

**NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH CHIẾT XUẤT NHÓM PHENOLIC VÀ SƠ BỘ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG KHÁNG OXY HÓA INVITRO CỦA CÂY QUẢ NỔ (RUELLIA TUBEROSA L.)**

*Nguyễn Thị Thu Ngân, Nguyễn Thị Ngọc Vân\*, Lý Quốc Tuấn, Phạm Thị Minh, Lê Thị Thanh Yên*  
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ  
\*Email: ntnvan@ctump.edu.vn

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Cây quả nổ (*Ruellia tuberosa* L.) là một loài thực vật mọc hoang thuộc họ Ô rô (*Acanthaceae*). Các công trình nghiên cứu về cây cho thấy tiềm năng kháng oxy hóa đáng mong đợi. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Đánh giá tác dụng kháng oxy hóa in vitro của các cao chiết cây quả nổ; 2. Xây dựng quy trình chiết xuất và điều kiện sắc ký cho nhóm phenolic trong cao chiết rễ cây quả nổ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Cây quả nổ được thu hái tại tỉnh Hậu Giang được chiết siêu âm với năm loại dung môi bao gồm: methanol, ethanol, aceton, ethyl acetat, cloroform và nhóm phenolic được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Khả năng kháng oxy hóa bằng phương pháp trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup>, bắt gốc tự do DPPH, khử phức sắt FRAP. **Kết quả:** Khả năng kháng oxy hóa của cao chiết rễ của các dung môi methanol, aceton, ethanol cho thấy khả năng kháng oxy hóa mạnh hơn so với các cao chiết toàn cây. Khi chọn methanol làm dung môi chiết xuất, tiếp tục đánh giá tỉ lệ dung methanol và nước. Kết quả cho thấy dịch chiết methanol:nước (70:30) chiết được nhóm phenolic trong rễ cây quả nổ với hiệu suất cao nhất. **Kết luận:** Hàm lượng phenolic trong cao chiết rễ cây quả nổ cao hơn cao chiết toàn cây và khi chiết với dung môi methanol:nước tỷ (70:30) cho hiệu suất chiết nhóm phenolic cao nhất.

**Từ khóa:** Cây quả nổ, nhóm phenolic, kháng oxy hóa, ABTS, DPPH, FRAP.

**ABSTRACT**

**DEVELOPMENT OF EXTRACTION FOR PHENOLIC COMPOUNDS AND PRELIMINARY ASSESSMENT OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF RUELLIA TUBEROSA L.**

*Nguyen Thi Thu Ngan, Nguyen Thi Ngoc Van\*, Ly Quoc Tuan, Pham Thi Minh, Le Thi Thanh Yen*  
Can Tho University of Medicine and Pharmacy

**Background:** *Ruellia tuberosa* L. is a wild plant in the *Acanthaceae* family. The previous research on this plant showed antioxidant activity potential. **Objectives:** 1. To evaluate the in vitro antioxidant activity of extract; 2. Development of extraction procedure and chromatographic conditions for phenolic compounds in the root of *Ruellia tuberosa* L. extract. **Materials and methods:** *Ruellia tuberosa* L. was collected in Hau Giang province and was ultrasonically extracted

with five solvents including methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate, chloroform, and total phenolic content were determined by HPLC. Evaluated antioxidant activity by ABTS<sup>•+</sup>, DPPH, and FRAP. **Results:** The antioxidant activity of methanol, acetone and ethanol extracts in roots showed stronger antioxidant capacity than whole plant extracts. When methanol was selected as the extraction solvent, next investigated the ratio of methanol and methanol was. The results have shown that the methanol: water (70:30) extracted the phenolic group in the roots of *Ruellia tuberosa* L. extract with the highest efficiency. **Conclusion:** Phenolics in the root extract of the plant were higher than that of the whole plant and when extracted with methanol: water (70:30), the extraction yield of phenolics was highest.

**Keywords:** *Ruellia tuberosa* L, phenolic compounds, antioxidant, ABTS, DPPH, FRAP.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cây quả nỏ (*Ruellia tuberosa* L.) thuộc họ Ô rô (Acanthaceae) phân bố rộng rãi ở Đông Nam Á, có nguồn gốc ở vùng nhiệt đới châu Mỹ, sau phát tán ra các vùng nhiệt đới khác. Ở Việt Nam, cây quả nỏ có nhiều tên gọi như Sâm tanh tách, Sâm đất, Tiêu khát thảo, Tam tiêu thảo. Là một loài mọc hoang ở ven đường, bãi hoang, bờ kênh mương. Cây con mọc từ hạt, quả già lúc khô gặp hơi ẩm tự mở để hạt bắn tung vãi xung quanh.



Hình 1. Cây quả nỏ

(Ảnh được chụp tại tỉnh Hậu Giang, Việt Nam – tháng 4/2021)

Ở Việt Nam, cây nỏ có 4 loài: nỏ ống to (*Ruellia macrosiphon* Kurz), nỏ sà (*Ruellia patula* Jacq.), quả nỏ bò (Song dục) (*Ruellia repens* L.), cây quả nỏ (*Ruellia tuberosa* L.). Trên thế giới có nhiều nghiên cứu cho thấy tác dụng tiềm năng trong điều trị đái tháo đường [2], hạ cholesterol máu [10], điều trị sỏi bàng quang [3], giảm kích thước khối u [4], kháng viêm, lợi tiểu, giải độc [7], nhưng ở nước ta loài này chưa được sử dụng rộng rãi với mục đích chữa bệnh.

Các thành phần hóa học trong rễ cây đã được phân lập gồm: cirsimarin, lupeol [12]; lá cây gồm: syringin, roseoside [8]. Hoạt động kháng oxy hóa là đặc tính được nghiên cứu nhiều nhất của các hợp chất nhóm phenolic. Đã có các nghiên cứu về hoạt tính dược lý của cây quả nỏ đã được công bố [1], nhưng nhìn chung, dữ liệu khoa học vẫn chưa được đầy đủ. Do đó nghiên cứu tiến hành với mục tiêu: Sơ bộ đánh giá khả năng kháng oxy hóa *in vitro* của các cao chiết cây quả nỏ. Xây dựng quy trình chiết xuất nhóm phenolic có trong cây quả nỏ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên cây quả nỏ thu hái ở tỉnh Hậu Giang. Cây quả nỏ được rửa sạch, phơi khô, xay thành dạng bột.

**- Hóa chất, dung môi, thiết bị:**

+ Hóa chất và thuốc thử: DPPH (Sigma-Aldrich), Kali persulfate, dung dịch TPTZ trong HCl đậm đặc, FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, chuẩn chlorogenic acid 98% (Ark pharm), các dung môi dùng cho chiết xuất, phân tích HPLC từ Merck.

+ Thiết bị: Cân phân tích 4 số Kern ABJ220-4NM, bể siêu âm ELMA S300, máy thổi oxy (Owgels ZY-603), Máy đo quang UV-Vis (Thermo Scientific Multiskan GO), Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu UFLC đầu dò PDA, cột sắc ký Luna C<sub>18</sub> Phenomenex (100mm x 4,6mm, 5µm).

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**- Đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa in vitro của các cao chiết cây quả nỏ Phương pháp trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup>[13]:** Khả năng kháng oxy hóa của cây quả nỏ được thực hiện theo phương pháp ABTS<sup>•+</sup> như sau: cao chiết 5 loại dung môi của cây quả nỏ được pha với các nồng độ (5, 10, 20, 30, 40 và 50µL/mL) bằng cách cho 10µL cao chiết phản ứng với 990µL ABTS<sup>•+</sup> ở nhiệt độ phòng trong 6 phút. Hỗn hợp phản ứng cuối cùng được đo độ hấp thụ quang phổ ở bước sóng 734nm.

**- Phương pháp bắt gốc tự do DPPH [5]:** Các chất kháng oxy hóa trong mẫu thử sẽ trung hòa gốc DPPH bằng cách cho hydrogen, làm màu của dung dịch phản ứng nhạt dần, chuyển từ tím sang vàng nhạt. Đánh giá khả năng bắt gốc tự do DPPH của 5 loại cao chiết cây quả nỏ được thực hiện ở các nồng độ (50, 100, 150, 200, 250 và 300µg/mL) bằng cách cho 960µL cao chiết vào 40µL dung dịch DPPH (1500µg/mL). Hỗn hợp phản ứng được ủ trong thời gian 30 phút ở điều kiện bóng tối, đo độ hấp thụ ở bước sóng 517nm.

**- Phương pháp khử phức sắt FRAP [9]:** Kết quả được đánh giá qua độ tăng màu xanh tỷ lệ với hàm lượng chất chống oxy hóa. Các loại cao chiết được pha ở các nồng độ (5, 10, 20, 30, 40 và 50µg/mL) bằng cách cho 10µL cao chiết phản ứng với 990 µL dung dịch FRAP ủ trong tối ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng cuối cùng được đo độ hấp thụ quang phổ ở bước sóng 593nm.

**- Quy trình chiết xuất nhóm phenolic trong cây quả nỏ:**

+ Khảo sát dung môi chiết: Theo các tài liệu tham khảo được và quy trình chiết xuất nhóm kháng oxy hóa, dung môi chiết được chọn là methanol, hỗn hợp methanol:nước, ethanol, acetone.

+ Khảo sát điều kiện sắc ký: Dựa vào cấu trúc hóa học của nhóm chất trong nghiên cứu và các tài liệu đã tham khảo, kỹ thuật sắc ký lỏng pha đảo với hệ dung môi phân cực đã được áp dụng. Thành phần pha động: tiến hành khảo sát tỷ lệ dung môi ACN, nước. Các yếu tố còn lại được cố định như sau: Cột sắc ký Phenominex C<sub>18</sub> (100mm x 4,6mm, 5µm), Tốc độ dòng: 0,5mL/phút, thể tích tiêm mẫu: 10µL, nhiệt độ cột: 27°C.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Kết quả sơ bộ đánh giá khả năng kháng oxy hóa in vitro của cao chiết cây quả nỏ**

**- Phương pháp trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup>**

Bảng 1. Giá trị EC<sub>50</sub> của các phương pháp trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup>

Cao chiết	Giá trị EC <sub>50</sub> (µg/mL) - ABTS <sup>•+</sup>	
	Cao chiết toàn cây	Cao chiết rễ
MeOH	91,64	45,72
EtOH	61,99	37,33

## TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ SỐ 55/2022- SỐ CHUYÊN ĐỀ HỘI NGHỊ QUỐC TẾ

Cao chiết	Giá trị EC <sub>50</sub> (µg/mL) - ABTS <sup>•+</sup>	
	Cao chiết toàn cây	Cao chiết rễ
Ac	77,19	26,98
EA	113,45	50,75
Cf	285,94	2301,23
Chuẩn Trolox	6,76	

Nhận xét: Kết quả trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup> được trình bày ở Bảng 1 cho thấy hàm lượng chất kháng oxy hóa tương đương trolox (µg/mL) của các cao chiết rễ cho hoạt tính trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup> cao hơn so với cao chiết toàn cây. Hàm lượng các chất kháng oxy hóa giảm dần theo thứ tự các cao chiết: Ac>EtOH>MeOH>EA>Cf.

### - Phương pháp bắt gốc tự do DPPH

Bảng 2. Giá trị EC<sub>50</sub> của các phương pháp khử sắt FRAP

Cao chiết	Giá trị EC <sub>50</sub> (µg/mL) - DPPH	
	Cao chiết toàn cây	Cao chiết rễ
MeOH	205,91	188,79
EtOH	166,62	32,51
Ac	176,63	2405,17
EA	309,64	161,41
Cf	1431	438,36
Chuẩn Trolox	4,36	

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 2 cho thấy hàm lượng chất kháng oxy hóa tương đương trolox (µg/mL) của các cao chiết rễ đều cao hơn so với cao chiết toàn cây. Cụ thể, giá trị EC<sub>50</sub> của cao chiết ethanol từ rễ cho thấy hàm lượng các chất kháng oxy hóa cao hơn các cao chiết còn lại và giảm dần theo thứ tự: EtOH>EA>MeOH>Cf>Ac.

### - Phương pháp khử phức sắt FRAP

Kết quả trình bày ở Bảng 3 sơ bộ cho thấy cao chiết rễ dung môi cloroform cho năng lực khử mạnh nhất. Tuy nhiên, theo các tài liệu tham khảo chưa có nghiên cứu nào sử dụng cloroform làm dung môi chiết đối với cây quả nỏ.

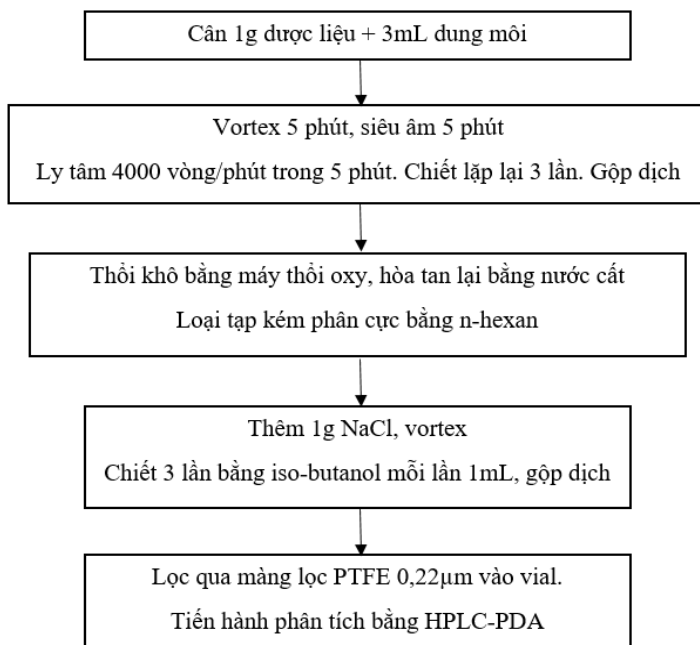
Bảng 3. Giá trị EC<sub>50</sub> của các phương pháp khử sắt FRAP

Cao chiết	Giá trị EC <sub>50</sub> (µg/mL) - FRAP	
	Cao chiết toàn cây	Cao chiết rễ
MeOH	16,93	27,48
EtOH	18,41	16,27
Ac	14,72	12,57
EA	72,84	34,2
Cf	88,6	8,92
Chuẩn Trolox	2,93	

Nhận xét: Kết quả trình bày ở Bảng 3 sơ bộ cho thấy cao chiết rễ dung môi cloroform cho năng lực khử mạnh nhất. Tuy nhiên, theo các tài liệu tham khảo chưa có nghiên cứu nào sử dụng cloroform làm dung môi chiết đối với cây quả nỏ.

3.2. Xây dựng quy trình chiết xuất nhóm phenolic có trong cây quả nỏ

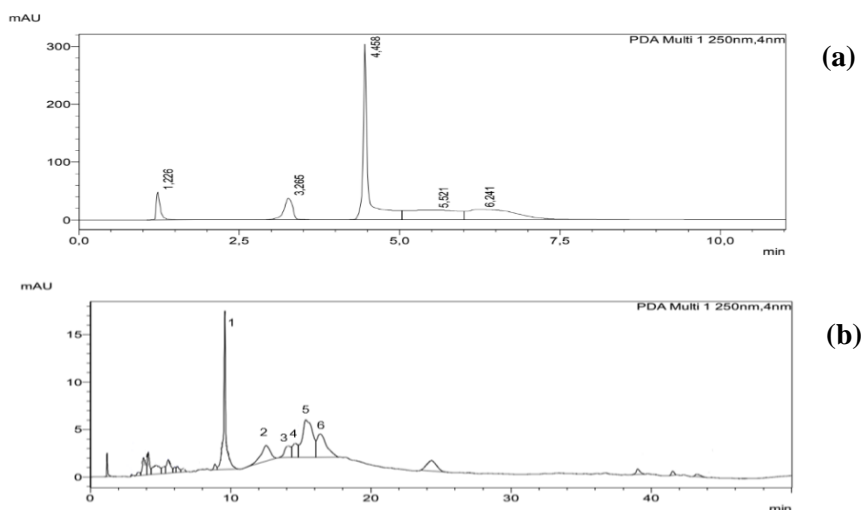
- Quy trình chiết



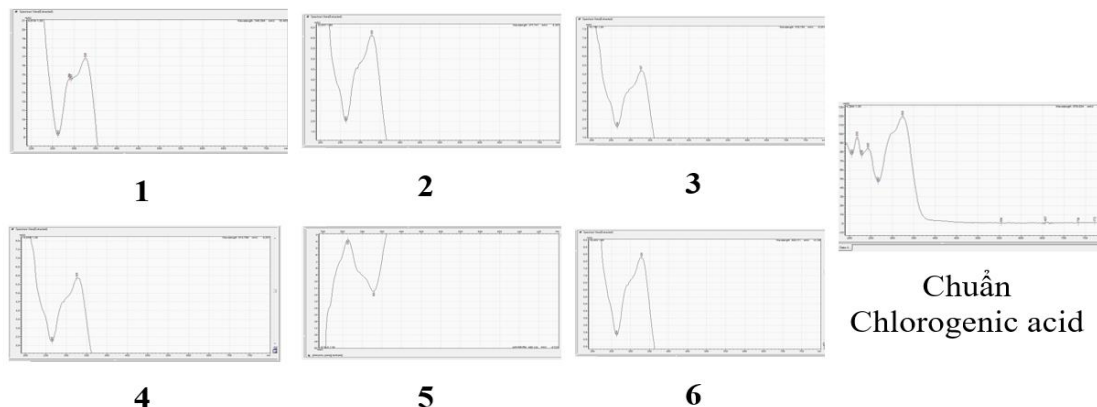
Hình 2. Sơ đồ quy trình chiết nhóm phenolic trong cây quả nỏ

- Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký

Qua tham khảo một số tài liệu có liên quan về việc tách và định lượng các acid phenolic, nhận thấy có sự tương đồng về hệ thống sắc ký, đầu dò, loại pha tĩnh và nhiệt độ cột, nghiên cứu tiến hành khảo sát điều kiện sắc ký dựa trên việc thăm dò tỷ lệ pha động. Do việc định lượng nhiều hoạt chất trên nền mẫu phức tạp, do đó chương trình rửa giải gradient được ưu tiên lựa chọn khảo sát thay vì chương trình rửa giải isocratic.

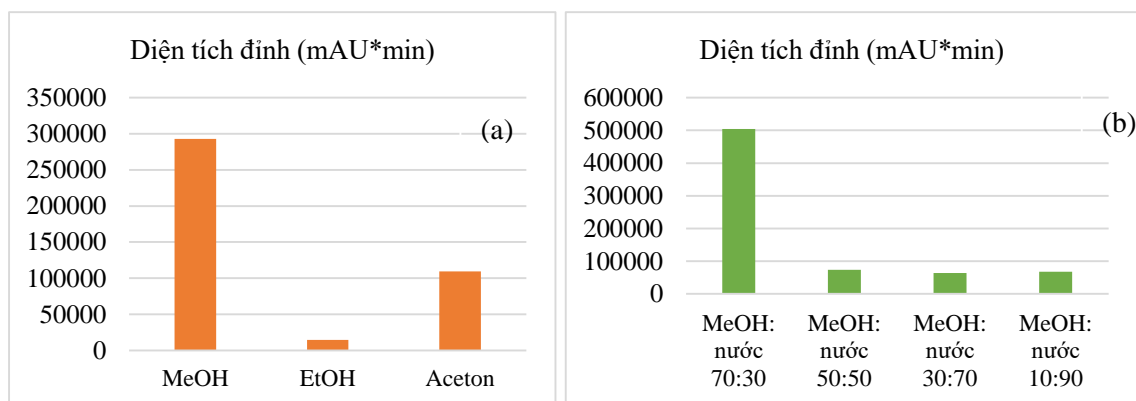


Hình 3. a) Sắc ký đồ mẫu chuẩn acid chlorogenic;  
b) Sắc ký đồ mẫu thử dịch chiết MeOH: H<sub>2</sub>O (70:30)



Hình 4. Phổ UV-Vis của mẫu thử và mẫu chuẩn acid chlorogenic

Theo lý thuyết về phổ UV của các acid phenolic được phát triển bởi Campos và Markham (2007) [6], trên cơ sở số dải hấp thụ, cường độ, hình dạng dải cũng như số lượng, vị trí của các đỉnh hấp phụ, có thể đánh giá sơ bộ các hợp chất xuất hiện trong dịch chiết rễ cây quả nỏ thuộc nhóm phenolic khi so sánh với chuẩn chlorogenic acid. Hiệu suất chiết được đánh giá thông qua tổng diện tích đỉnh các pic nhóm phenolic chiết được từ cao chiết rễ.



Hình 5. Kết quả khảo sát: a) Các loại dung môi chiết khác nhau; b) MeOH và nước ở các tỷ lệ khác nhau

Qua kết quả khảo sát loại dung môi, dung môi methanol cho hiệu suất chiết trội hơn dung môi ethanol, acetone. Do đó, methanol được chọn làm dung môi chiết và khảo sát ở các nồng độ khác nhau. Khi được pha loãng với nước, hỗn hợp dung môi sẽ tăng tính phân cực, giúp thu được nhiều hợp chất phân cực hơn. Kết quả thu được khi tăng dần tỷ lệ dung môi methanol thì hiệu suất chiết tăng và cao nhất với tỷ lệ 70:30 và là hỗn hợp dung môi thích hợp cho chiết xuất.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Kết quả sơ bộ đánh giá khả năng kháng oxy hóa *in vitro* của cao chiết cây quả nỏ

#### Phương pháp trung hòa gốc tự do ABTS<sup>•+</sup>

Khả năng kháng oxy hóa của cao chiết rễ giảm dần theo trình tự các dung môi: Ac>EtOH>MeOH>EA>Cf. Giá trị EC<sub>50</sub> của dung môi acetone thấp cho thấy hàm lượng nhóm phenolic cao hơn so với các dung môi khác.

**Phương pháp bắt gốc tự do DPPH**

Cao chiết rễ với dung môi ethanol cho hiệu quả kháng oxy hóa vượt trội hơn so với các dung môi khác: EtOH>EA>MeOH>Cf>Ac. Giá trị EC<sub>50</sub> của dung môi ethanol thấp hơn cho thấy hàm lượng phenolic tham gia phản ứng nhiều hơn so với các dung môi khác.

**Phương pháp khử phức sắt FRAP**

Khả năng kháng oxy hóa của cao chiết rễ giảm dần theo trình tự các dung môi: Cf>Ac>EtOH>MeOH>EA. Giá trị EC<sub>50</sub> của cao chiết chloroform khá thấp cho thấy có nhiều phân tử chất kháng oxy hóa tham gia phản ứng khử phức sắt.

Qua đánh giá khả năng kháng oxy hóa của các cao chiết cây quả nỏ, kết quả cho thấy khả năng kháng oxy hóa của cao chiết rễ trong các dung môi đều cho hiệu quả cao hơn so với các cao chiết toàn cây. Các dung môi chiết được hàm lượng các chất kháng oxy hóa vượt trội gồm methanol, ethanol, acetone. Theo một thí nghiệm của Churdsak Jaikang và các cộng sự (2016) [16], kết quả thu được từ cao chiết rễ cây quả nỏ thu hái tại Chiang Mai, Thái Lan cho thấy cao chiết chloroform chứa hàm lượng phenolic thấp hơn so với cây quả nỏ thu hái tại tỉnh Hậu Giang, Việt Nam.

**4.2. Xây dựng quy trình chiết xuất nhóm Phenolic có trong cây quả nỏ**

Các hợp chất phenolic đóng vai trò không nhỏ trong kháng oxy hóa ở thực vật, đặc biệt là những thực vật dùng làm thuốc hoặc làm thực phẩm. Đối với cơ thể người, các hợp chất này có khả năng chống lại các gốc tự do, hạn chế sự lão hóa và tổn thương tế bào. Sắc ký đồ thu được khi so sánh mẫu thử được liệu cây quả nỏ được chiết với hỗn hợp dung môi methanol:nước (70:30) với chuẩn chlorogenic acid trong cùng điều kiện sắc ký cho thấy có sự khác biệt về nhóm chức trong cấu trúc của các phenolic có trong mẫu thử. Có thể nhận định rằng trong cấu trúc của các phenolic trong mẫu thử có ít nhóm hydroxyl hơn so với chlorogenic acid, và có thể có chứa các nhóm chức khác làm thay đổi độ phân cực, từ đó có thể thấy sự kéo dài thời gian lưu trên sắc ký đồ.

**V. KẾT LUẬN**

Khả năng kháng oxy hóa của các cao chiết rễ vượt trội hơn so với cao chiết toàn cây. Hàm lượng phenolic trong dịch chiết rễ cây quả nỏ với hỗn hợp dung môi methanol:nước tỷ lệ 70:30 cao nhất trong các dịch chiết khảo sát.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Lao Đức Thuận (2013), Khảo sát tác dụng ổn định đường huyết chuột của dịch chiết rễ cây quả nỏ (*Ruellia tuberosa* Linn). *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 51(5C), tr.361-365.
2. A.Safitri, A Roosdiana, N Arrochmah and S S Nur'Adya (2019), Anti-diabetic properties of root extracts of *Ruellia tuberosa* L: effects on serum enzyme activity. *Journal of Physics: Conference Series*.
3. Anna Roosdiana, Fajar Shodiq Permata, Riera Indah Fitriani, Khairul Umam, Anna Safitri (2020), *Ruellia tuberosa* L. Extract Improves Histopathology and Lowers Malondialdehyde Levels and TNF Alpha Expression in the Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Veterinary Medicine International*.
4. Bo Eng Cheong, Mohd.Zulkarnain Waslim, Fui Fui Lem, Peil Lin Teoh (2013), Antioxidant and anti-proliferative activities of Sabah *Ruellia tuberosa*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(12), pp.20-24.
5. Blois, M.S. (1958), Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181, pp.1199-1200.

6. Campos MG and Markham KR (2007), Structure information from HPLC and on-line measured absorption spectra: Flavones, Flavonols and Phenolic Acids, Coimbra University Press, Coimbra, *Portugal*, pp.11-29.
7. Chwan-Fwu Lin, Yu-Ling Huang, Lee-Ying Cheng, Shuenn-Jyi Sheu, Chien-Chih Chen (2006), Bioactive flavonoids from *Ruellia tuberosa*. *Chinese Medical Journal*, 17(3), pp.103-109.
8. Chothani, D. L., Patel, M., Mishra, S., Vaghasiya, H. (2010), Review on *Ruellia tuberosa* (Cracker plant). *Pharmacognosy Journal*, 2(12), pp.506-512.
9. Guo, L., Zhang, Y., Li, Q. (2009), Spectrophotometric determination of dopamine hydrochloride in pharmaceutical, banana, urine and serum samples by potassium ferricyanide-Fe(III). *Analytical Sciences*, 25, pp.1451-1455.
10. Krishna Chaitanya.B, Ravindra Babu.S, Ramesh. C, Alekhya Ravella, Jayasree Vardhan, *et al.* (2012), Hypolipidemic and anti oxidant activity of *Ruellia tuberosa* Linn.. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2(3), pp.63-72.
11. Rajendra kumar N, Vasantha K, V.R. Mohan, (2014), GC-MS Analysis of Bioactive Components of Tubers of *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae). *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, pp.209-216.
12. Ramadhan, M., Sabarudin, A., Safitri, A. (2019), *In Vitro* Anti-microbial Activity of Hydroethanolic Extracts of *Ruellia tuberosa* L.: Eco-friendly Based product Against Selected Pathogenic Bacteria. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 239, 012028.
13. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. (1999), Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, pp.1231-1237.
14. Rajendra kumar N, Vasantha K, V.R. Mohan (2014), GC-MS Analysis of Bioactive Components of Tubers of *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae). *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, pp.209-216.
15. S. Dutta, K. Hazra, S. Ghosal, D.Paria, J. Hazra and M. M. Rao, (2020), Morpho-anatomical and phytochemical characterisation of traditionally used plant *Ruellia tuberosa* L. leaves and roots. *International Journal of Pharmacognosy*, 7(1), pp.12-22.
16. Supawana Khachitpongpanit, Supawatchara Singhatong, Thanapat Sastraruji and Churdsak Jaikang (2016), Phytochemical study of *Ruellia tuberosa* chloroform extract: antioxidant and anticholinesterase activities. *Der Pharmacia Lettre*, 8(6), pp.238-244.

(Ngày nhận bài: 08/6/2022 – Ngày duyệt đăng: 13/12/2022)

---