

DOI:10.22144/ctujos.2026.071

BÀO CHẾ HỆ VI HẠT PLGA CHỨA CAO CHIẾT NẮP ẨM HOA ĐÔI (*Nepenthes mirabilis*) VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG CHỐNG STRESS OXY HÓA

Tạ Thanh Hồng¹, Võ Thành Khang¹, Nguyễn Thị Kiều My¹ và Nguyễn Quốc Châu Thanh^{1,2*}

¹Phòng thí nghiệm Hóa dược, Tòa nhà Công nghệ cao, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

²Bộ môn Hóa học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

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

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 04/08/2025

Sửa bài (Revised): 15/08/2025

Duyệt đăng (Accepted): 18/02/2026

Title: Development in *Nepenthes mirabilis* extract loaded PLGA microparticles and evaluation of antioxidative stress activity

Author: Ta Thanh Hong¹, Vo Thanh Khang¹, Nguyen Thi Kieu My¹ and Nguyen Quoc Chau Thanh^{1,2*}

Affiliation(s): ¹Medicinal Chemistry Laboratory, High-Tech Building, Can Tho University, Viet Nam; ²Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Can Tho University, Viet Nam

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết từ nắp ẩm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) (NM/PLGA-NPs) đã được phát triển thành công, với hiệu suất nạp 12,37%, tải 70,73% và kích thước trung bình 926 nm. Kết quả phân tích FT-IR và SEM cho thấy quá trình nạp không làm thay đổi cấu trúc chức năng và duy trì hình thái hình cầu, đồng đều. Hệ vi hạt thể hiện khả năng giải phóng hoạt chất phụ thuộc pH: giải phóng nhanh tại pH 1,2, chậm và ổn định ở pH 6,8 và 7,4, phù hợp với các dạng bào chế theo đường uống. Ngoài ra, hệ NM/PLGA-NPs có khả năng trung hòa gốc tự do DPPH bền vững trong 72 giờ, điều này cho thấy hiệu quả kháng oxy hóa kéo dài. Việc đánh giá độc tính trên tế bào RAW264.7 cho thấy hệ vi hạt an toàn, không gây độc và có khả năng bảo vệ tế bào khỏi tổn thương stress oxy hóa do H₂O₂. Những kết quả này khẳng định tiềm năng của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs trong ứng dụng điều trị các bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa.

Từ khóa: Nắp ẩm hoa đôi, oxy hóa, polyphenol, stress, vi hạt

ABSTRACT

PLGA microparticle system loading *Nepenthes mirabilis* extract (NM/PLGA-NPs) was successfully developed, exhibiting encapsulation efficiency of 12.37%, 70.73% for drug loading, with average particle size of 926 nm. FT-IR spectra and SEM analyses confirmed that the encapsulation process preserved key functional groups and yielded uniform spherical morphology. The system exhibited pH-responsive drug release: rapid release at pH 1.2 and sustained release at pH 6.8 and 7.4, aligning with gastrointestinal transit. Moreover, NM/PLGA-NPs demonstrated prolonged (72-hour) DPPH radical scavenging, indicating a sustained antioxidant effect. Furthermore, cytotoxicity assays on RAW264.7 macrophages revealed biocompatibility and protective cells against H₂O₂-induced oxidative stress. These findings highlight the therapeutic promise of NM/PLGA-NPs in managing oxidative stress-related disorders.

Keywords: Microparticle, *nepenthes mirabilis*, oxidation, polyphenol, stress

1. GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, stress oxy hóa là một yếu tố nguy hại góp phần vào sự gia tăng của nhiều bệnh lý mạn tính, bao gồm các rối loạn tim mạch, tiểu đường, ung thư và các bệnh lý thần kinh (Sharifi-Rad et al., 2020). Quá trình này xảy ra khi có sự mất cân bằng giữa các gốc tự do và các chất chống oxy hóa trong cơ thể, từ đó làm gia tăng sự thoái hóa và suy giảm chức năng của các cơ quan (Liguori et al. 2018; Jomova et al., 2025). Kết quả các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng, sự gia tăng ô nhiễm môi trường, chế độ dinh dưỡng thiếu cân đối và căng thẳng tâm lý trong xã hội hiện đại đang làm gia tăng nguy cơ mắc phải tình trạng stress oxy hóa (Vincenzo et al., 2023; Goshtasbi et al., 2025). Trước thực trạng này, việc tìm kiếm các nguồn dược liệu tự nhiên có khả năng chống oxy hóa mạnh đã trở thành một xu hướng đáng chú ý trong nghiên cứu và ứng dụng y học (Kopustinskiene et al., 2020; Jomova et al., 2025). Những dược liệu có nguồn gốc tự nhiên, đặc biệt là từ các loài thực vật, không chỉ mang lại những lợi ích về mặt dược lý mà còn phù hợp với xu hướng phát triển y học hiện đại, đề cao sự an toàn và hiệu quả trong điều trị, đồng thời giảm thiểu tác dụng phụ so với các phương pháp điều trị hóa học truyền thống (Aware et al., 2022). Kết quả các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nhiều dược liệu có khả năng hỗ trợ điều trị các bệnh như ung thư, Alzheimer, tiểu đường, xơ vữa động mạch và các bệnh tim mạch, đồng thời có tác dụng phụ nhẹ, cho phép sử dụng lâu dài với liều lượng hợp lý. Mặc dù thảo dược thiên nhiên có nhiều lợi ích, nhưng vẫn tồn tại một số thách thức lớn liên quan đến khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa của các hoạt chất tự nhiên (Hassen et al., 2022). Hơn nữa, đặc tính kỵ nước của nhiều hợp chất tự nhiên cũng gây khó khăn trong việc cải thiện độ tan và sinh khả dụng trong cơ thể (Carmona & Pereira, 2013; Jadhav et al., 2025).

Để khắc phục những hạn chế này, các công nghệ dẫn truyền thuốc tiên tiến, đặc biệt là công nghệ vi hạt đã được phát triển nhằm bảo vệ và nâng cao hiệu quả của các hoạt chất sinh học từ dược liệu thiên nhiên (Kaplan et al., 2023; Madani et al., 2023). Các hệ dẫn truyền vi hạt như hệ vi hạt poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), không chỉ giúp bảo vệ hoạt chất khỏi sự phân hủy mà còn cải thiện độ tan trong nước, tăng tính ổn định sinh học và kiểm soát quá trình giải phóng hoạt chất. PLGA với khả năng tương thích và phân hủy sinh học cao, đã được FDA (The U.S. Food and Drug Administration - Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt và ứng dụng trong nhiều chế phẩm dược

phẩm, mang lại tiềm năng lớn trong việc phát triển các liệu pháp điều trị hiệu quả và an toàn hơn (Alsaab et al., 2022; Chavan et al., 2022; Guo et al., 2023). Nghiên cứu này tập trung vào việc bào chế hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết ethanol từ loài nắp ấm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) và khả năng chống stress oxy hóa cũng đã được đánh giá. Nắp ấm hoa đôi (NM) đã được ghi nhận với các hoạt tính sinh học đáng chú ý, bao gồm khả năng kháng viêm và kháng oxy hóa mạnh (Thanh et al., 2015; Thao et al., 2016). Mặc dù việc thực hiện những nghiên cứu về nắp ấm hoa đôi vẫn còn hạn chế, nhưng những hợp chất có hoạt tính sinh học trong loài này như flavonoid, phenolic acid và alkaloid đã được chứng minh là đem lại tiềm năng đáng mong đợi trong điều trị các bệnh liên quan đến stress oxy hóa (Thanh và ctv., 2025). Việc ứng dụng công nghệ vi hạt PLGA để bào chế các hợp chất từ nắp ấm hoa đôi mở ra cơ hội mới trong việc cải thiện tính ổn định, sinh khả dụng và hiệu quả điều trị đối với các chế phẩm đường uống, góp phần nâng cao giá trị của dược liệu truyền thống trong phát triển các chế phẩm dược hiện đại.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất

Các dung môi hữu cơ như methanol, ethanol và dichloromethane (Chemsol, Việt Nam). Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) với tỉ lệ lactic:glycolic là 50:50 gồm hai loại: P17A (khối lượng phân tử 7.000–17.000 g/mol) (Sigma-Aldrich, Mỹ). Polyvinyl alcohol (PVA) với khối lượng phân tử 31.000 – 50.000 g/mol (Sigma-Aldrich, Mỹ). Thuốc thử Griess (FUJIFILM Wako, Nhật Bản), 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (Sigma-Aldrich, Mỹ), Folin-Ciocalteu (Sigma-Aldrich, Mỹ) và một số hóa chất khác của Xilong, Trung Quốc.

2.2. Thu hái và xử lý mẫu

Nguyên liệu tươi dược thu hái vào tháng 1 năm 2023 tại đảo Phú Quốc, An Giang, Việt Nam. Mẫu thực vật được định danh bởi PGS.TS. Đặng Minh Quân (Trường Sư phạm) và mẫu được lưu trữ tại Phòng thí nghiệm Hóa dược, Tòa nhà Công nghệ cao (ATL), Đại học Cần Thơ. Nguyên liệu sau khi thu hái được xử lý loại tạp, sấy khô ở nhiệt độ 55°C, sau đó được nghiền thành bột với độ ẩm $8,08 \pm 0,39\%$ theo phương pháp quy định trong Dược điển Việt Nam V (Bộ Y tế, 2017) và bảo quản ở nhiệt độ dưới 4°C. Bột dược liệu được ly trích cao chiết bằng ethanol 96% theo phương pháp chiết kết hợp với sóng siêu âm có tần số 50 kHz (Lab Companion, UCP-10, 490W), sau đó cô quay dịch chiết dưới áp

suất kém để thu được cao chiết ethanol nắp ẩm hoa dôi.

2.3. Định lượng polyphenol toàn phần

Folin-Ciocalteu được dùng để xác định hàm lượng polyphenol tổng. Cụ thể, 200 μ L cao chiết (hoặc gallic acid) được hòa tan với 200 μ L nước cất và 200 μ L thuốc thử Folin-Ciocalteu, lắc đều, ủ trong 5 phút. Sau đó, 200 μ L dung dịch Na_2CO_3 10% được thêm vào, lắc đều và ủ ở 40°C trong 30 phút. Mật độ quang được tiến hành đo ở bước sóng 765 nm. Hàm lượng polyphenol được tính theo hàm lượng tương đương gallic acid (mgGAE/g) (Chandra et al., 2014).

2.4. Bảo chế hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết nắp ẩm hoa dôi

Hệ vi hạt PLGA mang cao chiết từ nắp ẩm hoa dôi (NM/PLGA-NPs) được bảo chế theo phương pháp nhũ hóa – bay hơi dung môi. Pha hữu cơ được chuẩn bị bằng cách hòa tan 20 mg PLGA trong 10 mL dung môi dicloromethane (DCM) có bổ sung 1% Tween-80. Song song đó, pha nước chứa 5 mL dung dịch cao chiết được chuẩn bị với các nồng độ khác nhau trong methanol, được quy chuẩn về khối lượng polyphenol (TP). Dựa trên các kết quả khảo sát sơ bộ tỉ lệ khác nhau giữa TP:PLGA, tỉ lệ 1:5 (w/w) được chọn trình bày trong nghiên cứu này, việc bảo chế và đánh giá hiệu quả kháng oxy hóa của dạng chế phẩm được thực hiện. Pha nước được bơm từ từ vào pha hữu cơ bằng máy bơm nhu động, cùng lúc đó được đồng hóa cơ học ở tốc độ 15.000 vòng/phút trong 5 phút (ở nhiệt độ 5°C) bằng máy đồng hóa. Tiếp theo, hỗn hợp lại được đồng hóa (15.000 vòng/phút, 10 phút, 5°C) với polyvinyl alcohol (PVA) 3% (w/v). Nhũ tương thu được tiếp tục được xử lý bằng sóng siêu âm (42 kHz, 10 phút) trong polyvinyl alcohol (PVA) 0,3%. Hệ vi hạt thu được được khuấy liên tục trong 18 giờ nhằm loại bỏ hoàn toàn dung môi hữu cơ (Khiêm và ctv., 2024). Bên cạnh đó, hệ vi hạt tương tự cũng được điều chế mà không có sự hiện diện của NM nhằm so sánh đối chiếu các kết quả (PLGA-NPs) (Pereira et al., 2018).

Hiệu suất tải (Encapsulation Efficiency – EE) và hiệu suất nạp (Drug Loading – DL) của hệ vi hạt được xác định gián tiếp thông qua hàm lượng polyphenol tự do trong dịch nổi sau ly tâm (Todaro et al., 2022; Zhang & Feng, 2006). EE và DL được tính theo các công thức sau:

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

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

2.5. Đánh giá đặc tính lý hóa của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs

Kích thước hạt và phân bố kích thước của hệ vi hạt PLGA được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering – DLS) và thiết bị MicroTrac S3500 (Microtrac Inc., Hoa Kỳ) đã được sử dụng. Việc phân tích đặc trưng liên kết hóa học và tương tác giữa các thành phần trong hệ vi hạt được thực hiện bằng phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) trên thiết bị FT/IR-4600 (JASCO, Nhật Bản), dải quét phổ từ 4000 – đến 400 cm^{-1} . Ngoài ra, hình thái hạt và độ đồng đều cũng được xác định bằng phương pháp hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscopy – SEM, Hitachi S-4800, Horiba, Nhật Bản).

2.6. Khả năng giải phóng cao chiết của NM/PLGA-NPs

Hệ vi hạt chứa cao chiết nắp ẩm hoa dôi (NM/PLGA-NPs) được phân tán vào 20 mL dung dịch đệm tại ba điều kiện pH đặc trưng: 1,2 (dịch vị dạ dày), pH 6,8 (dịch ruột non), và pH 7,4 (trực tràng và môi trường sinh lý của cơ thể), duy trì ở 37°C trong 72 giờ. Tại các thời điểm định sẵn, 1 mL dịch huyền phù được rút ra, đồng thời thay thế bằng 1 mL dung dịch đệm tương ứng để đảm bảo thể tích không đổi. Tỷ lệ giải phóng tích lũy (%) được tính toán dựa trên hàm lượng polyphenol toàn phần (TPC) và biểu diễn theo thời gian khảo sát. Bên cạnh đó, hoạt tính kháng oxy hóa của NM/PLGA-NPs sau giải phóng được khảo sát thông qua khả năng trung hòa gốc tự do DPPH trong môi trường PBS pH 7,4 kéo dài 72 giờ (Albisa et al., 2017).

2.7. Khả năng chống stress oxy hóa trên mô hình đại thực bào RAW264.7 của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs

Trước khi khảo sát khả năng chống stress oxy hóa, việc đánh giá độc tính trên mô hình đại thực bào RAW264.7 của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs đã được thực hiện trong nghiên cứu. Các tế bào đại thực bào RAW264.7 được nuôi cấy trong Dulbecco's Modified Eagle's Medium bổ sung 10% huyết thanh bò, 1% penicillin-streptomycin và 1% glutamine. Các tế bào này được duy trì trong tủ ẩm có độ ẩm 85%, ở 37°C với 5% CO_2 đến khi đảm bảo mật độ. Sau đó, tế bào được nuôi cấy trong đĩa 96 giếng với mật độ 2×10^5 tế bào/giếng trong 24 giờ trong cùng điều kiện nuôi cấy và xử lý bằng cao chiết (NM) và

NM/PLGA-NPs ở các nồng độ khác nhau trong 24 giờ tiếp theo. Sau thời gian này, môi trường nuôi cấy được loại bỏ và các tế bào được xử lý với 100 μ L dung dịch Cell Counting Kit-8 (CCK-8) trong 2 giờ. Khả năng sống sót của tế bào được đánh giá thông qua việc đo độ hấp thụ tại bước sóng 450 nm bằng máy đọc vi thể Multiwell (Nguyen et al., 2024).

Để đánh giá khả năng chống stress oxy hóa của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs, các tế bào đại thực bào RAW264.7 được đưa vào các giếng với mật độ 2×10^5 tế bào/giếng. Sau 24 giờ nuôi cấy, môi trường trong các giếng của đĩa 96 giếng được thay mới. Tiếp theo, các tế bào đại thực bào RAW264.7 được tiền xử lý với các nồng độ NM và NM/PLGA-NPs khác nhau trong 2 và 4 giờ. Sau đó, các tế bào tiếp tục được tiếp xúc với hydrogen peroxide ở nồng độ 2mM có sự hiện diện của NM và NM/PLGA-NPs cũng trong 2 và 4 giờ tiếp theo. Tác dụng bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa của NM và NM/PLGA-NPs được đánh giá bằng phương pháp CCK-8 (Nabila et al., 2023).

2.8. Phân tích thống kê dữ liệu

Tất cả các thí nghiệm được lặp lại ba lần. Phương pháp phân tích phương sai một và hai chiều (ANOVA) trong phần mềm Prism phiên bản 9.0 được sử dụng để xử lý thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả bào chế hệ vi hạt NM/PLGA-NPs

Hiệu suất tải được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm giữa khối lượng hoạt chất được phân bố thực tế vào bên trong hệ vi hạt so với tổng lượng hoạt chất đầu

vào ban đầu. Trong khi đó, hiệu suất nạp phản ánh tỷ lệ phần trăm hoạt chất được giữ lại trong hệ vi hạt so với tổng lượng hoạt chất lý thuyết có khả năng được nạp vào hệ thống. Cả hai thông số này đều là các chỉ tiêu thiết yếu trong quá trình thiết kế, tối ưu hoá và đánh giá hiệu quả hệ dẫn truyền dược chất, đặc biệt trong lĩnh vực bào chế các hệ vi mang thuốc (Zhang & Feng, 2006). Bên cạnh đó, kích thước và hình thái hạt là các yếu tố then chốt ảnh hưởng đến khả năng ứng dụng của hệ vi hạt, tác động trực tiếp đến diện tích bề mặt, khả năng tương tác với tế bào và hiệu quả vận chuyển, giải phóng hoạt chất (Öztürk et al., 2024). Hiệu suất tải/nạp và kích thước vi hạt trung bình của PLGA-NPs và NM/PLGA-NPs được đánh giá và trình bày kết quả trong Bảng 1.

Hiệu suất tải và nạp của NM/PLGA-NPs lần lượt là 70,73% và 12,37% (Bảng 1). Cả hai giá trị này đều ở mức cao, đặc biệt là trong quá trình tải nạp cao chiết thực vật bởi sự đa dạng về thành phần và mức độ ổn định kém. Kết quả của nghiên cứu này tương đồng so với một nghiên cứu trước đây về hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết nghệ (*Curcuma longa*), hiệu suất tải ở mức rất cao, khoảng 72% (Gonzales et al., 2021). Bên cạnh đó, kích thước vi hạt trung bình của NM/PLGA-NPs lớn hơn so với PLGA-NPs, cụ thể là 926 và 650 nm (Hình 1A và Hình 1B). Sự gia tăng kích thước này có thể giải thích do hoạt chất chủ yếu tập trung trong lõi hạt, trong khi một phần nhỏ bám vào vỏ, làm tăng kích thước tổng thể. Kết quả của nghiên cứu hiện tại cũng cho thấy kích thước vi hạt tương đồng so với hệ vi hạt PLGA mang cao chiết hoàn ngọc đỏ (*Strobilanthes schomburgkii*), với kích thước vi hạt ở khoảng 980 nm (Khiêm và ctv., 2024).

Bảng 1. Hiệu suất tải/nạp và kích thước vi hạt trung bình của PLGA-NPs và NM/PLGA-NPs

Hệ vi hạt	EE (%)	DL (%)	Kích thước trung bình (nm)
NM/PLGA-NPs	70,73 ± 0,36	12,37 ± 0,06	926
PLGA-NPs	-	-	650

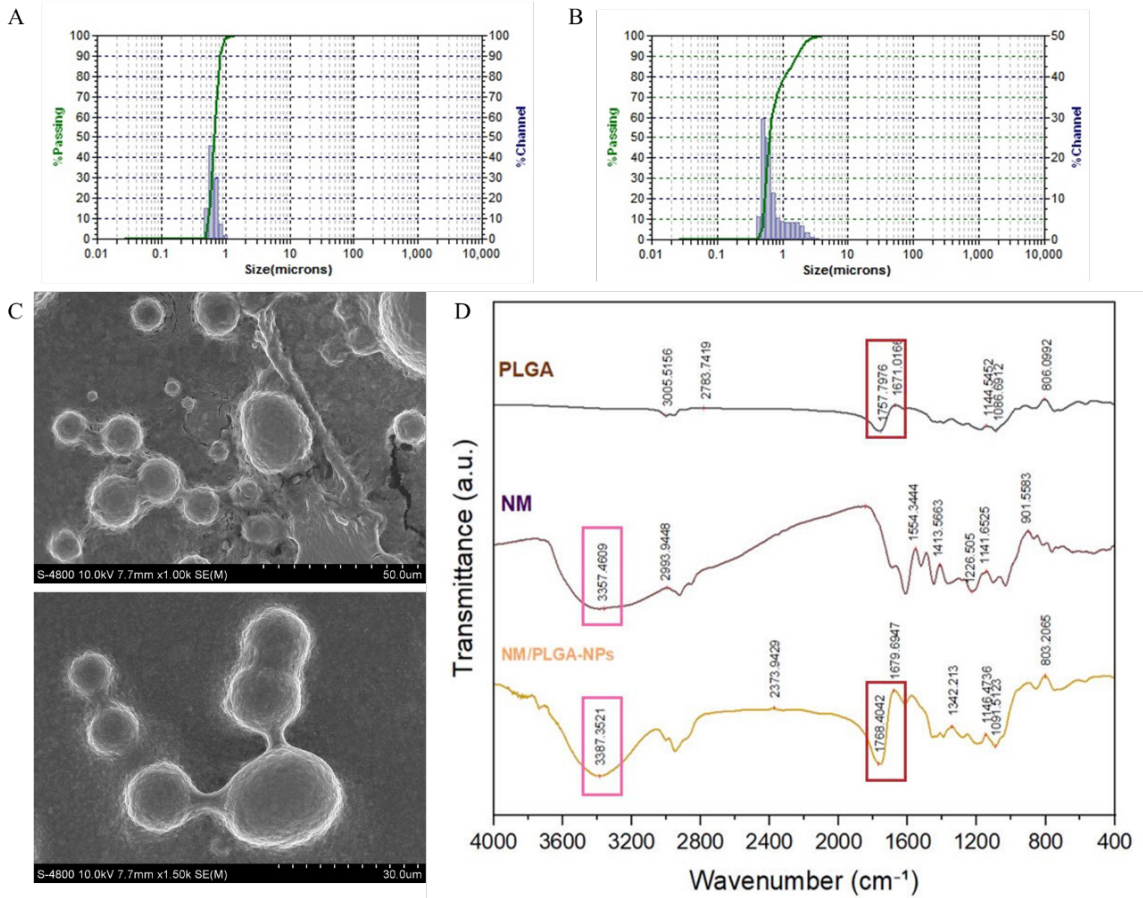
Hình ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) của NM/PLGA-NPs cũng được đánh giá (Hình 1C). Kết quả cho thấy các vi hạt được hình thành có hình thái gần như hình cầu hoàn chỉnh và bề mặt có các mảng sần do cao chiết bám trên vỏ vi hạt. Hình thái này là một yếu tố quan trọng trong việc kiểm soát khả năng phân bố, giải phóng hoạt chất và tương tác với môi trường sinh học sau khi đưa vào cơ thể. Đáng chú ý, kết quả này hoàn toàn tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố trước đó của hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết giàu polyphenol từ quả Gabiroba (*Campomanesia adamantium*), trong đó các vi hạt cũng thể hiện cấu trúc hình cầu rõ ràng (Pereira et

al., 2018). Kết quả này cho thấy tính khả thi và ổn định của kỹ thuật vi bao bằng PLGA cho các ứng dụng trong nghiên cứu và phát triển dược phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên, đặc biệt là đối với nắp âm hoa đôi.

Bên cạnh việc phân tích hình ảnh SEM, phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) của các hệ vi hạt NM/PLGA-NPs đã cho thấy sự hiện diện các dải hấp thụ đặc trưng ứng với cả PLGA và cao chiết từ nắp âm hoa đôi (NM), điều này cho thấy việc bào chế hệ vi hạt PLGA chứa NM (Hình 1D) đã được thực hiện thành công. Cụ thể, vân tín hiệu mạnh tại vùng khoảng 1700 cm^{-1} tương ứng với dao động của

nhóm carbonyl ($>C=O$) và vùng khoảng 1200 cm^{-1} là dao động của liên kết Csp^3-O , đây là các đặc trưng của cấu trúc PLGA (Lu et al., 2019). Bên cạnh đó, vân tín hiệu từ rộng trong vùng khoảng 3400 cm^{-1} , đặc trưng cho dao động của nhóm hydroxyl ($-OH$), được ghi nhận trong phổ của các hệ vi hạt NM/PLGA-NPs. Sự hiện diện của nhóm $-OH$ là minh chứng cho thấy sự tồn tại của các hợp chất polyphenol có trong NM, đồng thời cho thấy rằng quá trình nạp hoạt chất vào hệ vi hạt không làm biến

đổi hay phá vỡ các nhóm chức quan trọng của cao chiết, từ đó đảm bảo duy trì được hoạt tính sinh học tiềm năng của các hợp chất thiên nhiên sau khi được nạp vào vi hạt. Kết quả một nghiên cứu trước đó trên hệ vi hạt PLGA mang cao chiết hoàn ngọc đỏ (*Strobilanthes schomburgkii*) cũng cho kết quả tương đồng khi các hợp chất polyphenol được nạp vào hạt và thể hiện rõ tín hiệu của nhóm hydroxyl trong phổ FT-IR của hệ vi hạt (Khiêm và ctv., 2024).



Hình 1. Biểu đồ kích thước hạt trung bình của PLGA-NPs (A) và NM/PLGA-NPs (B), hình ảnh SEM của NM/PLGA-NPs (C), phổ FT-IR của PLGA, NM và NM/PLGA-NPs (D)

3.2. Kết quả khả năng giải phóng hoạt chất trong các môi trường khác nhau và khả năng trung hòa các gốc tự do DPPH theo thời gian của NM/PLGA-NPs

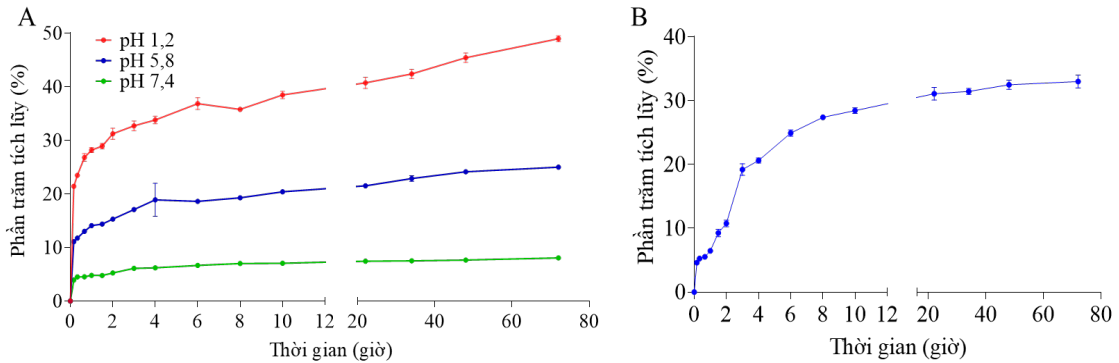
Khả năng giải phóng hoạt chất từ hệ vi hạt NM/PLGA-NPs đã được nghiên cứu trong ba môi trường pH khác nhau là pH 1,2 (dịch vị dạ dày), pH 6,8 (dịch ruột non), và pH 7,4 (môi trường sinh lý của cơ thể), duy trì ở $37^{\circ}C$ trong 72 giờ nhằm đánh giá ảnh hưởng của pH đến quá trình phóng thích,

cũng như khả năng điều chỉnh tốc độ giải phóng của hệ vi hạt trong các điều kiện môi trường khác nhau.

Trong môi trường axit mạnh mô phỏng dịch dạ dày với pH 1,2, hệ vi hạt NM/PLGA-NPs cho thấy khả năng giải phóng hoạt chất nhanh và đạt tỷ lệ phóng thích cao nhất trong ba môi trường thử nghiệm. Kết quả cho thấy, ngay sau 2 giờ, tỷ lệ phóng thích đạt $28,1 \pm 0,46\%$ và tiếp tục gia tăng mạnh qua các mốc thời gian tiếp theo, đạt $36,85 \pm 1,11\%$ tại 6 giờ và $40,72 \pm 1,06\%$ tại 22 giờ. Sau 72

giờ, tỷ lệ giải phóng tích lũy đạt cực đại $48,96 \pm 0,56\%$. Điều này cho thấy rằng trong môi trường pH thấp, hệ vi hạt NM/PLGA-NPs có khả năng phân rã hiệu quả và giải phóng hoạt chất một cách nhanh chóng, đáp ứng liều điều trị yêu cầu mà không vượt quá ngưỡng độc tính, đồng thời khắc phục tính kém tan của cao chiết trong môi trường cơ thể. Điều này có thể giải thích là do liên kết ester trong cấu trúc

PLGA bị thủy phân mạnh mẽ hơn dưới xúc tác của ion H^+ ở pH thấp, đặc biệt tại pH 1,2. Quá trình này thúc đẩy sự phân rã vi hạt và tăng tốc độ giải phóng hoạt chất (Musuc et al., 2024). Đặc tính này rất thích hợp cho các ứng dụng trong dạ dày, nơi yêu cầu sự giải phóng nhanh chóng và hiệu quả của các hoạt chất (Hua, 2020).



Hình 2. Khả năng giải phóng cao chiết của NM/PLGA-NPs ở các môi trường pH khác nhau (A) và khả năng trung hòa gốc tự do DPPH theo thời gian giải phóng (B)

Khi hệ vi hạt được thử nghiệm trong môi trường pH 6,8, mô phỏng dịch ruột non, tốc độ giải phóng hoạt chất chậm hơn so với môi trường axit, nhưng vẫn duy trì ổn định qua thời gian. Sau 1 giờ, tỷ lệ phóng thích chỉ đạt $14,1 \pm 0,08\%$, và sau 6 giờ, tỷ lệ này đạt $18,90 \pm 3,07\%$. Đến 22 giờ, tỷ lệ giải phóng đạt $21,51 \pm 0,25\%$ và tỷ lệ phóng thích tích lũy đạt $24,99 \pm 0,41\%$ sau 72 giờ. Kết quả này cho thấy hệ vi hạt NM/PLGA-NPs vẫn duy trì khả năng giải phóng hoạt chất một cách ổn định trong môi trường pH gần trung tính, phản ánh đặc tính giải phóng kéo dài và ổn định liều điều trị, phù hợp với các ứng dụng trong ruột non, nơi có yêu cầu sự giải phóng bền vững và điều trị kéo dài trong suốt quá trình hấp thu của hệ tiêu hóa (Hua, 2020).

Trong môi trường pH 7,4, việc mô phỏng dịch đại tràng và môi trường máu, hệ vi hạt NM/PLGA-NPs thể hiện khả năng giải phóng hoạt chất chậm nhất so với hai môi trường trước. Tỷ lệ phóng thích chỉ đạt $4,78 \pm 0,35\%$ sau 1 giờ và tăng dần lên $6,65 \pm 0,07\%$ tại 6 giờ, $7,45 \pm 0,09\%$ tại 22 giờ và tối đa $8,07 \pm 0,13\%$ sau 72 giờ. Mặc dù tỷ lệ giải phóng trong môi trường pH 7,4 thấp hơn, nhưng quá trình giải phóng lại diễn ra một cách bền vững. Điều này cho thấy hệ vi hạt NM/PLGA-NPs có độ bền cao trong môi trường sinh lý, đặc biệt trong các môi trường có tính kiềm nhẹ như đại tràng, nơi thuốc ở lại cơ thể lâu nhất, yêu cầu sự giải phóng được chất phải chậm và kéo dài (Hua, 2020).

Kết quả giải phóng trong ba môi trường pH cho thấy hệ vi hạt NM/PLGA-NPs có khả năng điều chỉnh tốc độ giải phóng hoạt chất một cách linh hoạt và hiệu quả theo từng điều kiện môi trường. Đặc tính này mở ra tiềm năng ứng dụng quan trọng trong phát triển các hệ dẫn thuốc kiểm soát phóng thích. Nhờ vào khả năng giải phóng kéo dài và khả năng nhắm đích, hệ vi hạt NM/PLGA-NPs có thể đóng vai trò quan trọng trong các liệu pháp điều trị các bệnh lý mạn tính, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ, đồng thời mở ra cơ hội phát triển các được phẩm tiên tiến với công nghệ dẫn thuốc hiện đại.

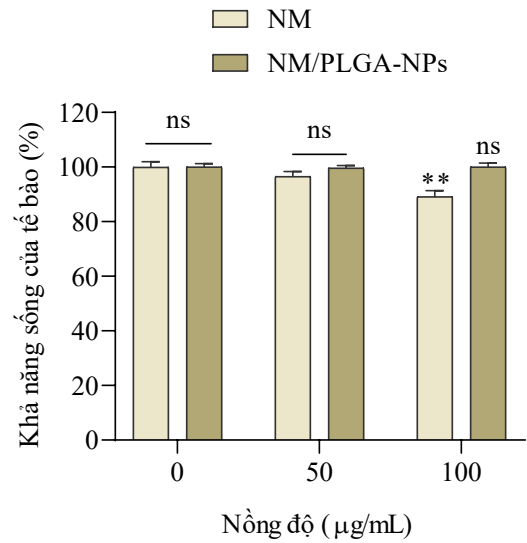
Bên cạnh đó, khả năng trung hòa gốc tự do DPPH của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs đã được khảo sát tại nồng độ tương đương IC_{50} của cao chiết Nấp âm hoa đôi dạng tự do ($21,66 \pm 1,47 \mu\text{g/mL}$) trong khoảng thời gian kéo dài 72 giờ. Đồ thị B trong Hình 2 minh họa sự thay đổi khả năng trung hòa gốc tự do DPPH của NM/PLGA-NPs tăng lên một cách rõ rệt theo thời gian. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó về các giai đoạn giải phóng được chất của vi hạt (Khiêm và ctv., 2024; Pereira et al., 2018), cụ thể, trong 10 phút đầu, hiệu suất trung hòa đạt $4,38 \pm 0,39\%$, chủ yếu do sự hiện diện của một lượng nhỏ hoạt chất còn bám trên bề mặt vi hạt, cùng với một phần nhỏ hoạt chất được phóng thích nhanh chóng từ lớp ngoài của hệ vi hạt. Giai đoạn từ 10 phút đến 480 phút (8 giờ) chứng kiến sự

gia tăng đều đặn trong khả năng trung hòa gốc tự do, đạt $27,02 \pm 0,37\%$, phản ánh quá trình phóng thích hoạt chất ổn định và liên tục từ lõi vi hạt ra môi trường xung quanh. Từ sau 8 giờ đến 72 giờ, hệ vi hạt tiếp tục phóng thích hoạt chất một cách có kiểm soát, dẫn đến hiệu suất trung hòa DPPH tiếp tục tăng, đạt giá trị cực đại $36,99 \pm 1,48\%$ sau 72 giờ.

Kết quả này không chỉ chứng minh khả năng kháng oxy hóa của hệ NM/PLGA-NPs, mà còn chỉ ra hiệu quả phóng thích kéo dài, giúp duy trì tác dụng trung hòa gốc tự do trong suốt thời gian khảo sát. Đây là một ưu điểm vượt trội của hệ vi hạt, góp phần cải thiện sinh khả dụng và thời gian tác dụng của các dược chất có hoạt tính sinh học cao, như cao chiết nắp âm hoa đôi. Với đặc điểm này, NM/PLGA-NPs có tiềm năng lớn trong các chiến lược điều trị các bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa, mở ra triển vọng ứng dụng rộng rãi trong y học hiện đại

3.3. Kết quả đánh giá mức độ an toàn đối với đại thực bào RAW264.7 của NM/PLGA-NPs

Việc đánh giá độ an toàn trên tế bào phụ thuộc nồng độ của NM và hệ vi hạt NM/PLGA-NPs trên dòng tế bào đại thực bào RAW264.7 đã được thực hiện. Kết quả cho thấy NM ở nồng độ 100 $\mu\text{g/mL}$ gây giảm đáng kể khả năng sống sót của tế bào, phản ánh độc tính tế bào rõ rệt ở mức nồng độ này (Hình 3). Ngược lại, cùng nồng độ NM khi được bao gói trong hệ vi hạt PLGA (NM/PLGA-NPs) không gây độc đáng kể, điều này cho thấy khả năng cải thiện độ an toàn sinh học của hệ mang. Hiện tượng này có thể được lý giải bởi đặc tính giải phóng dược chất có kiểm soát của hệ vi hạt PLGA, giúp duy trì nồng độ NM trong môi trường nuôi cấy ở mức dưới ngưỡng gây độc tế bào. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước, khi vi hạt PLGA có độ an toàn cao đối với tế bào và làm giảm độc tính của các dược chất như ciprofloxacin, doxorubicin,... (Paiva et al., 2013; Watcharadulyarat et al., 2023; Drinković et al., 2024). Dựa trên các kết quả thu được, các nồng độ không gây độc của NM và NM/PLGA-NPs được lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo. Kết quả này không chỉ hỗ trợ tiềm năng ứng dụng lâm sàng của NM/PLGA-NPs mà còn mở ra triển vọng về việc phát triển các phương pháp điều trị nhắm đích, giúp cải thiện độ an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh lý có liên quan đến các hợp chất có độc tính cao.



Hình 3. Độ an toàn của NM và NM/PLGA-NPs trên mô hình đại thực bào RAW264.7

Ghi chú: ns: không có ý nghĩa thống kê so với nghiệm thức nồng độ 0 $\mu\text{g/mL}$, **: p-value < 0,01 so với nghiệm thức nồng độ 0 $\mu\text{g/mL}$.

3.4. Kết quả khả năng chống stress oxy hóa trên mô hình đại thực bào RAW264.7 của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs

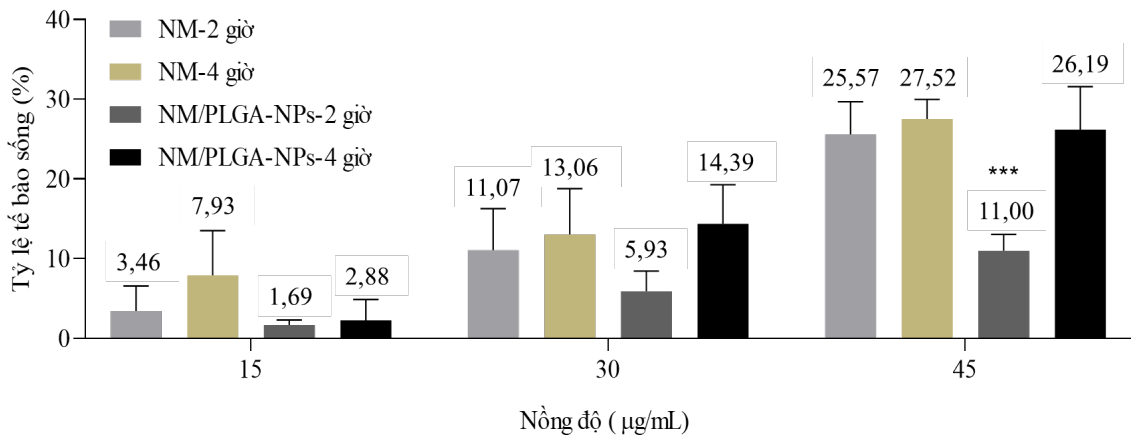
Khả năng bảo vệ tế bào của MN và hệ vi hạt NM/PLGA-NPs đối với stress oxy hóa do hydrogen peroxide (H_2O_2) gây ra đã được đánh giá thông qua phương pháp CCK-8 trên dòng tế bào đại thực bào RAW264.7. Hình 4 trình bày kết quả biểu diễn dưới dạng phần trăm của tỉ lệ tế bào sống giữa các nghiệm thức điều trị với NM và NM/PLGA-NPs so với nhóm gây stress oxy hóa bằng H_2O_2 . Sau khi tiền xử lý tế bào trong khoảng thời gian 2 và 4 giờ với NM và NM/PLGA-NPs ở các nồng độ 15, 30 và 45 $\mu\text{g/mL}$ (với hàm lượng NM trong hệ vi hạt NM/PLGA-NPs được tính toán tương đương thông qua hiệu suất nạp), khả năng sống của tế bào tăng rõ rệt so với nhóm đối chứng điều trị với H_2O_2 ở nồng độ 2 mM. Điều này khẳng định hiệu quả bảo vệ tế bào của các chế phẩm, giúp giảm thiểu tổn thương tế bào do stress oxy hóa.

Nhìn chung, ở các nghiệm thức điều trị bằng NM, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tế bào sống ở hai mốc thời gian 2 giờ và 4 giờ, cụ thể ở nồng độ 45 $\mu\text{g/mL}$ lần lượt là 25,57% và 27,52%. Điều này là do hàm lượng cao chiết trong môi trường tế bào là gần như đồng nhất, nên tác dụng bảo vệ cũng tương đồng nhau ở 2 mốc thời gian điều trị. Kết quả này tốt hơn so với nghiên cứu trên

polydeoxyribonucleotide chiết xuất từ Hải sâm (*Apostichopus japonicus*) khi ở nồng độ 100 µg/mL khi khả năng sống của tế bào tăng lên khoảng 20% (Shu et al., 2024).

Tương tự, trong nhóm tiền xử lý với NM/PLGA-NPs, hiệu quả bảo vệ tế bào thể hiện rõ theo chiều nồng độ, đặc biệt là khi tế bào được điều trị trong 4 giờ. Tuy nhiên, kết quả cho thấy tỷ lệ tế bào sống sót sau 4 giờ điều trị tăng đáng kể so với nhóm chỉ điều trị 2 giờ ở cùng nồng độ. Cụ thể, ở nồng độ 45 µg/mL tỷ lệ tế bào sống sót sau 2 và 4 giờ điều trị lần lượt là 11,00% và 26,19%. Nhìn chung, sự khác biệt trong tỷ lệ sống sót giữa hai mốc thời gian điều

trị chứng minh khả năng giải phóng hoạt chất từ hệ vi hạt NM/PLGA-NPs là liên tục và bền vững, với hàm lượng cao chiết được giải phóng nhiều hơn ở 4 giờ so với 2 giờ điều trị. Điều này cho thấy cơ chế giải phóng kéo dài của hệ vi hạt không chỉ giúp tăng sinh khả dụng của NM mà còn duy trì tác dụng bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa trong suốt thời gian điều trị (Khiêm và ctv., 2024). Những kết quả trên cho thấy tiềm năng đột phá của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs trong việc phát triển một nền tảng phân phối thuốc hiệu quả trong điều trị các bệnh lý khởi phát hoặc tiến triển dưới tác động của stress oxy hóa.



Hình 4. Tỷ lệ phần trăm tế bào sống khi được điều trị với NM và NM/PLGA-NPs so với nghiệm thức chỉ được điều trị với hydrogen peroxide

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, việc phát triển hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết từ nắp âm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) (NM/PLGA-NPs) đã được thực hiện thành công với hiệu suất nạp đạt 12,37%, tải 70,73% và kích thước trung bình là 926 nm. Việc phân tích FT-IR và SEM đã chứng minh rằng quá trình nạp không làm thay đổi cấu trúc chức năng của hoạt chất và hệ vi hạt duy trì hình thái hình cầu đồng đều. Đặc biệt, hệ vi hạt thể hiện khả năng giải phóng hoạt chất tùy thuộc vào pH, với sự giải phóng nhanh ở pH 1,2 và chậm, ổn định ở pH 6,8 và 7,4, phù hợp với các yêu cầu về bào chế cho đường uống. Hệ NM/PLGA-NPs cũng thể hiện khả năng trung hòa gốc tự do

DPPH bền vững trong suốt 72 giờ, chứng tỏ hiệu quả kháng oxy hóa kéo dài của hệ vi hạt. Kết quả đánh giá độc tính trên tế bào RAW264.7 chỉ ra rằng hệ vi hạt này an toàn, không gây độc và có khả năng bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do stress oxy hóa gây ra bởi H₂O₂. Những kết quả này mở ra triển vọng ứng dụng rộng rãi của hệ vi hạt NM/PLGA-NPs trong điều trị các bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa, đồng thời cung cấp nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo về việc phát triển các liệu pháp điều trị an toàn.

LỜI CẢM ƠN

Đề tài này được tài trợ bởi Đại học Cần Thơ, mã số: CTCS2024-01-03.

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>
- Alsaab, H. O., Alharbi, F. D., Alhibs, A. S., Alanazi, N. B., Alshehri, B. Y., Saleh, M. A., Alshehri, F. S., Algarni, M. A., Almugaiteeb, T., Uddin, M. N., & Alzhrani, R. M. (2022). PLGA-Based Nanomedicine: History of Advancement and Development in Clinical Applications of Multiple Diseases. *Pharmaceutics*, 14(12), 2728. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14122728>
- Aware, C. B., Patil, D. N., Suryawanshi, S. S., Mali, P. R., Rane, M. R., Gurav, R. G., & Jadhav, J. P. (2022). Natural bioactive products as promising therapeutics: A review of natural product-based drug development. *South African Journal of Botany*, 151, 512–528. <https://doi.org/10.1016/J.SAJB.2022.05.028>
- Carmona, F., & Pereira, A. M. S. (2013). Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(2), 379–385. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000018>
- Bộ Y Tế. (2017). *Dược điển Việt Nam V*. (Số 5358/QĐ-BYT). <https://dav.gov.vn/quyet-dinh-ban-hanh-duoc-dien-viet-nam-v-n1696.html>
- Chandra, S., Khan, S., Avula, B., Lata, H., Yang, M. H., Elsohly, M. A., & Khan, I. A. (2014). Assessment of Total Phenolic and Flavonoid Content, Antioxidant Properties, and Yield of Aeroponically and Conventionally Grown Leafy Vegetables and Fruit Crops: A Comparative Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014(1), 253875. <https://doi.org/10.1155/2014/253875>
- Chavan, Y. R., Tambe, S. M., Jain, D. D., Khairmar, S. V., & Amin, P. D. (2022). Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 80(5), 603–616. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMA.2021.11.009>
- Drinković, N., Beus, M., Barbir, R., Debeljak, Ž., Tariba, L. B., Kalčec, N., Čurlin, M., Bekavac, A., Gorup, D., Mamić, I., Mandić, D., Micek, V., Turčić, P., Günday-Türel, N., Türel, E., & Vinković, V. I. (2024). Novel PLGA-based nanoformulation decreases doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nanoscale*, 16(19), 9412–9425. <https://doi.org/10.1039/D3NR06269D>
- Gonzales, C. M., Dalmolin, L. F., da Silva, K. A., Slade, N. B. L., Lopez, R. F. V., Moreto, J. A., & Schwarz, K. (2021). New Insights of Turmeric Extract-Loaded PLGA Nanoparticles: Development, Characterization and In Vitro Evaluation of Antioxidant Activity. *Plant Foods for Human Nutrition*, 76(4), 507–515. <https://doi.org/10.1007/S11130-021-00929-0/METRICS>
- Goshtasbi, H., Hashemzadeh, N., Fathi, M., Movafeghi, A., Barar, J., & Omid, Y. (2025). Mitigating oxidative stress toxicities of environmental pollutants by antioxidant nanoformulations. *Nano TransMed*, 4, 100087. <https://doi.org/10.1016/J.NTM.2025.100087>
- Guo, X., Zuo, X., Zhou, Z., Gu, Y., Zheng, H., Wang, X., Wang, G., Xu, C., & Wang, F. (2023). PLGA-Based Micro/Nanoparticles: An Overview of Their Applications in Respiratory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4333. <https://doi.org/10.3390/IJMS24054333>
- Hassen, G., Belete, G., Carrera, K. G., Iriowen, R. O., Araya, H., Alemu, T., Solomon, N., Bam, D. S., Nicola, S. M., Araya, M. E., Debele, T., Zouetr, M., & Jain, N. (2022). Clinical Implications of Herbal Supplements in Conventional Medical Practice: A US Perspective. *Cureus*, 14(7), e26893. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.26893>
- Hua, S. (2020). Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 524. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00524>
- Jadhav, R., Das, J., Rajyaguru, S., Kyada, S., Vaibhav, K.P., Teja, K. D., Bhutia, O. S., & Chauthi, K. (2025). Regulations, current development, and future prospects of phytopharmaceuticals, a new class of herbal medicines in India. *Discover Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 1–31. <https://doi.org/10.1007/S44395-025-00006-4>
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Valko, R., Liska, J., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 413, 111489. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2025.111489>
- Kaplan, M., Öztürk, K., Öztürk, S. C., Tavukçuoğlu, E., Esendağlı, G., & Calis, S. (2023). Effects of Particle Geometry for PLGA-Based Nanoparticles: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*, 15(1), 175.

- <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15010175>
- Khiêm, N. H., Khang, V. T., Tuân, N. T., & Thanh, N. Q. C. (2024). Bảo chế và đánh giá hoạt tính sinh học của hệ vi hạt PLGA chứa cao chiết lá Hoàn ngọc đỏ (*Strobilanthes schomburgkii*). *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 60(3), 105–110. <https://doi.org/10.22144/CTUJOS.2024.301>
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/NU12020457>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Lu, B., Lv, X., & Le, Y. (2019). Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles for Control-Released Drug Delivery. *Polymers*, 11(2), 304. <https://doi.org/10.3390/POLYM11020304>
- Madani, F., Khosravani, M., & Adabi, M. (2023). PLGA Nanoparticles Loaded with Cinnamon Extract and Coated with PVA/Poloxamer188. *Medical Sciences Forum*, 20(1), 8. <https://doi.org/10.3390/IECC2023-14262>
- Musuc, A. M., Mititelu, M., Chelu, M., Rossi, F., Visan, A. I., & Negut, I. (2024). Development and Applications of PLGA Hydrogels for Sustained Delivery of Therapeutic Agents. *Gels*, 10(8), 497. <https://doi.org/10.3390/GELS10080497>
- Nabila, A., Roof, M., James, R. J., Ramli, S., Sritularak, B., Rojsitthisak, P., & Halim, H. (2023). Protection of Fargesin against Hydrogen Peroxide-induced Cell Death in RAW 264.7 Cells. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 14(1), 55–61. <https://doi.org/10.5530/IJPI.14.1.8>
- Nguyen, T. Q. C., Hong, T. T., Khang, V. T., Ho Thi Nhu, Y., Pham, D. T., Giao, D. H., Tran, T. T. T., & Kamei, K. (2024). Anti-inflammatory Constituents Isolated From *Launaea sarmentosa* Against Infection by LPS-stimulated Macrophages. *Records of Natural Products*, 18(6), 663–673. <https://doi.org/10.25135/RNP.487.2410.3343>
- Öztürk, K., Kaplan, M., & Çalıř, S. (2024). Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 666, 124799. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2024.124799>
- Paiva, A. M., Pinto, R. A., Teixeira, M., Barbosa, C. M., Lima, R. T., Vasconcelos, M. H., Sousa, E., & Pinto, M. (2013). Development of noncytotoxic PLGA nanoparticles to improve the effect of a new inhibitor of p53-MDM2 interaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), 394–402. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.07.017>
- Pereira, M. C., Oliveira, D. A., Hill, L. E., Zambiasi, 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>
- Sharifi-Rad, M., Anil, K. N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh, F. P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash, M. A., Nigam, M., Rayess, Y. E., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., & Docea, A. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 552535. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- Shu, Z., Ji, Y., Liu, F., Jing, Y., Jiao, C., Li, Y., Zhao, Y., Wang, G., & Zhang, J. (2024). Proteomics Analysis of the Protective Effect of Polydeoxyribonucleotide Extracted from Sea Cucumber (*Apostichopus japonicus*) Sperm in a Hydrogen Peroxide-Induced RAW264.7 Cell Injury Model. *Marine Drugs*, 22(7), 325. <https://doi.org/10.3390/MD22070325>
- Thanh, N. Q. C., Tuệ, T. G., Huỳnh, T. T. D., Thanh, V. N., Khiêm, N. H., Khang, V. T., & Hồng, T. T. (2025). Nghiên cứu tiềm năng kháng ung thư của cao chiết nắp âm hoa đời (*Nepenthes mirabilis*). *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 61(3), 99–107. <https://doi.org/10.22144/CTUJOS.2025.083>
- Thanh, N. V., Thao, N. P., Dat, L. D., Huong, P. T. T., Lee, S. H., Jang, H. D., Cuong, N. X., Nam, N. H., Kiem, P. V., Minh, C. V., & Kim, Y. H. (2015). Two new naphthalene glucosides and other bioactive compounds from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis*. *Archives of Pharmacal Research*, 38(10), 1774–1782. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0576-9>
- Thao, N. P., Luyen, B. T. T., Koo, J. E., Kim, S., Koh, Y. S., Thanh, N. V., Cuong, N. X., Kiem, P. V., Minh, C. V., & Kim, Y. H. (2016). *In vitro* anti-inflammatory components isolated from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis* (Lour.) Rafarin. *Pharmaceutical Biology*, 54(4), 588–594. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1067234>
- Todaro, B., Moscardini, A., & Luin, S. (2022). Pioglitazone-Loaded PLGA Nanoparticles: Towards the Most Reliable Synthesis Method. *International Journal of Molecular Sciences*,

- 23(5), 2522.
<https://doi.org/10.3390/IJMS23052522>
- Vincenzo, S. Di, Ferrante, G., Ferraro, M., Cascio, C., Malizia, V., Licari, A., La Grutta, S., & Pace, E. (2023). Oxidative Stress, Environmental Pollution, and Lifestyle as Determinants of Asthma in Children. *Biology*, 12(1), 133. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY12010133>
- Watcharadulyarat, N., Rattanatayaron, M., Ruangsawasdi, N., & Patikarnmonthon, N. (2023). PEG–PLGA nanoparticles for encapsulating ciprofloxacin. *Scientific Reports*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27500-y>
- Zhang, Z., & Feng, S. S. (2006). The drug encapsulation efficiency, in vitro drug release, cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel-loaded poly(lactide)–tocopheryl polyethylene glycol succinate nanoparticles. *Biomaterials*, 27(21), 4025–4033. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.03.006>