcumin bám trên bề mặt của nang micro S8 và S15 [18]. Như vậy, curcumin trong nang micro không được giải phóng trong môi trường PBS pH = 1,2 dù môi trường có bổ sung chất hòa tan hoạt động bề mặt.

3.2. Đánh giá cơ chế giải phóng curcumin từ nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

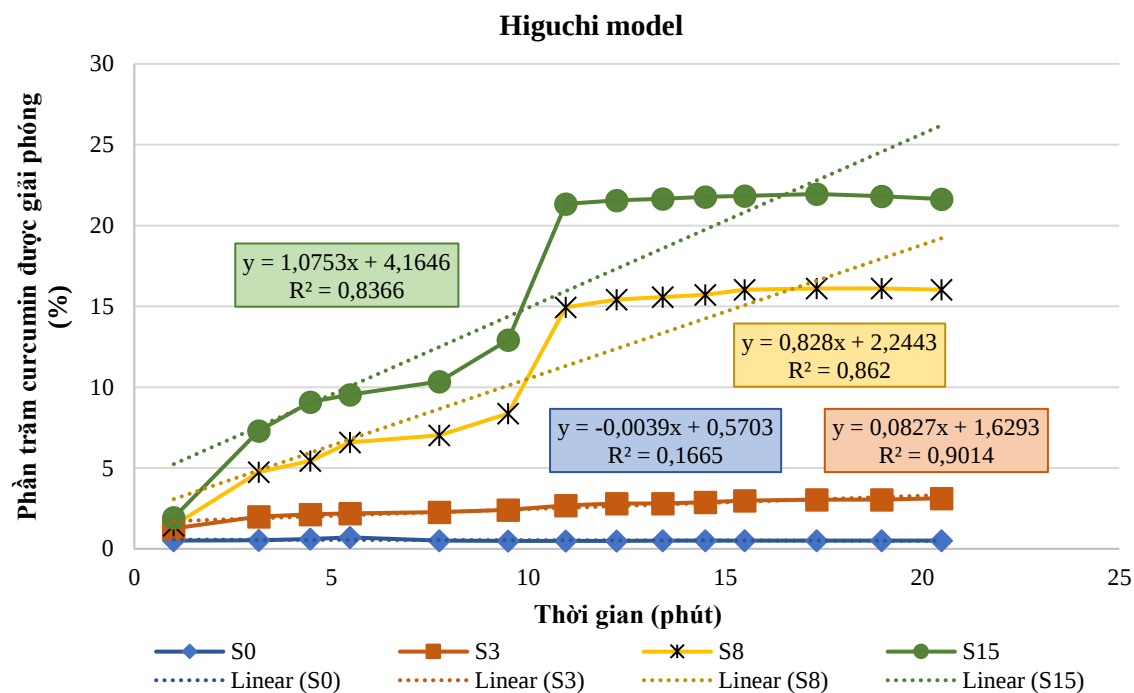
Để kiểm chứng sự giải phóng của curcumin từ nang micro trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung TPGS 3 g/L, nghiên cứu tiến hành tính toán động lực học giải phóng curcumin thông qua các mô hình động học bao gồm mô hình bậc không, mô hình bậc một, mô hình Higuchi, mô hình Hixson-Crowell và mô hình Korsmeyer-Peppas. Nghiên cứu tiếp tục xây dựng đồ thị, phương trình hồi quy và hệ số R^2 (Hình 2-6). Kết quả khảo sát quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L được thể hiện ở bảng 1.



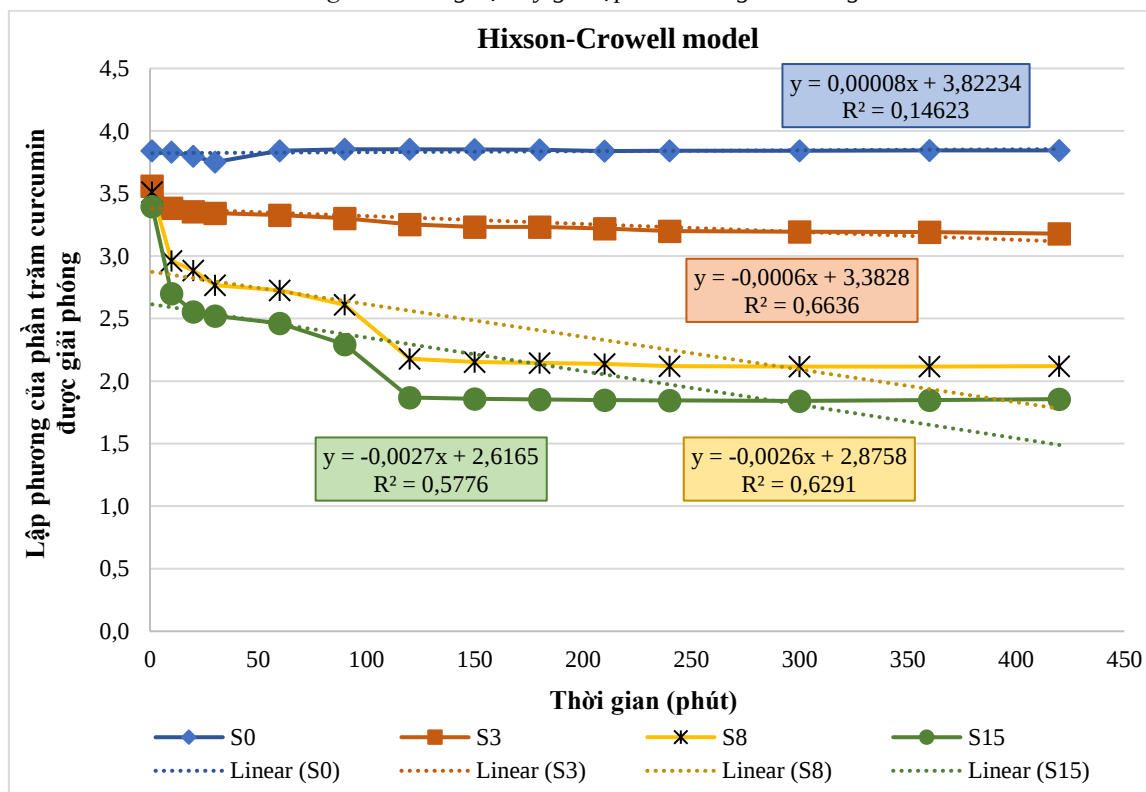
Hình 2. Phương trình động học bậc không của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L



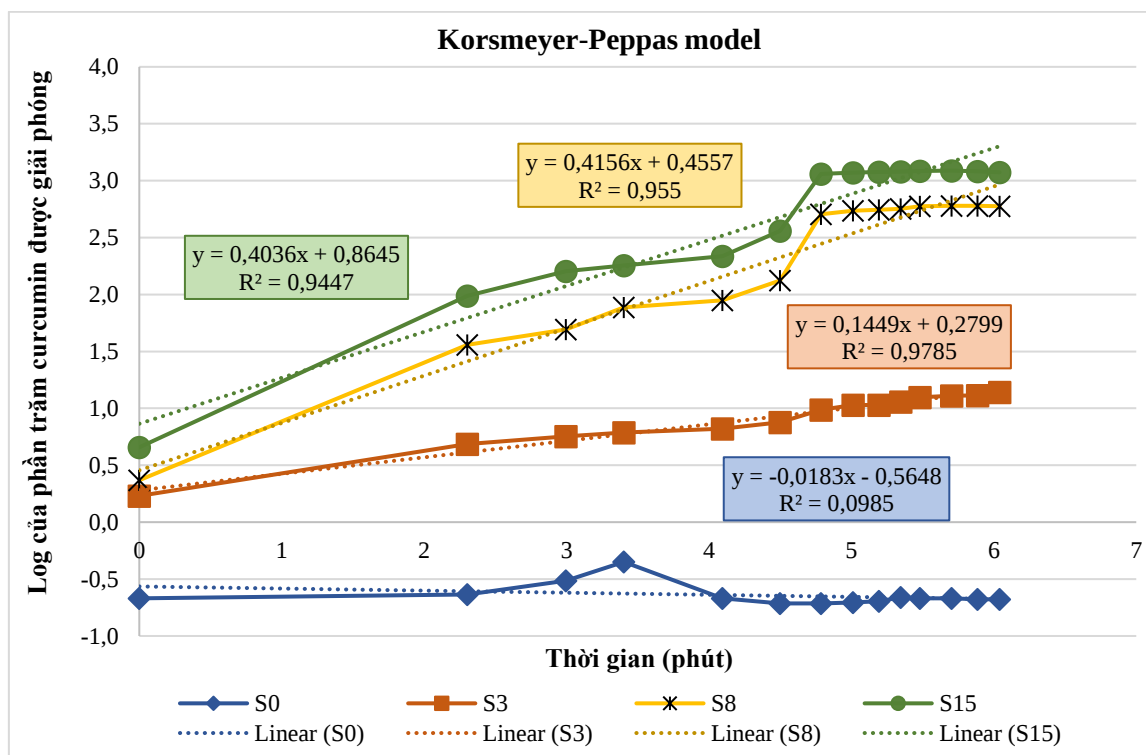
Hình 3. Phương trình động học bậc một của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L



Hình 4. Phương trình động học Higuchi của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L



Hình 5. Phương trình động học Hixson-Crowell của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L



Hình 6. Phương trình động học Kormsmeier-Peppas của nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

Bảng 1. Thông số của các phương trình động học giải phóng curcumin từ nang micro curcumin S0, S3, S8, S15 trong môi trường dạ dày giả lập có bổ sung TPGS 3 g/L

Mô hình động học		S0	S3	S8	S15
Bậc không	R ²	0,1445	0,7407	0,7028	0,6595
	n	-0,0002	0,0034	0,0037	0,043
Bậc một	R ²	0,11443	0,74306	0,7081	0,6663
	n	0,000002	-0,00003	0,0004	0,0005
Higuchi	R ²	0,1665	0,9014	0,862	0,8366
	n	-0,0039	0,0827	0,828	1,0753
Hixson-Crowell	R ²	0,14623	0,6636	0,6291	0,5776
	n	0,00008	-0,0006	-0,0026	-0,0027
Kormsmeier-Peppas	R ²	0,0985	0,9785	0,955	0,9447
	n	-0,0183	0,1449	0,4156	0,4036

Dữ liệu từ bảng 1 cho thấy, hệ số R² của các phương trình động học của các nang micro S3, S8, S15 có giá trị rất cao, lần lượt đạt giá trị 0,9785; 0,955; và 0,9447 ở mô hình Kormsmeier-Peppas. Do đó, có thể kết luận rằng quá trình giải phóng curcumin từ các nang micro S3, S8 và S15 trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung TPGS 3 g/L tuân theo mô hình Kormsmeier-Peppas. Ngược lại, phương trình động học đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0 có hệ số R² đạt giá trị rất thấp (từ 0,0985 - 0,1665). Do đó, quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0 có mức độ tin cậy rất thấp. Như vậy, sự giải phóng của curcumin từ nang micro S0 không diễn ra.

Nghiên cứu tiếp tục xác định quy luật khuếch tán của curcumin từ các nang micro S3, S8, S15 trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung TPGS 3 g/L dựa trên hằng số khuếch tán n theo mô hình động học Kormsmeier-Peppas [19]. Kết hợp giữa dữ liệu bảng 1 và tham chiếu với hằng số khuếch tán n theo mô hình động học Kormsmeier-Peppas cho thấy, hằng số khuếch tán n của các nang micro

S3, S8, S15 không nằm trong khoảng giá trị từ 0,43 - 0,85, chứng tỏ curcumin không được giải phóng từ các nang micro [19]. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang S3, S8, S15 trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung TPGS 3 g/L.

4. Kết luận

Nghiên cứu đánh giá quá trình giải phóng curcumin từ nang micro S0, S3, S8, S15 đã được thực hiện trong môi trường dạ dày giả lập (pH = 1,2) có bổ sung chất hòa tan hoạt động bề mặt TPGS nồng độ 3 g/L trong thời gian đánh giá từ 1 đến 420 phút. Kết quả cho thấy, curcumin không được giải phóng từ nang micro trong suốt thời gian đánh giá. Nghiên cứu đã kiểm chứng curcumin không được giải phóng từ nang micro trong môi trường pH = 1,2 có bổ sung TPGS 3 g/L bằng phương pháp tính toán động lực học giải phóng curcumin thông qua các mô hình động học bao gồm mô hình bậc không, mô hình bậc một, mô hình Higuchi, mô hình Hixson-Crowell và mô hình Korsmeyer-Peppas.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] 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.
- [2] B. Kocaadam and N. Şanlıer, "Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health," *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 57, no. 13, pp. 2889-2895, Sep. 2017, doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
- [3] K. Mansouri, S. Rasoulpoor, A. Daneshkhah, S. Abolfathi, N. Salari, M. Mohammadi, S. Rasoulpoor, and S. Shabani, "Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review," *BMC Cancer*, vol. 20, no. 1, p. 791, 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07256-8.
- [4] B. Farhood, K. Mortezaee, N. H. Goradel, N. Khanlarkhani, E. Salehi, M. S. Nashtaei, M. Najafi, and A. Sahebkar, "Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy," *J. Cell. Physiol.*, vol. 234, no. 5, pp. 5728-5740, May 2019, doi: 10.1002/jcp.27442.
- [5] Z. C. Gersey, G. A. Rodriguez, E. Barbarite, A. Sanchez, W. M. Walters, K. C. Ohaeto, R. J. Komotar, and R. M. Graham, "Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, p. 99, 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3058-2.
- [6] A. Allegra, V. Innao, S. Russo, D. Gerace, A. Alonci, and C. Musolino, "Anticancer Activity of Curcumin and Its Analogues: Preclinical and Clinical Studies," *Cancer Invest.*, vol. 35, no. 1, pp. 1-22, Jan. 2017, doi: 10.1080/07357907.2016.1247166.
- [7] Z. Rafiee, M. Nejatian, M. Daeihamed, and S. M. Jafari, "Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes," *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 88, pp. 445-458, 2019, doi: 10.1016/j.tifs.2019.04.017.
- [8] B. Liu, B. Liu, R. Wang, and Y. Li, "α-Lactalbumin Self-Assembled Nanoparticles with Various Morphologies, Stiffnesses, and Sizes as Pickering Stabilizers for Oil-in-Water Emulsions and Delivery of Curcumin," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 69, no. 8, pp. 2485-2492, Mar. 2021, doi: 10.1021/acs.jafc.0c06263.
- [9] Z. Zhang, S. Tan, and S.-S. Feng, "Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery," *Biomaterials*, vol. 33, no. 19, pp. 4889-4906, 2012, doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.046.
- [10] N. Duhem, F. Danhier, and V. Préat, "Vitamin E-based nanomedicines for anti-cancer drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 182, pp. 33-44, May 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.009.
- [11] A. Yan, A. V. D. Bussche, A. B. Kane, and R. H. Hurt, "Tocopheryl polyethylene glycol succinate as a safe, antioxidant surfactant for processing carbon nanotubes and fullerenes," *Carbon N. Y.*, vol. 45, no. 13, pp. 2463-2470, 2007, doi: 10.1016/j.carbon.2007.08.035.
- [12] G. H. Shin, J. Li, J. H. Cho, J. T. Kim, and H. J. Park, "Enhancement of Curcumin Solubility by Phase Change from Crystalline to Amorphous in Cur-TPGS Nanosuspension," *J. Food Sci.*, vol. 81, no. 2, pp. N494-N501, 2016, doi: 10.1111/1750-3841.13208.
- [13] M. T. Luiz, L. D. D. Filippo, R. C. Alves, V. H. S. Araújo, J. L. Duarte, J. M. Marchetti, and M. Chorilli, "The use of TPGS in drug delivery systems to overcome biological barriers," *Eur. Polym. J.*,

- 2020, Art. no. 110129, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.110129.
- [14] P. Keshari, Y. Sonar, and H. Mahajan, "Curcumin loaded TPGS micelles for nose to brain drug delivery: in vitro and in vivo studies," *Mater. Technol.*, vol. 34, no. 7, pp. 423-432, Jun. 2019, doi: 10.1080/10667857.2019.1575535.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Ministry of Health, *Vietnam Pharmacopoeia V*. Medicine Publishing House, 2018.
- [18] 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.
- [19] 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.