



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11)   
**1-0022834**

(51)<sup>7</sup> **A61K 9/10, 9/14, 9/20, 31/4375, 47/10**

(13) **B**

---

(21) 1-2015-02631

(22) 20.07.2015

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.11.2015 332

(76) 1. **NGUYỄN TRƯỜNG GIANG (VN)**

Số 80 phố Khương Trung, phường Khương Trung, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội

2. **NGUYỄN THỊ MINH PHƯƠNG (VN)**

Khu Yên Sơn, thị trấn Chúc Sơn, Chương Mỹ, thành phố Hà Nội

(74) **Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)**

---

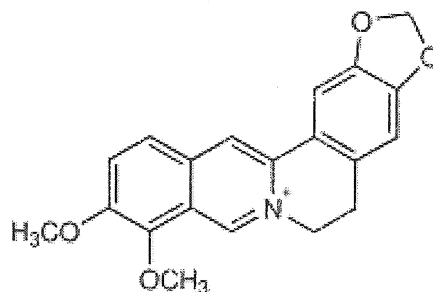
(54) **CHẾ PHẨM CHỨA BERBERIN KHÔNG ĐĂNG VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa berberin không đăng dạng lỏng, bột pha hỗn dịch, viên nén để dùng qua đường miệng. Sáng chế còn đề cập đến các quy trình bào chế chế phẩm này.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới các chế phẩm chứa berberin không đáng để dùng theo đường miệng và các quy trình bào chế chế phẩm này.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế



Berberin là một chất chiết xuất tự nhiên từ thân, rễ, vỏ cây của các loài như Vàng đắng *Cosciniium fenestratum* (Gaertn.) Colebr., Syn. *Menispermum fenestratum* (Gaertn.), họ Tiết dê (Menispermaceae); Hoàng liên *Coptis chinensis* Franch., *Coptis quinquesecta* Wang, hoặc *Coptis teeta* Wall., họ Hoàng liên (Ranunculaceae); Hoàng liên gai *Berberis wallichiana*, *Berberis julianae*, họ Hoàng mộc (Berberidaceae); Hoàng bá *Phellodendron chinense* Schneid. hoặc *Phellodendron amurense* Rupr., họ Cam (Rutaceae); Hoàng liên ô rô *Mahonia bealei*, *Mahonia napaulensis*, Họ Hoàng mộc (Berberidaceae),...

Berberin có thể tồn tại ở dạng bazơ, muối clorua, muối sulfat, muối bisulfat, muối tanat, xitrat, trong dược liệu như đã nêu trên và trong dạng hỗn hợp chiết xuất alkaloit toàn phần.

Berberin được điều chế từ nhiều nguồn khác nhau, phổ biến nhất là chiết xuất từ các loài thực vật nêu trên, rồi tinh chế để thu được berberin 60%, 90%. Việc chiết xuất berberin rất dễ dàng dựa vào độ tan khác nhau của các dạng berberin, do đó giá thành của nguyên liệu berberin rất rẻ.

Trong các nghiên cứu dược liệu, phương pháp chiết xuất berberin ở quy mô lớn thường sử dụng dung dịch nước axit sulfuric để chiết ngâm kiệt, sau đó kiềm hóa dịch chiết, chuyển dạng muối clorua bằng NaCl và axit HCl rồi tinh chế với cồn 96° và than

hoạt để thu được dạng berberin clorua. Do đó, dạng phổ biến nhất là dạng muối clorua của berberin, dạng này rất rẻ tiền và dễ kiếm.

WO2007113748A1 mô tả phương pháp chiết berberin từ vỏ cây *Berberis aristata* bằng cồn-nước, sau đó được kết tinh, xử lý đến khi cấu trúc phân tử không thay đổi, trong khi vi sinh vật được kiểm soát ở mức quy định trong Dược Điển Châu Âu để làm nguyên liệu dùng cho chế phẩm.

Martindale 35 mô tả berberin là một alkaloid bậc 4, có trong nhiều loài *Berberis* và rất nhiều loài thực vật khác, được sử dụng như một chất làm đắng trong đồ ăn và đồ uống. Berberin và các dạng muối của nó đều có hoạt tính kháng vi sinh vật.

Các tác dụng lâm sàng phổ biến nhất của berberin là chống tiêu chảy do vi khuẩn, ký sinh trùng đường ruột. Ngoài ra, berberin cũng có thể có tác dụng phòng ngừa sự nhiễm nấm, bội nhiễm nấm và còn có tác dụng chống lại tác hại của vi khuẩn tả và *E.coli* ngoại độc tố bền với nhiệt.

Dược Điển Việt Nam IV chuyên luận viên nén berberin phân loại chế phẩm viên nén berberin thuộc loại thuốc trị tiêu chảy, ly amip, ly trực khuẩn với liều thường dùng là viên 10mg, 50mg, 100mg berberin clorua. Hiện nay, berberin còn được nghiên cứu là có tác dụng chống béo phì, hạ mỡ máu (xem WO 2011119649 A2), giảm đường huyết. Liều thường dùng là 250-1000 mg/ngày (thường là 500mg/ngày), dùng sau bữa ăn tối.

(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383512000871>)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2410097/>

Ưu điểm của berberin: Khi dùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường ruột, berberin sẽ không ảnh hưởng tới sự phát triển bình thường của hệ vi khuẩn có ích ở ruột. Hơn nữa, berberin rất lành tính, rất hiếm trường hợp bị dị ứng berberin, là nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm.

Tuy nhiên, hạn chế rất lớn của berberin là vị quá đắng, dẫn đến việc khó uống hoặc không thể uống được, đặc biệt là khi liều sử dụng của berberin lại khá lớn. Điều này hạn chế rất nhiều nhu cầu sử dụng berberin trên thị trường.

Vì vậy, một số quy trình sản xuất viên nén berberin bao đường ra đời để che giấu vị đắng cho chế phẩm dễ uống được dễ dàng hơn. Tuy nhiên đối với trẻ nhỏ, việc nghiền viên ra thành bột cho dễ uống sẽ làm mất tác dụng của việc bao đường và vẫn không thể

che giấu được vị đắng của chế phẩm. Hơn nữa, viên bao đường còn cần thời gian để hòa tan lớp vỏ bao và thời gian rã viên, sau đó mới có tác dụng, do đó tác dụng của viên bao được sẽ lâu hơn dạng lỏng, bột pha hỗn dịch, viên nén thông thường.


Một phương pháp khác đã nêu trong EP 0227108 B1 cũng mô tả cách thức bào chế các chế phẩm dùng cho răng miệng như kem đánh răng, nước súc miệng, ... chứa berberin thu được từ hỗn hợp chiết xuất hoàng bá không đắng bằng cách sử dụng lauroyl dietanolamit với hàm lượng từ 0,1%. Tuy nhiên, hàm lượng hỗn hợp chiết xuất hoàng bá trong công thức với lượng rất nhỏ chỉ khoảng 0,1% trong cả công thức với lượng berberin tính trong chiết xuất này chỉ khoảng 5%.



Hiện nay, dựa vào đặc tính các dạng muối của berberin, người ta có thể lựa chọn để sản xuất ra các chế phẩm không đắng như sau:

STT	Loại muối	Đặc tính
1	BERBERIN CLORUA	Mô tả: Bột kết tinh màu vàng, vị rất đắng
		Độ tan: Tan vô hạn trong nước sôi, ít tan trong metanol
2	BERBERIN SULPHAT	Mô tả: Bột kết tinh màu vàng, không mùi, vị cực kỳ đắng
		Độ tan: Tan vô hạn trong nước nóng
3	BERBERIN BISULPHAT	Mô tả: Bột kết tinh vàng, không mùi, vị cực kỳ đắng
		Độ tan: Tan vô hạn trong nước nóng
4	BERBERIN TANAT	Mô tả: Bột vàng đến vàng nâu sáng. Không mùi hoặc mùi đặc trung nhẹ, không vị
		Độ tan: Không tan trong nước, metanol, và etanol
5	BERBERIN XITRAT	Mô tả: bột kết tinh vàng, vị đắng
		Độ tan: Tan vô hạn trong nước sôi, ít tan trong metanol

Trong số các dạng muối của berberin nêu trên, chỉ có dạng berberin tanat là không có vị đắng, tuy nhiên dạng này lại không tan và hơi có mùi đặc trưng, làm cho dạng bào chế dạng lỏng kém ổn định, gây kết tủa các tiểu phân lại với nhau và tách lớp, không đồng nhất, mùi vị kém hấp dẫn. Hơn nữa, dạng muối này đòi hỏi quy trình điều chế phức tạp, giá thành cao và phải nhập từ nước ngoài.

Trên thị trường hiện nay mới chỉ có dạng viên nén, viên nang, viên nén bao đường, viên nén bao phim chứa berberin clorua, chưa có dạng chế phẩm lỏng đường uống, không đăng.

STT	Tên SP (tên biệt dược)	Thành phần (tính theo công thức cho 01 viên)	Dạng bào chế	Nhà sản xuất	Hình ảnh
1	Berberin 10mg	Tinh bột 123mg, bột talc 2,6 mg, magie stearat 1,3 mg, berberin clorua 10mg	Viên nén	Công ty cổ phần dược phẩm Hà Nội	
2	Berberin 10mg	Berberin clorua 10 mg, tinh bột sắn, tricanxi phosphat, magie stearat, đường trắng, gelatin, talc, titan đioxit, màu vàng (sunset yellow), màu tartrazin, sáp cacnauba vừa đủ 01 viên	Viên nén bao đường	Công ty cổ phần dược phẩm Cửu Long – pharimexco	

3	Berberin 50mg	Tinh bột 145,5 mg, bột talc 3,0 mg, magie stearat 1,5 mg, berberin clorua 50mg	Viên nén	Công ty cổ phần dược trung ương 3	
4	Viên nang berberin 100mg	Tinh bột 147 mg, bột talc 2,0 mg, magie stearat 1,0 mg, berberin clorua 100mg	Viên nang cứng	Công ty cổ phần hóa dược phẩm Mekophar	

Các tác giả sáng chế bất ngờ phát hiện ra rằng khi sử dụng berberin, đặc biệt là berberin clorua kết hợp với tanin và dẫn xuất của nó sẽ tạo ra hiệu quả che nắng tuyệt vời.

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Một trong số các mục đích của sáng chế là nhằm khắc phục các nhược điểm của giải pháp kỹ thuật đã biết. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa berberin không dạng lỏng để dùng theo đường miệng, bao gồm:

- berberin hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu,
- tanin hoặc dẫn xuất của nó,
- ít nhất một chất điều vị, chất điều chỉnh mùi, chất bảo quản, nước tinh khiết,
- ít nhất một tá dược trương nở tạo độ nhớt.

Tiếp theo, sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa berberin không dạng rắn dùng để pha hỗn dịch dùng theo đường miệng, bao gồm:

- berberin hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu,
- tanin hoặc dẫn xuất của nó,
- ít nhất một chất điều vị, chất điều chỉnh mùi, chất bảo quản, chất gây thấm,
- tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, tá dược trơn.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm dùng theo đường miệng chứa hàm lượng berberin cao như vậy có thể được bào chế từ các nguồn nguyên liệu chứa berberin rẻ tiền, dễ kiếm. Từ đó, có thể bào chế được chế phẩm dạng lỏng ổn định và không đáng dùng dễ dàng cho trẻ nhỏ, người già như siro, bột pha hỗn dịch.

Mục đích khác của sáng chế là tạo ra được quy trình bào chế chế phẩm dạng lỏng, bột pha hỗn dịch, viên nén với quy trình đơn giản, dễ thực hiện, chi phí thấp, có thể dùng được hầu hết các nguyên liệu đầu vào sẵn có phổ biến, rẻ tiền, dễ kiếm.

Từ đó, sáng chế đề xuất quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không đáng dạng lỏng để dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó và tanin hoặc dẫn xuất của nó vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. ngâm trương nở riêng rẽ tá dược trương nở tạo độ nhớt trong nước,
- c. bổ sung chất điều vị và chất bảo quản vào hỗn dịch thu được ở bước a,
- d. trộn đều hỗn hợp thu được ở bước c vào dịch thu được ở bước b để tạo ra hỗn dịch đồng nhất, tiếp đó khuấy trộn trong thời gian khoảng 30-60 phút cho đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất hoàn toàn,
- e. bổ sung chất tạo mùi, chất tạo màu, và điều chỉnh đủ thể tích, tiếp đó khuấy trộn thêm khoảng 30-60 phút cho đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất hoàn toàn.

Tiếp theo, sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không đáng dạng bột dùng để pha hỗn dịch dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó và tanin hoặc dẫn xuất của nó vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. phun sấy hoặc lọc, sấy khô phần kết tủa thu được ở bước a ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C và nghiền thành bột hoặc tạo thỏi,
- c. cho bột hoặc thỏi thu được ở bước b vào túi nguyên liệu,
- d. rây bột và trộn đều với các chất gây thấm, chất tăng độ nhớt, chất điều vị, chất tạo mùi để thu được bột pha hỗn dịch.



Tiếp theo, sáng chế đề xuất quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không dạng viên nén để dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó và tanin hoặc dẫn xuất của nó vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. phun sấy hoặc lọc, sấy khô phần kết tủa thu được ở bước a ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C và nghiền thành bột,
- c. bột nguyên liệu hoặc bột phun sấy được trộn ướt với tá dược dính, tá dược độn, sau đó sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C tới hàm ẩm nhỏ hơn 3%,
- d. rây và trộn hỗn hợp bột thu được ở bước c với tá dược rã, tá dược trơn để thu được hỗn hợp,
- e. nén hỗn hợp thu được ở bước d thành viên nén berberin.

#### **Mô tả chi tiết sáng chế**

- Thiết bị:

+ Thiết bị lọc: phễu lọc, máy hút chân không để lọc hút chân không, máy bơm để lọc nén.

Giấy lọc: kích cỡ khoảng 1µm.

+ Rây: cỡ 0,5mm, 0,8mm, 1mm, 1,2mm, 2mm.

+ Thiết bị phun sấy: máy sấy phun sương, máy sấy phun tạo hạt.

+ Thiết bị nén viên: máy dập viên tam sai, máy dập viên quay tròn.

+ Túi nguyên liệu: túi nhôm alu.

Đã biết rằng dạng nguyên liệu phổ biến, dễ kiếm và rẻ tiền nhất của berberin là từ chiết xuất của các loài thực vật đã nêu trên. Điều quan trọng là có thể tạo ra được chế phẩm không đắng ổn định từ các dạng tự nhiên của berberin. Đó là chế phẩm phải có vị thơm ngon dễ chịu và chế phẩm dạng lỏng có độ nhớt và mức độ phân tán, đồng nhất phù hợp sao cho có thể phân tán được các dạng không tan của berberin, từ đó dễ sử dụng cho bệnh nhân đặc biệt là trẻ em và người già.

Độ nhớt và độ phân tán của chế phẩm dạng lỏng phải đảm bảo sao cho chế phẩm này treo lơ lửng các tiểu phân berberin không tan, làm chúng không kết tập lại được với nhau.

Để tạo ra sản phẩm không đáng cần có chất che đắng, chất điều vị, chất điều mùi. Chế phẩm cần được bào chế một cách dễ dàng và thuận tiện và có vị thơm ngon dễ uống.

Một phát hiện lý thú rằng các tác nhân làm tăng độ nhớt cũng góp phần vào việc che đắng cho chế phẩm. Đối với các chế phẩm có độ nhớt cao, khi đi qua vùng nhận biết vị đắng sẽ chậm phân tán hơn là những chế phẩm có độ nhớt thấp. Từ đó, tạo ra đồng tác dụng che đắng cho chế phẩm.

Đặc biệt là đã phát triển được chế phẩm chứa berberin không đắng để dùng theo đường miệng, đồng nhất, dễ bào chế, đi từ các nguồn nguyên liệu phổ biến, rẻ tiền, dễ kiếm, mùi vị thơm ngon dễ chịu như mùi hoa quả tự nhiên. Tá dược sử dụng trong các chế phẩm này không gây ra tương tác bất lợi nào và duy trì được tác dụng, độ đồng nhất và độ ổn định rất tốt. Từ đó, giúp cho bệnh nhân sử dụng chế phẩm một cách dễ dàng, dễ uống, có thể dùng được cho những người không chịu nổi vị đắng, mà các chế phẩm hiện nay trên thị trường chưa che giấu được vị đắng.

Chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên dùng cho trẻ em, những đối tượng thích ngọt, dễ uống, chưa có khả năng chịu được vị đắng có thể dẫn đến nôn trớ.

Theo sáng chế, chất che đắng và ổn định bao gồm chất che đắng, chất điều vị, chất điều mùi, tá dược trương nở tạo độ nhớt, chất gây thấm, đồng dung môi, chất bảo quản, chất độn, chất rã, tá dược dính, tá dược trơn và chất điều chỉnh màu.

Chất che đắng theo sáng chế là tanin hoặc các dẫn xuất của tanin bao gồm axit tanic hoặc các dạng chiết xuất từ thực vật chứa tanin,... Các chất này có vị chát, làm sần da, được chiết xuất, tinh chế từ thực vật hoặc tổng hợp hóa học, được dùng trong dân gian có tác dụng chữa bệnh tiêu chảy mạn tính. Tanin là những hợp chất có cấu trúc polyphenol nên tan trong nước và dễ dàng chiết xuất từ thực vật. Tùy vào mục đích bào chế chế phẩm có hàm lượng berberin cụ thể, lượng tanin sử dụng cũng thay đổi phù hợp để bào chế ra chế phẩm không đắng. Tỷ lệ sử dụng của tanin trong công thức để đạt được mục đích sử dụng như sau: tính theo tỷ lệ so với berberin dạng bazơ thì có thể sử dụng tanin : berberin nằm trong khoảng từ 1:2 đến 5:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 1:1 đến 2:1.

Chất điều vị theo sáng chế sử dụng cho các chế phẩm chứa berberin dạng lỏng hoặc bột pha hỗn dịch để dùng theo đường miệng,.. ngoại trừ viên nén là một trong các

loại đường như sorbitol, glucoza, saccaroza, xylitol,... hoặc các đường nhân tạo như sucraloza, natri saccharin, aspartam,... Các chất này tạo cho chế phẩm có vị ngọt mát tự nhiên, ngọt dịu, dễ uống, đặc biệt cho đối tượng trẻ em. Tác dụng tạo vị ngọt của chất điều vị cũng góp phần vào mục đích che đắng cho chế phẩm theo sáng chế. Tùy vào mục đích sử dụng, hàm lượng chất làm ngọt có thể nằm trong khoảng từ 0% đến 80%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30% đến 40% đối với lượng đường như glucoza, sorbitol, saccaroza tính theo phần trăm khối lượng/thể tích hoặc khối lượng/khối lượng với dạng viên nén; hàm lượng chất làm ngọt nhân tạo có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,1% tính theo khối lượng/thể tích hoặc khối lượng/khối lượng đối với viên nén.

Chất điều mùi theo sáng chế là các chất tạo mùi cho chế phẩm, đặc biệt là các chế phẩm dạng lỏng, bột pha hỗn dịch, ... Đặc biệt tốt hơn nếu các chất điều mùi là các chất tạo mùi hoa quả để kích thích vị giác của người sử dụng, để giảm hoặc che giấu cảm giác đắng, khó chịu khi uống thuốc. Điều này rất quan trọng giúp cho việc dung nạp thuốc dễ dàng hơn, thu được tác dụng một cách nhanh chóng, từ đó giúp cho người dùng không bị nôn, trớ. Tốt hơn, nếu chất điều mùi là chất có hương cam hoặc hương sữa đậu nành,... phù hợp với màu của chế phẩm và đồng thời cũng làm tăng khả năng che đắng cho chế phẩm. Tùy vào loại chế phẩm là dạng lỏng, dạng bột pha hỗn dịch, hoặc viên nén, hàm lượng chất điều mùi có thể thay đổi từ 0,005% đến 0,5%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,1%. Tá dược trương nở tạo độ nhớt theo sáng chế là các polyme tương hợp với các thành phần sử dụng trong thực phẩm và chế phẩm, có độ nhớt phù hợp và ổn định trong khoảng pH và nhiệt độ rộng. Tác dụng của tá dược trương nở tạo độ nhớt này là giúp treo các tiểu phân berberin không tan trong chế phẩm, ngăn không cho chúng kết tập lại với nhau, giúp chế phẩm đồng nhất trong suốt quá trình sử dụng, tức là độ ổn định hóa lý. Tá dược trương nở tạo độ nhớt này như đã thảo luận ở trên cũng có tác dụng làm che đắng cho chế phẩm. Lượng sử dụng của tá dược trương nở tạo độ nhớt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng/thể tích. Đối với các chế phẩm dạng bột pha hỗn dịch, hàm lượng tá dược này có thể thấp hơn. Đối với dạng viên nén, có thể sử dụng thêm các polyme này với lượng vừa phải, tuy nhiên cần cân nhắc lượng sử dụng vì nó có thể tạo ra dạng thuốc viên nén giải

phóng kéo dài do cơ chế trương nở hòa tan dần từ ngoài vào trong. Các polyme loại này có thể được chọn từ nhóm bao gồm gôm arabic, gôm xanthan, gôm gua, gôm karaya, gôm tragacan, carbome, natri carboxymetyl xenluloza,... Tốt hơn, nếu tá dược trương nở tạo độ nhớt là gôm xanthan và lượng dùng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng/thể tích. Ví dụ cụ thể về việc sử dụng tá dược trương nở tạo độ nhớt trong công thức và cách tiến hành sẽ được trình bày trong các ví dụ từ 1 đến 3 dưới đây.

Tuy nhiên, khi tiến hành bào chế chế phẩm, cần phải phân tán đều tá dược trương nở tạo độ nhớt. Nếu để tá dược trương nở tạo độ nhớt tự trương nở trong nước, nó sẽ tạo ra các cục lớn, trương nở dần từ ngoài vào trong, bao quanh có thể tạo ra những nhân chứa tá dược trương nở tạo độ nhớt chưa thấm nước mà khoảng thời gian để thấm nước là rất lâu. Và kể cả khi đã thấm nước, nó tạo ra hỗn hợp lộn nhon không đồng nhất về độ nhớt và không thể sử dụng được. Để tá dược trương nở tạo độ nhớt dễ dàng trương nở và phân tán đều trong chế phẩm, tá dược trương nở tạo độ nhớt cần được phân tán đều trong một lượng nhỏ đồng dung môi sao cho trong đồng dung môi này, nó không tạo ra các cục mà được thấm ướt đều lên bề mặt của tất cả các tiểu phân. Đồng dung môi này có thể là một trong số các dung môi sau: etanol, propylen glycol, glyxerin,... Tốt hơn, nếu dung môi là propylen glycol. Lượng sử dụng chúng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng/khối lượng.

Chất tạo màu trong chế phẩm theo sáng chế nên sử dụng thêm chất màu đỏ để kết hợp với màu vàng tự nhiên của berberin để tạo ra màu vàng da cam dễ nhìn giống như màu hoa quả chín như cam, đu đủ, ... Màu vàng tự nhiên của berberin thực sự không tạo cảm giác dễ chịu trong khi sử dụng. Theo sáng chế, chất tạo màu này có thể là FD&C #40 (alura đỏ), FD&C#3 (erythrosin đỏ dạng tan), màu vàng sunset yellow,... và tốt hơn là FD&C#3 (erythrosin đỏ dạng tan). Để phân tán chất tạo màu tốt nhất, đối với erythrosin đỏ dạng tan, có thể sử dụng dung môi nước, tuy nhiên độ phân tán thấp và để một thời gian các chất tạo màu sẽ kết tụ lại với nhau, vì vậy cần có thêm đồng dung môi để phân tán chất tạo màu nêu trên, đồng dung môi có thể được lựa chọn từ một trong số các dung môi như etanol 99, etanol 70, propylen glycol, nước,... Tốt hơn, nếu sử dụng etanol 99 với lượng dùng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,1% khối lượng/thể tích.

Chất gây thấm cho chế phẩm theo sáng chế có thể là các chất hoạt động bề mặt như Tween 80, cremophor RH 40, ... Lượng sử dụng chúng có thể nằm trong khoảng từ 0% đến 10%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng/thể tích. Đã biết rằng tính thấm ướt ảnh hưởng đến khả năng phân tán trong nước. Đặc tính khó thấm nước có thể làm kết tập tiểu phân hoặc làm cho không khí bám quanh tiểu phân. Vì vậy cần phải dùng lượng nhỏ chất gây thấm. Các chất này có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt để thay không khí bám trên bề mặt bằng dịch môi trường. Đối với chế phẩm dạng lỏng, bột pha hỗn dịch, cần dùng một lượng vừa phải chất gây thấm như đã nêu trên.

Chất bảo quản theo sáng chế có thể là metyl paraben, propyl paraben, natri propyl paraben,... hoặc natri benzoat, kali sorbat, natri sorbat,... Hàm lượng thường dùng tùy thuộc vào từng loại chất bảo quản. Ví dụ như đối với natri benzoat, lượng dùng nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,5% ở khoảng pH nhỏ hơn 5 sẽ cho tác dụng tốt nhất, natri sorbat sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,2% ở khoảng pH nhỏ hơn 6 sẽ cho tác dụng tốt nhất. Các paraben khi sử dụng cũng cần chú ý ở khoảng pH dưới 6 để thu được tác dụng tốt nhất.

Khi sử dụng các paraben khó tan như metyl paraben, propyl paraben cần có thêm đồng dung môi hòa tan của chất bảo quản trong chế phẩm. Đồng dung môi này có thể là etanol hoặc propylen glycol. Tốt hơn, nếu đồng dung môi là propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng/thể tích. Đồng dung môi không cần dùng nếu là dạng dễ tan như natri benzoat, natri sorbat hay kalisorbat.

Tá dược độn theo sáng chế có thể dùng cho chế phẩm dạng viên nén chứa berberin là tinh bột, tinh bột biến tính, đường, xenluloza vi tinh thể,... và tốt hơn là tinh bột biến tính và xenluloza vi tinh thể. Hàm lượng dùng tùy thuộc vào hàm lượng berberin trong viên nén và khối lượng viên nén cần bào chế. Hàm lượng này có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 80% khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 50%.

Tá dược dính theo sáng chế dùng trong viên nén chứa berberin hoặc bột pha hỗn dịch berberin có thể được chọn từ nhóm bao gồm gồm như gồm Arabic, gồm tragacac, các dẫn chất xenluloza như Na CMC, HPMC, HPC, các polyvinylpyrrolidon (PVP) thường dùng như PVP K25, K30, hồ tinh bột, gelatin,... với nồng độ thường dùng nằm

trong khoảng từ 5% đến 15% (tính theo khối lượng/thể tích dung môi làm ướt). Tốt hơn, nếu dùng PVP K25 với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng/thể tích.

Tá dược rã theo sáng chế dùng trong viên nén berberin bao gồm các loại tá dược rã như crospovidon, tinh bột biến tính, ... Hàm lượng thường dùng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng/khối lượng.

Tá dược trơn theo sáng chế sử dụng trong viên nén hoặc bột pha hỗn dịch chứa berberin có thể là các tá dược trơn tan trong nước như PEG, natri lauryl sulfat, natri benzoat, ... hay các tá dược trơn không tan trong nước như axit stearic và các muối của nó như magie stearat, sáp, bột talc, ... Lượng thường dùng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nếu bằng 1% khối lượng/khối lượng.

Theo một khía cạnh khác, chế phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất khác, dịch chiết xuất khác để tăng cường tác dụng hoặc bổ sung tác dụng khác cho chế phẩm bằng cách kết hợp như trong y học cổ truyền. Ví dụ như sử dụng berberin với tác dụng hạ mỡ máu, dùng cho người béo phì, mỡ máu cao, đái tháo đường, kết hợp với các bài thuốc, cây thuốc, hoặc hoạt chất khác có tác dụng hạ mỡ máu, điều chỉnh đường huyết, ... Có nghĩa là có thể áp dụng cho các dạng kết hợp của berberin để dùng theo đường miệng, không đắng, có vị thơm ngon dễ chịu. Các chế phẩm này cũng được tiến hành tương tự như được nêu trong phần ví dụ, sau đó được kết hợp với các thành phần khác trong công thức như bài thuốc hoặc dịch chiết dược liệu, từ đó thu được chế phẩm thích hợp.

Theo các phương án cụ thể, chế phẩm chứa berberin không đắng theo sáng chế được bào chế bao gồm các bước như sau:

- a. hòa tanin hoặc dẫn xuất của nó và berberin hoặc dẫn xuất của nó vào nước tạo hỗn dịch không tan,
- b. hỗn dịch, siro:
  - + ngâm trương nở tá dược trương nở tạo độ nhớt trong nước ở một thiết bị khác,
  - + bổ sung các chất điều vị và chất bảo quản vào hỗn hợp ở phần a,
  - + phối hợp các dịch b và a với nhau tạo thành hỗn dịch đồng nhất, khuấy trộn khoảng 30-60 phút cho đến khi đồng nhất hoàn toàn,

+ bổ sung chất điều mùi, chất tạo màu và điều chỉnh vừa đủ thể tích, tiếp tục khuấy trộn thêm khoảng 30-60 phút cho đến khi đồng nhất hoàn toàn.

c. bột pha hỗn dịch, bột phun sấy:

+ phun sấy hoặc lọc, sấy khô phần kết tủa ở phần a ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C và nghiền thành bột hoặc tạo thời,

+ đóng túi thành túi nguyên liệu bột nguyên liệu hoặc bột phun sấy,

+ rây và trộn đều với chất gây thấm, chất tăng độ nhớt, chất điều vị, chất điều mùi được bột pha hỗn dịch, sau đó đóng túi thành túi chứa bột pha hỗn dịch để uống.

d. viên nén:

+ bột nguyên liệu như mô tả ở trên hoặc bột phun sấy được trộn ướt với tá dược dính, tá dược độn, sau đó sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C cho đến khi thu được hàm ẩm dưới 3%,

+ rây và trộn với tá dược rã, tá dược trơn, sau đó dập thành viên nén berberin.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, chứ không nhằm hạn chế các dạng cải biến khác nhau của chế phẩm và phương pháp thích hợp để sử dụng trong sáng chế như đã nêu trong bản mô tả. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Chế phẩm dạng lỏng chứa berberin từ chiết xuất vàng đắng (berberin bazơ 60%) với lượng 0,5% chiết xuất vàng đắng

STT	Thành phần	Hàm lượng (khối lượng/thể tích)
1	Chiết xuất vàng đắng (berberin bazơ 60%)	0,5%
2	Tanin	1%
3	Gôm xanthan	0,1%
4	Chất tạo mùi hương cam	0,2%

5	Natri saccharin	0,05%
6	Chất tạo màu đỏ FD&C #3	0,0002%
7	Natri benzoat	0,1%
8	Nước tinh khiết	Vừa đủ

- Quy trình bào chế:

- hòa tanin và chiết xuất vàng đắng vào nước tạo hỗn dịch không tan,
- ngâm trương nở tá dược trương nở tạo độ nhớt trong nước ở một thiết bị khác,
- bổ sung các chất điều vị và chất bảo quản vào hỗn hợp ở phần a,
- phối hợp các hỗn dịch a, b và c với nhau để tạo ra hỗn dịch đồng nhất, khuấy trộn khoảng 30 phút cho đồng nhất hoàn toàn,
- bổ sung chất điều mùi, chất tạo màu và điều chỉnh bằng nước vừa đủ thể tích, tiếp tục khuấy trộn thêm khoảng 30-60 phút cho đồng nhất hoàn toàn.

Ví dụ 2: Chế phẩm dạng cốm chứa bột pha hỗn dịch dùng đường miệng chứa chiết xuất hoàng liên ô rô (berberin 90%) tương đương với 100 mg berberin bazơ/gói 5g

STT	Thành phần	Khối lượng (trong 01 gói 5g)
1	Chiết xuất hoàng liên ô rô (berberin 90%)	0,11 g
2	Tanin	0,3 g
3	Gôm xanthan	0,015 g
4	Chất tạo mùi hương cam dạng bột	0,09 g
5	Đường thầu dầu	4,18 g
6	Natri benzoat	0,09 g
7	Hydroxypropyl xenluloza	0,015 g
8	Bột hương vani	0,2 g

- Quy trình bào chế:

- + hòa tanin và chiết xuất hoàng liên ô rô vào nước tạo hỗn dịch không tan,



- + lọc kết tủa thu được, sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C đến hàm ẩm dưới 3% thu được bột hoạt chất, nghiền nhỏ,
- + rây đường, các tá dược, bột hoạt chất thu được ở trên qua rây 500µm,
- + trộn bằng máy trộn đường, bột hoạt chất, một phần chất bảo quản, tá dược trương nở tạo độ nhớt, chất tạo mùi
- + trộn phần còn lại chất bảo quản sau cùng và đóng gói túi 5g.

Ví dụ 3: Viên nén chứa berberin 100mg không đắng từ nguyên liệu chiết xuất vàng đắng (berberin 80%)

STT	Thành phần	Khối lượng/viên 550 mg
1	Chiết xuất vàng đắng (berberin 80%)	0,125 g
2	Tanin	0,3 g
3	Tinh bột biến tính	0,055 g
4	PVP K 25	0,03 g
5	Xenluloza vi tinh thể	0,015 g
6	Crospovidon	0,015 g
7	Magie stearat	0,005 g
8	Bột talc	0,005
9	Nước	Vừa đủ

- Quy trình bào chế:

- + hòa tanin và chiết xuất vàng đắng vào nước tạo hỗn dịch không tan,
- + lọc kết tủa thu được, sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C đến hàm ẩm dưới 3% thu được bột hoạt chất, nghiền nhỏ,
- + trộn ướt với tá dược dính, tá dược độn, sau đó sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C đến hàm ẩm dưới 3%,
- + rây và trộn với tá dược rã, tá dược trơn rồi, sau đó dập thành viên nén berberin.

Ví dụ 4: Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (RCT) đối với chế phẩm chứa berberin không đắng

- Mục đích của nghiên cứu:

Nhằm xác định hiệu quả của sáng chế là chế phẩm che đậy hiệu quả so sánh với mẫu đối chứng và mẫu trên thị trường.

- Thiết kế nghiên cứu:

Đây là một thử nghiệm lợi ích, bao gồm 2 nhóm, ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi. Thử nghiệm được triển khai tập trung tại Hà Nội và các tỉnh lân cận.

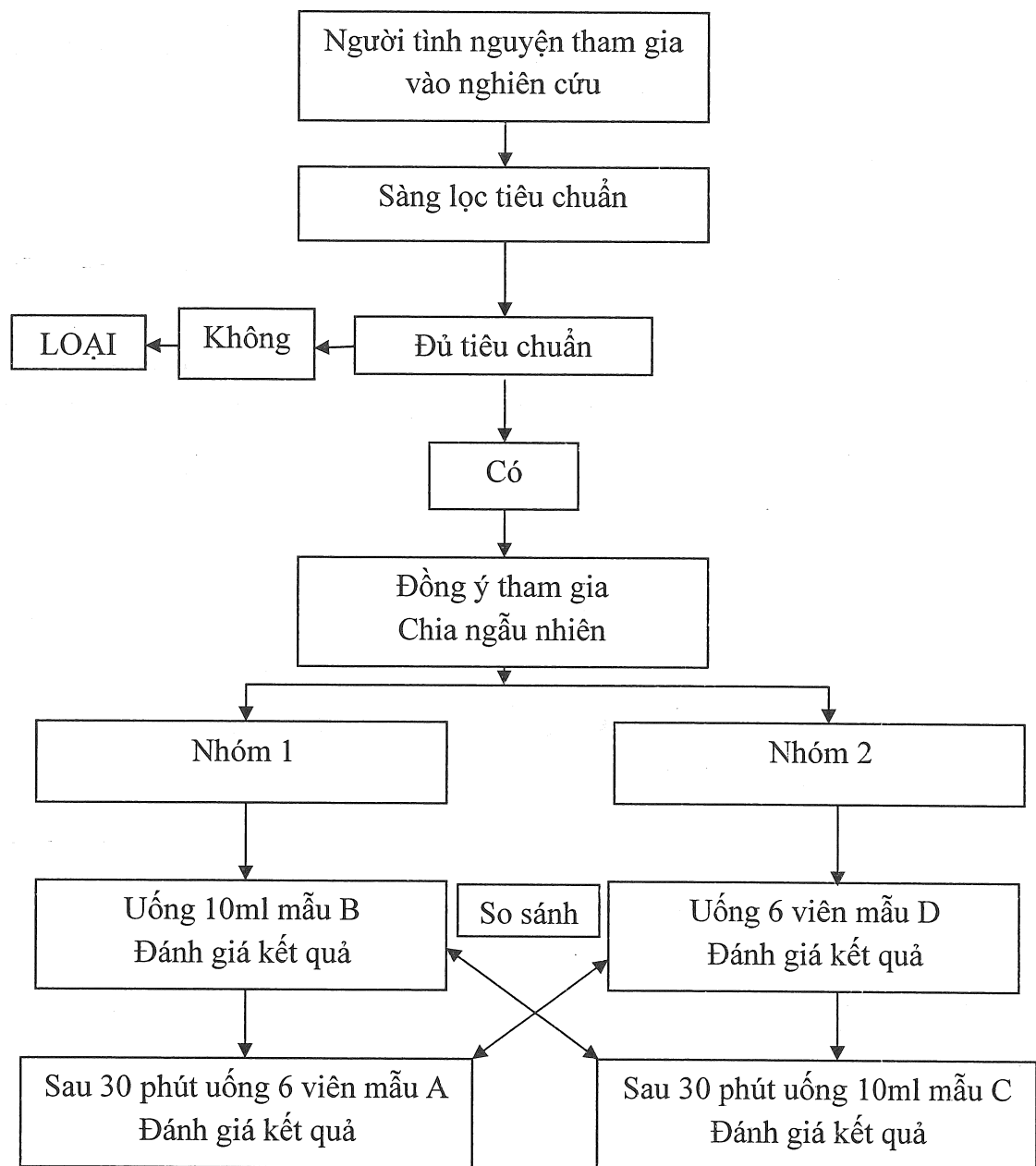
Những người tình nguyện tham gia vào nghiên cứu sẽ được chia ngẫu nhiên vào 1 trong 2 nhóm nghiên cứu theo tỷ lệ 1:1. Hai nhóm nghiên cứu này là:

- Nhóm 1: Sử dụng Mẫu B, sau ít nhất 30 phút thử tiếp Mẫu A.
- Nhóm 2: Sử dụng Mẫu D, sau ít nhất 30 phút thử tiếp Mẫu C.

Tiến hành mã hóa mẫu như sau:

<i>Tên Mẫu</i>	<i>Đặc tính</i>
Mẫu A (mẫu viên nén đối chứng trên thị trường)	Viên nén berberin loại không bao trên thị trường có hàm lượng 5mg/viên  Xuất xứ: Công ty cổ phần Hóa Dược Việt Nam
Mẫu B (mẫu chế phẩm siro hỗn dịch theo sáng chế)	Siro hỗn dịch Berberine không đăng có hàm lượng 300mg/100ml
Mẫu C (mẫu siro hỗn dịch đối chứng)	Siro hỗn dịch chứa berberin không che đăng giả dược có hàm lượng 300mg/100ml
Mẫu D (mẫu chế phẩm viên nén theo sáng chế)	Viên nén chứa berberin không đăng không bao có hàm lượng 5mg/viên

Quy trình thiết kế nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên như sau:



- Đối tượng: có độ tuổi từ 18 đến 90, trong đó những đối tượng đang mắc các bệnh như cảm cúm có thể ảnh hưởng đến kết quả vị giác sẽ bị loại bỏ khỏi thử nghiệm.

Những đối tượng được thử không được sử dụng bất cứ thuốc gì trong vòng 2 giờ trước giờ thử nghiệm uống mẫu lần đầu.

- Thang điểm đánh giá vị đắng được xây dựng như sau:

0 điểm: không đắng	2 điểm: Đắng
1 điểm: Ít đắng	3 điểm: Rất đắng

- Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu đánh giá bao gồm 100 người. Loại bỏ những người tình nguyện không đủ tiêu chuẩn, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm

- Phân tích số liệu:

Phân tích kết quả điểm trung bình của mẫu B với mẫu C; kết quả điểm trung bình của mẫu A với mẫu D xem có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kết quả trung bình của 2 mẫu hay không.

- Kết quả thử nghiệm:

Sau khi loại bỏ những người tình nguyện không đủ tiêu chuẩn, thu được 85 người tình nguyện, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm 1 gồm 43 người, nhóm 2 gồm 42 người. Kết quả thử nghiệm như sau:

Nhóm 1 được cho dùng mẫu A cho số điểm trung bình là 2,4.

Nhóm 1 được cho thử mẫu B cho số điểm trung bình là 0,12.

Nhóm 2 được cho dùng mẫu C cho số điểm trung bình là 2,62.

Nhóm 2 được cho thử mẫu D cho số điểm trung bình là 0,02.

Bảng ANOVA giữa nhóm B (mẫu siro hỗn dịch theo sáng chế)

và nhóm C (mẫu siro hỗn dịch đối chứng)

<i>Nguồn sai số</i>	<i>Tổng số bình phương</i>	<i>Bậc tự do</i>	<i>Bình phương trung bình</i>	$F_m$	<i>Giá trị P</i>	$F_{tc}$
Giữa các nhóm	133,0883981	1	133,0884	771,2109	8,8E-44	3,955961
Trong một nhóm	14,32336656	83	0,172571			
Tổng	147,4117647	84				

$F_m$ :  $F$  tính;  $F_{tc}$ :  $F$  lý thuyết

Từ bảng trên, nhận thấy rằng  $F_m > F_{tc}$  chứng tỏ 2 mẫu khác nhau có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

Bảng ANOVA giữa nhóm D (mẫu viên nén theo sáng chế)  
và nhóm A (mẫu viên nén trên thị trường)

<i>Nguồn sai số</i>	<i>Tổng số bình phương</i>	<i>Bậc tự do</i>	<i>Bình phương trung bình</i>	$F_m$	<i>Giá trị P</i>	$F_{tc}$
Giữa các nhóm	119,4976809	1	119,4977	515,096	2,39E-37	3,955961
Trong một nhóm	19,25526024	83	0,231991			
Tổng	138,7529412	84				

$F_m$ :  $F$  tính;  $F_{tc}$ :  $F$  lý thuyết

Từ bảng trên, nhận thấy rằng  $F_m > F_{tc}$  chứng tỏ 2 mẫu khác nhau có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

- Kết luận:

Mẫu chế phẩm dạng siro hỗn dịch theo sáng chế giảm rõ rệt vị đắng của berberin. Cụ thể, mẫu C có số điểm trung bình về vị đắng là 2,62, mẫu B có số điểm trung bình về vị đắng là 0,12, như vậy giảm được khoảng 95,4% vị đắng. Như vậy, chế phẩm dạng siro hỗn dịch theo sáng chế có tác dụng che đắng tuyệt vời.

Mẫu chế phẩm viên nén berberin theo sáng chế cũng giảm rõ rệt vị đắng của berberin. Cụ thể, ở mẫu A có số điểm trung bình về vị đắng là 2,40, mẫu D có số điểm trung bình về vị đắng là 0,02, như vậy giảm được khoảng 99,2% vị đắng. Do đó, viên nén theo sáng chế là không đắng, thích hợp để dùng theo đường miệng.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Chế phẩm chứa berberin không dạng lỏng để dùng theo đường miệng, bao gồm:
  - a. berberin hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu, trong đó berberin có hàm lượng là 0,3% khối lượng/thể tích chế phẩm,
  - b. tanin hoặc dẫn xuất của nó,
  - c. ít nhất một chất điều vị, chất điều chỉnh mùi, chất bảo quản, nước tinh khiết,
  - d. ít nhất một tá dược trưng nờ tạo độ nhớt.
  
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó berberin hoặc muối dược dụng của nó có thể được chọn từ nhóm bao gồm berberin clorua, berberin sulfat, berberin bisulfat, berberin xitrat, berberin tanat.
  
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó berberin hoặc muối dược dụng của nó là berberin clorua.
  
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu bao gồm dược liệu, cao dược liệu, chiết xuất dược liệu, tinh chất dược liệu, hỗn hợp alkaloit chứa berberin từ dược liệu vàng đắng, hoàng liên, thổ hoàng liên, hoàng liên gai, hoàng liên ô rô, hoàng bá.
  
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu chứa berberin với hàm lượng là 60% khối lượng/thể tích hỗn hợp.
  
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tanin có mặt với lượng là 1% khối lượng/thể tích chế phẩm.
  
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này có thể ở dạng hỗn dịch.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này có thể là siro hỗn dịch, potio hỗn dịch.
9. Chế phẩm chứa berberin không dạng rắn dùng để pha hỗn dịch dùng theo đường miệng, bao gồm:
- berberin hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu, trong đó berberin có hàm lượng nằm trong khoảng từ 1,98% đến 18% khối lượng/khối lượng chế phẩm,
  - tanin hoặc dẫn xuất của nó,
  - ít nhất một chất điều vị, chất điều chỉnh mùi, chất bảo quản, chất gây thơm,
  - tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, tá dược trơn.
10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó berberin hoặc muối dược dụng của nó có thể được chọn từ nhóm bao gồm berberin clorua, berberin sulfat, berberin bisulfat, berberin xitrat, berberin tanat.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó berberin hoặc muối dược dụng của nó là berberin clorua.
12. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu bao gồm dược liệu, cao dược liệu, chiết xuất dược liệu, tinh chất dược liệu, hỗn hợp alkaloit chứa berberin từ dược liệu vàng đắng, hoàng liên, thổ hoàng liên, hoàng liên gai, hoàng liên ô rô, hoàng bá.
13. Chế phẩm theo điểm 12, trong đó hỗn hợp chứa berberin từ dược liệu chứa berberin với hàm lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 90% khối lượng/khối lượng hỗn hợp.
14. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó tanin có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 6% đến 55% khối lượng/khối lượng chế phẩm.



15. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó tá dược độn có thể được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, tinh bột biến tính, đường, xenluloza vi tinh thể, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 13% đến 84% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

16. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó tá dược dính có thể được chọn từ nhóm bao gồm gôm arabic, gôm tragacan, dẫn chất xenluloza, polyvinylpyrrolidon (PVP), hồ tinh bột, gelatin, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0.3% đến 5.5% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

17. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó tá dược rã có thể được chọn từ nhóm bao gồm tá dược trơn tan trong nước như PEG, natri lauryl sulfat, natri benzoat, hoặc các tá dược trơn không tan trong nước như axit stearic và các muối của nó như magie stearat, sáp, bột talc, có mặt với lượng là 1,8% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9-17, trong đó chế phẩm này có thể ở dạng viên nén, viên nang, bột pha hỗn dịch.

19. Quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không dạng lỏng để dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó với lượng là 0,3% khối lượng/thể tích và tanin hoặc dẫn xuất của nó, hoặc dạng chiết xuất từ dược liệu chứa tanin vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. ngâm trương nở riêng rẽ tá dược trương nở tạo độ nhớt trong nước,
- c. bổ sung chất điều vị và chất bảo quản vào hỗn dịch thu được ở bước a,
- d. trộn đều hỗn hợp thu được ở bước c vào dịch thu được ở bước b để tạo ra hỗn dịch đồng nhất, tiếp đó khuấy trộn trong thời gian khoảng 30-60 phút cho đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất hoàn toàn,
- e. bổ sung chất tạo mùi, chất tạo màu, và điều chỉnh đủ thể tích, tiếp đó khuấy trộn thêm khoảng 30-60 phút cho đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất hoàn toàn.

20. Quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không đắng dạng bột dùng để pha hỗn dịch dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó với lượng là 1,98% khối lượng/khối lượng và tanin hoặc dẫn xuất của nó, hoặc dạng chiết xuất từ dược liệu chứa tanin vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. phun sấy hoặc lọc, sấy khô phần kết tủa thu được ở bước a ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C và nghiền thành bột hoặc tạo thỏi,
- c. cho bột hoặc thỏi thu được ở bước b vào túi nguyên liệu,
- d. rây bột và trộn đều với các chất gây thấm, chất tăng độ nhớt, chất điều vị, chất tạo mùi để thu được bột pha hỗn dịch.

21. Quy trình bào chế chế phẩm chứa berberin không đắng dạng viên nén để dùng theo đường miệng, bao gồm các bước:

- a. hòa berberin hoặc dẫn xuất của nó với lượng là 18% khối lượng/khối lượng và tanin hoặc dẫn xuất của nó, hoặc dạng chiết xuất từ dược liệu chứa tanin vào nước để tạo ra hỗn dịch không tan,
- b. phun sấy hoặc lọc, sấy khô phần kết tủa thu được ở bước a ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C và nghiền thành bột,
- c. bột nguyên liệu hoặc bột phun sấy được trộn ướt với tá dược dính, tá dược độn, sau đó sấy ở nhiệt độ nhỏ hơn 60°C tới hàm ẩm nhỏ hơn 3%,
- d. rây và trộn hỗn hợp bột thu được ở bước c với tá dược rã, tá dược trơn để thu được hỗn hợp,
- e. nén hỗn hợp thu được ở bước d thành viên nén berberin.

22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 19-21, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa tanin và berberin dạng bazơ nằm trong khoảng từ 1:2 đến 5:1.

23. Quy trình theo điểm 22, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa tanin và berberin dạng bazơ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 2:1.