



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048598

(51)^{2007.01} A61K 31/33; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2023-09066

(22) 20/12/2023

(45) 25/07/2025 448

(43) 26/02/2024 431

(73) Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội (VN)

Tòa Nhà A21, Viện Hàn Lâm Khoa Học Và Công Nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc
Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

(72) Nguyễn Hồng Vân (VN).

(54) QUY TRÌNH BẢO CHẾ HẠT NANO LIPID RẮN CHỨA BERBERIN CLORID
DẠNG BỘT PHUN SẤY

(21) 1-2023-09066

(57) Sáng chế đề cập tới quy trình bào chế hạt nano lipid rắn (SLN-solid lipid nano) chứa berberin clorid, hạt nano, hỗn dịch chứa SLN, bột SLN chứa berberin thu được từ quy trình này và chế phẩm chứa nó. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid bằng phương pháp phun sấy, sản phẩm thu được có sinh khả dụng cao hơn berberin, đặc biệt qua đường uống và chế phẩm chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới quy trình bào chế hạt nano lipid rắn (SLN-solid lipid nano) chứa berberin clorid, hạt nano, hỗn dịch chứa SLN, bột SLN chứa berberin thu được từ quy trình này và chế phẩm chứa nó. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid bằng phương pháp siêu âm và phun sấy, sản phẩm thu được có sinh khả dụng cao hơn berberin, đặc biệt trên đường tiêu hoá và chế phẩm chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Berberin clorid (khối lượng phân tử: 371,81 g/mol) là một alcaloit thuộc nhóm isoquinolin, có thể dễ dàng chiết xuất từ thực vật hoặc tổng hợp hóa học. Hợp chất này thường được tìm thấy trong rễ, thân rễ, vỏ cây của những cây thuộc chi *Berberis*, *Coptidis*, *Coscinium*. Berberin đã được sử dụng từ lâu với tác dụng dược lý chính là điều trị tiêu chảy với hoạt tính kháng khuẩn phổ rộng.

Berberin ít tan trong metanol, ít tan trong etanol và rất ít tan trong nước; tuy nhiên, các dạng muối tương đối hòa tan hơn. Cụ thể, dạng muối clorid tan trong nước ở tỉ lệ 1/500 và dạng muối sulfat dễ tan trong nước với tỉ lệ 1/30. Độ tan trong nước của berberin phụ thuộc vào pH và có độ tan cao nhất ở pH xấp xỉ 7.

Trong y học cổ truyền, berberin là loại thuốc nam quen thuộc, được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh tại chỗ đường tiêu hóa. Trong y học hiện đại, các nhà nghiên cứu đã chứng minh berberin có tác dụng sinh học như sau:

- Kháng khuẩn: Berberin có phổ kháng khuẩn rộng với các loại vi khuẩn đường ruột như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytique*, trực khuẩn ho gà, thương hàn, phó thương hàn, lỵ,... Bên cạnh đó, berberin còn có tác dụng điều trị các bệnh nhiễm trùng đường ruột bằng cách ức chế sự tăng sinh của vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Khi sử dụng, berberin không ảnh hưởng tới sự phát triển bình thường của hệ sinh vật đường ruột. Có thể phối hợp berberin với một số kháng sinh để hạn chế tác dụng không mong muốn đối với vi sinh vật đường ruột.

- Kháng nấm: Berberin có tác dụng kháng các loại vi nấm, nấm men, nấm candida và các đơn bào gây bệnh.

Berberin có tác dụng kháng virus, kháng nấm (nấm men, nấm candida, vi nấm) và các đơn bào gây bệnh.

- Kháng viêm: Hoạt tính kháng viêm của berberin được thể hiện thông qua sự hoạt hóa của protein kinaza kích hoạt AMP (AMPK) và ức chế NF- κ B. Một số nghiên cứu cho thấy ảnh hưởng của nano berberin đến hoạt động của SARS-CoV-2 bao gồm ức chế sự lây nhiễm và nhân lên của SARS-CoV-2, ức chế sự biểu hiện của các cytokin tiền viêm, từ đó giúp bảo vệ mô phổi tránh khỏi những tình trạng tổn thương.

- Hạ đường huyết: Berberin được nghiên cứu cho thấy tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường type 2 thông qua kích thích hoạt hóa adenosin monophosphat và hoạt hóa protein kinaza.

- Bảo vệ tim mạch: Berberin là một tác nhân giảm cholesterol mới với cơ chế hoạt động khác biệt so với nhóm statin. Berberin đã được chứng minh có tác dụng tốt trên nhiều bệnh tim mạch như giảm huyết áp, bảo vệ và giảm tổn thương tế bào cơ tim thông qua việc làm bền vững ti thể màng, giảm kích thước vùng bị nhồi máu, phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch.

- Bảo vệ hệ thần kinh: Berberin có khả năng bảo vệ các tế bào thần kinh chống lại các rối loạn thoái hóa thần kinh. Cơ chế của hoạt tính này bao gồm: ngăn ngừa tổn thương não và tăng cường nhận thức trực tiếp trong não, làm giảm các yếu tố nguy cơ như rối loạn chức năng trao đổi chất và các bệnh tim mạch, thận và gan. Trong quá trình thiếu máu não, berberin chống apoptosis, bảo vệ chống lại tổn thương tế bào thần kinh, cải thiện tuần hoàn máu não. Tác dụng của berberin đối với các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington đã nhận được sự quan tâm rộng rãi. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng berberin có khả năng ức chế quá trình viêm thần kinh, oxy hóa và căng thẳng lưới nội chất, từ đó làm giảm tổn thương tế bào thần kinh.

- Chống trầm cảm: Hoạt tính chống trầm cảm của berberin được thể hiện thông qua điều khiển các amin sinh học của não như norepinephrin, serotonin, và dopamin, các thụ thể oxyd, và/hoặc thụ thể sigma.

- Chống ung thư: Berberin cho thấy tác dụng chống ung thư đối với nhiều loại ung thư, chẳng hạn như ung thư vú, phổi, dạ dày, gan, đại trực tràng, buồng trứng, cổ tử cung và

tuyến tiền liệt. Các cơ chế hoạt động cơ bản bao gồm ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư, ngăn chặn sự di căn, gây ra quá trình chết theo chương trình, kích hoạt quá trình tự thực và cải thiện tác dụng của thuốc chống ung thư.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chỉ ra rằng berberin có sinh khả dụng qua đường uống rất hạn chế (<5% trong huyết tương), phần lớn là do khả năng hòa tan trong nước kém, kết hợp với khả năng hấp thụ qua đường tiêu hóa thấp và chuyển hóa nhanh. Tính thấm kém qua đường tiêu hóa do berberin là cơ chất của bơm đẩy P-glycoprotein ở ruột. Hơn nữa, đã có báo cáo rằng berberin chủ yếu chuyển hóa qua gan và khả năng liên kết với protein huyết tương cao nên gây ức chế chuyển hóa ở gan, tương tác thuốc và phân bố toàn thân cơ thể.

Mặc dù có thể sử dụng berberin với liều lượng 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch (IV) chắc chắn sẽ tránh được hàng rào đào thải ở ruột, nhưng vấn đề lâm sàng chính là thời gian bán hủy trong huyết tương rất ngắn ($0,5 \text{ giờ} \leq t_{1/2} < 1 \text{ giờ}$)

Trong một số nghiên cứu, người ta đã quan sát thấy tác dụng dược lý tốt hơn của berberin với các chất mang nano khác nhau. Năm 2015, Lin và cộng sự đã chứng minh rằng hạt nano chitosan/heparin có tác dụng tăng cường ức chế của berberin đối với sự phát triển của *H. Pylori* với kích thước trung bình $175,2 \pm 5,4 \text{ nm}$. Các nghiên cứu hạt nano alginat cho thấy berberin ở dạng này hoạt động kháng khuẩn tốt hơn, điều trị lành vết thương với kích thước trung bình lần lượt là 71,18 nm và 278,15 nm. Nghiên cứu của Kapoor năm 2014 cho kết quả hạt nano dextran ($238 \pm 18 \text{ nm}$) điều trị bệnh tiểu đường tốt hơn.

Các nghiên cứu về hạt nano lipid rắn chứa berberin với kích thước trung bình khoảng $81,42 \pm 8,48 \text{ nm}$ thể hiện các tác dụng như kiểm soát giải phóng berberin, tăng hoạt động chống khối u, cải thiện tình trạng gan nhiễm mỡ. Berberin được mang trong các hạt cấu trúc nano lipid (NLC) có kích thước $189,3 \pm 3,7 \text{ nm}$ cải thiện sinh khả dụng và tăng nồng độ berberin trong máu, hoạt động chống chống ung thư gan tốt hơn. Chất mang lipid có cấu trúc nano phủ selen với kích thước khoảng 160 nm cải thiện tác dụng hạ đường huyết và giải phóng berberin bền vững hơn. Hạt nano micell (kích thước $36 \pm 2,1 \text{ nm}$) giúp tăng cường sinh khả dụng đường uống, hiệu quả chống đái tháo đường tốt hơn. Hạt nano liposom được điều chế với kích thước $121,6 \pm 1,5 \text{ nm}$ cải thiện hoạt động chống khối u, tăng tính ổn định trong máu. Hạt nano silica (200 nm) và hạt dendrime (100 – 200 nm) hoạt động chống ung thư tốt hơn. Hạt nano graphene (15 – 300 nm) được báo cáo như là một chiến lược mới để

phân phối thuốc và thể hiện hoạt tính chống oxy hóa khử trong cơ thể. Hạt nano vàng, hiệu quả bấy cao hơn, đưa berberin sâu vào da. Một hạt nano bạc sinh học được phát triển bởi Bhanumathi như một hệ thống phân phối thuốc mới cho berberin. Các nghiên cứu *in vivo* đã chứng minh rằng các hạt nano này có thể ngăn chặn sự phát triển của khối u.

Chất mang nano hydroxit kép nhiều lớp, một chất mang thuốc vô cơ mới đã được sử dụng bởi Djebbi để tăng cường hấp phụ và giải phóng berberin. Họ đã ổn định berberin trên hydroxit kép lớp magiê nhôm. Hoạt tính kháng khuẩn của hệ thống này đã được thử nghiệm với nhiều loại vi khuẩn khác nhau. Kết quả cho thấy hiệu quả kháng khuẩn cao hơn đối với *S. aureus*, *P. aeruginosa* và *B. subtilis*.

Trong một nghiên cứu của Zhanget, các chấm carbon mang berberin có đường kính 2 – 5 nm chứa lõi tinh thể carbon cao với không gian khoảng 0,33 nm. Các nghiên cứu bổ sung khác về hệ này cho thấy tác dụng hình ảnh sinh học và chống khối u của chúng.

Một chiến lược nâng cao hiệu quả điều trị của berberin đã được thực hiện bởi Pund và cộng sự. Trong đó, họ xây dựng hệ thống phân phối thuốc tự tạo hỗn dịch nano berberin gồm: Capmul MCM, Acrysol K-150 và polyethylene glycol 400.

Các chất mang thuốc dạng keo như micell, hỗn dịch nano, huyền phù nano, hạt nano polyme và liposom có thể khắc phục nhiều vấn đề liên quan đến độ hòa tan. Tuy nhiên, các hệ thống phân phối thuốc này có liên quan đến một số nhược điểm như tính ổn định vật lý hạn chế, kết tụ, rò rỉ thuốc khi bảo quản, thiếu phương pháp sản xuất quy mô lớn được kiểm soát chất lượng và hiệu quả về chi phí, có dư lượng dung môi hữu cơ trong sản phẩm cuối cùng, và gây độc tế bào. Chính vì thế SLN xuất hiện với nhiều ưu điểm như bảo vệ thuốc chống lại các điều kiện môi trường khắc nghiệt, dễ dàng sản xuất quy mô lớn bằng kỹ thuật đồng nhất hóa áp suất cao, khả năng tương thích sinh học và khả năng phân hủy sinh học do thành phần lipid tương thích sinh lý thường được coi là an toàn.

Nói chung, các hạt nano lipid là hệ thống phân phối thuốc tiềm năng có nhiều ưu điểm so với các chất mang nano khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorit, hạt nano tạo ra từ quy trình đó và chế phẩm chứa hạt nano này để tăng sinh khả dụng theo đường uống của berberin. Để đạt được mục đích trên đây, tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng bao gồm tiêu chuẩn hóa nguyên liệu đầu vào, xây dựng các quy

trình khảo sát lựa chọn các tá dược lipid và chất diện hoạt, khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến kích thước tiểu phân nano, đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất ra khỏi hạt nano lipid rắn, xây dựng quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid.

Cụ thể hơn, theo một khía cạnh của sáng chế, bộc lộ quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid gồm các bước:

- chuẩn bị pha dầu: phối hợp berberin vào trong hỗn hợp gồm lipid và chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt nóng chảy ở nhiệt độ 80°C trong vòng 1-2 giờ

- chuẩn bị pha nước: phân tán chất diện hoạt thân nước, chất đồng diện hoạt thân nước, chất tăng độ ổn định trong nước cất cùng nhiệt độ với pha dầu;

- phối hợp pha dầu: pha nước để đạt tổng khối lượng yêu cầu của sản phẩm, đồng nhất hóa bằng siêu âm kiểu đầu dò phát sóng gián đoạn;

- làm lạnh ngay lập tức ở nhiệt độ -20 đến -10°C trong ngăn đá tủ lạnh trong 10 – 15 phút; thu được hỗn dịch chứa nano lipid rắn chứa berberin.

- phối hợp hỗn dịch nano lipid rắn chứa berberin, polysaccarit, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, chất tăng độ phân tán, chất tăng độ ổn định, chất tăng độ trơn chảy bằng cách khuấy trộn trong 24 giờ trên máy khuấy từ.

- phun sấy hỗn hợp thu được bột phun sấy chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin.

Ở một khía cạnh khác của sáng chế, bộc lộ quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid gồm các bước:

- chuẩn bị pha dầu: phối hợp berberin vào trong hỗn hợp gồm lipid và chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt nóng chảy ở nhiệt độ 80°C trong vòng 1-2 giờ

- chuẩn bị pha nước: phân tán chất diện hoạt thân nước, chất đồng diện hoạt thân nước, chất tăng độ ổn định trong nước cất cùng nhiệt độ với pha dầu;

- phối hợp pha dầu: pha nước đến khối lượng yêu cầu của sản phẩm, đồng nhất hóa bằng máy đồng nhất hóa tốc độ cao với tốc độ 10000 – 20000 vòng/phút;

- làm lạnh ngay lập tức ở nhiệt độ -20 đến -10°C trong ngăn đá tủ lạnh trong 10 – 15 phút; thu được hỗn dịch chứa nano lipid rắn chứa berberin.

- phối hợp hỗn dịch nano lipid rắn chứa berberin, polysaccarit, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, chất tăng độ phân tán, chất tăng độ ổn định, chất tăng độ trơn chảy bằng cách khuấy trộn trong 24 giờ trên máy khuấy từ.

- phun sấy hỗn hợp thu được bột phun sấy chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin. Để thực hiện phương pháp nêu trong sáng chế, bước phối hợp tá được polysaccarit, chất diện hoạt chất đồng diện hoạt, chất tăng độ phân tán, chất tăng độ ổn định, chất tăng độ trơn chảy có thể được thực hiện ngay sau khi phối hợp pha dầu và pha nước, hoặc ngay sau khi làm lạnh nhanh 10 -20 phút, hoặc sau quá trình làm lạnh trong khoảng 8 – 24 giờ và giữ ổn định trong 24 giờ trước khi tiến hành phun sấy.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, bột hỗn dịch chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin clorit, bột phun sấy chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin clorit và chế phẩm chứa hạt nano này.

Tất cả các hạt nano lipid rắn được tạo thành từ các quy trình nêu trong sáng chế đều được kiểm tra khả năng mang hoạt chất berberin bằng cách định lượng hàm lượng berberin trong hạt nano lipid rắn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), và kiểm tra chỉ số đa phân tán (PDI), thế zeta bằng thiết bị phân tích kích thước, thế zeta Horiba SZ100, kiểm tra hình thái học bằng phương pháp đo SEM (scanning electron microscope) và TEM (transmission electron microscopy), khả năng giải phóng hoạt chất, độ ổn định của hạt nano lipid rắn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế còn được mô tả thông qua các phương án cụ thể minh họa và mô tả chi tiết hơn nữa cho sáng chế. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng, các phương án cụ thể sau đây được mô tả chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể này. Rõ ràng là, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, trên cơ sở các nội dung mô tả trong bản mô tả này, có thể thực hiện các phương án tương đương mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế như được mô tả trong yêu cầu bảo hộ kèm theo sau đây.

Trong bản mô tả này, các giá trị số nên được hiểu là bao gồm cả nghĩa “khoảng”, cụ thể là chỉ chính giá trị số đó cũng như các giá trị số nằm trong khoảng $\pm 10\%$, tốt hơn là $\pm 5\%$, và tốt nhất là 0% của giá trị số đó.

Nano lipid rắn berberin được bào chế theo quy trình như mô tả trong sáng chế với các thông số cụ thể như sau:

Công thức hệ phân tán nano lipid rắn berberin:

- berberin (2-32%)

- hỗn hợp lipit + chất diện hoạt nóng chảy (9:1),
- chất diện hoạt thân nước
- nước cất.

Sáng chế mô tả phương pháp bào chế hạt nano lipit rắn có chứa berberin clorit hàm lượng cao, ổn định, không bị gel hóa, cụ thể gồm các bước sau:

- chuẩn bị pha dầu: phối hợp berberin vào trong hỗn hợp gồm lipit và chất diện hoạt nóng chảy ở nhiệt độ 70 – 80°C trong vòng 1-2 giờ.

Trong bước này thuộc phạm vi của sáng chế không sử dụng dung môi hữu cơ ở pha dầu để loại bỏ sự ảnh hưởng của dung môi tới độ ổn định của hệ, loại bỏ ảnh hưởng độc tính do dung môi hữu cơ gây ra khi đưa hệ phân tán nano lipit rắn vào các chế phẩm dược phẩm, an toàn khi vận hành và bảo vệ môi trường.

Trong đó việc lựa chọn lipid có thể được chọn từ nhóm axit stearic, glyceryl mono stearat, compritol 888 hoặc hỗn hợp chứa chúng, tốt hơn là tỷ lệ axit stearic: glyceryl mono stearat nằm trong khoảng 1:5 – 1:9.

- chuẩn bị pha nước: phân tán chất diện hoạt thân nước trong nước cất cùng nhiệt độ với pha dầu;

Trong đó chất diện hoạt thân nước được chọn từ nhóm gồm poloxamer 407, poloxamer 188, gelot 64, tefose 63, tween 20, span 60 hoặc hỗn hợp chứa chúng, tốt hơn là poloxamer 407.

- phối hợp pha dầu: pha nước, đồng nhất hóa bằng siêu âm kiểu đầu dò phát sóng gián đoạn;

- phối hợp hỗn dịch nano lipit rắn chứa berberin, polysaccarit, chất diện hoạt bằng cách khuấy trộn trong 24 giờ trên máy khuấy từ.

- làm lạnh ngay lập tức ở nhiệt độ -20 đến -10°C trong 10 - 15 phút; thu được hỗn dịch chứa nano lipit rắn chứa berberin.

Mục đích của việc thực hiện làm lạnh nhanh ở nhiệt độ -20 đến -10°C giúp giữ hoạt chất berberin ở trạng thái vô định hình, giúp tăng khả năng tải berberin vào trong hệ phân tán nano lipit rắn, giữ ổn định hệ phân tán không bị gel hóa.

- phun sấy hỗn hợp thu được bột phun sấy chứa hạt nano lipit rắn chứa berberin.

Bước phun sấy được có thể được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ đầu vào là 110 °C, nhiệt độ đầu ra là 65 °C, tốc độ gió thổi 0.58m³/ phút, tốc độ dòng 0,1 L/ giờ được thực hiện trên thiết bị phun sấy SD-1000 Eyela.

Mục đích của việc sử dụng phương pháp phun sấy thay cho phương pháp đông khô thường sử dụng là giảm thiểu các chi phí về trang thiết bị, điều kiện thực nghiệm, chi phí đào tạo nhân lực do thực hiện kỹ thuật đông khô đòi hỏi phức tạp hơn, dễ dàng thực hiện hơn tại các cơ sở.

Các tá dược có thể sử dụng trong bước này có thể là trehalose, lactose, mannitol, maltodextrin, tinh bột biến tính, hạt silica có lỗ, hạt silica không lỗ, tween 80, tween 20, span 80, poloxamer 407, poloxamer 188, tween 20, span 60, polyvinyl alcohol, chitosan, magie stearate, talc, glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol hoặc hỗn hợp của chúng được phối hợp vào các thời điểm khác nhau sau khi có mẫu hỗn dịch nano lipid berberin, ngay sau khi làm mẫu, hoặc ngay sau khi làm lạnh, hoặc sau khi để mẫu ổn định trong khoảng 2-24h, với các tỉ lệ tá dược phối hợp khác nhau nằm trong khoảng 10: (1-2) : (1-2) (hỗn dịch nano lipid rắn chứa berberin : polysaccarit : chất diện hoạt).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Công thức bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid được bào chế theo quy trình nêu trên chứa axit stearic và poloxamer 407 với hàm lượng berberin là 16%

Công thức	Stearic axit (%)	Poloxamer 407 (%)	Siêu âm kiểu đầu dò phát sóng gián đoạn (% công suất)	Thời gian (phút)	Phát xung (giây)	Nghi (giây)
S1	1	0.2	30	5	60	30
S2					30	
S3					15	
S4			50		60	
S5					30	
S6					15	
S7			70		60	
S8					30	
S9					15	

Ví dụ 2. Công thức bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin clorid được bào chế theo quy trình nêu trên chứa axit stearic, glyceryl monostearat và poloxamer 407 với hàm lượng berberin là 4-32 %

Công thức	Axit stearic (%) (w/v)	glyceryl monostearat (%)	poloxamer 407 (%)	berberin (%)
SLN1	0,1	0,9	0,2	4
SLN2				8
SLN3				16
SLN4				24
SLN5				32

Sản phẩm thu được có độ ổn định tốt, theo dõi lão hóa cấp tốc và lão hóa thường đạt tiêu chuẩn, kết quả hệ phân tán thu được được đánh giá KTTT, chỉ số đa phân tán PDI, thế zeta. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1 – 5.

Bảng 1. KTTT, PDI và thế Zeta của hệ SLN berberin thực hiện bằng phương pháp phân cắt tốc độ cao

Thời gian phân cắt (phút)	KTTT (nm)	PDI	Thế zeta (mV)
5	162,30 ± 5,36	0,318 ± 0,03	-40,93 ± 2,40
10	158,43 ± 2,76	0,206 ± 0,06	-49,30 ± 1,91
15	156,28 ± 0,90	0,325 ± 0,02	-43,80 ± 0,72
20	157,30 ± 4,12	0,212 ± 0,07	-45,07 ± 1,92

Bảng 2. KTTT, PDI và thế Zeta của hệ SLN berberin thực hiện bằng phương pháp siêu âm

Thời gian siêu âm (phút)	KTTT (nm)	PDI	Thế zeta (mV)
5	162,30 ± 5,36	0,318 ± 0,03	-40,93 ± 2,40
10	158,43 ± 2,76	0,206 ± 0,06	-49,30 ± 1,91
15	156,28 ± 0,90	0,325 ± 0,02	-43,80 ± 0,72
20	157,30 ± 4,12	0,212 ± 0,07	-45,07 ± 1,92

Bảng 3: KTTT, PDI và thế Zeta của bột phun sấy chứa hệ SLN với lượng berberin khác nhau thực hiện bằng phương pháp siêu âm

Mẫu	KTTT (nm)	PDI	Thế zeta (mV)
SLN1	264,7±0,53	0,36±0,01	-31,3±2,17
SLN2	330,1±8,69	0,37±0,02	-32,1±0,61
SLN3	271,1±1,91	0,35±0,03	-33,53±3,26
SLN4	239,2±5,12	0,33±0,05	-28,27±1,70
SLN5	416,7±8,99	0,43±0,06	-26,93±5,59

Bảng 4: KTTT, PDI và thế Zeta và khả năng tải thuốc của nano lipid rắn ở các tỉ lệ phối hợp berberin

Tỉ lệ tải berberine	Size	PDI	Hiệu suất tải thuốc (%)	Hàm lượng tải thuốc (%)
4%	186,9±3,56	0,200±0,02	82,43±1,12	3,30±0,14
8%	198,5±5,12	0,217±0,01	92,28±2,34	7,10±0,31
16%	206,5±6,15	0,203±0,12	96,3±1,67	13,76±0,16
24%	212,2±2,02	0,239±0,13	97,53±2,53	19,51±0,33
32%	257,3±1,56	0,356±0,08	98,27±1,02	24,57±0,11

Bảng 5: Khả năng giải phóng thuốc của bột phun sấy nano lipid rắn chứa berberin (16%), hỗn dịch chứa berberin và berberin nguyên liệu

Thời điểm (giờ)	Bột phun sấy chứa nano lipid berberin	Hỗn dịch nano lipid berberin	Berberin clorid
0,25	23,68±2,06	34,98±1,27	26,10±0,01
0,5	36,52±0,3	55,47±0,09	46,39±0,37
1	48,98±2,52	75,15±1,53	63,78±3,02
2	67,85±3,55	90,99±4,56	82,62±8,34
4	80,54±4,96	96,34±0,02	86,83±3,20
8	82,78±5,83	97,52±1,23	86,95±1,41
12	87,6±0,74	98,37±0,71	89,54±1,73
18	88,01±1,00	99,28±2,62	91,14±0,53
24	90,98±0,03	100,59±1,14	91,95±5,83

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình bào chế hạt nano lipid rắn chứa berberin bao gồm các bước

- chuẩn bị pha dầu: phối hợp berberin vào trong hỗn hợp gồm lipid và chất diện hoạt nóng chảy ở nhiệt độ 80°C trong vòng 1-2 giờ

- chuẩn bị pha nước: phân tán chất diện hoạt thân nước trong nước cất cùng nhiệt độ với pha dầu;

- phối hợp pha dầu: pha nước đến khối lượng yêu cầu, đồng nhất hóa;

- làm lạnh ngay lập tức ở nhiệt độ -20°C đến -10°C trong ngăn đá tủ lạnh trong 10-15 phút; thu được hỗn dịch chứa nano lipid rắn chứa berberin

- phối hợp hỗn dịch nano lipid rắn chứa berberin, polysaccharit, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, chất tăng độ phân tán, chất tăng độ ổn định, chất tăng độ trơn chảy bằng cách khuấy trộn trong 2 - 24 giờ trên máy khuấy từ.

- phun sấy hỗn hợp thu được bột phun sấy chứa hạt nano lipid rắn chứa berberin.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất diện hoạt thân nước gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm poloxamer 407, poloxamer 188, gelot 64, tefose 63, tween 20, span 60 hoặc hỗn hợp chứa chúng.

3. Quy trình theo điểm 2, trong đó lipid gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, glyceryl mono stearat, compritol 888 hoặc hỗn hợp chứa chúng

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó bước chuẩn bị pha dầu có tỷ lệ axit stearic: glyceryl mono stearat nằm trong khoảng 1:5 – 1:9.

5. Quy trình theo các điểm nêu trên, trong đó berberin được phối hợp vào pha dầu với hàm lượng nằm trong khoảng 16%-32%.

6. Quy trình theo các điểm nêu trên, trong đó phối hợp pha dầu và pha nước bằng siêu âm hoặc đồng nhất hóa tốc độ cao 10.000 vòng/phút trong 20 phút.

7. Quy trình theo các điểm nêu trên, trong đó bước phun sấy được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ đầu vào là 110 °C, nhiệt độ đầu ra là 65 °C, tốc độ gió thổi 0.58m³/ phút, tốc độ dòng 0,1 L/ giờ được thực hiện trên thiết bị phun sấy SD-1000 Eyela.

8. Quy trình theo các điểm nêu trên, trong đó lipid là hỗn hợp gồm 2 chất axit stearic và glyceryl monostearat, và chất diện hoạt là poloxamer 407 với tỷ lệ axit stearic : glyceryl mono stearat: poloxamer 407 là 1:9:2, và hàm lượng berberin là 16%.