

DOI:10.22144/ctujos.2024.301

## BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA HỆ VI HẠT PLGA CHỨA CAO CHIẾT LÁ HOÀN NGỌC ĐỎ (*Strobilanthes schomburgkii*)

Nguyễn Hữu Khiêm<sup>1,3</sup>, Võ Thành Khang<sup>1,2</sup>, Nguyễn Trọng Tuấn<sup>1</sup> và Nguyễn Quốc Châu Thanh<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ<sup>2</sup>Phòng thí nghiệm Thử nghiệm Sinh học, Tòa nhà Công nghệ cao, Trường Đại học Cần Thơ<sup>3</sup>Phòng thí nghiệm Hóa dược tiên tiến, Tòa nhà Công nghệ cao, Trường Đại học Cần Thơ

\*Tác giả liên hệ (Corresponding author): nqcthanh@ctu.edu.vn

### Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 12/12/2023

Sửa bài (Revised): 27/12/2023

Duyệt đăng (Accepted): 22/05/2024

**Title:** Preparation and biological evaluation of PLGA microparticles loaded with *Strobilanthes schomburgkii* extract

**Author(s):** Nguyen Huu Khiem, Vo Thanh Khang, Nguyen Trong Tuan and Nguyen Quoc Chau Thanh\*

**Affiliation(s):** Can Tho University

### TÓM TẮT

Hoàn ngọc đỏ (*Strobilanthes schomburgkii*), một loại thảo dược mới, có nhiều công dụng chữa bệnh trong y học dân gian Việt Nam. Nghiên cứu tập trung bào chế hệ vi hạt poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid (PLGA) chứa cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ (SS/PLGA-NPs) sử dụng phương pháp nhũ hóa - bay hơi dung môi và đánh giá hoạt tính sinh học của chế phẩm. Hệ vi hạt SS/PLGA-NPs có kích thước hạt nhỏ hơn 1  $\mu\text{m}$  và đặc trưng cấu trúc được xác định bằng quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR). Khả năng tải cao chiết (EE) của các SS/PLGA-NPs được tính dựa trên tổng hàm lượng polyphenol (TP) dao động trong khoảng 20% - 40%. Quá trình giải phóng TP của SS/PLGA-NPs thể hiện sự giải phóng ở ạt ở giai đoạn đầu và duy trì kéo dài suốt giai đoạn khảo sát. Hoạt tính kháng oxy hóa và kháng viêm của SS/PLGA-NP đã chứng minh hệ chất mang vi hạt vẫn giữ được hoạt tính ban đầu của cao chiết. Vì vậy, hệ vi hạt PLGA là một ứng dụng tiềm năng để bảo vệ và kiểm soát nhiều hoạt chất với mục đích khác nhau.

**Từ khóa:** Hệ vi hạt, Hoàn ngọc đỏ, PLGA *Strobilanthes schomburgkii*

### ABSTRACT

*Strobilanthes schomburgkii* (SS) is well-known as a new herb in traditional Vietnamese medicine. In the present study, poly (D,L-lactic-co-glycolic)acid (PLGA) microparticles loaded with *Strobilanthes schomburgkii* (SS/PLGA-NPs) were synthesized using emulsion-solvent evaporation method and evaluated their biological activities. The average size of SS/PLGA-NPs was less than 1  $\mu\text{m}$ , and characteristic structure was determined using Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). The entrapment efficiency (EE) of SS/PLGA-NPs based on total polyphenol (TP) was found to be from 20% to 40%. The TP release process indicated an initial burst release in the early stage and sustained release during the investigated period. Besides, the antioxidant and anti-inflammatory activities of SS/PLGA-NPs demonstrated that the nanocarrier system still retains the original activity of SS extract. Therefore, PLGA microparticles exert their potential to protect and control the release of active ingredients with different purposes.

**Keywords:** Controlled releases, microparticles, nanoparticles, PLGA, *Strobilanthes schomburgkii*

## 1. GIỚI THIỆU

Công nghệ nano, một lĩnh vực khoa học mới đang phát triển nhanh chóng, được xem là bước tiến vượt trội của nền y học hiện đại. Vật liệu nano polymer hay hạt nano mang thuốc đang được quan tâm, bởi các đặc tính của chúng như giúp bảo vệ hoạt chất khỏi sự phân hủy trước hàng rào sinh học, kiểm soát sự phóng thích thuốc và đưa thuốc đến đúng mục tiêu điều trị (Xuan et al., 2019). Hơn thế nữa, hệ thống phân phối thuốc dựa trên công nghệ nano đã được nghiên cứu rộng rãi để điều trị nhiều bệnh lý nguy hiểm như: ung thư, viêm, ... Polymer poly(D,L-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S Food and Drug Administration, FDA) công nhận là an toàn và sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng (Lim et al., 2022; Wan et al., 2023). PLGA sở hữu khả năng phân hủy sinh học tốt, các sản phẩm phân hủy chính là lactic acid và glycolic acid được chuyển hóa dễ dàng qua chu trình Krebs nên các sản phẩm này ít gây độc cho cơ thể (Pradhan et al., 2015; Shanmuganathan et al., 2019). Do đó, hướng nghiên cứu bào chế hệ vi hạt từ polymer PLGA ứng dụng trong dẫn truyền thuốc là một liệu pháp tiềm năng. Đáng chú ý, các hoạt chất có nguồn gốc từ thực vật đang được quan tâm nghiên cứu. Trong đó, Hoàn ngọc đỏ (*Strobilanthes schomburgkii*), một loại dược liệu theo y học dân gian, giúp điều trị một số bệnh lý khác nhau và hỗ trợ điều trị ung thư (Trang và ctv., 2020). Tuy nhiên, việc sử dụng theo phương thức truyền thống hiện nay đem lại hiệu quả chưa cao, vẫn còn nhiều hạn chế nhất định về tác dụng của dược liệu. Đặc biệt, các hoạt chất có tác dụng sinh học tốt nhưng do sinh khả dụng thấp nên gặp bất lợi trong quá trình phát triển thuốc, đặc biệt là sinh khả dụng qua đường uống. Điểm bất lợi này có thể được giải quyết bằng cách chọn lọc, tăng độ sinh khả dụng hoặc đưa dược chất về dạng tiểu phân nano. Chính vì vậy, mục đích của nghiên cứu này là chế tạo và mô tả đặc tính của hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết ethanol lá Hoàn ngọc đỏ. Đồng thời, đánh giá hoạt tính sinh học ở mức độ *in vitro* làm cơ sở cho quá trình phát triển hệ dẫn truyền thuốc mới, nâng cao hiệu quả điều trị nhiều bệnh lý nguy hiểm.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên liệu và hóa chất

Lá Hoàn ngọc đỏ thu hái trên địa bàn tỉnh Tiền Giang (11/2022), được định danh bởi PGS.TS. Đặng Minh Quân, Bộ môn Sư phạm Sinh học, Đại học Cần Thơ và lưu giữ tại phòng thí nghiệm Hóa sinh 1, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần

Thơ. Mẫu thu hái được rửa sạch, loại bỏ tạp bản, cắt nhỏ và sấy ở nhiệt độ 50°C đến khối lượng không đổi, rồi nghiền mịn thu được bột khô. Bột nguyên liệu khô được tiến hành ngâm chiết với ethanol, cô quay áp suất thấp thu được cao chiết ethanol.

Hóa chất được sử dụng là methanol và ethanol, dichloromethane (Chemsol, Việt Nam). PLGA ti lệ lactic và glycolic acid là 50:50 (MW 7.000 – 17.000 g/mol), Polyvinyl alcohol (PVA, MW 31.000 – 50.000), thuốc thử Griess (FUJIFILM, Wako, Nhật Bản), DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, Sigma Aldrich).

### 2.2. Bào chế hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết ethanol lá Hoàn ngọc đỏ

Hệ vi hạt PLGA được bào chế theo phương pháp nhũ hóa và bay hơi dung môi (Pereira et al., 2018). Cụ thể, pha dầu gồm 20 mg PLGA hòa tan trong 10 mL dichloromethane (1% tween-80), 5 mL dung dịch cao chiết nồng độ thích hợp. Trong đó, nồng độ cao chiết được tính dựa trên hàm lượng polyphenol tương đương mg galic acid/g cao chiết (GAE/g) theo phương trình đường chuẩn:  $y = 0,0646x + 0,056$ ;  $R^2 = 0,9974$ . Hệ vi hạt được khảo sát tại hai tỷ lệ 1:5 và 1:10 (tương ứng khối lượng TP:PLGA, w/w). Pha nước là dung dịch PVA 0,5% (w/v). Nhũ tương dầu/nước được đồng hóa ở 15.000 vòng/phút (Hercuvan TT - 30K, Anh) trong 10 phút tại 4°C. Tiếp theo, nhũ tương trên được thêm vào 20 mL pha nước, đánh siêu âm (tần số 40 kHz, Elmasonic S100H, Elma, Đức) trong 10 phút thu được hệ nhũ dầu/nước/nước. Sau đó, khuấy từ hệ này trong 18 giờ ở tốc độ 250 vòng/phút. Cuối cùng, ly tâm với tốc độ 12.000 vòng/phút (Mikro 220, Heltich, Đức) thu được hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ, dịch nổi được thu hồi để thực hiện thí nghiệm tiếp theo.

### 2.3. Đánh giá đặc tính lý hóa

Kích thước hệ vi hạt được xác định dựa trên phương pháp tán xạ ánh sáng động (Dynamic light scattering – DLS, MicroTrac S3500). Các đặc trưng về liên kết của hệ vi hạt được xác định bằng cách phân tích phổ hồng ngoại FT-IR với độ phân giải 1  $cm^{-1}$ , dải phổ 4000 – 400  $cm^{-1}$ , sử dụng kỹ thuật xử lý tín hiệu Cosine, đầu dò TGS (FT/IR 4600, Jasco, Nhật Bản).

### 2.4. Hiệu suất nạp và tải cao chiết

Hiệu suất tải (Encapsulation Efficiency – EE) và hiệu suất nạp (Drug Loading – DL) được xác định dựa trên hàm lượng polyphenol có trong hệ vi hạt sau khi được bào chế. Cụ thể, 200  $\mu$ L dịch nổi thu hồi sau ly tâm được thêm vào 200  $\mu$ L nước cất và

200 µL dung dịch thuốc thử Folin-Ciocalteu, để yên 5 phút cho ổn định. Sau đó, thêm tiếp 200 µL dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Hỗn hợp được ủ trong 30 phút ở 40°C, sau đó đo mật độ quang ở bước sóng 765 nm để tính toán hàm lượng TP tự do dựa vào phương trình đường chuẩn hàm lượng tương đương gallic acid:  $y = 0,0658x + 0,0382$  ( $R^2 = 0,9964$ ). Hiệu suất tải (EE) và nạp (DL) được tính theo công thức sau (Pereira et al., 2018):

$$EE (\%) = \frac{TP \text{ trước} - TP \text{ sau}}{TP \text{ tổng}} \times 100$$

$$DL (\%) = \frac{\text{Khối lượng TP}}{\text{Tổng khối lượng Hạt}} \times 100$$

### 2.5. Khả năng giải phóng TP từ hệ vi hạt

Hệ vi hạt PLGA được phân tán trong 10 mL dung dịch đệm phosphate (pH = 5,5 và 7,4) bằng phương pháp khuấy từ với tốc độ 100 vòng/phút. Tại mỗi thời điểm khảo sát, 1 mL mẫu được lấy ra và bổ sung vào lượng dung dịch đệm tương ứng. Mẫu được ly tâm ở 18.000 vòng/phút trong 4 phút. Hàm lượng TP giải phóng được xác định bằng phương pháp đo mật độ quang tại bước sóng 765 nm (mục 2.4).

### 2.6. Đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro*

#### 2.6.1. Hoạt tính kháng oxy hóa

Hoạt tính kháng oxy hóa của hệ vi hạt dựa trên lượng polyphenol giải phóng theo thời gian; 10 mg mẫu được tái phân bố lại trong môi trường đệm pH = 7,4; dung dịch lấy ra tại mỗi thời điểm khảo sát sẽ tiến hành thử nghiệm hoạt động trung hòa gốc tự do DPPH. Cụ thể, 100 µL dịch phản ứng với 100 µL dung dịch  $6 \times 10^{-4}$  M DPPH. Hỗn hợp trên được ủ tối trong 30 phút. Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 517 nm (Sharaf et al., 2022).

#### 2.6.2. Hoạt tính trung hòa gốc tự do NO

Sự mất cân bằng nội sinh dẫn đến hoạt động tăng sinh quá mức gốc tự do nitric oxide (NO<sup>•</sup>) có thể dẫn

đến tình trạng viêm (Guzik et al., 2003). Hoạt động trung hòa các NO<sup>•</sup> ở dạng nội sinh hay ngoại sinh cho thấy tiềm năng của các hợp chất đối với quá trình kích thích hệ miễn dịch đáp ứng và ức chế các yếu tố trung gian trong quá trình viêm. Vì vậy, việc khảo sát hoạt động trung hòa NO<sup>•</sup> được xem như một hình thức đánh giá cho quá trình kháng viêm.

Quá trình khảo sát tương tự như mục 2.4. Cụ thể, 200 µL dịch phản ứng với 200 µL dung dịch sodium nitroprusside (5 mM) và ủ sáng trong 30 phút ở 37°C. 100 µL hỗn hợp trên phản ứng với 100 µL thuốc thử Griess và ủ tối 10 phút. Sau đó, đo độ hấp thụ quang ở bước sóng 546 nm (Thanh et al., 2020).

## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

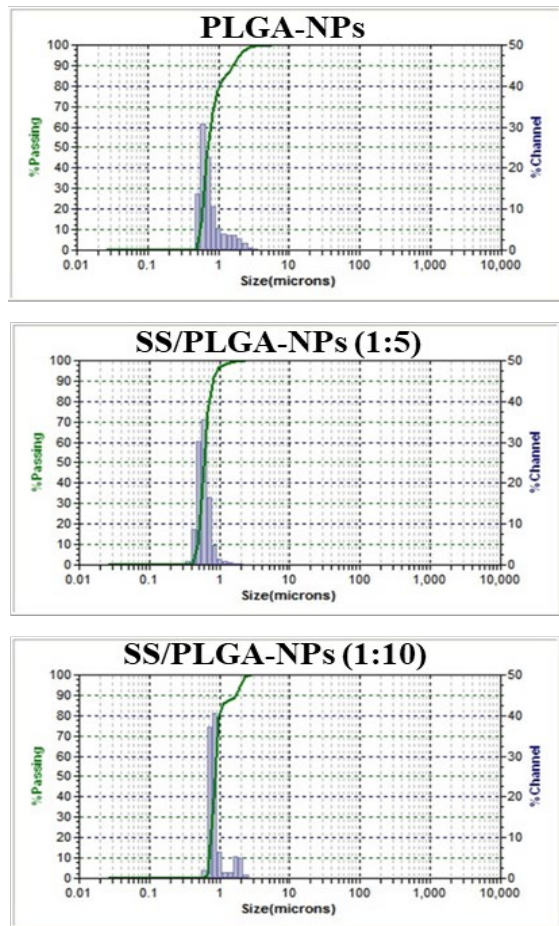
### 3.1. Hệ vi hạt PLGA

Kết quả cho thấy kích thước hạt trung bình SS/PLGA-NPs lớn hơn so với hạt rỗng PLGA-NPs. Sự thay đổi kích thước hạt một phần chứng minh việc tải thành công cao chiết vào hệ vi hạt (Hình 1). Ngoài ra, khi tăng tỉ lệ hàm lượng polyphenol TP:PLGA thì kích thước hạt không khác biệt có ý nghĩa thống kê nhưng hiệu suất tải (EE) và hiệu suất nạp (DL) tăng lên (Bảng 1). Điều này được giải thích dựa trên lượng PLGA nhất định chi tải được một khối lượng cao chiết nhất định; do đó, ngoài lượng TP được nạp vào hệ vi hạt thì còn một phần cao chiết bám trên bề mặt của hạt làm tăng hiệu suất tải và nạp (Heini et al., 2021). Mặt khác, khi tăng khối lượng cao chiết thì khối lượng các hợp chất không phải polyphenol cũng tăng dẫn đến việc các hợp chất cũng được nạp vào hạt. Điều này ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất tải và nạp. Hiệu suất tải của các hệ vi hạt PLGA ở 2 tỉ lệ dao động trong khoảng 20% – 40%, kết quả này tương đồng với các báo cáo trước đây (Albisa et al., 2017; Pereira et al., 2018). Vì vậy, tỉ lệ 1:5 được chọn để khảo sát hoạt tính sinh học của SS/PLGA-NPs.

**Bảng 1. Kích thước trung bình, hiệu suất nạp (EE) và hiệu suất tải (DL) của các hệ vi hạt không chứa (PLGA-NPs) và có chứa (SS/PLGA-NPs) cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ**

Mẫu	Tỉ lệ TP:PLGA	Kích thước (nm)	EE (%)	DL (%)
PLGA-NPs	-	644	-	-
SS/PLGA-NPs	1:5	916	35,423 ± 0,010 <sup>a</sup>	6,616 ± 0,010 <sup>a</sup>
	1:10	984	24,370 ± 0,004 <sup>b</sup>	2,379 ± 0,004 <sup>b</sup>

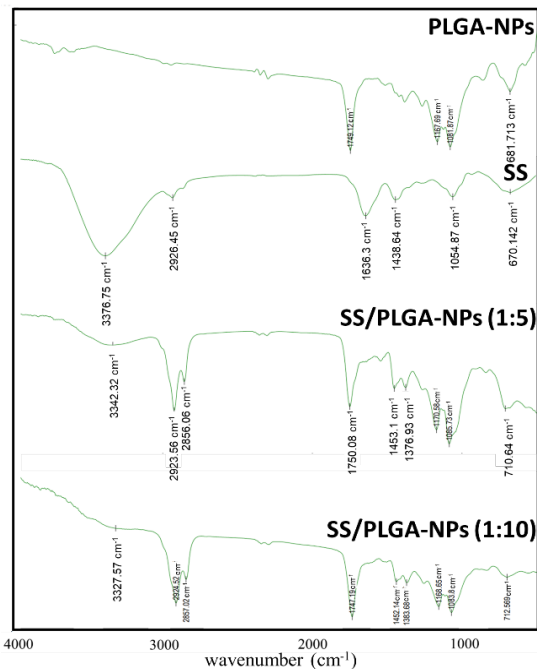
Ghi chú: các chữ cái khác nhau trong cùng một cột thì khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )



Hình 1. Biểu đồ phân bố kích thước hạt của các hệ vi hạt

3.2. Phân tích đặc trưng cấu trúc (FT-IR)

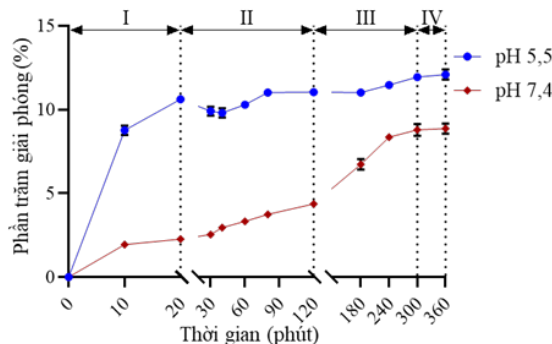
Kết quả phân tích, so sánh cho thấy hệ vi hạt SS/PLGA-NPs ở các tỉ lệ khác nhau chứa các mũi tính hiệu đặc trưng ở vùng 1749 cm<sup>-1</sup> (>C=O); 1167 cm<sup>-1</sup> và 1081 cm<sup>-1</sup> (Csp<sup>3</sup>-O) của PLGA (Chen et al., 2009). Ngoài ra, các mũi tín hiệu thể hiện dao động nhóm của nhóm (-OH) của các hợp chất phenolic xuất hiện ở vùng trên 3300 cm<sup>-1</sup> hay các tín hiệu tại vùng 2800 cm<sup>-1</sup> tương đồng với sự xuất hiện của các dao động tương ứng ở cao chiết. Vì vậy, có thể kết luận rằng cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ đã được nạp thành công mà không làm ảnh hưởng đáng kể đến cấu trúc đặc trưng của các polymer.



Hình 2. Phổ FT-IR của hệ tiểu vi hạt rỗng (PLGA-NPs), cao chiết Hoàn ngọc đỏ (SS) và các hệ vi hạt chứa cao chiết (SS/PLGA-NPs) ở các tỉ lệ khảo sát

3.3. Giải phóng TP

Quá trình khảo sát sự phóng thích TP từ hệ vi hạt chứa cao chiết Hoàn ngọc đỏ được thực hiện trong 360 phút (6 giờ) tại hai môi trường đệm pH = 5,5 (mô phỏng môi trường sinh lý cơ thể) và 7,4 (mô phỏng môi trường máu) cho thấy lượng TP giải phóng tăng dần theo thời gian và được chia thành các giai đoạn khác nhau (Hình 3). Tại môi trường pH = 7,4:



Hình 3. Quá trình giải phóng TP của SS/PLGA-NPs

Giai đoạn I: không ghi nhận sự giải phóng polyphenol đáng kể. Giai đoạn II: hàm lượng TP có xu hướng tăng dần. Giai đoạn III: hàm lượng TP

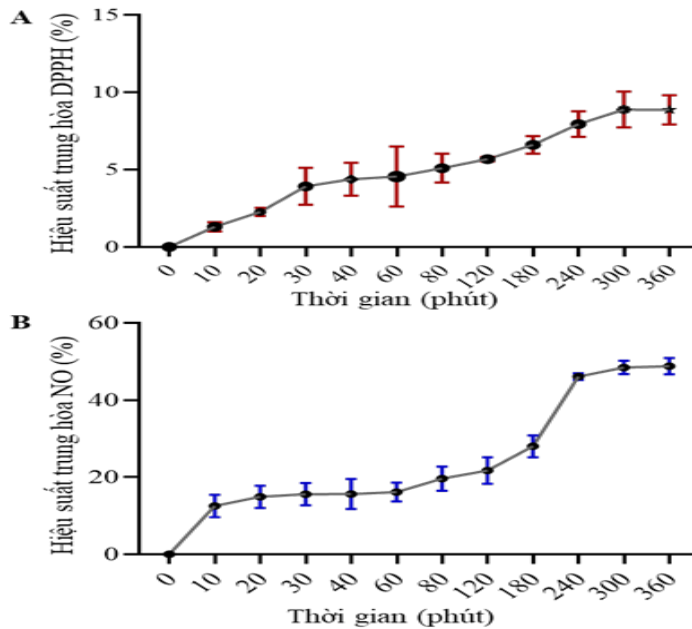
tăng đạt mức cao nhất. Giai đoạn IV: duy trì ổn định suốt quá trình khảo sát khoảng 9 %.

Tuy nhiên, đối với môi trường pH = 5,5, quá trình phóng thích TP từ giai đoạn I – IV ổn định và duy trì và đạt mức 11%. Đáng chú ý, trong 20 phút đầu khảo sát, lượng TP phóng thích ra khoảng 10 %. Điều này có thể giải thích do môi trường pH = 5,5 mang tính acid nên phần cao chiết bám trên bề mặt của hạt dễ dàng phóng thích TP trong môi trường này. Mặt khác, đối với môi trường đệm pH = 7,4, lượng TP trên bề mặt phóng thích ban đầu tương đối chậm và lượng TP trong cấu trúc lõi của hạt phóng thích ổn định sau 360 phút khảo sát. Cấu trúc này trương nở trong môi trường đệm và xảy ra quá trình tự ổn định mật độ các liên kết trong hệ nano, do đó duy trì độ bền và kéo dài thời gian giải phóng hoạt

chất của hệ vi hạt (Budhian et al., 2008; Albisa et al., 2017; Pereira et al., 2018). Vì vậy, hệ thống chứa cao chiết cho thấy tiềm năng trong việc bảo vệ và kiểm soát sự phóng thích của polyphenol ở các môi trường khác nhau, thuận lợi để phát triển các chế phẩm theo đường uống.

**3.4. Đánh giá hoạt tính sinh học**

Các hợp chất polyphenol ở nhiều loài thực vật đã được chứng minh có khả năng kháng oxy hóa (Nenadis et al., 2004). Do đó, có sự tương quan giữa quá trình giải phóng TP và khả năng trung hòa gốc tự do DPPH của hệ vi hạt. Hiệu suất trung hòa gốc tự do DPPH của hệ vi hạt tăng dần theo thời gian và đạt 8,2% sau 6 giờ (Hình 4A). Đáng chú ý, hoạt động trung hòa gốc tự do NO<sup>•</sup> đạt trên 50% sau 6 giờ khảo sát (Hình 4B).



**Hình 4. Hoạt tính trung hòa gốc tự do DPPH và NO<sup>•</sup> của SS/PLGA-NPs. A. DPPH; B. NO**

Điều này cho thấy ngoài các hợp chất phenolic được tải vào hệ vi hạt còn có các hợp chất khác thể hiện hoạt tính tốt đối với thử nghiệm kháng viêm. Vì vậy, hệ thống vi hạt chứa cao chiết SS/PLGA-NPs được bào chế thành công và vẫn giữ được thành phần, hoạt tính vốn có của cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ.

**4. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu đã bào chế thành công hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ với kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 1 μm. Hệ vi hạt được bào chế thể hiện khả năng bảo vệ và phóng thích có kiểm soát hoạt chất phenolic tốt ở hai môi trường

đệm phosphate pH = 5,5 và 7,4. Bên cạnh đó, hệ vi hạt chứa cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ vẫn thể hiện hoạt tính kháng oxy hóa và kháng viêm đặc trưng. Tuy nhiên, hệ vi hạt chưa đồng đều về kích thước hạt là một điểm hạn chế của nghiên cứu. Vì vậy, công nghệ kênh dẫn vi lưu (microfluidic) là một trong những giải pháp định hướng kiểm soát kích thước hạt trong các nghiên cứu tiếp theo.

Tóm lại, hệ vi hạt PLGA được bào chế thể hiện một ứng dụng tiềm năng cho việc phát triển các chế phẩm dạng micro/nanoparticles phóng thích có kiểm soát theo đường uống, an toàn và mang lại hiệu quả cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Albisa A., Piacentini E., Sebastian V., Arruebo, M., Santamaria, J., & Giorno, L. (2017). Preparation of Drug-Loaded PLGA-PEG Nanoparticles by Membrane-Assisted Nanoprecipitation. *Pharmaceutical Research*, 34(6), 1296–1308. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2146-y>
- Budhian A., Siegel, S. J., & Winey, K.I. (2008). Controlling the in vitro release profiles for a system of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 346(1-2), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.06.011>
- Chen, H., Yang W., Chen H., Liu, L., Gao, F., Yang, X., & Jiang, Q. (2009). Surface modification of Mitoxantrone-loaded PLGA nanospheres with chitosan. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 73, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.05.020>
- Guzik, T. J., Korbut, R., & Adamek-Guzik T. (2003). Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54, 469–487.
- Hcini, K., Lozano-Pérez A. A., Cenis, J. L., Quílez, M., & Jordán, M.L. (2021). Extraction and encapsulation of phenolic compounds of tunisian rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extracts in silk fibroin nanoparticles. *Plants*, 10(11), 2312 <https://doi.org/10.3390/plants10112312>
- Lim, Y. W., Tan, W. S., Ho, K. L., Mariatulqabtiah, A. R., Kasim, N. H. A., Rahman, N. A., Wong, T. W., & Chee, C.F. (2022). Challenges and Complications of Poly(lactic-co-glycolic acid)-Based Long-Acting Drug Product Development. *Pharmaceutics*, 14(3), 614. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030614>
- Nenadis, N., Wang, L.F., Tsimidou, M., & Zhang, H.Y. (2004). Estimation of Scavenging Activity of Phenolic Compounds Using the ABTS•+ Assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(15), 4669–4674. <https://doi.org/10.1021/jf0400056>
- Pereira, M. C., Oliveira, D. A., Hill, L. E., Zambiazzi, R. C., Borges, C. D., Vizzotto, M., Mertens-Talcott, S., Talcott, S., & Gomes, C. L. (2018). Effect of nanoencapsulation using PLGA on antioxidant and antimicrobial activities of guabiroba fruit phenolic extract. *Food Chemistry*, 240, 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.144>
- Pradhan, N., Singh, S., Ojha N., Shrivastava, A., Barla, A. & Bose, S. (2015). Facets of nanotechnology as seen in food processing, packaging, and preservation industry. *Biomed Research International*, 2015, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2015/365672>
- Shanmuganathan, R., Edison, TNJI., Lewis Oscar, .F, Kumar, P., Shanmugam, S., & Pugazhendhi, A. (2019). Chitosan nanopolymers: An overview of drug delivery against cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 130, 727–736. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.060>
- Sharaf, N. S., Shetta, A., Elhalawani, J. E., & Mamdouh W. (2022). Applying Box–Behnken Design for Formulation and Optimization of PLGA-Coffee Nanoparticles and Detecting Enhanced Antioxidant and Anticancer Activities. *Polymers*, 14, 44. <https://doi.org/10.3390/polym14010144>
- Thanh, N. Q. C, Binh, T. D., Tuan, L. A. P., Yen, D. H. N., Trang, D. T. X., Tuan, N. T., Kanaori, K., & Kamei, K. (2020). Anti-inflammatory effects of *Lasia spinosa* leaf extract in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 Macrophages. *International Journal of Moleculer Sciences*, 21, 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21103439>
- Trang, B. T. T., & Hải, Đ. V. (2020). Khảo định loài *Strobilanthes schomburgkii* (Craib) J. R. I. Wood (Họ Ô rô - Acanthaceae) có ở Việt Nam. *Báo cáo khoa học về nghiên cứu và giảng dạy sinh học ở việt nam - hội nghị khoa học quốc gia lần thứ 4* (trang 284–289). <https://doi.org/10.15625/vap.2020.00035>
- Wan, B., Bao, Q., & Burgess, D. (2023). Long-acting PLGA microspheres: Advances in excipient and product analysis toward improved product understanding. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 198. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114857>
- Xuan, M., Shao, J., & Li, J. (2019). Cell membrane-covered nanoparticles as biomaterials. *National Science Review*, 6, 551–561. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwz037>