

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ CỐM CHỨA CHẤT CHIẾT TỪ CHÈ XANH VÀ NGHỆ VÀNG

Nguyễn Khắc Tùng*, Nguyễn Thu Quỳnh,
Đông Quang Huy, Đào Thùy Linh
Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành nhằm xây dựng công thức bào chế của cốm chứa chất chiết từ nghệ vàng và chè xanh. Chè xanh được chiết xuất bằng phương pháp ngâm nóng, dung môi nước acid pH 3,0. Nghệ vàng được chiết xuất bằng phương pháp ngâm sử dụng bình ngấm kiệt, dung môi acetone 70%. Tỷ lệ dược liệu - dung môi là 1 - 10. Thời gian chiết 4 giờ, chiết 2 lần. Sau khi loại tạp và sấy khô, nghiền sản phẩm thành bột chè xanh (hàm lượng polyphenol khoảng 41%) và bột nghệ vàng (hàm lượng curcumin khoảng 92%). Bột nghệ vàng được bào chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp đun chảy. Cốm được bào chế bằng phương pháp xát hạt qua rây với tỷ lệ chè xanh - hệ phân tán rắn nghệ vàng - glucose là 1- 3,75 - 8; sử dụng tá dược dính ethanol 96% và tá dược trơn là magnesi stearat và talc. Sản phẩm thu được có màu vàng nâu, khô toại, vị ngọt thanh, độ rã < 5 phút, hàm ẩm dưới 5% và độ đồng đều khối lượng nằm trong khoảng $\pm 7,5\%$ so khối lượng trung bình gói.

Từ khóa: Cốm; polyphenol; curcumin; chè xanh; nghệ vàng.

Ngày nhận bài: 06/01/2020; Ngày hoàn thiện: 05/02/2020; Ngày đăng: 11/6/2020

STUDY ON PREPARATION OF GRANULATED CONTAINING POLYPHENOL, CURCUMIN EXTRACTED FROM GREEN TEA AND CURCUMA LONGA.

Nguyen Khac Tung*, Nguyen Thu Quynh,
Dong Quang Huy, Dao Thuy Linh
TNU - University of Medicine and Pharmacy

ABSTRACT

The study was conducted to formulate of granulated medicine containing extracts of curcuma longa L and green tea. Green tea is extracted by hot soaking method, with acidic water solution having pH 3.0. Curcuma longa L is extracted by immersion method using an infused flask, with the solvent being 70% acetone. The ratio of medicinal herbs to the solvent is 1:10. The extraction time is 4 hours with twice extraction. After removing impurities and drying process, the product is ground into powder consisting of green tea (about 41% polyphenol content) and curcuma longa L (about 92% curcumin content). A solid dispersion system of curcuma longa L extract is prepared by melting method. Granulated medicine is prepared by wet granulation method with the ratio of green tea to solid dispersion system curcuma longa to glucose being 1:3.75:8; binder and lubricant excipients used are 96% ethanol and magnesium stearate and talc, respectively. The product obtained is yellow brown, dry, sweet, having less than five-minute decomposition, <5% moisture content and equitable mass ranging within $\pm 7.5\%$ of the average mass of the packages.

Keywords: granulated medicine; polyphenol; curcumin; green tea; curcuma longa L.

Received: 06/01/2020; Revised: 05/02/2020; Published: 11/6/2020

* Corresponding author. Email: tungyduoctn@gmail.com

1. Giới thiệu

Chè xanh là thức uống phổ biến nhất trên toàn thế giới. Nghệ vàng là dược liệu đã được sử dụng lâu đời. Trong chè xanh và nghệ vàng đều chứa các hợp chất polyphenol có tác dụng tăng cường sức khỏe, chống lão hóa, tăng cường hệ miễn dịch, chống ung thư, chống viêm và kháng khuẩn [1]-[6]. Sự kết hợp chiết xuất polyphenol trong chè xanh với curcumin đã được chứng minh tạo ra tác dụng hiệp đồng ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư miệng, tế bào ung thư vú và ung thư ruột kết [7]-[11]. Mới đây, một nghiên cứu đã cho thấy curcumin giúp tăng khả năng giải phóng dược chất và tác dụng chống tăng lipid máu của chiết xuất chè xanh [12]. Như vậy, một sản phẩm kết hợp hai nhóm chất này sẽ tạo ra nhiều tác dụng có lợi hơn. Từ thực tiễn đó, đề tài “Nghiên cứu bào chế cốm chứa chất chiết từ chè xanh và nghệ vàng” được thực hiện góp phần đa dạng hóa sản phẩm, hiệp đồng tác dụng của hai dược liệu, và nâng cao giá trị cho cây chè xanh, nghệ vàng.

2. Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu và thiết bị

Lá chè xanh và củ nghệ vàng được thu mua tại Thái Nguyên. Nguyên liệu đạt tiêu chuẩn DĐVN IV. Chất chuẩn acid gallic (109,8%; Merck) và curcumin (99,9%; Trung Quốc). Lactose, glucose, mannitol, PEG 6000, PVP K30 (đạt tiêu chuẩn USP 42; Trung Quốc); ethanol 96%, nước cất đạt tiêu chuẩn DĐVN V.

Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu gồm cân phân tích (độ chính xác 0,0001 g) và cân kỹ thuật (độ chính xác 0,01 g) Satorius, cân xác định độ ẩm Sartorius, tủ sấy tĩnh Memmert (Đức), máy thử độ tan rã Electrolab dissolution tester, máy quang phổ UV-Vis Hitachi U1900 và các dụng cụ thủy tinh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp chiết xuất

Dược liệu lá chè xanh và củ nghệ vàng sau khi thu mua được sơ chế và chiết xuất bằng phương pháp ngâm. Tiến hành đánh giá ảnh

hưởng của nhiệt độ, dung môi, thời gian đến hiệu suất chiết (dựa trên hàm lượng polyphenol trong dịch chiết chè xanh và curcumin trong dịch chiết củ nghệ vàng).

- Phương pháp bào chế hệ phân tán rắn (HPTR) curcumin [13], [14].

Phương pháp đun chảy: Cân các thành phần theo công thức. Đun chảy chất mang (PEG 6000). Phối hợp nhanh bột nghệ vàng vào dung dịch PEG 6000 nóng chảy, khuấy đều, tiếp tục phối hợp nhanh PVP K30, làm lạnh nhanh bằng nước đá, đồng thời vẫn tiếp tục khuấy trộn tới khi hệ đông rắn lại, để ổn định trong bình hút ẩm 24 giờ. Sản phẩm được nghiền nhỏ và rây lấy các hạt có kích thước phù hợp.

- Phương pháp bào chế cốm

Nghiền bột chè xanh và các tá dược, rây để đạt kích thước hạt (0,25 - 0,8mm). Trộn bột chè xanh và hệ phân tán rắn curcumin theo nguyên tắc đồng lượng. Sau đó trộn hỗn hợp bột với lactose, glucose. Thêm tá dược dính (ethanol 96%, PVP K30/ethanol %, hồ tinh bột) tạo khối ẩm, xát hạt qua rây 1 mm. Sấy hạt ở nhiệt độ 45°C trong khoảng 24 giờ đến độ ẩm khoảng 5%. Trộn cốm với tá dược trơn (nếu cần). Đóng gói cốm 3 g.

- Phương pháp đánh giá chất lượng:

+ Đánh giá đặc tính của hạt: Khối lượng riêng biểu kiến được đánh giá bằng phương pháp gõ đến thể tích không đổi. Khối lượng riêng khô d_t và khối lượng riêng biểu kiến được tính theo công thức:

$$d_t = \frac{m}{V_t}; \quad d_{bk} = \frac{m}{V_{bk}}$$

Chỉ số Carr (C) được tính theo công thức:

$$C = \frac{(d_{bk} - d_t)}{d_{bk}} \times 100$$

Chỉ số C biểu thị khả năng trơn chảy của bột và hạt. C càng lớn, độ trơn chảy của bột (hạt) càng kém:

$C \leq 15$: Trơn chảy tốt;

C trong khoảng từ 16 – 20: Trơn chảy tương đối tốt;

C trong khoảng từ 21 – 25: Có thể trơn chảy;

$C \geq 26$: Trơn chảy kém

+ Hình thức: Cảm quan (cốm khô toí, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu).

+ Độ ẩm: Phương pháp mất khối lượng do làm khô trong tủ sấy ở điều kiện nhiệt độ xác định (phụ lục 9.6 ĐCVN IV).

+ Độ đồng đều khối lượng: đánh giá theo hướng dẫn trong phụ lục 11.3 ĐCVN IV.

+ Độ rã: Cho một lượng cốm đóng gói trong một đơn vị phân liều vào cốc chứa 200 ml nước ở 65 - 70°C. Cốm được coi là rã hết nếu hoà tan hoặc phân tán hết trong nước. Thử với 6 gói, chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu mỗi gói rã trong vòng 5 phút [15].

+ Thử độ hòa tan: Thử bằng thiết bị thử độ hòa tan ELECTROLAB sử dụng cánh khuấy với các thông số: Thiết bị cánh khuấy, tốc độ quay 100 vòng/phút. Môi trường hòa tan 900 ml nước chứa 0,2% Tween 80. Nhiệt độ môi trường hòa tan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Khối lượng mẫu thử tương ứng với 5,0 mg curcumin [16].

Cách tiến hành: cho các mẫu thử vào cốc có mỏ chứa một lượng môi trường thử độ hòa tan, siêu âm 3-4 giây và chuyển vào cốc chứa môi trường thử hòa tan. Sau các khoảng thời gian 10, 20, 30, 40, 50 và 60 phút, lấy khoảng 10 ml dung dịch thử, ly tâm 5 phút với tốc độ 12,000 vòng/phút. Phần dịch trong được định lượng curcumin bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 425 nm, sử dụng mẫu trắng là dung dịch Tween 80 0,2%. Sau khi đo quang, rót toàn bộ phần cần và phần dịch ly tâm vào cốc thử độ hòa tan.

Tính toán kết quả bằng cách so sánh độ hấp thụ của mẫu thử và mẫu chuẩn (trong đó C_n , C_o : nồng độ dung dịch thử và chuẩn ($\mu\text{g/ml}$). D_n , D_o : độ hấp thụ của dung dịch thử và chuẩn):

$$C_n = \frac{D_n}{D_o} \times C_o$$

Phần trăm curcumin đã hòa tan tại thời điểm t được tính theo công thức (trong đó n là nồng độ curcumin tại thời điểm t ($\mu\text{g/ml}$). m là lượng curcumin thử (mg)):

$$\% \text{ CUR} = \frac{C_n \times 900}{m \times 1000} \times 100\%$$

+ Định tính curcumin: bột chế phẩm có xuất hiện huỳnh quang màu vàng tươi khi chiếu dưới đèn tử ngoại. Chế phẩm sau phản ứng với thuốc thử có màu xanh và có cực đại hấp thụ tại vùng bước sóng 755- 765 nm [16].

- Định lượng curcumin trong bột nghệ vàng bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis: cân chính xác khoảng 10,0 mg bột nghệ vàng, hòa tan trong 10 ml methanol, thêm dung môi pha loãng đến nồng độ $5\mu\text{g/ml}$. Lọc dung dịch qua màng lọc kích thước lỗ lọc $0,45\mu\text{m}$. Đo độ hấp thụ của mẫu chuẩn và mẫu thử tại bước sóng 425 nm. So sánh với curcumin chuẩn được tiến hành song song cùng điều kiện [15].

+ Định lượng polyphenol trong bột chè xanh bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis tiến hành theo TCVN 9745-1-2013. Chất chuẩn sử dụng là acid gallic [17].

3. Kết quả nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, lá chè xanh được chiết xuất bằng phương pháp ngâm nóng, dung môi nước acid pH 3,0. Củ nghệ vàng được chiết xuất bằng phương pháp ngâm, dung môi acetone 70%. Tỷ lệ dược liệu - dung môi là 1 - 10. Thời gian chiết 4 giờ, chiết 2 lần. Sau khi loại tạp và sấy khô, nghiền sản phẩm thành bột chè xanh (CX) và nghệ vàng (NV). Kết quả định lượng CX có chứa $41,0 \pm 3,61\%$ polyphenol (kl/kl), NV có chứa $92,1 \pm 2,03\%$ curcumin (kl/kl).

3.1. Bào chế hệ phân tán rắn

Do bản chất curcumin thành phần chính trong bột nghệ vàng rất ít tan trong nước. Để cải thiện khả năng hòa tan, tính thẩm và hấp thụ curcumin cần có biện pháp cải thiện độ hòa tan và tính thẩm của nguyên liệu. Trên cơ sở tham khảo tài liệu [13], nghiên cứu đã bào chế hệ phân tán rắn (HPTR) với tỷ lệ bột nghệ vàng: PEG 6000: PVP K30 là 1:2:3. Việc sử dụng PVP K30 làm chất mang trong HPTR giúp cải thiện đáng kể khả năng hòa tan của dược chất ít tan và ổn định trạng thái vật lý

của HPTR. Kết quả sản phẩm HPTR được thể hiện như hình 1.



Hình 1. Hệ phân tán rắn của curcumin

Xác định độ hòa tan của curcumin trong HPTR theo phương pháp ghi mục 2.2. Kết quả cho thấy, sau 30 phút, curcumin đã hòa tan được khoảng 38,0% (tăng thêm khoảng 15% so với nguyên liệu). Điều này có thể được giải thích là do phân tử chất các mang thân nước như PEG 6000 và PVP 30 trong hệ phân tán rắn khi tiếp xúc với môi trường hòa tan nhanh chóng tạo ra một vi môi trường (lớp hấp phụ) bao quanh phân tử dược chất, làm tăng khả năng thấm ướt của dược chất, do đó cải thiện đáng kể tốc độ và mức độ hòa tan curcumin từ HPTR. Hơn nữa, trong quá trình đun chảy, khoảng cách giữa các phân tử polyme (PEG và PVP 30 được giãn rộng ra dưới tác động của nhiệt độ tạo điều kiện cho các phân tử dược chất phân tán vào trong, tạo liên kết hydro nội phân tử bền vững. Nhờ thế mà dược chất chuyển phần lớn từ dạng kết tinh sang dạng vô định hình có khả năng hòa tan tốt hơn. Chính những mạch polyme này đóng vai trò là lớp áo ngăn cách giữa các phân tử dược chất, hạn chế sự tái kết tập, kết

tinh của các phân tử curcumin trong quá trình bào chế và bảo quản HPTR.

3.2. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược

3.2.1. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược dính

Để khảo sát sự ảnh hưởng của tá dược dính, nghiên cứu cố định khối lượng chè xanh và HPTR nghệ vàng với tỷ lệ 1: 3,75. Tá dược độn lactose; tá dược dính khảo sát bao gồm dung dịch PVP K30 khoảng 5-15% trong EtOH 50%, dung dịch EtOH 96%, hồ tinh bột 5 - 10%. Các mẫu thực nghiệm được bào chế bằng phương pháp được trình bày mục 2.2. Kết quả cho thấy, sản phẩm thu được từ tất cả các công thức với tá dược dính là dung dịch PVP K30 trong EtOH 50%, và hồ tinh bột đều không tạo được khối ẩm đồng nhất, khối bột dính bết gây khó khăn trong quá trình sát hạt, hạt cốm không đều. Điều này có thể do bản chất CX dính bết khi ẩm. Do vậy, các tá dược dính có hàm lượng nước cao không tạo được cốm, chỉ có ethanol 96% là có khả năng tạo cốm và được sử dụng làm tá dược dính trong các khảo sát tiếp theo.

3.2.2. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

Tá dược độn thường dùng trong bào chế thuốc cốm là các loại bột đường (glucose, lactose) để kết hợp điều vị cho chế phẩm. Ưu điểm của lactose và glucose là dễ tan trong nước, vị dễ chịu, trung tính, ít hút ẩm, dễ phối hợp được với các loại dược chất. Các công thức khảo sát tá dược độn được thiết kế như trong bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức cốm với các tá dược độn khác nhau

Thành phần	Công thức							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Bột chè xanh (g)	1	1	1	1	1	1	1	1
HPTR nghệ vàng (g)	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Lactose (g)	4	8	12	16	-	-	-	-
Glucose (g)	-	-	-	-	4	8	12	16
Ethanol 96% (ml)	Thêm vừa đủ tạo khối ẩm để sát hạt							

Kết quả cho thấy, các mẫu thực nghiệm CT1, CT2, CT3 và CT5 tạo thành khối ẩm dính bết vào thành cối, không thể tạo cốm. Các công thức còn lại gồm CT4, CT6, CT7 và CT8 có thể tạo cốm. Tiến hành đánh giá chất lượng sản phẩm theo các chỉ tiêu: hình thức, độ ẩm, độ rã, chỉ số Carr. Kết quả đánh giá chỉ tiêu chất lượng được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Một số chỉ tiêu chất lượng của mẫu thực nghiệm

Chỉ tiêu	Công thức			
	CT4	CT6	CT7	CT8
Hình thức	Hạt cốm cứng chắc, vị nhạt, khó tạo hạt, dễ sấy khô.	Hạt cốm chắc, vị ngọt nhẹ, dễ hút ẩm, dễ sấy khô.	Hạt cốm có vị ngọt vừa, cốm xốp, dễ bờ, dễ tạo hạt và dễ sấy khô.	Hạt cốm cứng chắc, vị ngọt sắc, khó tạo hạt, khó sấy khô.
Độ ẩm (%; n=6; TB± SD)	2,16 ± 0,32	2,01 ± 0,58	1,46 ± 0,28	3,15 ± 0,41
Độ rã (giây)	183	165	141	197
Chỉ số Carr (n=3; TB ± SD)	22,3 ± 1,24	22,5 ± 1,38	21,1 ± 1,41	21,8 ± 2,33
Định tính	- Tạo dung dịch màu xanh sau phản ứng với thuốc thử Folin-Ciocalteu và dung dịch có cực đại hấp thụ là 765 nm. - Chế phẩm phát huỳnh quang màu vàng tươi khi chiếu dưới đèn tử ngoại.			

Mẫu thực nghiệm sử dụng tá dược độn lactose tạo cốm chắc, khó tạo hạt đều nhau, độ trơn chảy kém. Mẫu cốm sử dụng tá dược độn glucose như ở công thức CT7 với tỷ lệ dược chất và tá dược là 4,75 : 12 cho hạt cốm xốp, độ trơn chảy tốt, thời gian sấy cốm ngắn. Do vậy, nghiên cứu lựa chọn tá dược độn là glucose và tỷ lệ dược chất với tá dược độn là 4,75 : 12 để tạo sản phẩm có vị ngọt thanh, cốm xốp, thời gian sấy cốm ngắn.

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược trơn

Để cải thiện khả năng trơn chảy của chế phẩm, cần bổ sung tá dược trơn magnesi stearat và talc với tỷ lệ tá dược như thiết kế trong bảng 3.

Bảng 3. Thiết kế công thức có tỷ lệ tá dược trơn chảy thay đổi

Thành phần	Công thức				
	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13
Bột chè xanh	1	1	1	1	1
HPTR nghệ vàng	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Glucose (g)	12	12	12	12	12
Magnesi stearat (%)	0,5	1	1	1	2
Talc (%)	1	0,5	1	2	1
Ethanol 96%	Thêm vừa đủ tạo khối ẩm để xát hạt				

Các mẫu được bào chế theo phương pháp ghi mục 2 và đánh giá chất lượng sản phẩm. Kết quả được trình bày bảng 4.

Bảng 4. Một số chỉ tiêu chất lượng chế phẩm khi thay đổi tá dược trơn chảy

Công thức	Hình thức	Chỉ số Carr (n= 3; TB ± SD)	Độ rã (giây)	Độ đồng đều khối lượng (%; n= 20)
CT 9	Cốm không đều, dễ hút ẩm, vị ngọt, thời gian sấy kéo dài.	22,9 ± 1,16	155	± 3,8
CT 10	Cốm không đều, dễ hút ẩm, vị ngọt, thời gian sấy kéo dài.	23,1 ± 1,31	161	± 4,1
CT 11	Cốm không đều, dễ hút ẩm, vị ngọt, thời gian sấy kéo dài.	21,5 ± 2,07	139	± 3,2
CT12	Cốm khá đồng đều, vị ngọt, thời gian sấy ngắn.	19,8 ± 1,96	140	± 1,6
CT 13	Cốm khá đồng đều, vị ngọt, thời gian sấy ngắn.	22,7 ± 1,53	145	± 4,9

Kết quả cho thấy, tỷ lệ và lượng tá dược trơn chủ yếu ảnh hưởng đến mức độ trơn chảy của khối bột, tăng tỷ lệ talc trong thành phần công thức dẫn đến độ trơn chảy của cốm tốt hơn. Điều này

do talc có tác dụng làm trơn và điều hòa sự chảy tốt, ngoài ra talc ít sơ nước nên cũng ít ảnh hưởng tới thời gian rã của cốm. Trong các mẫu nghiên cứu, mẫu CT12 (tỷ lệ magnesi stearat và talc tương ứng là 1% và 2% của khối lượng cốm) có chỉ số Carr thấp nhất, các chỉ tiêu về hình thức, đồng đều khối lượng, độ rã, độ ẩm đều đạt yêu cầu, do vậy được lựa chọn là tá dược trơn trong nghiên cứu.

4. Kết luận

Từ các kết quả nghiên cứu thu được, nhóm tác giả rút ra một số kết luận sau:

Bào chế được HPTR nghệ vàng với tỷ lệ bột nghệ vàng: PEG 6000: PVP K30 là 1:2:3 giúp tăng khả năng hòa tan của CX NV thêm khoảng 15% so với nguyên liệu.

Xây dựng được công thức bào chế cốm hỗn hợp CX, HPTR NV với công thức như sau:

Thành phần	Khối lượng
1. Bột chè xanh	1000 mg
2. HPTR nghệ vàng	3750 mg
3. Glucose	12000 mg
4. Magnesi stearat	1 % khối lượng cốm
5. Talc	2 % khối lượng cốm
6. Ethanol 96%	Vừa đủ

Các chỉ tiêu chất lượng của chế phẩm như hình thức, hàm ẩm, độ rã, độ đồng đều khối lượng đều đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn DĐVN IV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. T. L. Do, *Medicinal plants and drugs from Vietnam*. Times Publishing House, 1999, pp. 187- 188.
- [2]. B. B. Aggarwal, A. Kumar, and A. C. Bharti, "Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies," *Anticancer research*, vol. 23, pp. 363-398, 2003.
- [3]. P. Anand, C. Sundaram, S. Jhurani, A. B. Kunnumakkara, and B. B. Aggarwal, "Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution," *Cancer Lett.*, vol. 267, pp. 133-164, 2008.
- [4]. J. J. Johnson, and H. Mukhtar, "Curcumin for chemoprevention of colon cancer," *Cancer Letters*, vol. 255, pp. 170-181, 2007.
- [5]. A. B. Kunnumakkara, S. Guha, S. Krishnan, P. Diagaradjane, J. Gelovani, and B. B. Aggarwal, "Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products," *Cancer Res.*, vol. 67, pp. 3853-3861, 2007.
- [6]. P. Maiti et al, "Use of curcumin, a natural polyphenol for targeting molecular pathways in treating age-related neurodegenerative diseases," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, p. 1637, 2018.
- [7]. G. Xu, G. Ren, X. Xu, H. Yuan, Zh.Wang, L.Kang, W. Yu, and K.Tian, "Combination of curcumin and green tea catechins prevents dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 48, pp. 390-395, 2010.
- [8]. A. Khafif, S. P. Schantz, T.-C. Chou, D. Edelstein, and P. G. Sacks, "Quantitation of chemopreventive synergism between (2)-epigallocatechin-3-gallate and curcumin in normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells," *Carcinogenesis*, vol. 19, pp. 419-424, 1998.
- [9]. N. Li, X. X. Chen, J. Liao, G. Y. Yang, S. Wang, Y. Josephson, C. Han, J. S. Chen, > T. Huang, and C. S. Yang, "Inhibition of 7,12-dimethylbenz [a]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin," *Carcinogenesis*, vol. 23, pp. 1307-1313, 2002.
- [10]. N. Khan, and H. Mukhtar, "Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols," *Cancer Letters*, vol. 269, pp. 269-280, 2008.
- [11]. T. J. Somers-Edgar, M. J. Scandlyn, E. C. Stuart, M. J. Le Nedelec, S. P. Valentine, and R. J. Rosengren, "The combination of epigallocatechin gallate and curcumin suppresses ERa-breast cancer cell growth in vitro and in vivo," *Int. J. Cancer*, vol. 122, pp. 1966-1971, 2008.
- [12]. A. P. Pandit, S. R. Joshi, P. S. Dalal, and V. C. Patole, "Curcumin as a permeability enhancer enhanced the antihyperlipidemic activity of dietary green tea extract," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 19, no. 1, p. 129, 2019.
- [13]. T. T. D. Nguyen, and T. X. Dam, "Formulation of a solid dispersion system for curcumin by melt-mixing technique," *Pharmaceutical journal*, vol. 56, no. 479, pp. 67-71, 2016.
- [14]. M. K. Modasiya, and V. M. Patel, "Studies on solubility of curcumin," *Int. J. of Pharm.*

- & *Life Sci (IJPLS)*, vol. 3, no. 3, pp. 1490-1497, 2012.
- [15]. Ministry of Health, Vietnamese. *Pharmacopoeia IV*. Medical Publishing House, 2009.
- [16]. T. H. A. Duong, "Preparation of nanoparticles to improve the oral bioavailability of curcumin," Doctoral Dissertation in pharmacy, Hanoi University of Pharmacy, 2017.
- [17]. *Determination of substances characteristic of green and black tea. Part 1: Content of total polyphenols in tea. Colorimetric method using Folin-Ciocalteu reagent*, ISO 14502-1, 2005.