



DOI:10.22144/ctu.jvn.2019.070

NGHIÊN CỨU PHỨC HỢP CỦA CURCUMIN VỚI HYDROXYPROPYL-B-CYCLODEXTRIN CÓ SINH KHẢ DỤNG CAO

Lưu Thái Danh^{1*}, Trần Thị Ngọc Nữ¹, Bùi Thị Cẩm Hương¹, Đái Thị Xuân Trang², Dương Minh Viễn¹ và Nguyễn Trọng Tuấn²

¹Khoa Nông nghiệp, Trường Đại học Cần Thơ

²Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Lưu Thái Danh (email: ltdanh@ctu.edu.vn)

Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 18/10/2018

Ngày nhận bài sửa: 29/12/2018

Ngày duyệt đăng: 28/06/2019

Title:

Study of the complex of curcumin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin with high bioavailability

Từ khóa:

Curcumin, hydroxypropyl-β-cyclodextrin, sinh khả dụng, tinh dầu

Keywords:

Curcumin, hydroxypropyl-β-cyclodextrin, bioavailability, essential oil

ABSTRACT

The biological activity of curcumin in turmeric is of great interest because of its usefulness in food, cosmetics as well as in the treatment of human disease. However, the bioavailability of curcumin has not been fully exploited due to low solubility leading to poor absorption, metabolism and rapid clearance from the body. The study was conducted to improve the bioavailability of curcumin by improving solubility by forming a complex of curcumin with hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD), a substance believed to increase the solubility and stability of the drug. The main chemical constituents of turmeric essential oil and curcuminoid extracted from turmeric powder are ar-turmerone (40.8%) and curcumin (76.4%). The results from the analysis of Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) showed that curcumin combined with polymers in the complex of curcumin-HP-β-CD and curcumin - HP-β-CD - essential oil. The water solubility of curcumin in the complex of curcumin - HP-β-CD and curcumin - HP-β-CD – essential oil were 159 and 229 times higher than that in raw curcumin, respectively. Mice given the curcumin-HP-β-CD complex had curcumin concentration in the blood about 5 times higher than those given raw curcumin and curcumin - HP-β-CD – essential oil at 8 h after ingestion.

TÓM TẮT

Hoạt tính sinh học của curcumin trong nghệ rất được quan tâm bởi giá trị hữu ích của nó trong thực phẩm, mỹ phẩm cũng như trong điều trị bệnh ở người. Tuy nhiên, tiềm năng sinh học của curcumin vẫn chưa được khai thác hết do độ hòa tan thấp, dẫn đến sự hấp thu kém, chuyển hóa và đào thải nhanh khỏi cơ thể. Để tài được thực hiện nhằm góp phần cải thiện sinh khả dụng của curcuminoid thông qua cải thiện độ hòa tan bằng cách tạo phức hợp curcuminoid với tinh dầu nghệ và hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-β-CD), một chất được cho là làm tăng độ hòa tan và ổn định dược phẩm. Thành phần hóa học chính của tinh dầu nghệ và curcuminoid được ly trích từ bột nghệ tương ứng là ar-turmerone (40,8%) và curcumin (76,4%). Kết quả phân tích bằng quang phổ hồng ngoại chuyển đổi (FTIR) cho thấy curcumin kết hợp với polymer trong phức hợp curcumin - HP-β-CD và curcumin - HP-β-CD - tinh dầu. Độ hòa tan của curcumin trong phức hợp curcumin - HP-β-CD và curcumin - HP-β-CD - tinh dầu trong nước lần lượt cao gấp 159 và 229 so với curcumin thô trong nước. Chuột được cho uống phức hợp curcumin - HP-β-CD có nồng độ curcumin trong máu cao khoảng 5 lần so với chuột được uống curcumin thô và curcumin - HP-β-CD - tinh dầu ở thời điểm 8 h sau khi uống.

Trích dẫn: Lưu Thái Danh, Trần Thị Ngọc Nữ, Bùi Thị Cẩm Hương, Đái Thị Xuân Trang, Dương Minh Viễn và Nguyễn Trọng Tuấn, 2019. Nghiên cứu phức hợp của curcumin với hydroxypropyl-β-cyclodextrin có sinh khả dụng cao. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(3B): 1-7.

1 GIỚI THIỆU

Nghệ vàng, *Curcuma longa*, thuộc họ gừng Zingiberaceae có nguồn gốc từ Đông Nam Á. Củ nghệ được sử dụng từ lâu như một thảo dược để điều trị bệnh ở nhiều nơi trên thế giới. Ngoài ra, củ nghệ còn được sử dụng trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm, gia vị và mỹ phẩm. Thành phần chính trong củ nghệ có các công dụng trên là curcuminoid, gồm có 3 dạng: curcumin, bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin, trong đó curcumin là dạng chính (Chempakam and Parthasarathy, 2008). Curcumin đã được ứng dụng nhiều trong y học hiện đại, do có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng curcumin có nhiều hoạt tính sinh học như khả năng chống oxy hóa, chống đột biến, chống ung thư, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng ký sinh trùng và có khả năng giải độc (Akamine *et al.*, 2007). Vì vậy, tiềm năng ứng dụng curcumin trong điều trị bệnh ở người là rất lớn.

Việc ứng dụng curcumin trong điều trị bệnh ở người gặp nhiều khó khăn và không có hiệu quả, do curcumin có sinh khả dụng thấp. Các yếu tố chính góp phần làm thấp sinh khả dụng của curcumin bao gồm khả năng hòa tan của nó trong nước thấp, và curcumin bị chuyển hóa và thải trừ nhanh chóng trong cơ thể người và động vật. Để làm tăng sinh khả dụng của curcumin, một số phương pháp đã được thử nghiệm thành công như tạo phức hợp nanocurcumin với liposome hoặc polymer, curcumin kết hợp với piperine hoặc với tinh dầu nghệ, tạo phức với cyclodextrins (Antony, 2011; Moorthi *et al.*, 2012; Matloob *et al.*, 2014)

Tạo phức hợp curcumin với cyclodextrin (CD) là một trong các phương pháp nghiên cứu rộng rãi nhất để nâng cao độ hòa tan của curcumin, đặc biệt khi ứng dụng phổ biến cho sự hấp thu curcumin qua đường tiêu hóa. Một số nghiên cứu đã chứng minh phức hợp của các loại CD, bao gồm các dạng tự nhiên của CDs như α -, β -, and γ -CD và đặc biệt là các dẫn xuất của chúng như dẫn xuất methyl và hydroxypropyl, với curcumin giúp làm tăng độ hòa tan trong nước và độ bền của curcumin lên nhiều lần (Yadav *et al.*, 2009 and 2010; Jantarat *et al.*, 2014). Bên cạnh đó, việc kết hợp tinh dầu nghệ với curcumin cũng đã được chứng minh là làm tăng sinh khả dụng curcumin nhiều lần (6,93 lần) so với curcumin tự do (Antony *et al.*, 2008). Tuy nhiên, hiện nay trên thế giới cũng như ở Việt Nam chưa có đề tài nào nghiên cứu về sinh khả dụng của phức hợp curcumin với hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) và tinh dầu nghệ trên động vật. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá độ hòa tan trong nước và sinh khả dụng ở chuột nhắt của

curcumin thô, phức hợp curcumin - HP- β -CD và curcumin - HP- β -CD – tinh dầu nghệ.

2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1 Vật liệu

Củ nghệ tươi được rửa sạch, sấy khô ở 50°C và nghiền thành bột. Bột nghệ được giữ trong bọc kín và trữ ở -20°C đến khi được sử dụng. HP- β -CD và các chất alkane chuẩn được mua từ Sigma (Singapore). Curcumin chuẩn được mua từ công ty LKT laboratories (USA).

2.2 Phương pháp

2.2.1 Ly trích tinh dầu nghệ và xác định thành phần hóa học của tinh dầu

Quy trình trích ly tinh dầu nghệ được tiến hành theo phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước (Singh *et al.*, 2011) như sau: 100 g bột nghệ được ly trích bằng dụng cụ chưng cất Clevenger sử dụng 1500 ml nước cất, trong thời gian 6 giờ. Tinh dầu được cân và trữ trong lọ kín tối màu ở nhiệt độ -20°C.

Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ được phân tích bằng máy sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS, Thermo Scientific) tại Bộ môn Hóa Học, khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ. Cột sử dụng trong phân tích là cột TB-SQC (15 m X 0,25 mm X 0,25 μ m). Chương trình nhiệt độ cho máy sắc ký được thiết lập theo Son *et al.* (1987) có sửa đổi như sau: nhiệt độ của buồng tiêm và đầu dò tương ứng với 230°C và 275°C. Nhiệt độ ban đầu của buồng chứa cột phân tích được đặt ở 55°C trong 5 phút, sau đó nhiệt độ được tăng lên với tốc độ 3°C/phút đến 180°C, sau đó nhiệt độ được tăng tiếp với tốc độ 10°C/phút đến 250°C và được ổn định trong 5 phút. Thể tích mẫu được bơm là 1 μ l với tỉ lệ chia dòng là 1:10. Các hợp chất alkane chuẩn (C7-C30) được sử dụng để xác định chỉ số Kovats index (KI) của tinh dầu.

2.2.2 Ly trích curcuminoid và xác định thành phần trong curcuminoid

Một trăm gam bột nghệ được tiến hành chiết với 500 ml acetone bằng phương pháp Soxhlet trong thời gian khoảng 3 giờ, dịch chiết được lọc lại bằng phương pháp lọc hút chân không. Acetone được loại khỏi hỗn hợp trích bằng phương pháp cô quay hút chân không, dịch trích thu được chứa khoảng 50-60% acetone. Sau đó, thêm vào isopropanol tương đương 60% thể tích hỗn hợp dịch trích, hòa tan và trữ ở 4°C để tạo sự tách lớp. Curcuminoid lắng xuống đáy còn phía trên chứa dung môi cùng các tạp chất. Phần kết tủa curcuminoid bên dưới được lọc hút chân không. Curcuminoid kết tủa thu được trên màng lọc được rửa bằng iso-propanol lạnh 2 lần.

Curcuminoid được sấy khô, xác định khối lượng và phần trăm khối lượng curcuminoid thu được, trữ mẫu ở nhiệt độ 4°C.

Curcuminoid được phân tích bằng máy sắc ký lỏng (Shimadzu) sử dụng cột Phenomenex (Luna® 5 µm C18 100 Å, 150 x 4.6 mm). Phổ của các mẫu được so sánh với curcumin chuẩn. Hàm lượng của curcumin trong các mẫu được xác định dựa trên đồ thị của curcumin chuẩn (Antony *et al.*, 2008). Curcumin chuẩn (Sigma) được pha ở các nồng độ khác nhau (0 – 100 µg/ml) và được phân tích bằng hệ thống HPLC-UV/Vis. Từ kết quả phân tích thu được, dựng đường chuẩn curcumin bằng phần mềm Microsoft Excel 2010.

2.2.3 Tạo phức hợp curcuminoid và đánh giá độ hòa tan của các phức hợp

Việc tạo phức hợp curcuminoid với HP-β-CD và tinh dầu nghệ được thực hiện theo phương pháp của Jantarat *et al.* (2014). Thành phần của phức hợp như sau: curcuminoid và HP-β-CD theo tỉ lệ về mol là 1:1, curcuminoid và tinh dầu nghệ theo tỉ lệ về khối lượng là 10:1. Đầu tiên, HP-β-CD (2,92 g) được cho vào cốc thủy tinh 200 ml và 15 ml ethanol được thêm vào và khuấy nhẹ cho đến khi HP-β-CD hòa tan hoàn toàn. Curcuminoid (0,736 g) sau đó được thêm vào dung dịch HP-β-CD, khuấy nhẹ cho đến khi curcumin tan hoàn toàn. Tinh dầu nghệ (0,0736 g) được thêm vào hỗn hợp dung dịch và lắc đều cho đến khi tinh dầu nghệ tan hết. Hỗn hợp dung dịch này được đặt trong một tủ hút ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, để cho dung môi bay hết thu được mẫu khô. Phức hợp curcumin và HP-β-CD (không bổ sung tinh dầu) với tỉ lệ mol 1:1 được tạo ra để so sánh. Hàm lượng curcumin trong các phức hợp được phân tích bằng máy hấp thụ quang phổ. Hỗn hợp gồm 10 mg mỗi mẫu phức hợp pha trong 10 ml cồn tuyệt đối. Lấy 50 µl hỗn hợp pha trong 2,950 µl cồn tuyệt đối, đo ở bước sóng 425 nm. Dựa vào đường chuẩn của curcuminoid xác định được hàm lượng curcumin trong các phức hợp.

Xác định sự kết hợp của curcumin và tinh dầu với HP-β-CD bằng FT-IR. Phổ hồng ngoại FT-IR được đo trên máy Nicolet 6700 (Thermo) trong vùng 500-4000 cm⁻¹. Mẫu được trộn với KBr, nghiền mịn rồi ép thành phim mỏng trong suốt (trong trường hợp mẫu tinh dầu lỏng thì mẫu được quét thành lớp mỏng trên tấm phim KBr mỏng). Phổ được quét 32

lần liên tiếp và được xử lý tự động bằng phần mềm OMNIC. Kết quả được biểu diễn bằng số sóng (vmax cm⁻¹).

Độ hòa tan trong nước của curcumin ở các phức hợp curcuminoid được so sánh với curcuminoid ly trích. Một lượng dư các phức hợp curcuminoid và curcuminoid ly trích được cho vào tube có thể tích 1,5 ml chứa 1 ml nước cất. Dung dịch sau đó được lọc bằng bộ lọc (45 µm, Millipore), dung dịch được pha loãng với nước, sau đó được đo quang phổ hấp thụ ở bước sóng 425 nm. Mỗi mẫu được đo ba lần.

2.2.4 Thử nghiệm sinh khả dụng của các phức hợp trên chuột

Mười tám con chuột khỏe mạnh được chia thành 3 nhóm. Nhóm 1, 2 và 3 được cho uống tương ứng với phức hợp curcumin – HP-β-CD – tinh dầu nghệ, phức hợp curcumin – HP-β-CD, và curcumin thô. Máu chuột được lấy tại các thời điểm 0, 2, 4, 8, 24 giờ sau khi uống. Máu chuột được ly tâm lạnh (4°C) với tốc độ 2000 × g trong 5 phút, 20 µl huyết tương ở phía trên được thu lại trộn với 500 µl ethyl acetate. Sau đó, dung dịch ethyl acetate có chứa curcumin sẽ được ly tâm lạnh lần 2, lấy phần dịch bên trên. Ethyl acetate sẽ được cho bay hơi dưới tác động của máy ổn nhiệt (water bath), thu được bột khô. Bột khô được giữ ở nhiệt độ -20°C đến khi được phân tích. Curcumin trong bột khô được đo bằng máy HPLC ở bước sóng 425 nm như trình bày ở trên.

2.3 Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2010.

3 KẾT QUẢ

3.1 Hiệu suất, hàm lượng và thành phần hóa học của tinh dầu nghệ

Tinh dầu nghệ ly trích được có màu vàng nhạt, mùi thơm đặc trưng của nghệ với hiệu suất ly trích 6,842% trên trọng lượng khô. Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ được trình bày ở Bảng 1. Kết quả phân tích GC-MS cho thấy thành phần chính trong tinh dầu nghệ chủ yếu là β-turmerone, ar-turmerone và α-turmerone; với tổng hàm lượng chiếm trên 50%. Ngoài ra, trong tinh dầu nghệ còn chứa một hàm lượng nhỏ các chất như là β-phellandrene, zingiberene, α-zingiberene và γ-curcumene. Phần lớn các hợp chất này thuộc nhóm sesquiterpene và một số monoterpene. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phan Tổng Sơn và *ctv.* (1987).

Bảng 1: Thành phần hóa học của tinh dầu nghệ

Tên hợp chất	KI	%	Tên hợp chất	KI	%
Camphene	951	0,04	Cis-beta-Farnesene	1442	0,81
Sabinene	976	0,09	(E)-β-Farnesene	1458	1,2
δ-2-Carene	999	0,01	α-Curcumene	1474	0,11
α-Phellandrene	1003	1,17	γ-Curcumene	1481	3,77
ρ-Cymene	1025	0,25	Zingiberene	1495	7,89
Limonene	1026	0,26	β-Sesquiphellandrene	1523	8,02
β-Phellandrene	1047	0,01	(E)-γ-Bisabolene	1525	0,18
(E)-β-Ocimene	1055	0,1	Elemicin	1528	0,37
γ-Terpinene	1061	0,01	Cis-Sesquisabinene hydrate	1549	0,5
Terpinolene	1085	1,5	Caryophyllene oxide	1567	0,55
2-Nonanone	1098	0,01	ar-turmerol	1571	1,01
Linalool	1100	0,04	Cis-β-Elemene	1588	0,44
Camphor	1134	0,05	tran-Sesquisabinene hydrate	1602	2,55
Borneol	1145	0,01	β-bisabolene	1608	0,76
Isoborneol	1163	0,01	Humuline epoxide II	1611	0,64
Myrtena	1174	0,02	β-Curcumene	1618	0,16
α-Terpineol	1189	0,02	β-turmerone	1635	3,22
Cis-Carvotanacetol	1200	0,01	ar-turmerone	1678	40,79
Perilla ketone	1232	0,01	α-turmerone	1703	13,9
Undecane	1232	0,01	1-Bisabolene	1717	0,05
2-Undecanone	1271	0,01	Geranyl hexanoate	1723	0,05
Linalyl propionate	1311	0,07	(E)-α-Atlantone	1745	0,74
cis-Carvyl acetate	1325	0,02	Furanodienone	1760	3,11
δ-Elemene	1335	0,01	n-Heptyl salicylate	1807	0,43
β-Caryophyllene	1402	0,24	Cinnamyl cinnamate	2554	0,01
Caryophyllene	1408	1,77	Tổng (%) nhận dạng		97,01

3.2 Ly trích curcuminoid

Khối lượng curcuminoid thu được khi trích với dung môi acetone là 5,446 g, với hiệu suất 6,06%. Curcumin chiếm tỉ lệ cao nhất (76,4%), kế đến là DMC (13,5%) và BDMC (3,4%). Độ tinh khiết của curcuminoid khá cao đạt 93,3%.

3.3 Tạo phức hợp curcuminoid với HP-β-CD

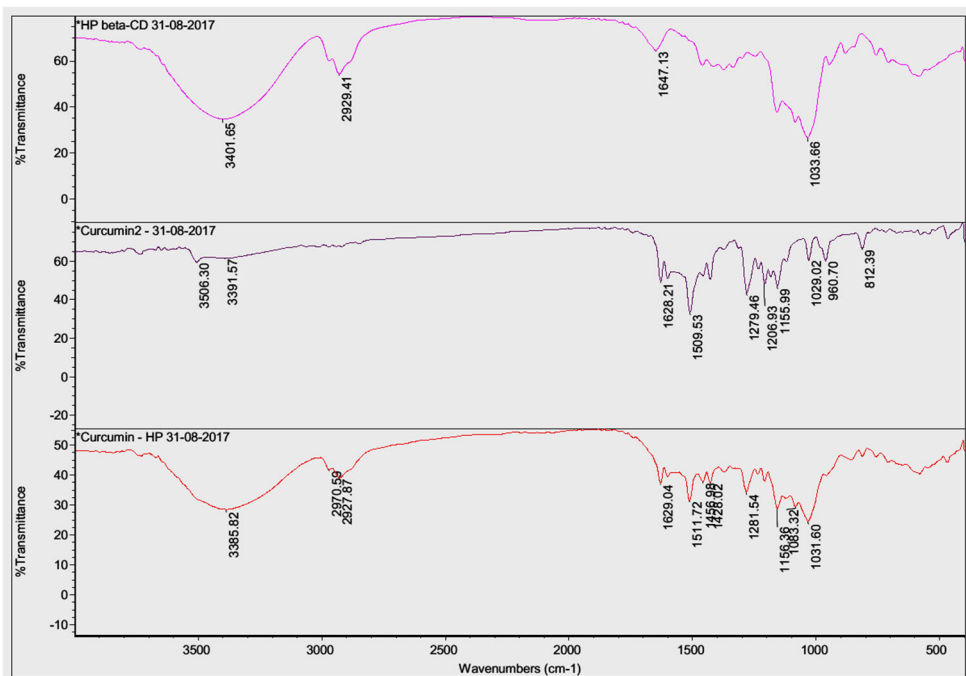
Phức hợp curcumin – HP-β-CD – tinh dầu nghệ có khối lượng là 2,54 g hao hụt 1,19 g. Lượng phức hợp curcumin – HP-β-CD đạt 3,75 g hao hụt 0,39 g. Sự hao hụt này là do quá trình sấy và thu mẫu có thất thoát nên lượng phức hợp thu được thấp hơn lượng ban đầu.

Nồng độ curcumin trong phức hợp được xác định bằng phương pháp hấp thụ quang phổ đo UV ở bước sóng 425 nm. Kết quả cho thấy nồng độ curcumin có trong phức hợp curcumin - HP-β-CD là 21,3%, trong phức hợp phức hợp curcumin – HP-β-CD – tinh dầu nghệ là 18,9%. Kết quả này tương đương với nồng độ lý thuyết của curcumin trong phức hợp curcumin - HP-β-CD và curcumin - HP-β-CD – tinh dầu lần lượt là 20,1% và 19,7%. Điều này chứng tỏ rằng curcumin không bị mất đi hay phân hủy trong quá trình tạo phức hợp sử dụng

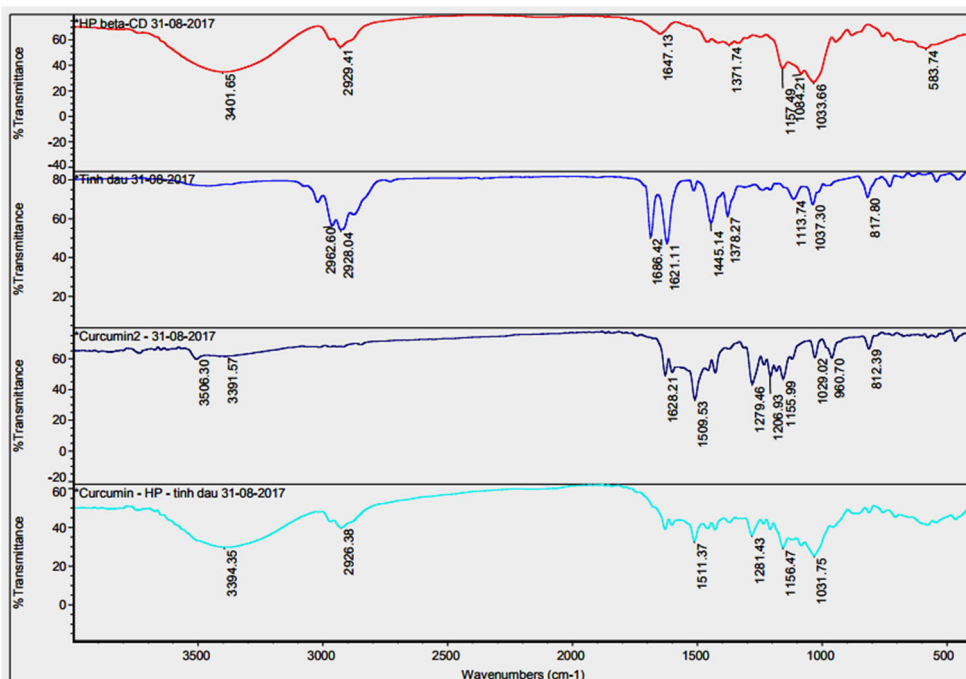
phương pháp của Jantarat *et al.* (2014). Hàm lượng curcumin trong phức hợp curcuminoid không tinh dầu cao hơn hàm lượng curcumin trong phức hợp curcuminoid có chứa tinh dầu.

3.3.1 Xác định sự kết nối giữa curcumin và HP-β-CD bằng FTIR

Kết quả phân tích bằng phổ FTIR cho thấy curcumin kết hợp với polymer trong phức hợp curcumin - HP-β-CD và curcumin - HP-β-CD - tinh dầu (Hình 1 và 2). Đỉnh của nhóm –OH ở curcumin (3506 cm⁻¹) bị sáp nhập với đỉnh –OH của HP-β-CD tại 3394 cm⁻¹, việc sáp nhập các đỉnh này có thể do sự tương tác giữa curcumin và polymer xảy ra trong quá trình hình thành phức hợp (Talegaonkar *et al.*, 2010). Ngoài ra, sự hiện diện của đỉnh C=O (1628 cm⁻¹) ở curcumin, tinh dầu và các phức hợp nhưng không có ở HP-β-CD cho thấy curcumin và tinh dầu đã được tích hợp vào trong HP-β-CD. Đỉnh tại 1509 cm⁻¹ do C=O, C-C-C và C-C=O của curcumin chuyển sang 1511 cm⁻¹ ở các phức hợp (polymer không có đỉnh này) là một bằng chứng về sự kết hợp của curcumin và polymer (Mohan *et al.*, 2012). Ngoài ra, việc hình thành phức hợp còn được chứng minh qua sự xuất hiện của đỉnh 1156 cm⁻¹ do C-CH ở mạch khung và phenol của curcumin trong các phức hợp.



Hình 1: Phổ FTIR từ trên xuống: HP-β-CD, curcumin và phức hợp curcumin - HP-β-CD



Hình 2: Phổ FTIR từ trên xuống: HP-β-CD, tinh dầu, curcumin và phức hợp curcumin - HP-β-CD – tinh dầu

3.4 Độ hòa tan của phức hợp curcumin trong nước

Độ hòa tan của curcumin trong các phức hợp và curcumin thô được xác định bằng phương pháp hấp thụ quang phổ. Lượng curcumin tương ứng có trong phức hợp curcuminoid – HP-β-CD và phức hợp

curcuminoid – HP-β-CD – tinh dầu nghệ lần lượt là 31,7 và 45,74 μg trong 1ml nước cất. Phức hợp chứa tinh dầu có nồng độ curcumin hòa tan trong nước cao so với phức hợp không có tinh dầu (Bảng 2). Cyclodextrins (CDs) là các oligosaccharides dạng vòng, được hình thành bởi các đơn vị α-D-glucopyranoside liên kết với nhau qua mối nối 1 - 4,

tạo nên hình nón cụt mũi. Do vỏ bên ngoài của các CD có tính ưa nước và khoang bên trong có tính kỵ nước, nên các CD có thể tạo thành các liên kết phi cộng hóa trị với các hợp chất kỵ nước như curcumin. Các phức hợp này làm tăng độ hòa tan và sinh khả dụng của các hợp chất kỵ nước (Loftsson and Brewster, 1996), cũng như bảo vệ các hợp chất này không bị phân hủy (Uekama *et al.*, 1998). Tinh dầu nghệ chứa các hợp chất hydrocarbon kỵ nước có thể giúp cho các phân tử curcumin tạo các liên kết phi cộng hóa trị với khoang bên trong của CD một cách dễ dàng. Do đó sẽ có nhiều phân tử curcumin tạo phức hợp với CD, dẫn đến nồng độ curcumin hòa tan trong nước của phức hợp có tính dầu cao hơn so với không có tinh dầu.

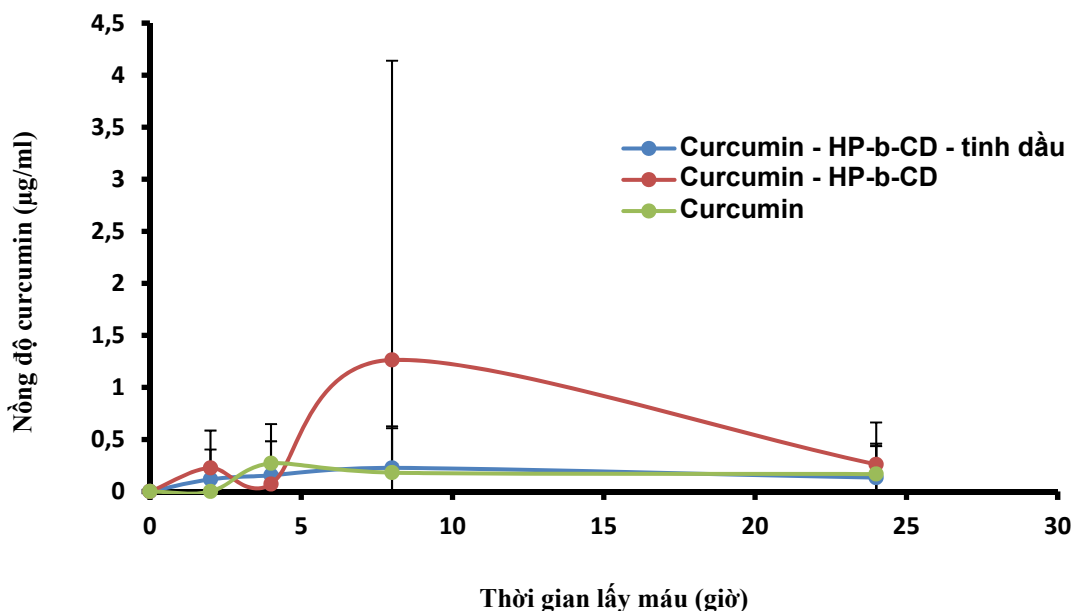
Bảng 2: Nồng độ curcumin trung bình trong nước của các phức hợp curcumin

Mẫu	Lượng curcumin hòa tan ($\mu\text{g/ml}$)
Curcumin thô	0,2
Phức hợp curcumin - HP- β -CD	31,7
Phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ	45,74

3.5 Sinh khả dụng của curcumin ở các phức hợp trên chuột

Nồng độ curcumin trong máu của chuột ở các thời điểm khác nhau sau khi uống được trình bày ở

Hình 4. Nồng độ curcumin hấp thu trong máu chuột uống phức hợp curcumin - HP- β -CD là cao nhất ở thời điểm 8 h sau khi uống. Đồng nghĩa với việc phức hợp curcumin - HP- β -CD có hiệu quả trong việc tăng sinh khả dụng của curcumin thông qua sự gia tăng độ hấp thu curcumin ở chuột. Lượng curcumin được hấp thu nhanh sau khi uống 2 giờ sau đó có giảm nhưng lại đạt cực đại thời điểm 8 giờ và đến thời điểm 24 giờ vẫn còn phát hiện trong máu với hàm lượng cao. Mặc dù phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ cho thấy khả năng hòa tan trong nước là cao nhất nhưng lại hấp thu kém trong cơ thể chuột có thể do sự tương tác của tinh dầu, curcumin và polymer. Quá trình hấp thu curcumin từ phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ xảy ra chậm hơn so với chuột uống phức hợp curcumin - HP- β -CD tuy nhiên khá ổn định và tăng dần theo thời gian, curcumin phát hiện trong máu sau 2 giờ và lượng curcumin cực đại ở thời điểm 8 giờ sau đó tồn tại một lượng nhỏ cho đến thời điểm 24 giờ. Đối với chuột uống curcumin thô thì quá trình hấp thu chậm không tìm thấy vết tích nào của curcumin trong máu chuột sau khi uống 2 giờ, đạt cao nhất ở thời điểm 4 giờ, nhưng sau đó giảm dần tại 8 giờ và đến 24 giờ chỉ còn phát hiện với nồng độ nhỏ. Điều này là do curcumin thô kém hòa tan trong nước nên rất khó hấp thu đồng thời dễ tạo phức hợp với các chất trong gan và do đó bị đào thải nhanh khỏi cơ thể.



Hình 4: Nồng độ curcumin trong máu chuột ở các nghiệm thức theo thời gian

Nồng độ curcumin trong máu chuột ở 3 nghiệm thức, curcumin - HP- β -CD, curcumin - HP- β -CD - tinh dầu và curcumin thô, biến động rất lớn ở các thời điểm 0, 2, 4, 8 và 24 h sau khi uống (Hình 4).

Nghiên cứu này được thực hiện dựa trên phương pháp của Zhongfa *et al.* (2012) sử dụng chuột nhắt (có khối lượng khoảng 20 g/con) để xác định nồng độ của curcumin được hấp thu trong máu chuột ở nhiều thời điểm khác nhau sau khi cho chuột uống

phức hợp curcumin. Tuy nhiên, do thể tích máu trong cơ thể của chuột rất nhỏ, nên một thời điểm lấy máu thu được thể tích máu rất nhỏ. Điều đó có thể ảnh hưởng đến quá trình ly trích curcumin từ máu chuột và phân tích curcumin bằng máy HPLC, dẫn đến kết quả phân tích curcumin có biến động lớn. Do đó, khi thực hiện các thí nghiệm xác định nồng độ curcumin trong máu của chuột ở nhiều thời điểm khác nhau sau khi cho uống cần sử dụng loại chuột khác có khối lượng lớn hơn, như chuột lang (khoảng 200 g/con), nhằm đảm bảo thể tích mẫu máu được lấy đủ lớn cho phân tích.

4 KẾT LUẬN

Kết quả ly trích curcumin đã tạo ra sản phẩm curcuminoid có độ tinh khiết và hiệu suất ly trích cao. Ly trích tinh dầu bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước thu được tinh dầu có chứa hàm lượng turmerone cao trên 50%. Phức hợp curcumin - HP- β -CD và phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ đã cho thấy hiệu quả hòa tan trong nước, trong đó phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ có độ hòa tan trong nước cao hơn phức hợp curcumin - HP- β -CD. Bên cạnh đó kết quả phân tích FTIR còn cho thấy sự kết nối của các chất trong phức hợp curcumin - HP- β -CD - tinh dầu nghệ tương đối tốt. Qua kết quả phân tích hàm lượng curcuminoid trong mẫu máu chuột cho kết quả sự kết hợp curcumin với HP- β -CD và với tinh dầu tạo nên phức hợp đã làm tăng độ hấp thu cũng như sinh khả dụng của curcumin lên nhiều lần, phức hợp curcumin HP- β -CD cũng cho thấy hiệu quả hấp thu trong cơ thể chuột cao hơn curcumin thô nhưng thấp hơn phức hợp curcumin có chứa tinh dầu. Nồng độ hấp thu cao nhất trong khoảng từ 4-8 giờ và thấp dần sau đó.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí của trường Đại Học Cần Thơ cho việc thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Akamine, H., Hossain, M.D.A., Ishimine, Y. *et al.* 2007. Effects of application of N, P and K alone or in combination on growth, yield and curcumin content of turmeric. *Plant Prod. Sci.* 10: 151-154.

Antony, B., 2011. U.S. Patent No. 7,883,728. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Antony, B., Merina, B., Iyer, V., Judy, N. and Lennertz, K., 2008. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95[®] CG (BiocurcumaxTM), a novel bioenhanced

preparation of curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70: 445-449.

Chempakam, B. and Parthasarathy. V.A., 2008. "6 Turmeric." In Parthasarathy, V.A., Chempakam, B., Zachariah, T.J. (Eds). *Chemistry of Spices*, CABI, pp. 97-123.

Jantarat, C., Sirathanarun, P., Ratanapongsai, S., Watcharakan, P., Sunyapong, S. and Wadu, A., 2014. Curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex preparation methods: Effect of common solvent evaporation, freeze drying, and pH shift on solubility and stability of curcumin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13: 1215-1223.

Loftsson, L., and Brewster, M.E., 1996. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85, 1017-1025.

Matloob, A.H., Mourtas, S., Klepetsanis, P. and Antimisariis, S.G., 2014. Increasing the stability of curcumin in serum with liposomes or hybrid drug-in-cyclodextrin-in-liposome systems: a comparative study. *International journal of pharmaceutics*, 476:108-115.

Mohan, P.K., Sreelakshmi, G., Muraleedharan, C.V. and Joseph, R., 2012. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 62: 77-84.

Moorthi, C., Krishnan, K., Manavalan, R. and Kathiresan, K., 2012. Preparation and characterization of curcumin-piperine dual drug loaded nanoparticles. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2: 841-848.

Phan Tổng Sơn, Văn Ngọc Hương, Nguyễn Xuân Dũng, Lương Sĩ Bình, 1987. Về thành phần hóa học tinh dầu nghệ (*Curcuma longa* Linn) Việt Nam. *Tạp chí Hóa học*, 25: 18-21.

Singh, S., Sankar, B., Rajesh, S., Sahoo, K., Subudhi, E. and Nayak, S., 2011. Chemical composition of turmeric oil (*Curcuma longa* L. cv. Roma) and its antimicrobial activity against eye infecting pathogens. *J. Essent. Oil Res*, 23: 11-18.

Talegaonkar, S., Yakoob Khan, A., Kishan Khar, R., Jalees Ahmad, F. and Khan, Z., 2010. Development and Characterization of Paracetamol Complexes with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, pp.95-99.

Uekama, K., Hirayama, F. and Irie, T., 1998. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical reviews*, 98, 2045-2076.

Zhongfa, L., Chiu, M., Wang, J., *et al.*, 2012. Enhancement of curcumin oral absorption and pharmacokinetics of curcuminoids and curcumin metabolites in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69: 679-689.