BÀI NGHIÊN CỨU

Ứng dụng công nghệ xanh sản xuất cellulose vi tinh thể làm tá dược từ dư phẩm nông nghiệp ở quy mô pilot

Đinh Thị Thanh Hải[1*], Đỗ Quyên[1], Trần Đan Khuê[1], Nguyễn Tấn Hào[1], Nguyễn Thị Oanh Oanh[1], Nguyễn Thị Ngọc Bích[1], Đinh Anh Tuấn[2]

[1] Trường Đại học Dược Hà Nội

[2]Công ty TNHH Hóa Dược Minh Trí

**Tác giả liên hệ: haidtt@hup.edu.vn*

(Ngày gửi đăng: 18/02/2022 – Ngày duyệt đăng: 20/4/2022)

SUMMARY

By the reaction between hydrosulfuric and hydrochloride acid with various amine, three ion liquids have been synthezied with the high yield of 98 % - 99,3 %. The structures of synthesized ion liquids were confirmed by IR, 1H-NMR and mass spectroscopy. The obtained ion liquids have been investigated on preparation of micro crystal cellulose (MCC) from corn leaf (1 kg), bagasse (1 kg; 10 kg) at pilot scale. Evaluation of MCC was based on analysis of SEM.

Từ khóa: *cellulose, công nghệ xanh, dư phẩm nông nghiệp, quy mô pilot, tá dược.*

Đặt vấn đề

Cellulose vi tinh thể (MCC) là cellulose được thủy phân một phần và xử lý tinh khiết. MCC đang được sử dụng rộng khắp trong ngành công nghiệp dược phẩm, đóng nhiều vai trò như tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính cho nhiều dạng bào chế như viên nang, viên nén. Ngoài vai trò làm tá dược, MCC còn là phụ gia quan trọng trong ngành công nghiệp mỹ phẩm và thực phẩm. Vì bản chất là cellulose được xử lý bằng các phương pháp khác nhau nên có thể sản xuất MCC từ các nguồn nguyên liệu có hàm lượng cellulose cao như bông tự nhiên, các loại gỗ, tre nứa hay các sản phẩm phụ của nông nghiệp (rơm rạ, lá ngô,...) gọi chung là sinh khối lignocellulose. Thay vì vứt bỏ hay sử dụng làm chất đốt tạo khí thải ra môi trường thì việc tận dụng nguồn dư phẩm nông nghiệp sau thu hoạch này để sản xuất thành sản phẩm có giá trị kinh tế cao là một hướng đi tiềm năng và đầy hứa hẹn [2].

Chất lỏng ion là một loại dung môi có nhiều đặc tính đáng chú ý như thân thiện với môi trường, khả năng tái sử dụng cao. Trong thời gian gần đây, chất lỏng ion bắt đầu được nghiên cứu sử dụng trong quá trình xử lý nguyên liệu sinh khối và có khả năng ứng dụng tốt cho nhiều loại sinh khối khác nhau [1], [2], [3], [6], [7], [8], [9]. Hơn nữa, có thể lựa chọn được chất lỏng ion có hợp phần có tính acid xúc tác cho phản ứng thủy phân cellulose để điều chế MCC từ lignocelloluse [8]. Xuất phát từ nguồn nguyên liệu dồi dào dư phẩm sau thu hoạch như lá ngô, bã mía ở Việt Nam và những đặc tính ưu việt của chất lỏng ion, chúng tôi tiến hành nghiên cứu và báo cáo kết quả điều chế cellulose vi tinh thể từ nguồn dư phẩm nông nghiệp sau thu hoạch (lá ngô, bã mía) tại Việt Nam ở quy mô pilot bằng chất lỏng ion.

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp chất lỏng ion: Dựa trên kết quả

nghiên cứu đã công bố của nhóm nghiên cứu và các thử nghiệm khảo sát, 3 chất lỏng ion được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp protic với anion hydrosulfat và anion clorid [1]. *Quy trình tổng hợp chất lỏng ion:* tỷ lệ mol amin : acid là 1:1; sử dụng bình composite sợi thủy tinh (FRP) dung tích 10 L để pha loãng acid, dùng thiết bị phản ứng thủy tinh 2 lớp dung tích 20 L chịu được acid để tiến hành phản ứng tổng hợp. Phản ứng giữa amin với acid sulfuric hoặc acid hydrocloric là phản ứng tỏa nhiệt, khi thực hiện các phản ứng này, tốc độ thêm acid vào hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh phù hợp, đồng thời bình chứa hỗn hợp phản ứng cũng được làm lạnh và khuấy trộn liên tục để phân tán nhiệt đều trong khối phản ứng. Kết thúc phản ứng, rút hỗn hợp phản ứng qua van xả ở đáy bình. Phần chất lỏng ion được rút ra theo lượng nước hình thành sẽ được tách riêng, tiếp tục quay chân không để loại hoàn toàn nước.

Phương pháp hòa tan xử lý sinh khối: Với từng chất lỏng ion, khảo sát khả năng hòa tan hoàn toàn dư phẩm lá ngô, bã mía bằng chất lỏng ion theo các tỷ lệ khác nhau được thực hiện theo các bước tiến hành như sau: Cân chất lỏng ion vào bình phản ứng (khối lượng theo các tỷ lệ khảo sát tương ứng từ 7 - 10 kg), thêm 1 kg nguyên liệu đã sơ chế tương ứng. Bật thiết bị gia nhiệt, nâng lên nhiệt độ ổn định với mỗi loại chất lỏng ion. Duy trì khuấy trộn hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ kèm theo qúa trình gia nhiệt. Khuấy trộn và gia nhiệt, cho tới khi hỗn hợp trở nên đồng nhất. Lấy mẫu soi dưới kính hiển vi với độ phóng đại 10 lần để kiểm tra sự hòa tan của dư phẩm.

Phương pháp tách cellulose từ hỗn hợp dư phẩm - chất lỏng ion: sử dụng dung dịch phản dung môi aceton : nước tỉ lệ 1:1 (v/v); tỷ lệ thể tích dung dịch phản dung môi : khối lượng chất lỏng ion là 1:2 [3].

Tẩy trắng cellulose thô: cho cellulose thô vào bình cầu 3 cổ dung tích 5 L, lắp sinh hàn thẳng, nhiệt kế. Thêm từ từ dung dịch H_2O_2 30 % theo tỷ lệ 3:1 (v/m) bằng phễu nhỏ giọt. Thêm 2 mL NaOH 10 % vào hỗn hợp làm xúc tác. Nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 80 °C, đun hồi lưu trong 1 giờ. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng bằng phễu lọc thủy tinh xốp dưới áp suất giảm, rửa chất rắn thu được với nước cất lạnh 100 mL x 3 lần. Để sản phẩm khô tự nhiên ngoài không khí 3-5 giờ. Sấy ở nhiệt độ 60 °C trong 3 giờ. Nghiền mịn chất rắn thu được bột cellulose thô màu trắng. Tiến hành thí nghiệm lặp lại 3 lần với cellulose thô từ mỗi chất lỏng ion và lấy giá trị trung bình các kết quả thu được.

Kiểm tra sơ bộ kích thước hạt MCC: bằng chụp SEM để đánh giá độ kết tinh của MCC điều chế được theo quy trình đo SEM với mẫu rắn thường quy.

Kết quả thực nghiệm

Tổng hợp chất lỏng ion: Các chất lỏng ion thu được là chất lỏng trong suốt không màu, sánh như dầu không màu hoặc có màu vàng nhạt. Hiệu suất tổng hợp các chất lỏng ion trong nghiên cứu của nghiên cứu này đạt 98 - 99,3 % tính theo amin.

Xây dựng quy trình điều chế MCC ở quy mô 1 kg nguyên liệu/mẻ từ nguyên liệu lá ngô và bã mía

Quá trình chiết tách cellulose từ dư phẩm nông nghiệp sau thu hoạch (lá ngô, bã mía) bằng chất lỏng ion gồm 2 giai đoạn: hòa tan hoàn toàn nguyên liệu bằng chất lỏng ion và tách cellulose từ hỗn hợp dư phẩm – chất lỏng ion, tẩy trắng cellulose thô.

Khảo sát mức độ hoàn tan sinh khối của chất lỏng ion: tỷ lệ chất lỏng ion để hòa tan sinh khối của nguyên liệu lá ngô, bã mía được khảo sát là 1:7, 1:8, 1:9 và 1:10. Với các thông số nhiệt độ cho quá trình xử lý dư phẩm của IL1 là 120 °C và IL2 là 90 °C, IL3 là 110 °C giữ nguyên không thay đổi trong quá trình khảo sát.

Bảng 1. Mức độ hòa tan sinh khối của chất lỏng ion

Tỷ lệ sinh khối : IL	Mức độ hòa tan sinh khối của chất lỏng ion		
	IL 1	IL2	IL3
1 : 7	Không tan hết	Không tan hết	Không tan hết
1 : 8	Không tan hết	*Tan hoàn toàn*	Không tan hết
1 : 9	*Tan hoàn toàn*	*Tan hoàn toàn*	*Tan hoàn toàn*
1 : 10	*Tan hoàn toàn*	*Tan hoàn toàn*	*Tan hoàn toàn*

Từ kết quả khảo sát trên cho thấy tỷ lệ 1: 8 giữa sinh khối và IL với chất lỏng ion pyridin hydroclorid (IL2) là tối ưu nhất để hòa tan hoàn toàn dư phẩm.

Khảo sát thời gian hòa tan hoàn toàn sinh khối lá ngô, bã mía

Sử dụng tỷ lệ chất lỏng ion đã khảo sát ở trên và các thông số phản ứng hòa tan sinh khối của hai nguyên liệu lá ngô, bã mía với tỉ lệ khối lượng giữa nguyên liệu và chất lỏng ion là 1:8 (IL2), 1:9 (IL1 và IL3), thông số nhiệt độ cho quá trình xử lý nguyên liệu của IL là 90 °C, 110 °C và 120 °C. Bảng 2 trình bày thời gian hòa tan hoàn toàn sinh khối của chất lỏng ion.

Bảng 2. Thời gian hòa tan hoàn toàn sinh khối của chất lỏng ion

Chất lỏng ion	IL 1	IL2	IL3
Khối lượng IL (kg)	9	8	9
Khối lượng sinh khối	1	1	1
Nhiệt độ phản ứng	120	90	110
Thời gian hòa tan	Bã mía: 3h Lá ngô: 3h	Bã mía: 1h Lá ngô: 1h	Bã mía: 2,5h Lá ngô: 2,5h

Nhận xét: Kết quả khảo sát cho thấy để hòa tan hoàn toàn sinh khối cần các điều kiện như sau: chất lỏng ion pyridin hydroclorid (IL2), tỷ lệ sinh khối : chất lỏng ion là 1:8, nhiệt độ là 90 °C, thời gian thực hiện phản ứng 1 giờ.

Tách cellulose từ hỗn hợp dư phẩm - chất lỏng ion: Thêm thể tích phản dung môi theo tỷ lệ tương ứng vào bình chứa hỗn hợp sinh khối dư phẩm đã được hòa tan hoàn toàn trong chất lỏng ion nói trên. Vừa thêm vừa khuấy trộn. Xuất hiện kết tủa trắng đục. Thể tích dung dịch phản dung môi sử dụng để tách cellulose được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3. Thể tích dung dịch phản dung môi tách cellulose

Chất lỏng ion	IL 1	IL2	IL3
Khối lượng IL (kg)	9	8	9
V dung dịch phản dung môi	4,5	4	4,5

Xử lý hỗn hợp sau phản ứng: Lọc hỗn hợp bằng phễu hút chân không. Thu được tủa thô màu trắng đục. Rửa kết tủa thu được bằng nước cất lạnh 3 lần, mỗi lần với 300 mL để loại hết chất lỏng ion. Dịch lọc được thu hồi với mục đích tái chế IL. Sau khi lọc, để tủa thô khô tự nhiên ngoài không khí trong vòng 3 h, sau đó sấy khô ở 60 °C trong 4 giờ. Tủa thô sau khi sấy khô sẽ được nghiền mịn thu được cellulose thô. Tiến hành thí nghiệm lặp lại 3 lần với mỗi chất lỏng ion và lấy giá trị trung bình các kết quả thu được. Khối lượng và hình thức cảm quan sản phẩm cellulose thô thu được được ghi trong bảng dưới đây.

Bảng 4. Tính chất của cellulose thô thu được sau khi xử lý với IL

Chất lỏng ion	IL 1	IL2	IL3
Khối lượng IL (kg)	9	8	9
Khối lượng sinh khối m_0 (kg)	1	1	1
Khối lượng cellulose thô từ bã mía m_{1BM} (kg)	0,61	0,75	0,68
Hiệu suất H_{1BM} (%)	**61**	**75**	**68**
Màu sắc cellulose thô	Nâu sẫm	Vàng nâu	Vàng nâu
Khối lượng cellulose thô từ lá ngô m_{1LN} (kg)	0,58	0,69	0,59
Hiệu suất H_{1LN} (%)	**58**	**69**	**59**
Màu sắc cellulose thô	Nâu sẫm	Nâu nhạt	Nâu nhạt

Ghi chú: H1BM: là hiệu suất cellulose thu được từ nguyên liệu bã mía; H1LN: là hiệu suất cellulose thu được từ nguyên liệu lá ngô.

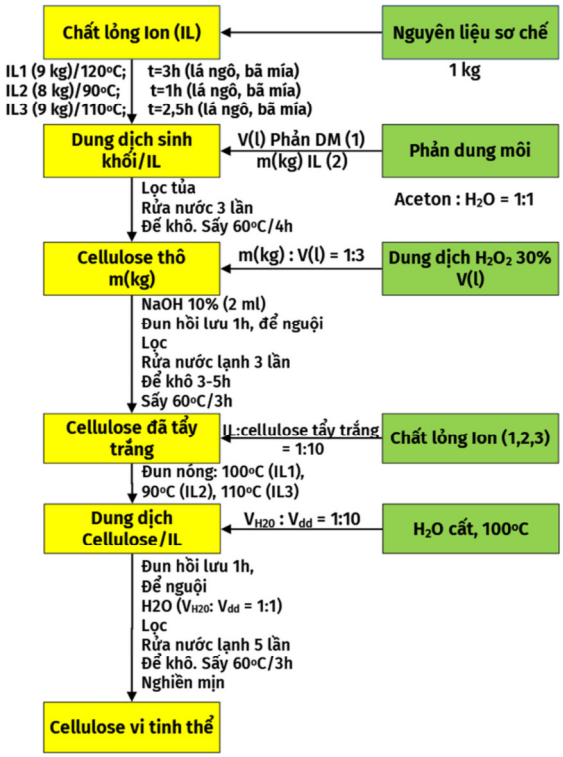
Tẩy trắng cellulose thô: Khối lượng và cảm quan cellulose thu được sau khi tẩy trắng được trình bày bảng dưới đây.

Hiệu suất điều chế MCC từ cellulose thô sử dụng chất lỏng ion như sau: diethanoamoni hydrosulfat đạt hiệu suất: 80 %; pyridin hydroclorid đạt hiệu suất: 85 %; diethanolamoni clorid đạt hiệu suất: 76 %.

Bảng 5. Kết quả khi tẩy trắng cellulose (hiệu suất, màu sắc)

Chất lỏng ion	IL1	IL2	IL3
Klg sinh khối m_0 (kg)	**1**	**1**	**1**
Klg cellulose thô từ bã mía trước tẩy m_{1BM} (kg)	0,61	0,75	0,68
Klg cellulose thô từ bã mía sau tẩy m_{2BM} (kg)	0,55	0,70	0,61
Hiệu suất H_{2BM} (%)	**55,0**	**70,0**	**61,0**
Màu sắc cellulose	Trắng hơi vàng	Trắng	Trắng ngà
Klg cellulose thô từ lá ngô trước tẩy m_{1LN} (kg)	0,58	0,69	0,63
Klg cellulose thô từ lá ngô sau tẩy m_{2LN} (kg)	0,49	0,65	0,57
Hiệu suất H_{2LN} (%)	**49,0**	**59,5**	**57,0**
Màu sắc cellulose	Trắng hơi vàng	Trắng ngà	Trắng hơi vàng

Kết quả khảo sát điều chế MCC ở quy mô 1 kg nguyên liệu/mẻ từ nguyên liệu lá ngô và bã

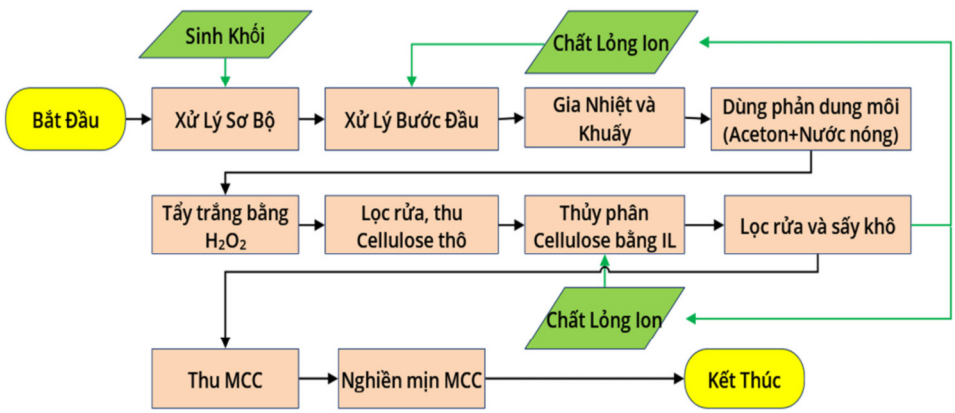


Sơ đồ 1. Quy trình điều chế MCC quy mô 1 kg nguyên liệu/mẻ từ lá ngô và bã mía

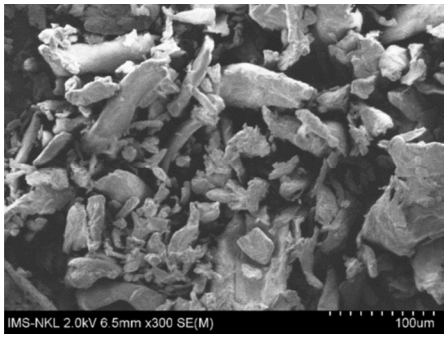
mía cho thấy lựa chọn nguyên liệu bã mía khô sau sơ chế cho quy mô 10 kg/ mẻ, do hiệu suất điều chế cellulose thô cao 70 % (IL2) và màu sắc của cellulose trắng không lẫn tạp; Về chất lỏng ion để hòa tan hoàn toàn sinh khối là pyridin hydroclorid. Tỷ lệ khối lượng nguyên liệu : IL (khảo sát 1: 7, 1: 8, 1:9 và 1:10); nhiệt độ phản ứng hòa tan hoàn toàn sinh khối (khảo sát 80 °C, 90 °C và 110 °C). Kết quả cho thấy tỷ lệ khối lượng nguyên liệu và chất lỏng ion để hòa tan hoàn toàn là 1:8; nhiệt độ phù hợp để xử lý sinh khối là 90 °C. Thời gian hòa tan hoàn toàn dư phẩm là 1,5 giờ. Với khối lượng ban đầu 10 kg bã mía, hiệu suất cellulose thô thu được 61 %, cellulose có màu nâu sẫm.

Điều chế MCC từ cellulose thô sử dụng chất lỏng ion: Tỷ lệ chất lỏng ion: cellulose thô là 1:10; Nhiệt độ hòa tan hoàn toàn cellulose thô IL1 là 100 °C, IL2 là 90 °C và IL3 là 110 °C; Tỷ lệ nước cất ở 100 °C được thêm vào hỗn hợp là 25 % thể tích/khối lượng so với khối lượng chất lỏng ion. Xử lý hỗn hợp sau phản ứng: Thêm nước cất vào hỗn hợp trên theo tỷ lệ 1:1, khuấy trộn đều hỗn hợp. Để yên hỗn hợp trong 2 giờ. Lọc qua vải sạch. Phần chất lỏng ion được giữ lại để tái thu hồi. Phần chất rắn là MCC được rửa bằng nước cất lạnh 5 lần, để loại hoàn toàn chất lỏng ion còn lại. Cho vào máy vắt ly tâm bán công nghiệp để vắt sạch nước. Sau đó, sấy MCC ở 60 °C bằng tủ sấy trong 3 giờ. Nghiền mịn khối chất rắn bằng máy nghiền thu được bột MCC thành phẩm. Kết quả hiệu suất điều chế MCC (so với lượng cellulose thô) sử dụng các chất lỏng ion khác nhau như sau: diethanolamoni hydrosulfat đạt hiệu suất 80,5 %; pyridin hydroclorid đạt hiệu suất 83,0 %; diethanolamoni clorid đạt hiệu suất 75,0 %.

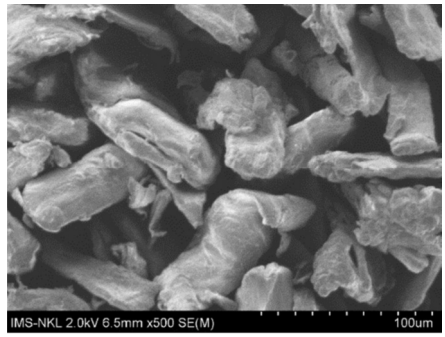
Quy trình điều chế MCC ở quy mô 10 kg nguyên liệu/mẻ từ nguyên liệu bã mía được thể hiện ở lưu đồ (flowchart) dưới đây: nguyên liệu đầu vào bã mía; chất lỏng ion để xử lý bước đầu



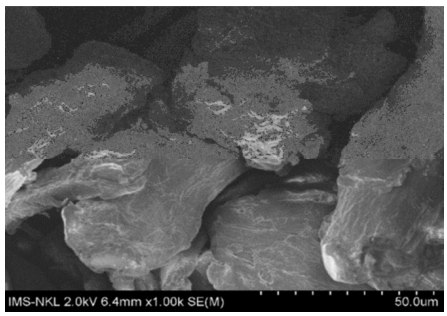
Sơ đồ 2. Lưu đồ điều chế MCC ở quy mô 10 kg nguyên liệu/mẻ



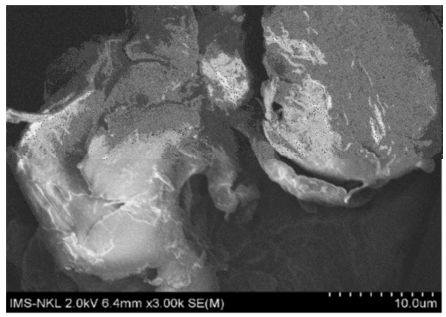
Hình 1. Ảnh SEM mẫu MCC PB160920, độ phóng đại: 300X



Hình 2. Ảnh SEM mẫu MCC PB160920, độ phóng đại: 500X

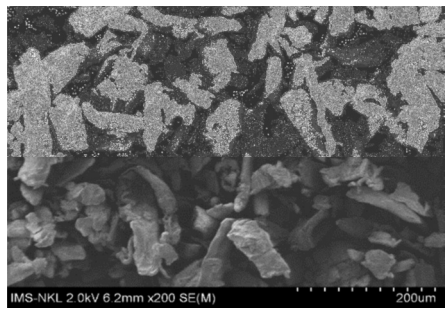


Hình 3. Ảnh SEM mẫu MCC PB160920, độ phóng đại: 1000X



Hình 4. Ảnh SEM mẫu MCC PB160920, độ phóng đại: 3000X

Hình 5. Ảnh SEM Avicel® PH-102 thương phẩm, độ phóng đại: 200X



Hình 6. Ảnh SEM mẫu MCC PB261020, độ phóng đại: 200X

và điều chế MCC là pyridin hydroclorid; tỷ lệ chất lỏng ion phù hợp để xử lý sinh khối bã mía là 1:8; nhiệt độ phù hợp để xử lý sinh khối bã mía: 90 °C; thời gian hòa tan hoàn toàn dư phẩm bã mía bằng chất lỏng ion pyridin hydroclorid ở quy mô 10 kg/mẻ là 1,5 giờ; tỷ lệ phản dung môi sử dụng: aceton : nước tỷ lệ 1: 1.

Kiểm tra kích thước hạt MCC điều chế được bằng trên kính hiển vi điện tử quét qua (SEM)

Các mẫu MCC điều chế được đã được kiểm tra sơ bộ kích thước bằng chụp SEM để đánh giá độ kết tinh của MCC điều chế được theo quy trình đo SEM với mẫu rắn thường quy. Kết quả chụp SEM của các mẫu MCC điều chế được, thể hiện qua các hình ảnh dưới đây ở các độ phóng đại khác nhau:

Qua hình ảnh chụp SEM cho thấy bề mặt tiểu phân MCC tương đối trơn tru, mịn mượt, ít thô

ráp. Từ ảnh độ phóng đại 300 và 500 lần cho thấy các tinh thể MCC tương đối lập thể, có dạng khối hộp hình chữ nhật, dạng khối hình trụ và lượng MCC vô định hình chiếm tỷ lệ rất thấp. Kích thước trung bình của các tiểu phân MCC là khoảng 100 µm. Điều này góp phần quan trọng đối với tính trơn chảy và khả năng chịu nén tốt khi dập viên của MCC điều chế trong các thử nghiệm về tính trơn chảy và khả năng chịu nén.

Khi so sánh ảnh SEM của mẫu MCC điều chế và mẫu thương phẩm Avicel® PH-102 ở độ phóng đại 200, ta nhận thấy sự khác biệt về tỷ lệ tinh thể ở mẫu MCC điều chế cũng như lượng bột vô định hình ở mẫu điều chế cũng tương ứng với mẫu Avicel® PH-102, bên cạnh đó hình dạng của tinh thể của mẫu MCC điều chế được cũng có hình dạng lập thể, dạng thuôn dài, đều đặn hơn so với mẫu thương phẩm.

Bàn luận

So sánh với các quy trình điều chế MCC đã đăng ký sáng chế và sự nâng cấp quy mô: Ha và cộng sự vào 1998 công bố một sáng chế sử dụng phương pháp nổ hơi nước (steam explosion) để xử lý bước đầu nguyên liệu sinh khối và dưới áp suất cao làm thủy phân cellulose tạo nên MCC [12]. Quy trình cần sử dụng áp suất cao 26,5 – 29,3 atm nên yêu cầu cao về thiết bị và an toàn cháy nổ làm tăng chi phí, độ phức tạp cũng như mức kiểm soát rủi ro. MCC thu được từ sáng chế trên có một phần ba (1/3) có kích thước tiểu phân nhỏ hơn 10 µm, chưa thích hợp cho mục đích dược dụng. Trong khi MCC từ quy trình xây dựng được cho kích thước trung bình khoảng 100 µm, rất phù hợp trong khoảng MCC thương phẩm dược dụng.

Một sáng chế điều chế MCC từ thuốc lá và các dư phẩm của nó sử dụng ClO2 để tẩy trắng và base mạnh để xử lý. Nồng độ alpha-cellulose ít nhất khoảng 88 % trọng lượng và độ DOP trong khoảng 100 đến khoảng 750 và còn chứa một lượng hemicellulose và lignin [10]. So sánh với quy trình sản xuất MCC của nghiên cứu xây dựng thì MCC điều chế có DOP thấp dưới 350 cho thấy quy trình xây dựng cho MCC tinh khiết và đạt tiêu chuẩn của USP 42.

Một sáng chế khác năm 2009 [8] sử dụng acid (HCl, H_2SO_4 , HNO_3); hơi nước ở áp suất và nhiệt độ cao; tác nhân oxy hóa trong kiềm để tách cellulose và sử dụng HCl để điều chế MCC. Quá trình này tốn lượng acid lớn và không có khả năng tái sử dụng dung môi xử lý só với quy trình xây dựng vì chất lỏng ion có thể tái sử dụng nhiều lần mà không giảm hiệu suất xử lý quá lớn. Ngoài ra cần sử dụng một lượng lớn nước để sản xuất MCC.

Kết luận

Đã tổng hợp được 3 chất lỏng ion diethanoamoni hydrosulfat (H = 99,3 %), diethanoamoni clorid (H = 99,0 %) và pyridin hydroclorid (H 98,0 %) và điều chế được celluose vi tinh thể sử dụng chất lỏng ion ở quy mô 1 kg, 10 kg nguyên liệu và sơ bộ đánh giá chất lượng cellulose vi tinh thể điều chế được theo kích thước hạt bằng phương pháp đo SEM. Đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới điều chế MCC bằng chất lỏng ion cho thấy khả năng xử lý dư phẩm của pyridin hydroclorid (85 %) và diethanoamoni hydrosulfat (80 %). Đã xây dựng được quy trình điều chế MCC ở quy mô 1 kg nguyên liệu lá ngô và bã mía và quy trình điều chế MCC quy mô 10 kg nguyên liệu bã mía / mẻ.

Nghiên cứu này được tài trợ của Bộ Y tế trong khuôn khổ đề tài khoa học công nghệ được phê duyệt theo quyết định 1602/QĐ-BYT ngày 07/4/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đinh Thị Thanh Hải, Nguyễn Bảo Lộc, Đỗ Quyên và các cộng sự. (2021), "Nghiên cứu điều chế cellulose vi tinh thể sử dụng chất lỏng ion (IL) từ nguồn dư phẩm sau thu hoạch của lá ngô", *Tạp chí Y Dược học*. 28, tr. 82-90.
2. Ballesteros I., Oliva J. M., Negro M. J. et al. (2002), "Enzymic hydrolysis of steam exploded herbaceous agricultural waste (Brassica carinata) at different particule sizes", *Process Biochemistry*. 38(2), pp. 187-192. (13)

(Xem tiếp trang 43)

4. Lan P.T., Huyen N.T.N., Kim S.Y., Hang P.T.N., Tung B.T. (2021), "Phytochemical analysis and protective effect of ethanolic extract of Mimosa pudica Linn. on methylglyoxal-induced glucotoxicity", *J. Appl. Pharm. Sci.*, 11(09), 093-101.
5. Lee E. H., Kim H. J., Song Y. S., Jin C., Lee K. T., Cho J., Lee Y. S. (2003), "Constituents of the stems and fruits of Opuntia ficus-indica var. saboten", *Arch. Pharm. Res.,* 26(12), 1018-1023.
6. Li J., Zhang B. (2013), "Apigenin protects ovalbumin-induced asthma through the regulation of Th17 cells", *Fitoterapia,* 91, 298-304.
7. Park Y., Moon B.H., Lee E., Lee Y., Yoon Y., Ahn J.H., Lim Y. (2007), "1H and 13C-NMR data of hydroxyflavone derivatives", *Magn. Reson. Chem.,* 45(8), 674-679.
8. Rahim A., Ibrahim S. (2001), "Flavonoids from *Chrozophora oblongifolia*", *Bull. Fac. Cairo Univ.,* 39, 103-108.
9. Staerk D., Ekpe P. (2003), "A 5-deoxyflavonol derivative in Mimosa pudica". *Biochem. Syst. Ecol.,* 31, 103-105.
10. Tanaka T., Takahashi R. (2013), "Flavonoids and Asthma", *Nutrients*, 5, 2128-2143.
11. Yahara S., Ogata T., Saijo R., Konishi R., Yamahara J., Miyahara K., Nohara T. (1989), "Isoflavan and related compounds from Dalbergia odorifera I.", *Chem. Pharm. Bull.,* 37(4), 979-987.
12. Yuan K., Lu J. L., Jia A., Zhu J. X. (2007), "Two new C-glycosylflavones from Mimosa pudica", *Chin. Chem. Lett.,* 18(10), 1231-1234.
13. Wang S., Wuniqiemu T., Tang W., Teng F., Bian Q., Yi L., Quin J., Zhu X., Wei Y., Dong J. (2021), "Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/Akt/mTOR signaling and inhibiting Beclin-1-PI3KC3 complex", *Int. Immunopharmacol.,* 94, 1-12.

Ứng dụng công nghệ

(Tiếp theo trang 61)

3. Battista O. A., Coppick S., Howsmon J. A. et al. (1956), "Level-Off Degree of Polymerization", *Industrial & Engineering Chemistry.* 48(2), pp. 333-335.
4. Baudequin C., Baudoux J., Levillain J. et al. (2003), "Ionic liquids and chirality: opportunities and challenges", *Tetrahedron: Asymmetry.* 14(20), pp. 3081-
5. Brandt A., Gräsvik J., Hallett J. et al. (2013), "Deconstruction of lignocellulosic biomass with ionic liquids", *Green Chem.* 15, pp. 1-69.
6. Byrd J., Medwick V., Chapman P. S. et al. (2013), Method for producing microcrystalline cellulose from tobacco and related tobacco product, *RJ Reynolds Tobacco Company USA,* US 10,334,874 B2.
7. Fernandes A. M., Rocha M. A. A., Freire M. G. et al. (2011), "Evaluation of Cation–Anion Interaction Strength in Ionic Liquids", *The Journal of Physical Chemistry B.* 115(14), pp. 4033-4041.
8. Furanjiōni G.,Māfiru K. (2009), Method for producing microcrystalline
9. Peleteiro S., Rivas S., Alonso J. L. et al. (2015), "Utilization of Ionic Liquids in Lignocellulose Biorefineries as Agents for Separation, Derivatization, Fractionation, or Pretreatment", *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 63(37), pp. 8093-8102.
10. Remsing R. C., Swatloski R. P., Rogers R. D. et al. (2006), "Mechanism of cellulose dissolution in the ionic liquid 1-n-butyl-3-methylimidazolium chloride: a 13C and 35/37Cl NMR relaxation study on model systems", *Chemical Communications*(12), pp. 1271-1273.
11. Sheskey P. J., Cook W. G., Cable C. G. (2017), "Cellulose, microcrystalline", *Handbook of Pharmaceutical Excipients Pharmaceutical Press,* pp. 194-197.
12. Ha Y. W. E.,Landi D. C. (1998), Method for producing microcrystalline cellulose DuPont Nutrition USA Inc (now), FMC Corporation (old), USA, 5.769.934.