

**KHẢO SÁT HOẠT TÍNH KHÁNG NẤM, KHÁNG KHUẨN
CỦA CAO CHIẾT RAU CÀNG CUA (*PEPEROMIA PELLUCIDA*)
TỪ CÁC DUNG MÔI KHÁC NHAU**

Wuong Thị Anh Đào^{1,2*}, Đặng Duy Khánh², Nguyễn Ngọc Nhã Thảo², Võ Đức Linh²

1. Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật Bạc Liêu

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: anhdaobl10@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rau Càng cua (*Peperomia pellucida*) là một loài thực vật thuộc họ Hồ tiêu (*Piperaceae*) từ lâu đã được sử dụng làm thực phẩm và dược phẩm. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh rau Càng cua sở hữu rất nhiều tác dụng dược lý như khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, kháng viêm, giảm đau, chống ung thư, hạ cholesterol, và làm lành xương nhưng chưa được nghiên cứu nhiều ở Việt Nam. Vì vậy, đề tài này có thể xem là một bước tiến quan trọng cho việc mở rộng nghiên cứu, phân lập các hợp chất tinh khiết cũng như đánh giá các tác dụng dược lý có ích của rau Càng cua mọc tại Việt Nam. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Cao chiết rau Càng cua (*Peperomia pellucida*) từ dung môi nước, ethanol, methanol, ethyl acetat; Sử dụng phương pháp ngâm kiệt với tỷ lệ dược liệu/dung môi 1:8, tốc độ rút dịch chiết là 1 mL/phút để chiết xuất cao đặc rau Càng cua, tiến hành xác định khả năng kháng nấm của cao chiết rau Càng cua trên chủng vi nấm *Candida albicans* và *Aspergillus niger*, xác định khả năng kháng khuẩn trên chủng vi khuẩn *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus* bằng phương pháp khuếch tán

trong thạch. **Kết quả:** Đường kính vòng kháng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* trong dung môi ethyl acetat ở nồng độ 200 mg/mL là 14 mm, ở nồng độ 100 mg/mL là 11 mm, trong các thử nghiệm còn lại ghi nhận đường kính vòng kháng nấm, kháng khuẩn bao gồm cả đường kính lỗ là 8 mm (không có hoạt tính kháng). **Kết luận:** Cao chiết rau Càng cua trong các dung môi nước, ethanol, ethyl acetat, methanol không có khả năng kháng nấm *Aspergillus niger*, *Candida albicans* và vi khuẩn *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Từ khóa: Rau Càng cua; kháng khuẩn; kháng nấm; họ Hồ tiêu

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ANTIFUNGAL AND ANTIBACTERIAL EFFECTS OF THE EXTRACTS OF PEPEROMIA PELLUCIDA WITH DIFFERENT SOLVENTS

Vuong Thi Anh Dao^{1,2*}, Dang Duy Khanh², Nguyen Ngoc Nha Thao², Vo Duc Linh²

1. Center for Disease Control in Bac Lieu Province

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: *Peperomia pellucida* is a species of plant in the family Piperaceae, which has long been used as food and medicine. Previous studies in the world have proven that *Peperomia pellucida* has many pharmacological effects such as antibacterial, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, anti-cancer, lowering cholesterol, and heal bones but there has not been any research in Vietnam. Therefore, this topic can be considered as an important step for extensive research, analysis of pure compounds as well as evaluation of the useful pharmaceutical effects of *Peperomia pellucida* grown in Vietnam. **Objectives:** Evaluation of the antifungal and antibacterial effects of the extracts of *Peperomia pellucida* with different solvents. **Materials and methods:** Extract of *Peperomia pellucida* by different solvents (water, ethanol, methanol, and ethyl acetate); Using the exhaustive method with the ratio of herbs/solvent 1:8, the extraction speed is 1 mL/min to extract the concentrated extract of *Peperomia pellucida*; Conduct the determination of the antifungal ability of *Peperomia pellucida* extracts on the fungal strains of *Candida albicans* and *Aspergillus niger*, conduct the determination of the antibacterial ability on the bacterial strains *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by agar diffusion method. **Results:** The diameter of the antibacterial ring against *Staphylococcus aureus* in ethyl acetate solution at a concentration of 200 mg/mL is 14 mm, at a concentration of 100 mg/mL is 11 mm, in addition, in the remaining trials, the antibacterial and antifungal ring diameter including the pore diameter was 8 mm (no antimicrobial activity). **Conclusions:** The extracts of *Peperomia pellucida* in water, alcohol, ethyl acetate, and methanol solvents were not able to resist *Aspergillus niger*, *Candida albicans* and *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Keywords: *Peperomia pellucida*; antifungal; antibacterial; Piperaceae.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổng quan: rau Càng cua (*Peperomia pellucida*) là một loài thực vật thuộc họ Hồ tiêu (*Piperaceae*) từ lâu đã được sử dụng làm thực phẩm và dược phẩm. Thành phần hóa học trong rau Càng cua gồm có alkaloid, flavonoid, phenolic, saponin, terpenoid, steroid, và glycosid. Các nghiên cứu trên thế giới trước đây đã chứng minh rau Càng cua sở hữu rất nhiều tác dụng dược lý như khả năng kháng khuẩn, chống ung thư, chống oxy hóa [7], [8], kháng viêm, giảm đau [8],[9], hạ đường huyết [9], hạ cholesterol [2] và làm lành xương [1]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về dược liệu này ở nước ta chưa nhiều, mới chỉ có một nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương (2018) khảo sát tác dụng của cao chiết còn từ rau Càng cua trên mô hình gây loãng xương bằng prednison ở chuột nhắt trắng [1]. Chưa có công trình nào nghiên cứu tác

dụng kháng khuẩn, kháng nấm của rau Càng cua mọc tại Việt Nam. Vì vậy, đề tài này có thể xem là một bước tiến quan trọng cho việc mở rộng nghiên cứu, phân lập các hợp chất tinh khiết, đánh giá các tác dụng dược lý có ích của rau Càng cua mọc tại Việt Nam.

Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: cao chiết rau Càng cua (*Peperomia pellucida*).

Điều chế cao thuốc: rau Càng cua khô được chiết kiệt bằng phương pháp ngâm bởi các dung môi nước, ethanol 96%, methanol, ethyl acetat. Dịch chiết ethanol 96%, methanol, ethyl acetat được loại tạp chlorophyll bằng than hoạt. Cô bay hơi dung môi các dịch chiết thu được đến thể cao đặc.

Quy trình điều chế cao thuốc từ dịch chiết nước: rau càng cua khô được ngâm với nước ở nhiệt độ 50°C với tỷ lệ 1:10 (1 phần dược liệu và 10 phần dung môi), thỉnh thoảng khuấy trộn. Quy trình chiết được lặp lại 3 lần để chiết kiệt hoạt chất. Dịch chiết được cô quay quay chân không, sấy đến thể cao đặc.

Quy trình điều chế cao thuốc từ dịch chiết ethanol, methanol, ethyl acetat: rau càng cua khô được ngâm với dung môi với tỷ lệ 1:8 (1 phần dược liệu và 8 phần dung môi), thỉnh thoảng khuấy trộn. Quy trình chiết được lặp lại 3 lần để chiết kiệt hoạt chất. Gộp dịch chiết, loại chlorophyll bằng than hoạt tính với tỷ lệ 1:0,3 (1 phần dược liệu và 0,3 phần than hoạt). Dịch chiết được cô quay quay chân không, sấy đến thể cao đặc.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

- **Xác định khả năng kháng nấm của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau bằng phương pháp khuếch tán trong thạch [4], [5].**

Nguyên vật liệu

+ Chủng nấm: *Candida albicans* ATCC 10231 và *Aspergillus niger* ATCC 16404

+ Môi trường: môi trường tăng sinh: SDA (Sabouraud dextrose agar); môi trường thử nghiệm kháng sinh: Thạch Mueller-Hinton (MHA) + 2% Glucose; điều chỉnh mật độ nấm: nước muối sinh lý 0,85%;

+ Hoá chất: Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Merck), chứng dương ketoconazole.

+ Mẫu thử: cao chiết nước 400 mg/mL, ethanol, ethyl acetat, methanol 600 mg/mL

Quy trình

+ Chuẩn bị môi trường tăng sinh SDA; môi trường thử nghiệm thạch Mueller - Hinton (MHA) + 2% glucose: được nấu chảy và đổ hộp sao cho có được lớp thạch dày khoảng 3 – 4 mm. Nếu bề mặt thạch bị đọng nước cần ủ khô mặt thạch bằng cách mở nắp hộp và để trong tủ cấy trong 15 - 30 phút.

+ Chuẩn bị nấm: cấy ria nấm trên môi trường thạch SDA, ủ ở 30 °C trong 48-72 giờ. Chính độ đục nấm bằng nước muối sinh lý, sao cho mật độ thu được tương đương với McFarland 0,5 là khoảng $1-5 \times 10^6$ CFU/mL. Nấm đã chuẩn bị cần được sử dụng trong vòng 15 phút.

+ Tiến hành: Dùng que bông vô trùng nhúng vào dịch nấm đã chuẩn bị, ép que trên thành ống cho ráo nước, sau đó trải đều trên mặt thạch. Lặp lại 3 lần, mỗi lần xoay hộp 60°. Để hộp mở nắp trong tủ ẩm 3 – 5 phút cho ráo mặt. Đục lỗ đường kính 8 mm trong bản thạch bằng dụng cụ tiệt trùng. Chất thử được nhỏ vào trong lỗ lượng 60 µL. Lặp lại 3 lần trên cùng đĩa thạch đối với cao rau càng cua. Kháng nấm được hòa tan trong DMSO

và nhỏ vào lỗ lượng 15 µg/lỗ. Để yên khoảng 15 phút cho các chất thử nghiệm khuếch tán vào lớp thạch. Ủ hộp thạch ở 30°C, 48 giờ.

- **Xác định khả năng kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau bằng phương pháp khuếch tán trong thạch [3], [6].**

Nguyên vật liệu

+ **Chủng khuẩn:** *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 và *Escherichia coli* ATCC 25922

+ **Môi trường:** môi trường tăng sinh: TSB, TSA; môi trường thử nghiệm kháng sinh: Thạch Mueller-Hinton (MHA).

+ **Hoá chất:** dung môi pha loãng mẫu: DMSO, Tween 80 (Merck); chứng dương levofloxacin (Sigma).

+ **Mẫu thử:** cao chiết nước, ethanol, ethyl acetat, methanol.

Quy trình

+ **Chuẩn bị môi trường hoạt hoá vi khuẩn TSA;** môi trường thử nghiệm thạch Mueller – Hinton (MHA): hòa tan trong nước cất, hấp tiệt khuẩn (autoclave) ở 121°C trong 15 phút, làm nguội đến 45°C và đổ vào trong đĩa petri cho đông đặc lại.

+ **Chuẩn bị vi khuẩn:** dùng que cấy lấy vi khuẩn từ 3-5 khuẩn lạc có hình thái giống nhau nghiền đều vào ống nước muối sinh lý 5 mL, lắc đều trên máy lắc để có huyền dịch đồng nhất. So sánh độ đục của huyền dịch vi khuẩn với độ đục của ống McFarland 0,5 (tương đương nồng độ 10⁸ CFU/mL).

+ **Tiến hành:** dùng que bông vô trùng nhúng vào dịch khuẩn đã chuẩn bị, ép que trên thành ống cho ráo nước, sau đó trải đều trên mặt thạch. Các bước tiếp theo tương tự thử nghiệm kháng nấm với chất thử pha thành dãy nồng độ 200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL và 25 mg/mL.

Cách đọc kết quả: Chất thử có khả năng kháng nấm (kháng khuẩn) khi xung quang lỗ có vòng kháng nấm (kháng khuẩn).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- **Xác định khả năng kháng nấm của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau bằng phương pháp khuếch tán trong thạch.**

Cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau được kiểm tra khả năng ức chế 2 vi nấm *Aspergillus niger*, *Candida albicans* bằng phương pháp khuếch tán trong thạch. Kết quả thể hiện cụ thể trong hình 1 và bảng 1.



Hình 1. Định tính khả năng kháng nấm

A. niger: *Aspergillus niger* ATCC 16404

C. albicans: *Candida albicans* ATCC 10231

Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ các dung môi đều không tạo được vòng kháng nấm.

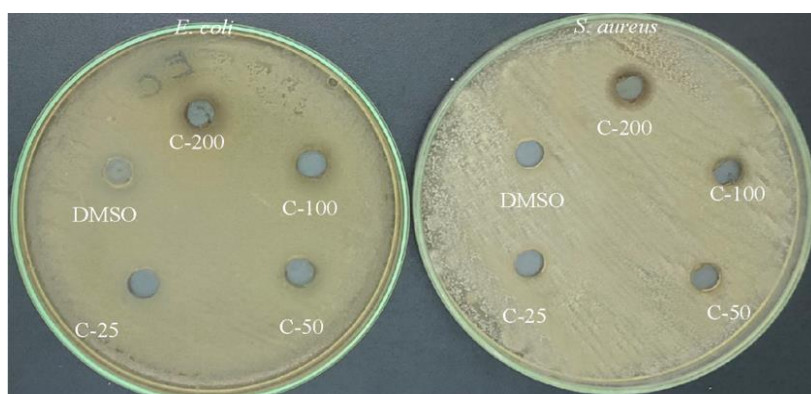
Bảng 1. Định tính khả năng kháng nấm (đường kính vòng kháng nấm, mm)

Chất thử	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Cao chiết ethanol	-	-
Cao chiết ethyl acetat	-	-
Cao chiết ethanol	-	-
Cao chiết nước	-	-
Ketoconazole	21,5	24,8

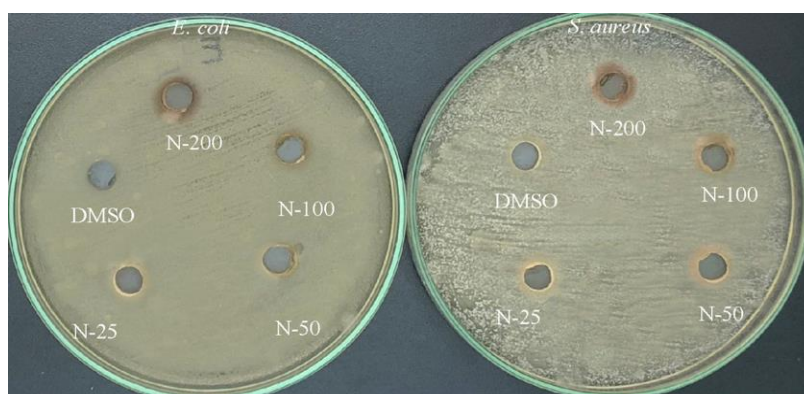
Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi nước nồng độ 400 mg/mL, ethanol, ethyl acetat, methanol nồng độ 600 mg/mL không có khả năng ức chế vi nấm *Aspergillus niger*, *Candida albicans*.

- Xác định khả năng kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau bằng phương pháp khuếch tán trong thạch.

Cao chiết rau Càng cua từ các dung môi khác nhau được đem kiểm tra khả năng ức chế 2 vi khuẩn *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* bằng phương pháp khuếch tán trong thạch. Kết quả thể hiện cụ thể trong hình 2, 3, 4, 5, 6 và bảng 2, 3.

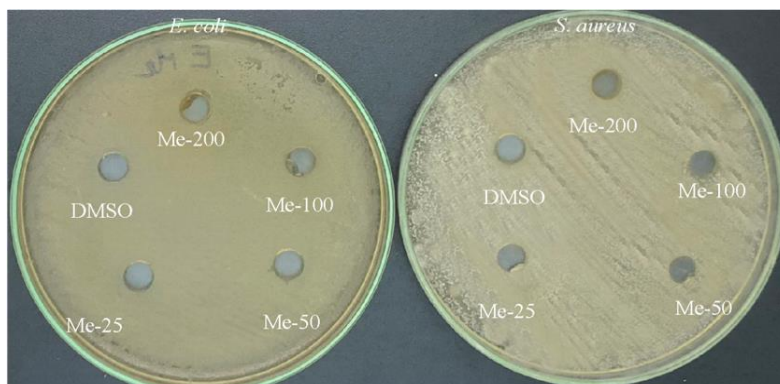


Hình 2. Định tính khả năng kháng *E. coli* và *S. aureus* của cao chiết ethanol
 Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi ethanol không tạo được vòng kháng khuẩn.

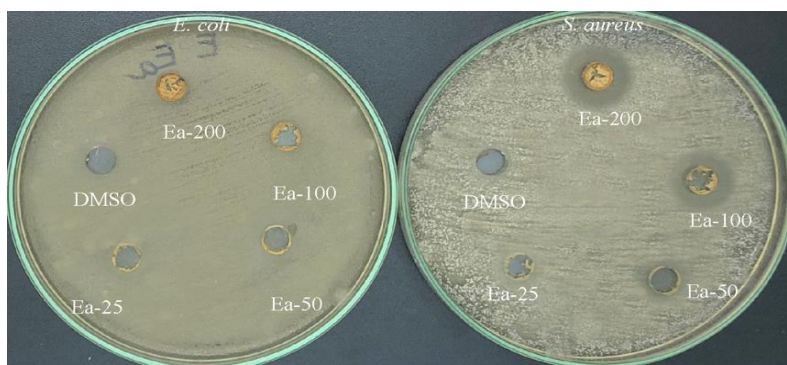


Hình 3. Định tính khả năng kháng *E. coli* và *S. aureus* của cao chiết nước

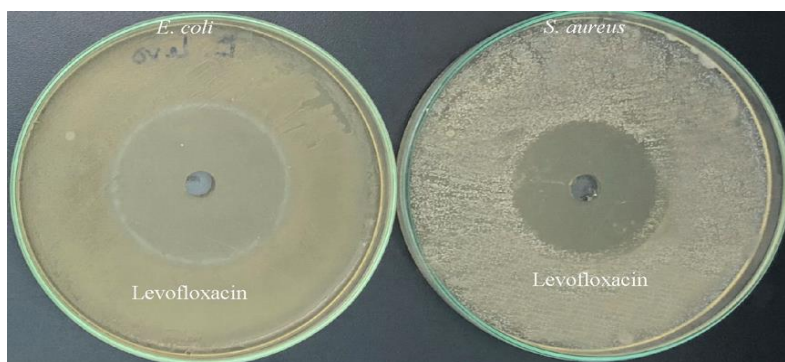
Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi nước không tạo được vòng kháng khuẩn.



Hình 4. Định tính khả năng kháng *E. coli* và *S. aureus* của cao chiết methanol
 Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi methanol không tạo được vòng kháng khuẩn.



Hình 5. Định tính khả năng kháng *E. coli* và *S. aureus* của cao chiết ethyl acetat
 Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi ethyl acetat tạo được vòng vô khuẩn ở nồng độ 200 mg/mL và 100 mg/mL đối với vi khuẩn *Staphylococcus aureus*.



Hình 6. Định tính khả năng kháng *E. coli* và *S. aureus* của chứng dương Levofloxacin
 Nhận xét: Chứng dương Levofloxacin cho kết quả vòng vô khuẩn với cả 2 chủng vi khuẩn.
 Bảng 2. Định tính khả năng kháng *E. coli* (đường kính vòng kháng khuẩn, mm)

Chất thử	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL
Cao chiết nước	-	-	-	-
Cao chiết ethanol	-	-	-	-
Cao chiết methanol	-	-	-	-

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 53/2022

Chất thử	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL
Cao chiết ethyl acetat	-	-	-	-
Levofloxacin (5 µg/ giếng)	39			

Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ các dung môi không có khả năng ức chế vi khuẩn *Escherichia coli*. Trong khi chứng dương Levofloxacin cho kết quả vòng vô khuẩn đường kính 39 mm.

Bảng 3. Định tính khả năng kháng *S. aureus* (đường kính vòng kháng khuẩn, mm)

Chất thử	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL
Cao chiết nước	-	-	-	-
Cao chiết ethanol	-	-	-	-
Cao chiết methanol	-	-	-	-
Cao chiết ethyl acetat	14	11	-	-
Levofloxacin (5 µg/ giếng)	28			

Nhận xét: Cao chiết rau Càng cua từ dung môi nước, ethanol, methanol và ethyl acetat nồng độ 50 mg/mL, 25 mg/mL không có khả năng ức chế vi khuẩn *Staphylococcus aureus*, cao chiết rau Càng cua từ dung môi ethyl acetate tạo được vòng vô khuẩn đường kính 14 mm ở nồng độ 200 mg/mL và 11 mm ở nồng độ 100 mg/mL. Chứng dương Levofloxacin cho kết quả vòng vô khuẩn đường kính 28 mm.

IV. BÀN LUẬN

So sánh kết quả với nghiên cứu của Htun và cộng sự (2018), có sự tương đồng ở khả năng ức chế vi nấm *Candida albicans* của cao chiết rau Càng cua từ dung môi methanol, ethanol với kết quả không có vòng kháng nấm được hình thành, có sự khác biệt trong kết quả của cao chiết từ dung môi ethyl acetate với ghi nhận có vòng kháng nấm 25 mm được hình thành trong nghiên cứu của Htun.

Mặt khác, ở kết quả của thí nghiệm khảo sát khả năng kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua, trong khi chứng dương levofloxacin trong nghiên cứu này với khả năng ức chế vi khuẩn *Staphylococcus aureus* ở các nồng độ trên tạo được vòng vô khuẩn 28 mm, Htun và cộng sự (2018) đã ghi nhận được kết quả cao chiết rau Càng cua từ dung môi ethyl acetat tạo vòng vô khuẩn đường kính 30 mm và cao chiết từ dung môi methanol tạo vòng vô khuẩn đường kính 32 mm, lớn hơn kết quả thu được từ chứng dương levofloxacin.

Với kết quả thu được như trên, chúng tôi nhận thấy khả năng chất lượng cao chiết có thể là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự khác biệt trong kết quả ghi nhận được giữa nghiên cứu này và nghiên cứu của Htun và cộng sự (2018). Cụ thể khi đối chiếu quy trình chiết cao của 2 nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được trong cách chiết cao của Htun thì mẫu bột khô được khử chất béo trong ethanol 95% trong 1 tuần ở nhiệt độ phòng bằng phương pháp ngâm kiệt, sau đó lọc thu lấy dịch. Quy trình này được lặp lại ba lần. Tổng phần dịch lọc thu được được làm bay hơi dưới áp suất giảm bằng thiết bị cô quay. Từ đó, thu được dịch chiết EtOH đã khử chất béo, sau đó tiếp tục điều chế thêm các cao chiết từ dung môi khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp ngâm kiệt để điều chế cao chiết, và dùng than hoạt để loại tạp chất chlorophyll, từ đó thu được cao đặc và dùng cao này để điều chế thêm các cao chiết từ các loại dung môi khác. Do sự khác biệt về quy trình chiết cao này nên có thể dẫn đến sự khác biệt về kết quả giữa 2 nghiên cứu.

Đề xuất: Để phát triển đề tài sâu hơn cũng như mở rộng nghiên cứu thêm nhiều tác dụng dược lý khác của cao chiết Rau càng cua để phục vụ cho mục đích phòng và chữa bệnh tại Việt Nam, chúng tôi có những kiến nghị như sau:

- Tiến hành xây dựng thêm các quy trình chiết cao khác nhau và thực hiện khảo sát tác dụng của cao thu được, từ đó xác định quy trình thu được cao chiết có tác dụng dược lý rõ nhất.

- Thử nghiệm thêm tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn của cao chiết rau Càng cua với các nồng độ đậm đặc hơn, với các chủng vi nấm, vi khuẩn khác.

- Tiến hành thêm các nghiên cứu về các tác dụng dược lý khác của cao chiết rau Càng cua: chống oxy hóa, ức chế khối u, kháng viêm, giảm đau,...

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được các thử nghiệm định tính khả năng kháng nấm, kháng khuẩn của rau Càng cua từ các dung môi nước, ethanol, ethyl acetate và methanol bằng phương pháp khuếch tán trong thạch. Kết quả cho thấy, ở nồng độ 400 mg/mL trong dung môi nước, 600 mg/mL trong dung môi ethanol, ethyl acetat, methanol, cao chiết rau Càng cua không có khả năng kháng nấm *Aspergillus niger* và *Candida albicans*, ở các nồng độ 200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL và 25 mg/mL trong cả 4 loại dung môi, cao chiết rau Càng cua không có khả năng kháng vi khuẩn *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên, đây có thể xem là một bước khởi đầu cho các nghiên cứu tiếp theo về tác dụng dược lý có ích của rau Càng cua tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Quang Thanh, Nguyễn Thị Thu Hương (2018), “Khảo sát tác dụng của cao chiết cò từ rau Càng cua trên mô hình gây loãng xương bằng prednison ở chuột nhắt trắng”, *Tạp chí Dược liệu*, tập 23 (số 1), trang 33-39.
2. Akinnibosun HA., Akinnibosun FI., & German BE. (2008), “Antibacterial activity of aqueous and ethanolic leaf extracts of *Peperomia pellucida* (L.) HB & K. (Piperaceae) on three gram-negative bacteria isolates”, *Science world journal*, 3(4), pp. 33-36.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020), *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, M02-Ed13.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020), *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, M60-Ed2.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020), *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi*, M61-Ed2.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020), *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, M100-Ed31
7. Htun MTM., Aung MT., Than NN., & Ngwe DH. (2018), “Investigation of some bioactivities of *Peperomia pellucida* L. (Thit-Yay-Gyi) and *Enhydra fluctuans* L. (Kana-Phaw)”, *J Myanmar Acad Arts Sci*, 15, pp. 193-208.
8. Kosasih S., Ginting CN., Chiuman L., & Lister INE. (2019), “The effectiveness of *Peperomia pellucida* extract against acne bacteria”, *American Academic Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences*, 59(1), pp. 149-153.
9. Sheikh H., Sikder S., Paul SK., Hasan AR., Rahaman M., & Kundu SP. (2013), “Hypoglycemic, anti-inflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae)”, *Int J Pharm Sci Res*, 4, pp. 458-63.

(Ngày nhận bài: 16/8/2022 – Ngày duyệt đăng: 23/9/2022)