

# TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH CHIẾT XUẤT PARACETAMOL VÀ CLOPHENIRAMIN MALEAT TRỘN LẤN TRONG CHẾ PHẨM CÓ NGUỒN GỐC TỪ DƯỢC LIỆU

Huỳnh Văn Chung<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hải Phong<sup>1</sup>, Nguyễn Đăng Thùy Anh<sup>3</sup>, Đào Thị Cẩm Minh<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Khoa Hóa, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế, 77 Nguyễn Huệ, Huế, Việt Nam

<sup>2</sup> Khoa Dược – Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột, 298 Hà Huy Tập, TP. Buôn Ma Thuột, Đắk Lắk, Việt Nam

<sup>3</sup> Khoa Dược, Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế, 06 Ngô Quyền, Huế, Việt Nam

\* Tác giả liên hệ Đào Thị Cẩm Minh <dtcmnh@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 26-08-2024; Hoàn thành phản biện: 06-11-2024; Ngày chấp nhận đăng: 02-12-2024)

**Tóm tắt.** Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành tối ưu hóa quy trình chiết paracetamol và clopheniramin maleat bằng phương pháp đáp ứng bề mặt với mô hình Box-Behnken với các yếu tố ảnh hưởng gồm nồng độ ethanol, thời gian chiết và tỉ lệ dung môi/nguyên liệu. Điều kiện tối ưu cho quá trình chiết xuất paracetamol và clopheniramin maleat trộn lẫn trong dược liệu bao gồm: nồng độ ethanol 96%; thời gian chiết 14,04 phút; tỉ lệ dung môi/nguyên liệu là 51,41 mL/g. Tại điều kiện tối ưu, hiệu suất chiết đối với paracetamol và clopheniramin maleat lần lượt là 98,10 và 95,64%. Kết quả tối ưu hóa đã được kiểm chứng thực nghiệm và khá tương đồng với mô hình dự đoán.

**Từ khóa:** tối ưu hóa, paracetamol, clopheniramin maleat, Box-Behnken

## Optimizing the extraction process of paracetamol and chlorpheniramine maleate mixed in herb products

Huynh Van Chung<sup>1,2</sup>, Nguyen Hai Phong<sup>1</sup>, Nguyen Dang Thuy Anh<sup>3</sup>, Dao Thi Cam Minh<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University, 77 Nguyen Hue St., Hue, Viet Nam

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, Buon Ma Thuot Medical University, 298 Ha Huy Tap St., Dak Lak, Viet Nam

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue, Viet Nam

\* Correspondence to Dao Thi Cam Minh <dtcmnh@hueuni.edu.vn>

(Received: 26 August 2024; Revised: 06 November 2024; Accepted: 02 December 2024)

**Abstract.** In this study, we optimised the extraction procedure for paracetamol and chlorpheniramine maleate by using the response surface method with the Box-Behnken model. The influencing factors are ethanol concentration, extraction time, and liquid-to-solid ratio. The optimal extraction conditions for paracetamol and chlorpheniramine maleate mixed in medicinal herbs are as follows: ethanol concentration 96%; extraction time 14.04 minutes; liquid/ solid ratio 51.41 mL/g. Under these optimal conditions, the extraction efficiency of paracetamol and chlorpheniramine maleate is 98.10 and 95.64%, respectively. The optimization results were experimentally verified, showing a close agreement with the predicted model.

**Keywords:** optimized, paracetamol, chlorpheniramine maleate, Box-Behnken

## 1 Mở đầu

Hiện nay, các chế phẩm từ dược liệu đang ngày càng được sử dụng rộng rãi, góp phần quan trọng vào việc chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Theo báo cáo từ Tổ chức Y tế thế giới, khoảng 80% dân số tại các quốc gia đang phát triển thường xuyên sử dụng thuốc cổ truyền trong quản lý sức khỏe. Tại châu Âu, doanh thu từ các sản phẩm thuốc có nguồn gốc thảo dược ước tính vượt quá 3,7 tỷ euro mỗi năm [1]. Cũng chính vì thuốc từ dược liệu thường mang lại hiệu quả điều trị chậm và yêu cầu thời gian điều trị kéo dài với liều lượng lớn, một số nhà sản xuất và cơ sở y tế tư nhân đã bộc lộ sự không minh bạch khi phối trộn các loại thuốc hóa dược vào trong các chế phẩm dược liệu nhằm tăng cường tác dụng dược lý và thu hút khách hàng [2]. Việc này không chỉ gây ra vấn đề về an toàn sức khỏe cho người sử dụng mà còn ảnh hưởng đến tính chính xác và hiệu quả của phương pháp điều trị từ dược liệu.

Điển hình các nhóm thuốc hóa dược hay được trộn vào là nhóm thuốc giảm glucose máu, thuốc giảm đau, chống viêm, thuốc hạ huyết áp, thuốc giảm béo, thuốc ức chế phosphodiesterase-5. Trong đó, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm thuốc giảm đau, chống viêm [3]. Các trường hợp phát hiện tập trung phần lớn ở Trung Quốc, Singapore, Pakistan, Nam Phi, Ấn Độ... [4-8]. Dùng thuốc từ dược liệu có trộn lẫn chất hóa dược nhóm giảm đau, chống viêm với liều lớn và kéo dài như với thuốc từ dược liệu thông thường đã gây ra nhiều biến chứng và tác dụng phụ nguy hiểm như buồn nôn, xuất huyết dạ dày, phản ứng da nghiêm trọng, rối loạn huyết học và suy tuyến thượng thận [9]. Nhiều trường hợp sử dụng thuốc từ dược liệu điều trị bệnh dị ứng thời tiết, nhưng bệnh càng trở nên trầm trọng hơn do tác dụng phụ khi dùng quá liều các loại thuốc giảm đau, chống viêm trộn lẫn trong đó [9, 10].

Do vậy, đánh giá chính xác hàm lượng thuốc hóa dược trộn lẫn trong các sản phẩm từ

dược liệu là công việc vô cùng quan trọng để từ đó có thể đưa ra cảnh báo cho người dân. Tuy nhiên, để đánh giá chính xác hàm lượng chất cần xác định thì việc chiết xuất được hoàn toàn các hợp chất mục tiêu là cần thiết. Hiệu quả của quá trình chiết được đánh giá thông qua hiệu suất chiết. Hiệu suất chiết PAR và CPM có thể chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau như nồng độ dung môi (C%), thời gian (t) và tỉ lệ dung môi/nguyên liệu (DM/NL). Khi có nhiều biến ảnh hưởng đến hiệu suất chiết, việc xác định các điều kiện thí nghiệm phù hợp hoặc tối ưu trở nên cần thiết. Phương pháp đáp ứng bề mặt với sự hỗ trợ của các công cụ xử lý số liệu được tích hợp trong một phần mềm sẽ giúp giảm thiểu số lượng thí nghiệm cần thực hiện trong quá trình khảo sát các yếu tố ảnh hưởng và xác định giá trị tối ưu của các biến số chính. Từ đó có thể xác định chính xác lượng PAR và CPM trộn lẫn trong các sản phẩm có nguồn gốc từ dược liệu.

Đã có nhiều nghiên cứu về tối ưu hóa quy trình chiết sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt, áp dụng trên các đối tượng khác nhau. Al-Farsi và cộng sự đã tiến hành tối ưu hóa các điều kiện chiết xuất các hợp chất phenol và chất xơ từ hạt chà là bằng phương pháp đáp ứng bề mặt sử dụng thiết kế tổng hợp trung tâm. Kết quả tối ưu thu được với số lần chiết là 2, mỗi lần chiết xuất kéo dài 1 giờ ở 45 °C với tỷ lệ dung môi/nguyên liệu là 60:1, dung môi sử dụng là acetone:butanone (50:50, v/v) [11]. Sweeta Akbari và cộng sự đã tiến hành tối ưu hóa điều kiện chiết saponin, phenol và các chất có hoạt tính chống oxy hóa từ cây hồ lô bằng phương pháp đáp ứng bề mặt sử dụng mô hình Box-Behnken và thu được điều kiện tối ưu như sau: thời gian chiết 2,84 phút; công suất vi sóng 572,50 W; nồng độ ethanol 63,68% và tỉ lệ nguyên liệu trên dung môi 0,09 g/mL [12]. Zayneb Hayder và cộng sự cũng đã tiến hành tối ưu hóa điều kiện chiết xuất polyphenol, flavonoid và tanin từ phế phẩm của quả lựu bằng phương pháp đáp ứng bề mặt sử

dụng thiết kế tổng hợp trung tâm và thu được kết quả về hàm lượng tổng polyphenol, flavonoid và tanin lần lượt theo các điều kiện như tỉ lệ dung môi/nguyên liệu 20, 9,77 và 9,77; thời gian chiết 36,36, 41,82, 30 và 39 phút; nồng độ ethanol 36, 83,64 và 59,26% [13]. Các kết quả trên cho thấy điều kiện chiết xuất tốt nhất sau khi tối ưu hoá có kết quả sẽ không hoàn toàn giống như khi khảo sát theo từng yếu tố, đồng thời hiệu suất cũng tăng lên đáng kể. Điều này cho thấy ưu việt của việc tối ưu hóa điều kiện chiết sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt. Ngoài ra, theo Wyantuti, phương pháp tối ưu hóa bề mặt sử dụng thiết kế Box-Behnken sẽ hiệu quả và đòi hỏi số thí nghiệm ít hơn so với các phương pháp đáp ứng bề mặt khác [14]. Điều quan trọng hơn là hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về tối ưu hóa quy trình chiết PAR và CPM trộn lẫn trong các sản phẩm có nguồn gốc từ dược liệu. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện để lựa chọn điều kiện tối ưu để chiết xuất PAR và CPM và làm cơ sở cho các nghiên cứu chiết xuất nói chung và thực hiện công tác kiểm tra các sản phẩm có nguồn gốc từ dược liệu nói riêng.

## 2 Thực nghiệm

### 2.1 Hóa chất, thiết bị

#### *Chất chuẩn*

Paracetamol (số kiểm soát: C0924019), clorpheniramine maleate (số kiểm soát: C0522032) của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Việt Nam.

#### *Thiết bị*

Máy HPLC SHIMADZU LC-20A series 2000-PAD detector. Cột sắc ký: InertSustain™ C18 (4,6 × 250 mm, 5 μm). Bể siêu âm HSVN GLOBAL, Skymen JP-040S. Máy ly tâm Labnet Spectrafuge 24D, Mỹ. Máy lắc xoay Vortex mixer 250VM HSi, Hàn Quốc. Cân phân tích Mettler Toledo, Thụy Sĩ ( $d = 0,1$  mg).

### 2.2 Phương pháp phân tích

#### **Điều kiện sắc ký**

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao được áp dụng để đánh giá hiệu suất chiết PAR và CPM với điều kiện sắc ký như sau: cột InertSustain™ C18 (4,6 mm × 250 mm, 5 μm); pha động là hỗn hợp ACN (kênh 1) – 5 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH = 2,3) (kênh 2) theo chương trình gradient; tốc độ dòng: 1,0 mL/phút; thể tích tiêm mẫu 20 μL; nhiệt độ cột 40 °C; bước sóng phát hiện PAR: 245 nm và CPM: 225 nm.

#### **Xây dựng đường chuẩn**

Pha dãy chuẩn hỗn hợp gồm PAR và CPM với nồng độ của PAR từ 11,85–47,40 μg/mL và CPM từ 11,20–44,80 μg/mL và tiến hành chạy sắc ký với điều kiện trình bày ở Mục 2.2.1 và ghi nhận diện tích peak. Tiến hành xây dựng mối tương quan giữa nồng độ và diện tích peak của từng chất.

#### **Đánh giá hiệu suất chiết**

*Mẫu nền:* Lựa chọn mẫu nền là thuốc “Thông xoang tán” điều trị viêm mũi và viêm xoang cấp và mãn tính gồm 8 vị dược liệu: bạch chi, tân di, cỏ bản, phòng phong, tế tân, thăng ma, xuyên khung và cam thảo.

*Chuẩn bị mẫu thử:* Cân chính xác khoảng 0,5 gam mẫu nền, cho vào ống Falcon và thêm  $a_1$  mg paracetamol,  $a_2$  mg clopheniramine maleate, thêm  $V$  mL EtOH  $b\%$ , tiến hành lắc xoay 5 phút, siêu âm  $t_1$  phút và ly tâm 5 phút (6000 vòng/phút). Dịch trong được đem lọc qua màng lọc 0,45 μm [15]. Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã trình bày ở trên. Hiệu suất chiết của PAR và CPM được tính theo công thức (1) và (2).

$$H\% (\text{PAR}) = \frac{S_{\text{PAR}} - a_{\text{PAR}}}{b_{\text{PAR}}} \cdot \frac{V}{a_1} \cdot \frac{1}{10} \quad (1)$$

$$H\% (\text{CPM}) = \frac{S_{\text{CPM}} - a_{\text{CPM}}}{b_{\text{CPM}}} \cdot \frac{V}{a_2} \cdot \frac{1}{10} \quad (2)$$

trong đó  $H\%$  là hiệu suất chiết;  $S_{\text{PAR}}$  và  $S_{\text{CPM}}$  là diện tích peak của PAR và CPM;  $b_{\text{PAR}}$  và  $b_{\text{CPM}}$  là hệ số chặn trong phương trình đường chuẩn;  $a_{\text{PAR}}$  và  $a_{\text{CPM}}$  là độ dốc trong phương trình đường chuẩn;  $a_1$  và  $a_2$  là lượng PAR và CPM thêm vào;  $V$  là thể tích chiết.

### 2.3 Thiết kế mô hình hóa thí nghiệm

Để tối ưu hóa quá trình chiết PAR và CPM, 3 yếu tố thí nghiệm được tiến hành khảo sát gồm: nồng độ ethanol, thời gian chiết và tỉ lệ dung môi/nguyên liệu theo phương pháp Box-Behnken.

Dựa trên các nghiên cứu [1, 15], ma trận thí nghiệm được trình bày trong Bảng 1. Mô hình được đề xuất cho mỗi tác động là mô hình đa thức bậc hai theo công thức (3) [16].

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3 + \beta_{12} \times X_1 \times X_2 + \beta_{13} \times X_1 \times X_3 + \beta_{23} \times X_2 \times X_3 + \beta_{11} \times X_1^2 + \beta_{22} \times X_2^2 + \beta_{33} \times X_3^2 \quad (3)$$

trong đó  $Y$  là hàm mục tiêu (hiệu suất chiết PAR và CPM);  $X_1, X_2$  và  $X_3$  là các biến phụ thuộc (nồng độ ethanol, thời gian chiết và tỉ lệ dung môi/nguyên liệu;  $\beta_0$  là hệ số hằng số của mô hình;  $\beta_1, \beta_2$  và  $\beta_3$  là hệ số tác động đơn lẻ;  $\beta_{12}, \beta_{13}$  và  $\beta_{23}$  là hệ số tương tác;  $\beta_{11}, \beta_{22}$  và  $\beta_{33}$  là hệ số hiệu ứng bậc 2.

**Bảng 1.** Ma trận thực nghiệm Box-Behnken với 3 yếu tố

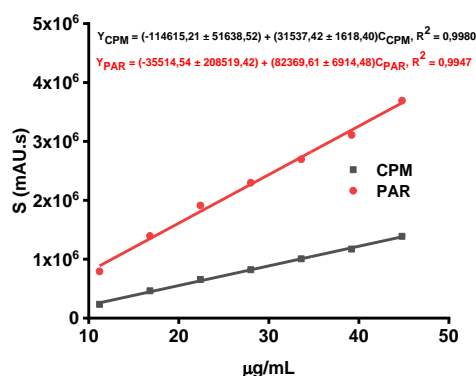
Yếu tố	Biến mã hóa	Mức mã hóa		
		-1	0	+1
Nồng độ ethanol (C%)	$X_1$	76	86	96
Thời gian chiết (phút)	$X_2$	10	15	20
Tỉ lệ dung môi/nguyên liệu (mL/g)	$X_3$	30	50	70

## 3 Kết quả và thảo luận

### 3.1 Xây dựng đường chuẩn

Đường chuẩn được xây dựng bằng cách tiến hành tiêm các mẫu chuẩn của hỗn hợp PAR và CPM với nồng độ khác nhau vào thiết bị HPLC. Kết quả đường chuẩn của PAR và CPM được trình bày trên Hình 1.

Phần mềm cho giá trị chuẩn  $t$  của PAR và CPM lần lượt là  $t_{\text{PAR}} = 50,09$ ;  $t_{\text{CPM}} = 50,09$ ;  $t_{(0,05; 5)} = 2,57$ . Do  $t_{\text{tính}} > t_{(0,05; 5)}$  nên có thể kết luận rằng giữa nồng độ PAR và CPM và diện tích peak có mối tương quan tuyến tính [17].



**Hình 1.** Đường chuẩn biểu diễn mối quan hệ giữa diện tích peak và nồng độ của PAR và CPM

### 3.2 Kết quả tối ưu hóa quy trình chiết xuất

Hiệu suất chiết PAR và CPM theo mô hình Box-Behnken được trình bày trong Bảng 2. Sự phù hợp và ý nghĩa của mô hình được đánh giá qua phân tích ANOVA (Bảng 3).

**Bảng 2.** Hiệu suất chiết của PAR và CPM theo mô hình thí nghiệm Box-Behnken

STT	A (C% ethanol)	B (t, phút)	C (DM/NL, mL/g)	Hiệu suất chiết PAR (%)	Hiệu suất chiết CPM (%)
1	76	10	50	88,95	83,89
2	96	10	50	95,32	93,70
3	76	20	50	84,29	78,52
4	96	20	50	94,81	90,13
5	76	15	30	86,20	79,20
6	96	15	30	93,80	92,76
7	76	15	70	88,50	83,16
8	96	15	70	94,46	92,14
9	86	10	30	84,73	79,27
10	86	20	30	84,85	79,57
11	86	10	70	88,54	85,08
12	86	20	70	85,00	80,55
13	86	15	50	93,05	87,32
14	86	15	50	92,30	87,44
15	86	15	50	92,91	86,59
16	86	15	50	92,21	87,73
17	86	15	50	92,99	88,22
18	86	15	50	94,40	88,27

Dựa vào Bảng 3 có thể nhận thấy rằng giá trị xác suất  $p$  của mô hình đều nhỏ hơn 0,05, chứng tỏ mô hình được thiết lập có ý nghĩa thống kê cao, ngoại trừ số hạng  $0,328 \times A \times C$  đối với PAR và  $0,343 \times A \times B$  đối với CPM. Ngoài ra, có thể thấy giá trị  $R^2$  tương ứng với hiệu suất chiết của PAR và CPM lần lượt là 0,9817 và 0,9843. Thêm vào đó, giá trị không tương thích (lack of fit) của mô hình lần lượt là 0,455 và 0,095 và lớn hơn 0,05. Theo Lai và cộng sự [18], Tomaz và cộng

sự [19] và Cui và cộng sự [20], giá trị lack of fit với  $p > 0,05$  và  $R^2 > 0,8$  thì mô hình dự đoán có độ tương thích với thực nghiệm cao. Dựa vào kết quả, chúng tôi có thể kết luận rằng mô hình thiết kế hoàn toàn có khả năng áp dụng trong thực nghiệm. Phương trình hồi quy biểu diễn mối quan hệ giữa 2 thông số đầu ra và các biến của mô hình được biểu diễn thông qua phương trình (4) và (5):

**Bảng 3.** Kết quả phân tích ANOVA

Source	PAR					CPM				
	df	Adj SS	Adj MS	F	p	df	Adj SS	Adj MS	F	p
Model	9	265,875	29,542	47,60	0,000	9	401,382	44,598	55,82	0,000
Linear	3	131,110	43,703	70,42	0,000	3	276,070	92,023	115,19	0,000
A	1	115,900	115,900	186,76	0,000	1	241,561	241,561	302,36	0,000
B	1	9,224	9,224	14,86	0,005	1	21,682	21,682	27,14	0,001
C	1	5,986	5,986	9,65	0,015	1	12,827	12,827	16,06	0,004

Source	PAR					CPM				
	df	Adj SS	Adj MS	F	p	df	Adj SS	Adj MS	F	p
Square	3	126,438	42,146	67,92	0,000	3	113,426	37,809	47,33	0,000
A × A	1	8,715	8,715	14,04	0,006	1	23,715	23,715	29,68	0,001
B × B	1	54,893	54,893	88,46	0,000	1	49,447	49,447	61,89	0,000
C × C	1	58,111	58,111	93,64	0,000	1	42,240	42,240	52,87	0,000
2-Way Interaction	3	8,327	2,776	4,47	0,040	3	11,886	3,962	4,96	0,031
A × B	1	4,306	4,306	6,94	0,030	1	0,810	0,810	1,01	0,343
A × C	1	0,672	0,672	1,08	0,328	1	5,244	5,244	6,56	0,034
B × C	1	3,349	3,349	5,40	0,049	1	5,832	5,832	7,30	0,027
Error	8	4,965	0,621			8	6,391	0,799		
Lack-of-Fit	3	1,894	0,631	1,03	0,455	3	4,417	1,472	3,73	0,095
Pure Error	5	3,071	0,614			5	1,974	0,395		
Total	17	270,839				17	407,773			

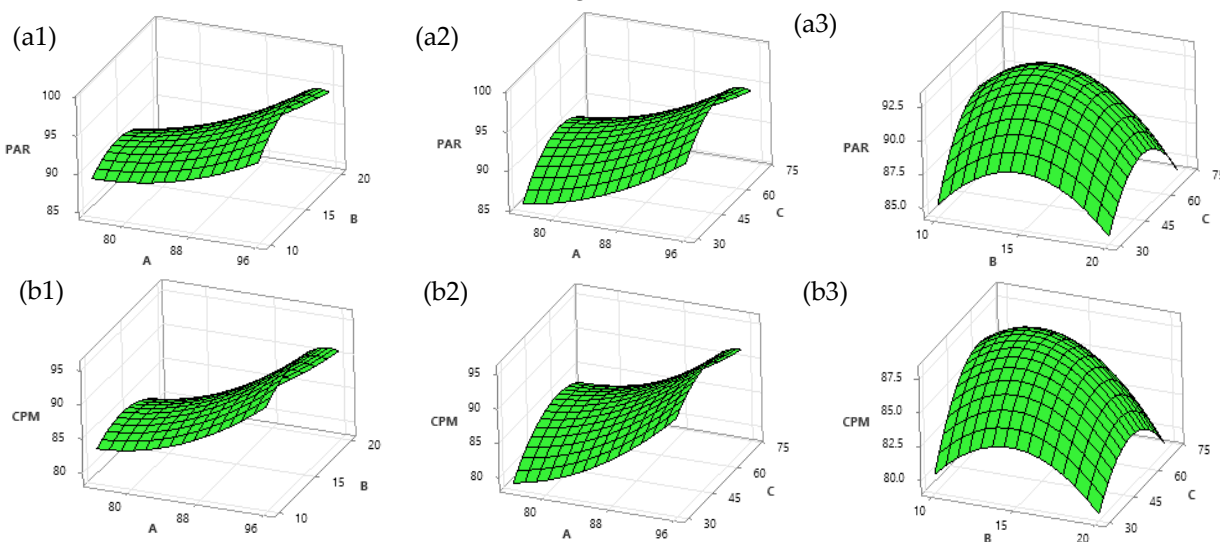
$$H\% \text{ (PAR)} = 122,2 - 2,259 \times A + 2,714 \times B + 1,269 \times C + 0,01413 \times A \times A - 0,1419 \times B \times B - 0,009123 \times C \times C + 0,02075 A \times B - 0,00205 A \times C - 0,00915 B \times C; R^2 = 0,9817 \quad (4)$$

$$H\% \text{ (CPM)} = 142,7 - 3,309 \times A + 3,540 \times B + 1,515 \times C + 0,02331 \times A \times A - 0,1346 \times B \times B - 0,00778 \times C \times C + 0,00900 \times A \times B - 0,00572 \times A \times C - 0,01208 \times B \times C; R^2 = 0,9843 \quad (5)$$

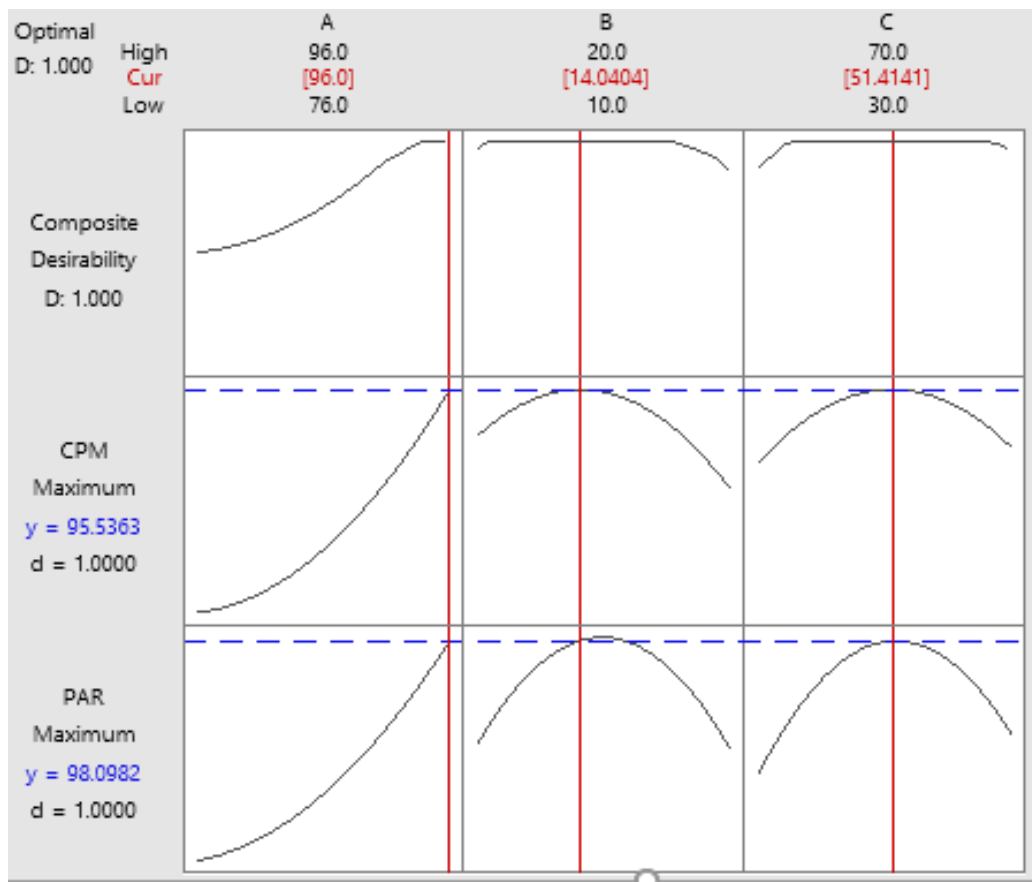
trong đó  $H\%$  (PAR) là hiệu suất chiết của PAR;  $H\%$  (CPM) là hiệu suất chiết của CPM; A là nồng

độ ethanol (%); B là thời gian chiết (phút); C là tỉ lệ dung môi/nguyên liệu (mL/g).

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất chiết PAR và CPM được biểu thị qua bề mặt đáp ứng 3D (Hình 2). Các bề mặt đáp ứng này được tạo ra bằng cách cố định hai yếu tố và thay đổi yếu tố còn lại trong phạm vi khảo sát. Đồng thời, điều kiện chiết tối ưu được thể hiện ở hàm kỳ vọng khi kết hợp cả 2 hàm mục tiêu là hiệu suất chiết PAR và CPM (Hình 3).



Hình 2. Bề mặt đáp ứng thể hiện các yếu tố ảnh hưởng hiệu suất chiết PAR (a1–a2), CPM (b1–b3)



Hình 3. Hàm kỳ vọng và điều kiện tối ưu

Hình 2a1 và 2b1 cho thấy khi cố định yếu tố tỉ lệ dung môi/nguyên liệu ở mức tâm (50 mL/g) thì khi nồng độ ethanol tăng, hiệu suất chiết PAR và CPM tăng dần và đạt cực đại tại nồng độ 96% còn thời gian để hiệu suất cực đại là thời điểm khoảng ở tâm (khoảng 15 phút). Hình 2a2 và 2b1 biểu thị hiệu suất của PAR và CPM khi cố định yếu tố thời gian ở tâm (15 phút) và thay đổi 2 yếu tố còn lại. Lúc này, hiệu suất chiết PAR và CPM đạt cao nhất khi nồng độ ethanol 96% (mức cao) và tỉ lệ DM/NL khoảng 50 mL/g (mức tâm). Chính vì vậy, mặt đáp ứng 3D đối với Hình 2a1, 2a2, 2b1 và 2b2 có dạng yên ngựa. Đối với Hình 2a3 và 2b3, khi cố định nồng độ ethanol mức ở tâm (86%) thì mặt đáp ứng 3D có điểm cực đại của hiệu suất chiết sẽ là điểm giữa, tức là thời gian chiết và tỉ lệ DM/NL sẽ không nằm ở mức thấp và mức cao.

Hình 3 cho thấy rằng điều kiện tối ưu khi chiết PAR và CPM trộn lẫn trong một số chế

phẩm có nguồn gốc từ dược liệu như sau: nồng độ ethanol 96%; thời gian chiết 14,04 phút; tỉ lệ dung môi/nguyên liệu 51,41 mL/g. Hiệu suất tối ưu tính được đối với PAR và CPM lần lượt là 98,10% và 95,54%. Hàm kỳ vọng của từng trường hợp riêng của hiệu suất chiết của PAR và CPM và hỗn hợp CPM đều đạt giá trị bằng 1. Tuy nhiên, để phù hợp với thực nghiệm, chúng tôi đã tiến hành hiệu chỉnh lại điều kiện tối ưu như sau: nồng độ ethanol 96%; thời gian chiết 14 phút và tỉ lệ dung môi/nguyên liệu 50,00 mL/g và tiến hành đánh giá hiệu suất chiết bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Hiệu suất chiết thu được là  $97,61 \pm 1,76\%$  đối với PAR và  $96,50 \pm 2,14\%$  đối với CPM ( $n = 3$ ). Các giá trị  $t_{PAR} = 1,209$  và  $t_{CPM} = 1,933$  đều nhỏ hơn so với  $t_{(0,05; 2)} = 2,920$ . Như vậy, có thể kết luận rằng hiệu suất chiết theo thực nghiệm và theo phương trình hồi quy tối ưu hóa không có sự khác nhau về mặt thống kê [17].

## 4 Kết luận

Đã áp dụng thành công mô hình Box-Behnken để tối ưu hóa các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết PAR và CPM trộn lẫn trong một số chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu. Các điều kiện tối ưu theo hàm kỳ vọng được lựa chọn như sau: nồng độ ethanol 96%; thời gian chiết 14,04 phút; tỉ lệ dung môi/nguyên liệu 51,41 mL/g. Giữa hiệu suất theo thực nghiệm và hiệu suất theo phương trình hồi quy không có sự khác nhau về mặt thống kê ( $p = 0,05$ ).

### Thông tin tài trợ

Nghiên cứu này được thực hiện với sự tài trợ của Bộ Giáo dục và Đào tạo từ Đề tài Khoa học và Công nghệ cấp Bộ có mã số B2023-DHH-10.

### Tài liệu tham khảo

- Haneef J, Shaharyar M, Husain A, Rashid M, Mishra R, Siddique NA, et al. Analytical methods for the detection of undeclared synthetic drugs in traditional herbal medicines as adulterants. *Drug testing and analysis*. 2013;5(8):607-13.
- Gupta SK, Kaleekal T, Joshi S. Misuse of corticosteroids in some of the drugs dispensed as preparations from alternative systems of medicine in India. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2000;9(7):599-602.
- Savaliya AA, Prasad B, Rajjada DK, Singh S. Detection and characterization of synthetic steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in Indian ayurvedic/herbal products using LC-MS/TOF. *Drug testing and analysis*. 2009;1(8):372-81.
- Ahmed S., M. R. Quantitation of cortico-steroids as common adulterants in local drugs by HPLC. *Chromatographia*. 1991;31:67-70.
- Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *Journal of internal medicine*. 2002;252(2):107-13.
- Kim EH, Seo HS, Ki NY, Park NH, Lee W, Do JA, et al. Reliable screening and confirmation of 156 multi-class illegal adulterants in dietary supplements based on extracted common ion chromatograms by ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*. 2017;1491:43-56.
- Nili-Ahmadabadi A, Borzouee Z, Ahmadi-moghaddam D, Firozian F, Dastan D. The occurrence of acetaminophen/codeine as an adulterant in herbal analgesic supplements in Hamadan, Iran: A pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;42:223-5.
- Miller GM, Stripp R. A study of western pharmaceuticals contained within samples of Chinese herbal/patent medicines collected from New York City's Chinatown. *Legal Medicine*. 2007;9(5):258-64.
- Bộ Y tế. Dược thư quốc gia Việt Nam. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học HN; 2007.
- Hassen G, Belete G, Carrera KG, Iriowen RO, Araya H, Alemu T, et al. Clinical Implications of Herbal Supplements in Conventional Medical Practice: A US Perspective. *Cureus*. 2022;14(7):e26893.
- Al-Farsi MA, Lee CY. Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Food Chemistry*. 2008;108(3):977-85.
- Yunus SANHARM. Optimization of saponins, phenolics, and antioxidants extracted from fenugreek seeds using microwave-assisted extraction and response surface methodology as an optimizing tool. *Comptes Rendus Chimie*. 2019;22:714-27.
- Hayder Z, Elfalleh W, Othman KB, Benabderrahim MA, Hannachi H. Modeling of polyphenols extraction from pomegranate by-product using rotatable central composite design of experiments. *Acta Ecologica Sinica*. 2021;41(2):150-6.
- Wyantuti S, Pratomo U, Manullang LA, Hendrati D, Hartati YW, Bahti HH. Development of differential pulse voltammetric method for determining samarium (III) through electroanalytical study of the metal ion in acetonitrile using Box-Behnken design. *Heliyon*. 2021;7(4):e06602.
- Liu S-Y, Woo S-O, Koh H-L. HPLC and GC-MS screening of Chinese proprietary medicine for undeclared therapeutic substances. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2001;24(5):983-92.



16. Bezerra MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escaleira LA. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*. 2008;76(5):965-77.
17. Miller JC, Miller JN. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*. London: Pearson Education Limited; 2010.
18. Lai J, Wang H, Wang D, Fang F, Wang F, Wu T. Ultrasonic Extraction of Antioxidants from Chinese Sumac (*Rhus typhina* L.) Fruit Using Response Surface Methodology and Their Characterization. *Molecules*. 2014;19(7):9019-32.
19. Tomaz I, Maslov L, Stupić D, Preiner D, Ašperger D, Karoglan Kontić J. Multi-response optimisation of ultrasound-assisted extraction for recovery of flavonoids from red grape skins using response surface methodology. *Phytochem Anal*. 2016;27(1):13-22.
20. Cui H, Lu T, Wang M, Zou X, Zhang Y, Yang X, et al. Flavonoids from *Morus alba* L. Leaves: Optimization of Extraction by Response Surface Methodology and Comprehensive Evaluation of Their Antioxidant, Antimicrobial, and Inhibition of  $\alpha$ -Amylase Activities through Analytical Hierarchy Process. *Molecules*. 2019;24(13).