digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 1998;15(10):878-882.
4. **Khizer R K. Retinal Physician - Retinal Imaging Modalitie**s: Advantages and Limitations for Clinical Practice. Retin Physician. Published online 2011.
5. **Taylor et al. - 2013 Task Force on Diabetic Eye Care.pdf.** Accessed May 13, 2021. http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf
6. **Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M**. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. World J Diabetes. 2013;4(6):290-294.
7. **Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. Table 2**, Interpretation of Fleiss' kappa (κ) (from Landis and Koch 1977).
8. **Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C.** Screening of diabetic retinopathy: Effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. Diabetes Metab. 2008;34(3):290-293.
9. **Lê Minh T.** Ứng dụng kỹ thuật chụp ảnh màu võng mạc để phát hiện bệnh lý võng mạc đái tháo đường từ xa. Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh. 2007;(1).

XÂY DỰNG QUY TRÌNH CHIẾT CAO CHUẨN HÓA KIỂM SOÁT HÀM LƯỢNG ACID ROSMARINIC TỪ LÁ TÍA TÔ (FOLIUM PERILLAE FRUTESCENSIS) THU HÁI TẠI KIÊN GIANG

Tiêu Thị Hồng Anh[1], Liêu Hoàng Phú[1], Phạm Nguyễn Trúc Ly[1], Nguyễn Thanh Sil[1], Phùng Ngọc Nhỏ[2], Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tía tô (Perilla frutescens (L.) Britt, Lamiaceae) là loại dược liệu đã được sử dụng lâu đời và rất phổ biến trong dân gian Việt Nam với nhiều công dụng. Trong đó, thành phần acid rosmarinic là một trong những hợp chất phenolic chính đã được nghiên cứu là có tác dụng sinh học như: hạ acid uric huyết, kháng viêm, chống oxy hóa, chống lại sự phát triển của tế bào ung thư. Hiện nay, trên thị trường đã có nhiều sản phẩm được sản xuất từ nguồn nguyên liệu này như bột nguyên liệu, nước uống, cao toàn phần từ lá Tía tô. Tuy nhiên việc kiểm soát thành phần acid rosmarinic liên quan tác dụng kháng viêm, hạ acid uric huyết trong cao chiết từ lá Tía tô hầu như chưa được thực hiện, làm giảm chất lượng, hiệu quả và tính an toàn của sản phẩm. Đồng thời, nghiên cứu này cũng là cơ sở cho các nghiên cứu dược lý in vivo hiện đại và hướng tới các thử nghiệm bào chế các sản phẩm, thực phẩm chức năng, thuốc để hỗ trợ điều trị, cải thiện sức khỏe cho người dân. **Mục tiêu**: xây dựng quy trình chiết cao chuẩn hóa kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá Tía tô thu hái tại Kiên Giang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** lá Tía tô thu hái tại Kiên Giang được phơi khô đạt độ ẩm theo quy định của Dược điển Việt Nam V. Dựa vào tính chất lý hóa của acid rosmarinic có trong lá Tía tô và tham khảo các chuyên luận dược điển, một số công trình nghiên cứu đã công bố thì phương pháp ngâm lạnh được lựa chọn để khảo sát điều kiện chiết xuất (dung môi chiết, thời gian chiết, tỷ lệ dược liệu/dung môi cần dùng và khảo sát quy trình loại tạp để thu được hàm lượng cao acid rosmarinic trong lá Tía tô). Cao chuẩn hóa lá Tía tô có kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng ghép với đầu dò dãy diod quang (HPLC/PDA). **Kết quả:** Các thông số chiết thích hợp thu được bao gồm: dung môi chiết là cồn 70^0 - acid acetic, chiết 1 lần với tỷ lệ dược liệu/dung môi (1:30). Từ 1 kg lá Tía tô khô đạt tiêu chuẩn DĐVN V thu được 160 g cao chuẩn hóa lá Tía tô chứa 3,6% acid rosmarinic. **Kết luận:** Nghiên cứu này đã xây dựng thành công quy trình chiết cao chuẩn hóa có kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá Tía tô thu hái tại Kiên Giang từ quy mô 1 kg lá Tía tô khô. Quy trình đề xuất này có tiềm năng triển khai trên quy mô pilot để phát triển các dạng sản phẩm bào chế có tính an toàn và hiệu quả hơn từ nguyên liệu lá Tía tô Kiên Giang. ***Từ khóa:*** Acid rosmarinic, cao chuẩn hóa, lá Tía tô

SUMMARY

STUDY ON PREPARED PROCEDURE ROSMARINIC ACID STANDARDIZED EXTRACT FROM FOLIUM PERILLA FRUTESCENS COLLECTED IN KIEN GIANG PROVINCE

Background: Perilla frutescens (L.) Britt (Lamiaceae) is a medicinal plant with several purposes that has been used for many years and is quite popular in Vietnam. In particular, rosmarinic acid is one of the primary phenolic components in perilla leaf, which has been investigated to have beneficial effects such as: lowering blood uric acid, anti-inflammatory, antioxidant, inhibiting cancer cell growth, and so on. Several products are prepared from Perilla frutescens including powder, folium Perilla frutescens drink, and totality extract. However, the control of rosmarinic acid composition in folium Perilla frutescens extract

[1]*Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ*
[2]*Trung Tâm Kiểm Nghiệm Thuốc, Mỹ Phẩm, Thực Phẩm tỉnh Kiên Giang*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ
Email: dcmvtho@ctump.edu.vn
Ngày nhận bài: 5.6.2023
Ngày phản biện khoa học: 20.7.2023
Ngày duyệt bài: 9.8.2023

linked to anti-inflammatory and uric acid-lowering effects in folium Perilla frutescens extract has almost not been studied, decreasing the product quality, effectiveness and safety. At the same time, this research serves as the foundation for current in vivo pharmacological studies as well as trials of developing goods, functional foods, and pharmaceuticals to aid in treatment and enhance human health. **Objectives:** Develop a standardized extraction process to regulate the rosmarinic acid content from folium Perilla frutescens collected in Kien Giang province**. Materials and methods:** Folium Perilla frutescens collected in Kien Giang province met the Vietnamese Pharmacopoeia V testing standards for medicinal plants. We employed the cold soaking technique to find out the extraction conditions (extraction solvent, time, the number of extraction times, the amount of solvent) and the impurity removal procedure. High performance liquid chromatography coupled with a photodiode arrays detector (HPLC-PDA) was used to determine the controlled extract of rosmarinic acid. **Results:** The optimal extraction parameter include 70^0 alcohol – acetic acid, one time of extraction, and material-solvent ratio (1:30). From 1 kg of dried folium Perilla frutescens to obtain 160 g of controlled extract of rosmarinic acid with 3.6% of rosmarinic acid were determined by HPLC/PDA method. **Conclusion:** This study successfully developed a standardized extraction procedure with controlled rosmarinic acid concentration from 1 kg dried leaves of folium Perilla frutescens gathered in Kien Giang province. This suggested approach is suitable for the industrial-scale production of safe and effective products.

Keywords: rosmarinic acid, standardized extraction, folium Perilla frutescens.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam được thiên nhiên ban tặng thảm thực vật xanh phong phú với nhiều loại dược liệu có giá trị sinh học cao là tiền đề tốt để phát triển các sản phẩm từ dược liệu phục vụ chăm sóc sức khỏe cho người dân. Tía tô (Perilla frutescens (L.) Britt, Lamiaceae) là một trong số các loại dược liệu đã được sử dụng lâu đời và rất phổ biến trong dân gian. Các nghiên cứu dược lý đã chứng minh thành phần acid rosmarinic trong lá Tía tô có nhiều hoạt tính sinh học in vivo như: hạ acid uric huyết, kháng viêm [1], chống oxy hóa [4], chống lại sự phát triển của tế bào ung thư [5]. Hiện nay, trên thị trường đã có nhiều sản phẩm được sản xuất từ nguồn nguyên liệu này. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu hay sản phẩm nào bào chế cao chuẩn hóa được kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá Tía tô. Do đó, việc nghiên cứu "Xây dựng quy trình chiết cao chuẩn hóa kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá Tía tô" sẽ góp phần nâng cao chất lượng, tính hiệu quả và an toàn của sản phẩm là một yêu cầu rất cấp thiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Mẫu lá Tía tô được thu hái tại thành phố Rạch Giá, tỉnh Kiên Giang vào tháng 08 năm 2022. Mẫu lá Tía tô được thu hái từ cây đã ra hoa, phiến lá có màu xanh, tím. Mẫu còn nguyên vẹn, không hư hỏng, dập nát, sau đó rửa sạch, phơi bóng râm đến khô, loại bỏ tạp, xay, rây qua cỡ rây 0,3 mm và được kiểm tra dựa trên các chỉ tiêu kiểm nghiệm dược liệu của Dược Điển Việt Nam 5 (DĐVN V) với hàm ẩm đạt (< 12%). Tất cả các mẫu đã được định danh bởi viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Sinh học, trường Đại học Cần Thơ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chất đối chiếu: acid rosmarinic (hàm lượng tính trên nguyên trạng 99%) được cung cấp bởi Natpro Biochemical.

Trang thiết bị: hệ thống HPLC Hitachi Elite L-2000 với đầu dò DAD-2455, cân phân tích ABT 220-5DM, bể siêu âm WUC-D06H, máy cô quay chân không Hei-VAP Value của Heidolph, máy đo pH CONSORT C1020.

Hóa chất, dung môi: acid formic, acid acetic băng, đạt tiêu chuẩn phân tích. Acetonitril (ACN) và methanol (MeOH) đạt tiêu chuẩn dùng cho sắc ký (Fisher), nước cất 2 lần, ethanol tuyệt đối.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm.

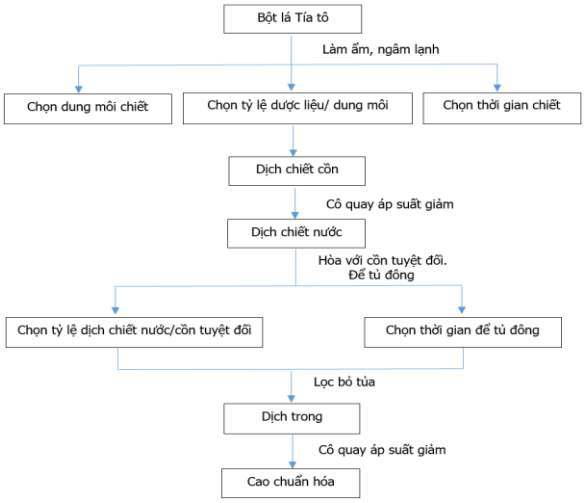
Cỡ mẫu: 1 kg lá Tía tô khô.

Phương pháp chiết xuất: bột dược liệu được chiết xuất bằng cách ngâm lạnh trong khoảng thời gian nhất định với dung môi khảo sát có hoặc không có tẩm acid, thu được dịch chiết toàn phần. Mẫu dịch chiết thu được đem cô quay với áp suất giảm thu được dịch chiết đậm đặc. Tiếp tục hòa dịch chiết với cồn tuyệt đối với tỷ lệ thích hợp, làm lạnh trong khoảng thời gian nhất định để lắng tủa. Lọc loại bỏ tủa, thu dịch trong. Cô dịch trong đến thể cao mềm thu được cao chuẩn hóa. Nghiên cứu khảo sát dung môi chiết, tỷ lệ dược liệu dung môi chiết, thời gian chiết, phương pháp loại tạp tối ưu để thu được hàm lượng cao acid rosmarinic trong lá Tía tô theo ***Sơ đồ 1.***

Xác định hàm lượng acid rosmarinic trong cao chuẩn hóa lá Tía tô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC/DAD).

Điều kiện sắc ký lỏng hiệu năng cao thích hợp (HPLC)

Điều kiện sắc ký: Cột Phenomenex Luna 5u-C18(2) 100A (250mm x 4,6mm, 5µm); Pha động: ACN - acid formic 1% (27:73, tt/tt); Bước sóng phát hiện 332nm; Tốc độ dòng: 1,2mL/phút; Thể tích tiêm mẫu: 20µL; Nhiệt độ cột: 25^0C.



Sơ đồ 1. Sơ đồ quy trình chiết xuất dự kiến cao chuẩn hóa acid rosmarinic từ lá Tía tô

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 25 mg acid rosmarinic chuẩn, cho vào bình định mức dung tích 25 mL, siêu âm hòa tan và bổ sung methanol vừa đủ thể tích, thu được dung dịch chuẩn acid rosmarinic 1000 µg/mL.

Dung dịch chuẩn làm việc: Hút chính xác 1 mL dung dịch chuẩn gốc cho vào bình định mức 20 mL bổ sung vừa đủ bằng methanol, lắc đều thu được dung dịch chuẩn có nồng độ 50 µg/mL và lọc qua màng lọc kích thước 0,45 µm.

Dung dịch thử**:** Cân chính xác khoảng 0,5 g cao chuẩn hóa cho vào bình định mức 50 mL. Thêm 40 mL methanol, siêu âm trong thời gian 5 phút để hòa tan. Bổ sung methanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 mL dung dịch cho vào bình định mức 10 mL, bổ sung methanol vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc kích thước 0,45µm.

Phương pháp đường chuẩn: chuẩn bị các dung dịch chuẩn acid rosmarinic có nồng độ khác nhau, xây dựng đường chuẩn thể hiện sự phụ thuộc giữa nồng độ chất chuẩn và diện tích pic thu được, sau đó thống kê và xử lý kết quả. Phương trình hồi qui của đường chuẩn theo diện tích pic có dạng: y = ax + b (x: nồng độ; y: diện tích pic; a, b: hằng số). Tính diện tích pic của chất nghiên cứu trong mẫu (trong cùng điều kiện thực nghiệm) như đường chuẩn, thay y vào phương trình trên ta tìm được nồng độ C_M.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất

3.1.1. Khảo sát dung môi chiết xuất. Tiến hành chiết xuất mẫu dược liệu bằng phương pháp ngâm lạnh trong cùng một điều kiện nhưng với các dung môi chiết khác nhau: cồn 50^0, 70^0, 96^0 độ, cồn 70^0 - acid acetic (AA), cồn 70^0 - acid citric (AC), cồn 70^0 - acid tartaric (AT). So sánh diện tích pic các dung môi khác nhau đánh giá và lựa chọn dung môi chiết thích hợp.

Bảng 1. Kết quả khảo sát các loại dung môi chiết xuất

Dung môi chiết	Cồn 50^0	Cồn 70^0	Cồn 96^0	Cồn 70^0-AA	Cồn 70^0-AC	Cồn 70^0-AT
Diện tích pic	17662806	16340770	18698647	**28437325**	21792683	19072762

Nhận xét: dựa vào kết quả diện tích đỉnh thu được nhận thấy dịch chiết ngâm trong dung môi cồn 70^0 - acid acetic (9:1) thu được hàm lượng acid rosmarinic lớn nhất nên lựa chọn làm dung môi chiết.

3.1.2. Khảo sát tỷ lệ dược liệu/dung môi. Tiến hành khảo sát lần lượt các tỷ lệ dược liệu và dung môi 1:10, 1:15, 1:30, 1:50 bằng phương pháp ngâm lạnh với cồn 70^0 - acid acetic (9:1) trong cùng một điều kiện.

Bảng 2. Kết quả khảo sát tỷ lệ dược liệu/dung môi

Tỷ lệ DL/DM	1:10	1:15	1:30	1:50
Diện tích pic	24984422	**26703243**	28930623	32958365

Nhận xét: dựa vào kết quả diện tích thu được nhận thấy tỷ lệ dung môi càng tăng thì diện tích pic của acid rosmarinic càng tăng. Khi tăng tỷ lệ dung môi từ 1:10 đến 1:15 thì diện tích đỉnh của acid rosmarinic tăng rõ rệt nhưng với các tỷ lệ lớn hơn thì % tăng lên không đáng kể. Vì vậy, lựa chọn tỷ lệ dược liệu/dung môi thích hợp để tiến hành chiết xuất là 1:15.

3.1.3. Khảo sát thời gian chiết. Tiến hành khảo sát lần lượt các mẫu dược liệu bằng phương pháp ngâm lạnh trong cùng một điều kiện chiết xuất ở các mốc thời gian 30 phút, 1 giờ, 2 giờ.

Bảng 3. Kết quả khảo sát thời gian chiết

Mẫu thử	30 phút	1 giờ	2 giờ
Diện tích pic	8213170	**10826578**	10943417

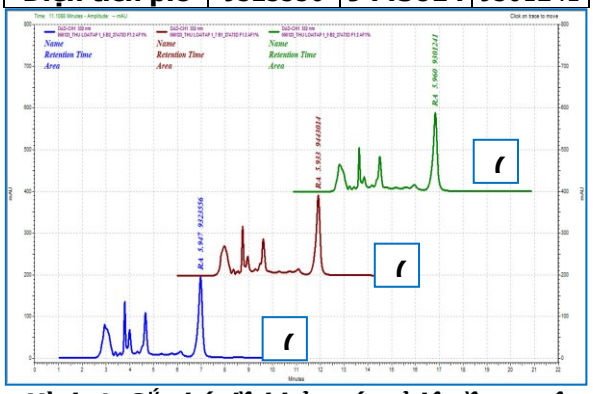
Nhận xét: dựa vào kết quả cho thấy thời gian ngâm lạnh 1 giờ cho kết quả hàm lượng acid rosmarinic là tối ưu, lựa chọn thời gian chiết là 1 giờ.

3.1.4. Khảo sát tỷ lệ cồn tuyệt đối để loại tạp: Để tăng hàm lượng acid rosmarinic tiến hành ngâm dịch chiết nước với cồn tuyệt đối ở các tỷ lệ 1:5, 1:7, 1:9 trong tủ đông 2 giờ.

Bảng 4. Kết quả khảo sát tỷ lệ cồn tuyệt

đối loại tạp

Tỷ lệ	1:5	1:7	1:9
Diện tích pic	9323556	**9443014**	9301241



Hình 1. Sắc ký đồ khảo sát tỷ lệ cồn tuyệt đối dùng loại tạp

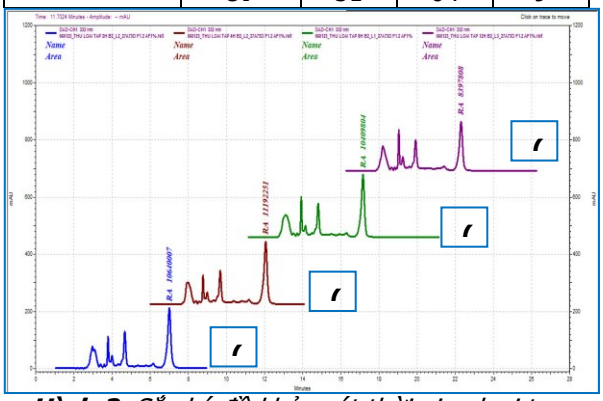
(a) 1:5, (b) 1:7, (c) 1:9

Nhận xét: dựa vào kết quả trên ta thấy giữa các tỷ lệ không có sự khác biệt lớn nên nhóm chọn 1:7 để chiết vừa đảm bảo hàm lượng acid rosmarinic vừa tiết kiệm dung môi.

3.1.5. Khảo sát thời gian loại tạp. Tiến hành khảo sát thời gian để tủ đông của các mẫu dịch chiết nước với cồn tuyệt đối trong 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, 12 giờ.

Bảng 5. Kết quả khảo sát thời gian loại tạp

Mẫu thử	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
Diện tích pic	**10640007**	11192251	10409804	8397809



Hình 2. *Sắc ký đồ khảo sát thời gian loại tạp*

(a) 2 giờ, (b) 4 giờ, (c) 8 giờ, (d) 12 giờ

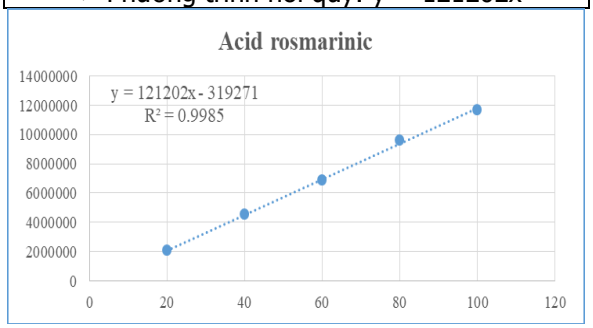
Nhận xét: dựa vào kết quả trên cho thấy nếu để càng lâu thì acid rosmarinic càng giảm do hòa tan luôn phần tạp. Do đó nhóm chọn để tủ đông 2 giờ.

3.2. Xác định hàm lượng acid rosmarinic trong cao chuẩn hóa lá Tía tô

Xây dựng đường chuẩn và khoảng tuyến tính

Bảng 6. Kết quả khảo sát đường chuẩn và khoảng tuyến tính

C (µg/mL)	Diện tích đỉnh (Area)
20	2081455
40	4533593
60	6868445
80	9624544
100	11656164
Phương trình hồi quy: y = 121202x – 319271, R^2 = 0,9985	
Ftn (1959) >Flt (10) phương trình hồi quy tương thích.	
Hệ số a: Ttn (121202) > Tlt (10) hệ số a có ý nghĩa thống kê.	
Hệ số b: Ttn (-319270) < Tlt (10) hệ số b không có ý nghĩa thống kê.	
⇨ Phương trình hồi quy: y = 121202x	



Hình 3. *Đồ thị tuyến tính của acid rosmarinic trong cao chuẩn hóa*

Xác định hàm lượng acid rosmarinic trong cao chuẩn hóa lá Tía tô

Dung dịch thử: cân chính xác khoảng 0,5 g cao Tía tô cho vào bình định mức 50 mL. Thêm 40 mL methanol, siêu âm trong thời gian 5 phút để hòa tan. Thêm methanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 mL dung dịch cho vào bình định mức 10 mL, bổ sung methanol vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc kích thước 0,45 µm. Thực hiện trên 3 mẫu khác nhau, tính diện tích đỉnh trung bình (S_{tb}). Thay S_{tb} vào phương trình tuyến tính ta được Bảng 7.

Công thức tính hàm lượng acid rosmarinic trong cao

$X\% = (S_t \times m_c \times C\% \times 100 / S_c \times m_t) \times D$

Trong đó:

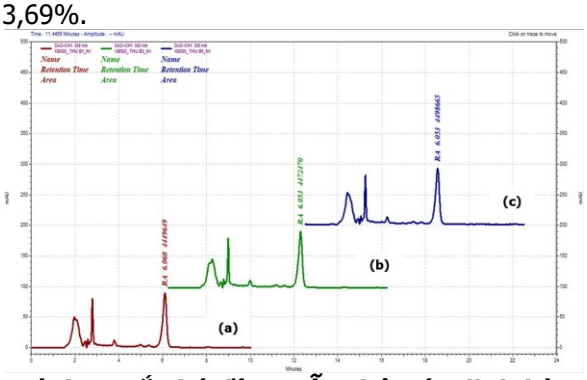
- X%: hàm lượng phần trăm của acid rosmarinic có trong mẫu
- S_t : diện tích đỉnh của pic acid rosmarinic trong mẫu thu thập
- S_c : diện tích đỉnh của pic mẫu chuẩn acid rosmarinic
- m_c : khối lượng chất chuẩn (mg)

- m_t : khối lượng mẫu thử (mg)
- C% : độ tinh khiết của chất chuẩn
- D : độ pha loãng

Bảng 7. Kết quả 3 mẫu thử xác định hàm lượng acid rosmarinic trong cao

Diện tích pic				Nồng độ (ppm)	Hàm lượng (%)
Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Trung bình		
4449649	4472470	4498665	4473595	36,91	3,69

Nhận xét: Kết quả thu được khi chiết xuất theo quy trình tối ưu cho thấy tổng hàm lượng phần trăm acid rosmarinic thu được khá tương đồng, hàm lượng phần trăm trung bình là 3,69%.



Hình 4. Sắc ký đồ 3 mẫu thử xác định hàm lượng acid rosmarinic trong cao

Mẫu (a), Mẫu (b), Mẫu (c)

IV. BÀN LUẬN

Qua các kết quả khảo sát dung môi chiết, tỷ lệ dược liệu và dung môi chiết và thời gian chiết, nghiên cứu này đã sử dụng dung môi chiết là cồn 70^0 - acid acetic với tỷ lệ 1:15 và thời gian chiết 1 giờ cải thiện hơn so với các nghiên cứu trước là methanol hoặc cồn 70^0 không có acid [3]. Dung môi chiết bằng cồn 70^0 - acid acetic: rẻ tiền, dễ tìm, ít độc với lượng dung môi sử dụng tiết kiệm và thời gian chiết ngắn tiết kiệm được dung môi và thời gian.

Mặt khác, phương pháp loại tạp dùng trong nghiên cứu là cồn tuyệt đối ít độc và an toàn, hơn nữa với phương pháp để tủ đông đơn giản tiết kiệm thời gian hơn so với nghiên cứu trước đã sử dụng etyl acetate (EtOAc) và n-butanol để loại tạp với các điều kiện khảo sát khó áp dụng ở qui mô công nghiệp [2]. Nghiên cứu này đã thu được nhiều kết quả mới bằng cách sử dụng cồn tuyệt đối ít độc hại hơn ethyl acetat, chloroform và sau khi chiết có thể cô thu hồi tái sử dụng được dung môi, dễ dàng ứng dụng trên qui mô công nghiệp và để tủ đông ở môi trường lạnh với thời gian 2 giờ đã mang lại hiệu quả loại được rất nhiều tạp kém phân cực như chlorophyl, chất béo..., dịch chiết thu được ít tạp, làm giàu thành phần chính acid rosmarinic. Bên cạnh đó, việc kiểm soát hàm lượng thành phần acid rosmarinic trong nền mẫu cao chiết phức tạp bằng phương pháp HPLC/PDA cho độ tin cậy, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ đúng và độ chính xác cao.

V. KẾT LUẬN

Qui trình chiết xuất cao chuẩn hóa acid rosmarinic: Bột lá Tía tô ngâm lạnh với cồn 70^0 - acid acetic trong 60 phút. Dịch chiết thu được cô quay áp suất giảm thu được dịch chiết nước. Hòa dịch chiết nước thu được với cồn tuyệt đối để tủ đông 2h. Lọc bỏ tủa, thu được dịch trong và lấy lớp dịch trong cô quay áp suất giảm thu hồi dung môi, thu được cao chuẩn hóa acid rosmarinic. Nghiên cứu này đã xây dựng thành công quy trình chiết cao chuẩn hóa có kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá Tía tô, trồng và thu hái tại Kiên Giang từ quy mô 1g lá Tía tô khô. Quy trình đề xuất này có tiềm năng triển khai trên quy mô công nghiệp để phát triển các dạng sản phẩm bào chế có tính an toàn và hiệu quả hơn từ nguyên liệu lá Tía tô.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Kim Thu, Nguyễn Thị Kim Thu, Bùi Thanh Tùng** (2017), "Tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase và hạ acid uric máu của dịch chiết lá Tía tô (Perilla frutescens L.)", Tạp chí Dược học, 499, 65-67
2. **Trần Hoàng Quyên** (2010), "Nghiên cứu công nghệ sản xuất chế phẩm dịch chiết lá Tía tô giàu acid rosmarinic để ứng dụng trong sản xuất đồ uống chức năng", Đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ, Viện công nghiệp thực phẩm, Bộ công thương.
3. **Phan Nguyễn Trường Thắng, Vưu Thanh Tú Quyên, Huỳnh Ngọc Trinh, và cộng sự** (2018), "Nghiên cứu xây dựng phương pháp HPLC định lượng acid rosmarinic và luteolin trong cao đặc Tía tô", Tạp chí dược học, 503(3), 2-5.
4. **Sadeghi, A, Bastin, A. R, Ghahremani, H, et al** (2020), "The effects of rosmarinic acid on oxidative stress parameters and inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced peripheral blood mononuclear cells", Mol Biol Rep, 47(5), 3557-3566.
5. **Kangwan Napapan, Pintha Komsak, Lekawanvijit Suree, et al** (2019), "Rosmarinic Acid Enriched Fraction from Perilla frutescens Leaves Strongly Protects Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats", Biomed Res Int, 9514703.
6. **Nguyễn Thị Ngọc Thúy, Nguyễn Thị Thu Huyền, Trương Quang Duy và cộng sự** (2018), "Ảnh hưởng của dung môi và pH đến quá trình trích ly các hợp chất có khả năng kháng oxy hóa từ Tía tô (perilla frutescens)", Tạp chí khoa học công nghệ và thực phẩm, 14(1), tr. 66-74.