



Review Article

# Berberine: A Perspective Compound in the Development of New Medicines

Thuan Thi Duong<sup>1,2</sup>, Tran Thi Hai Yen<sup>2</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>3</sup>,  
Jyrki Heinämäki<sup>4</sup>, Pham Thi Minh Hue<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>*Duy Tan University, 3 Quang Trung, Da Nang, Vietnam*

<sup>2</sup>*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

<sup>3</sup>*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

<sup>4</sup>*Institute of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tartu, Nooruse street 1, Tartu, Estonia*

Received 08 November 2022

Revised 10 November 2022; Accepted 10 November 2022

**Abstract:** Berberine (BBR) is a plant-origin alkaloid with a long history, commonly used for treating infectious diarrhea. In recent years, BBR has been found with many pharmacological effects such as lowering blood glucose, anti-hyperlipidemia, liver protection, kidney protection, anti-atherosclerosis, antioxidants, etc. However, several studies revealed that the oral bioavailability of BBR was very low. Therefore, drug delivery systems have been studied to improve the absorption of BBR through an intestinal epithelial barrier such as liposomes, proliposomes, phytosomes, and nano lipids. The finding of new drug delivery systems has great potential in developing new medicines with a traditional active substance – BBR.

Besides, BBR is also an important lead compound with different pharmacological effects, promising to form many new drug discovery programs with high feasibility.

**Keywords:** BBR, drug delivery systems, bioavailability, pharmacological effect, new medicines.

\* Corresponding author.

E-mail address: [hueptm@hup.edu.vn](mailto:hueptm@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4452>

# Berberin - hợp chất tiềm năng trong phát triển thuốc mới

Dương Thị Thuần<sup>1,2</sup>, Trần Thị Hải Yến<sup>2</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>3</sup>,  
Jyrki Heinämäki<sup>4</sup>, Phạm Thị Minh Huệ<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Duy Tân, 3 Quang Trung, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>4</sup>Trường Y, Đại học Tartu, phố Nooruse 1, Tartu, Estonia

Nhận ngày 08 tháng 11 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 11 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 11 năm 2022

**Tóm tắt:** Berberin (BBR) là một alkaloid có nguồn gốc từ thực vật được sử dụng từ lâu, chủ yếu điều trị một số bệnh tại chỗ trong đường tiêu hoá. Những năm gần đây, BBR được phát hiện có nhiều tác dụng tiềm năng như giảm glucose máu, giảm rối loạn lipid máu, điều hòa miễn dịch, bảo vệ gan, bảo vệ thận, chống xơ vữa động mạch, chống oxy hoá,... Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy BBR có sinh khả dụng đường uống thấp nên việc ứng dụng các tác dụng mới của BBR bị hạn chế. Chính vì vậy, một số hệ vận chuyển thuốc được nghiên cứu để tăng khả năng hấp thu qua đường tiêu hoá của BBR như liposome, proliposome, phytosome, hệ nano lipid rắn, chất mang lipid có cấu trúc nano,... Việc nghiên cứu các dạng bào chế mới có tiềm năng lớn trong phát triển thuốc mới với dược chất truyền thống BBR.

Bên cạnh đó, với nhiều tác dụng tiềm năng được phát hiện gần đây, BBR hứa hẹn trở thành một hợp chất dẫn đường quan trọng cho các chương trình nghiên cứu phát triển thuốc mới.

*Từ khóa:* BBR, hệ vận chuyển thuốc, sinh khả dụng, tác dụng dược lý, thuốc mới.

## 1. Giới thiệu về berberin

### 1.1. Bản chất, nguồn gốc

BBR là một isoquinolin alkaloid bậc 4, được chiết xuất từ rễ, thân rễ và vỏ của một số loài thuộc chi *Berberis*, họ Hoàng liên gai (Berberidaceae) hoặc một số loài khác thuộc các chi *Coptis*, *Hydrastis*, *Thalictrum*, họ Mao lương (Ranunculaceae) [1, 2]. Ngoài ra, BBR còn được tổng hợp bằng một số phương pháp khác nhau.

### 1.2. Đặc tính hoá lý

#### 1.2.1. Tính chất vật lý

BBR là tinh thể hay bột kết tinh màu vàng, không mùi, vị rất đắng. Trong môi trường nước,

BBR có độ tan 5,27 mM ở 25 °C và 8,5 mM ở 37 °C. Trong môi trường đệm phosphat pH 7,0, BBR có độ tan ở 25 °C và 37 °C lần lượt là 4,05 mM và 9,69 mM. Trong môi trường dung dịch acid HCl pH 1,2 và dung dịch đệm phosphat pH 5,0, độ tan của BBR thấp hơn 20 lần so với môi trường đệm phosphat pH 7,0 [3]; BBR có nhiệt nóng chảy ở 204 - 206 °C; LogP = -1,5 [3]; Log D<sub>ow</sub> = -4,2 ở pH 4,0; -1,03 ở pH 7,3; -0,09 ở pH 10,2 [4]. BBR có khả năng phát quang khi kích thích ở bước sóng 350 nm [5].

#### 1.2.2. Tính chất hóa học

Ở vị trí N của BBR không bền trong môi trường kiềm mạnh, tham gia phản ứng mở vòng isoquinolin. Liên kết C=N<sup>+</sup> trong cấu trúc phân

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4452>

từ BBR dễ bị tác nhân ái nhân tấn công để tạo các dẫn xuất ở vị trí C8 như 8-dihydroberberin hoặc 8-acetyldihydroberberin [6]. BBR có cấu trúc phân tử lưỡng cực tạo ra bởi ion  $N^+$  làm thuận lợi cho tương tác lưỡng cực với các phân tử khác. Vì vậy, bất cứ chất nào liên kết với BBR đều cho phổ phát xạ huỳnh quang với cường độ khác nhau [5].

### 1.3. Đặc tính dược động học

Dược động học đường uống của BBR đã được nhiều tác giả nghiên cứu trên chuột cống

với các liều khác nhau: 25 mg/kg cân nặng chuột [7], 40 mg/kg [8], 90 mg/kg [9], 100 mg/kg [10, 11], 150 mg/kg [12]. BBR có thể được hấp thu ở đường ruột và đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi uống từ 15 phút đến 19 giờ (Bảng 1). Sau khi được hấp thu vào tuần hoàn, BBR được phân bố tới gan, thận, cơ, tim, não, phổi, tuyến tụy và mỡ. Trong đó, nồng độ BBR phân bố tập trung chủ yếu tại gan [3, 13]. BBR được chuyển hóa tại gan bởi cytochrome P450 thông qua quá trình oxy hóa - khử methyl (pha 1) và glucuronic hóa (pha 2). BBR thải trừ qua gan, thận dưới dạng đã chuyển hóa [13, 14].

Bảng 1. Một số thông số dược động học đường uống trên chuột cống của BBR

Liều (mg/kg)	Cỡ mẫu (động vật)	Một số thông số dược động học	TLTK
25	5	$T_{1/2}$ (phút) = 770,36 $T_{max}$ (phút) = $15 \pm 0$ $C_{max}$ (ng/ml) = $16,7 \pm 4,5$ $AUC_{0-t}$ (ng.phút/ml) = $2.039,5 \pm 492,2$ $CL/F$ (L/h/kg) = $4.999,34 \pm 1198,8$	[7]
40	4	$T_{max}$ (h) = 2,0 $C_{max}$ (ng/ml) = 5,0 $AUC_{0-36}$ (ng.h/ml) = 37,42 MRT (h) = 10,53	[8]
90	6	$AUC_{0-36}$ ( $\mu$ g.h/L) = $88,8 \pm 41,2$ $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g.h/L) = $99,7 \pm 48,8$ $T_{max}$ (h) = $1,0 \pm 1,5$ $C_{max}$ (ng/mL) = $29,2 \pm 26,1$	[9]
90	6	$AUC_{0-60}$ ( $\mu$ g.h/L) = $305,8 \pm 156,7$ $T_{max}$ (h) = $18,90 \pm 23,0$ $C_{max}$ (ng/mL) = $28,2 \pm 12,7$	[15]
100	6	$T_{max}$ (h) = $2,6 \pm 1,1$ $C_{max}$ (ng/ml) = $9,48 \pm 3,4$ $AUC_{0-36}$ (ng.h/ml) = $46,5 \pm 12,8$	[11]
	7	$T_{max}$ (h) = $1,07 \pm 1,36$ $C_{max}$ (ng/ml) = $37,8 \pm 18,8$ $AUC_{0-36}$ (ng.h/ml) = $135,4 \pm 45,0$ $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml) = $164,7 \pm 67,4$ MRT <sub>0-36</sub> (h) = $8,30 \pm 3,30$ MRT <sub>0-\infty</sub> (h) = $14,42 \pm 8,53$	[10]
150	5	$T_{max}$ (h) = $0,80 \pm 0,11$ $C_{max}$ (ng/ml) = $23,5 \pm 5,49$ $AUC_{0-24}$ ( $\mu$ g.h/L) = $51,11 \pm 11,60$ $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g.h/L) = $65,99 \pm 15,23$ MRT (h) = $6,82 \pm 2,99$	[12]

#### 1.4. Tác dụng dược lý

Tác dụng truyền thống của BBR là tính kháng khuẩn trên nhiều loại vi khuẩn khác nhau thuộc cả vi khuẩn gram âm và gram dương, nấm và protozoa. BBR ức chế nhiều loại vi khuẩn gây ra bệnh tiêu chảy như *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*. Ngoài ức chế trực tiếp vi

khẩn, BBR còn có tác dụng ngăn chặn sự bám dính của *Streptococcus pyogenes* và *E.coli* lên hồng cầu và tế bào biểu mô. Vì vậy, BBR có tác dụng của một kháng sinh. BBR cũng đồng thời có tác dụng ức chế nhiều kí sinh trùng đường ruột như *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, and *Entamoeba histolytica* [1, 6].

Bảng 2. Một số nghiên cứu về tác dụng dược lý mới và cơ chế tác dụng của BBR

Tác dụng dược lý	Cơ chế	TLTK
Giảm lipid máu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hạ cholesterol thể hiện chính nhờ làm ổn định thụ thể LDL-cholesterol ở gan, làm tăng biểu hiện và tuổi thọ của thụ thể LDL, do đó làm tăng quá trình thực bào LDL;</li> <li>- Tăng hoạt động phiên mã của chất môi LDL-receptor, làm ức chế tổng hợp lipid, tăng thực bào LDL;</li> <li>- Giảm hấp thu cholesterol ở ruột.</li> </ul>	[29, 39, 40]
Giảm glucose huyết	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ức chế quá trình oxy hóa glucose của ty thể và kích thích đường phân, và sau đó tăng chuyển hóa glucose;</li> <li>- Giảm mức ATP giảm thông qua ức chế chức năng ti thể ở gan do đó làm giảm tổng hợp glucose mới;</li> <li>- Ức chế DPP 4 (dipeptidyl peptidase-4), một men phân cắt các peptit nhất định, chẳng hạn như khi tăng GLP1 (peptit giống glucagon-1) và GIP (gastric inhibitory polypeptid-polypeptide ức chế dạ dày); vai trò của chúng là nâng cao mức insulin trong khi xảy ra mức đường huyết tăng. Sự ức chế DPP4 sẽ kéo dài thời gian tác dụng cho những peptid, do đó cải thiện khả năng dung nạp glucose tổng thể;</li> <li>- Cải thiện sự kháng insulin và tăng sử dụng glucose tại các mô.</li> </ul>	[4, 17, 41, 42]
Tác dụng bảo vệ gan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dọn sạch gốc tự do và làm giảm stress oxy hóa, cũng như ức chế phản ứng viêm ở gan;</li> </ul>	[28]
Bảo vệ thận	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BBR ức chế quá trình peroxy hóa lipid và sản xuất oxyd nitric, tăng hàm lượng glutathion, làm phục hồi hoạt động của các enzym chống oxy hóa, superoxide dismutase, catalase, glutathion peroxidase và glutathion reductase. BBR tăng cường khả năng bảo vệ chống oxy hóa chống lại độc tính trên gan và tái tạo thận;</li> <li>- Có tác dụng ức chế viêm các mô thận.</li> </ul>	[27, 43]
Bảo vệ tim trong suy tim và thiếu máu tim cục bộ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng phân suất tống máu thất trái, làm giảm tần suất co bóp và độ phức tạp của nhịp nhanh thất.</li> </ul>	[44]
Điều hòa miễn dịch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ức chế tăng sinh tế bào lympho (đặc biệt là CD4), và giảm các cytokine gây viêm (IL-6 và TNF<math>\alpha</math>);</li> <li>- Tăng mức glucocorticoid nội sinh.</li> </ul>	[31, 33]
Chống oxy hóa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Làm đảo ngược quá trình peroxyd hóa lipid;</li> <li>- Loại bỏ gốc tự do, giảm sự phá hủy của các ion superoxid và oxyd nitric, hoặc tăng tác dụng chống oxy hóa của một số chất nội sinh.</li> </ul>	[35, 45]
Ức chế tế bào ung thư	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Làm gia tăng sự biểu hiện của protein tiền chết theo chu trình (Bax) và giảm sự biểu hiện của protein chống chết theo chu trình (Bcl-2 and Bcl-xL);</li> <li>- Ức chế các enzym xúc tác chuyển vị (transferase) bao gồm chất hoạt hóa plasminogen loại urokinase và metalloproteinase, hai transferase này đóng một vai trò quan trọng trong sự di căn của khối u.</li> </ul>	[38, 46]

Ngày nay, có nhiều nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy BBR có nhiều tác dụng dược lý mới tiềm năng như làm giảm đường huyết [16-19], giảm lipid máu [20, 21], chống xơ vữa động mạch [22], bảo vệ nội mô [23, 24], bảo vệ thận [25, 26], bảo vệ gan [27, 28], bảo vệ tim trong suy tim và thiếu máu cục bộ [29, 30], điều hòa miễn dịch [31-33], chống oxy hóa [34, 35], ức chế tế bào ung thư [36-38] (Bảng 2).

## 2. Một số công nghệ bào chế ứng dụng phát triển thuốc mới berberin

Mặc dù có nhiều tiềm năng trong điều trị, tuy nhiên BBR có sinh khả dụng qua đường uống rất thấp. Để phát huy tác dụng dược lý, BBR cần được làm tăng hấp thu vào tuần hoàn. Gần đây, một số công nghệ bào chế được ứng dụng để phát triển thuốc mới nhằm tăng sinh khả dụng của BBR bao gồm sử dụng các hệ mang dược chất liposome/proliposome, phytosome, nanolipid rắn/chất mang lipid có cấu trúc nano.

Bảng 3. Một số nghiên cứu về bào chế liposome BBR

Phương pháp bào chế	Tá dược sử dụng	Phát hiện mới	TLTK
Hydrat hóa film và bốc hơi pha đảo	HSPC, Cholesterol, DSPE-PEG <sub>2000</sub>	Liposome BBR có tác dụng ức chế khối u trên chuột 46% so với nhóm chứng. Ngoài ra, liposome BBR làm chậm tốc độ thải trừ BBR ra khỏi máu và các mô.	[49]
Hydrat hóa film	EPC, Cho, DQA-PEG <sub>2000</sub> -DSPE	Liposome BBR đã vượt qua được màng kháng tế bào, tích lũy có chọn lọc trong ty thể để ức chế tế bào khối u và dự phòng tái phát trên chuột xenograft.	[50]
Tiêm ethanol cải tiến	HSPC, SPC, EPC, ZnSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O Ionphore A23187	Liposome BBR tạo ra có hiệu suất nạp dược chất cao (94%) nhờ gắn ion (+) lên liposome để tạo ra gradien nồng độ.	[51]
Hydrat hóa film	Lecithin, Cho, Dihexadecyl phosphat	Liposome BBR có sinh khả dụng và thời gian lưu trú trung bình cao hơn BBR tự do.	[41]
Hydrat hóa film	PSC, Cho	Liposome BBR với công thức tối ưu tạo ra có hiệu suất nạp cao (78%), kéo dài giải phóng dược chất đến 80 giờ.	[52]
Tiêm ethanol	DPPC, Cho, DSPE-PEG <sub>2000</sub>	Liposome BBR tạo ra có kích thước nhỏ (110 nm), đồng nhất, có khả năng kéo dài thời gian lưu trú trong hệ tuần hoàn. Liposome BBR bảo tồn phân suất tổng máu sau 28 ngày điều trị rõ rệt so với nhóm chứng, BBR tự do không thể hiện hiệu quả này.	[53]
Hydrat hóa film	SPC, Tocopherol succinat, DDAB	Liposome BBR làm tăng tác dụng diệt ký sinh trùng nội tạng, làm giảm lượng mầm bệnh rõ rệt đặc biệt ở lách và gan gấp 3 lần so với BBR tự do.	[54]
Hydrat hóa film và tiêm ethanol	HSPC, DSPG, vitamin E, natri deoxycholat	Liposome BBR bào chế bằng phương pháp hydrate hóa film có cấu trúc đa dạng: 1 lớp, nhiều lớp và nhiều ngăn. Trong khi đó liposome BBR bào chế bằng phương pháp tiêm ethanol có cấu trúc 1 lớp. Hiệu suất nạp dược chất và thời gian giải phóng dược chất của liposome BBR bào chế bằng phương pháp hydrate hóa film cao hơn so với phương pháp tiêm ethanol.	[55]
Chữ viết tắt: DQA-PEG <sub>2000</sub> -DSPE: Dequinium and carboxyl polyethylen glycol-distearoylphosphatidylethanolamin; EPC: egg phosphatidylcholin; SPC: soybean phosphatidylcholin; Cho: cholesterol; DDAB: didodecyldimethylammonium bromid.			

## 2.1. Liposome, proliposome

### 2.1.1. Liposome

Liposome là một dạng đặc biệt của vi nang và siêu vi nang, có kích thước thay đổi từ hàng chục đến hàng ngàn nanomet, được hình thành nhờ sự sắp xếp của các phân tử phospholipid, có cấu tạo gồm ngăn nước ở giữa, bao bọc bởi lớp lớp phospholipid kép. Có nhiều phương pháp

bào chế liposome như: hydrat hóa film, tiêm ethanol, bốc hơi pha đảo, vi dòng chảy,... [47].

Liposome đã được nghiên cứu và công bố từ năm 1965 và phát triển không ngừng với các dược chất khác nhau. Tuy nhiên, liposome BBR mới bắt đầu nghiên cứu trong 10 năm trở lại đây, bắt đầu bằng nghiên cứu của Lin và cộng sự [48], Ma và cộng sự năm 2013 [49]. Một số công bố về bào chế liposome BBR bằng nhiều phương pháp khác nhau được tóm tắt ở Bảng 3.

Bảng 4. Một số nghiên cứu về proliposome BBR

Phương pháp bào chế	Thành phần tạo liposome	Chất mang	Phát hiện mới	TLTK
Kháng dung môi siêu tới hạn	BBR, HSPC, EPC, Cholesterol	-	Proliposome BBR kéo dài giải phóng dược chất đến 20 giờ trong môi trường đệm phosphat pH 7,4 và dung dịch HCl pH 1,2. Sinh khả dụng của proliposome BBR tăng gấp 20 lần so với BBR tự do.	[12]
Tráng film trên bề mặt chất mang	BBR, HSPC, Cholesterol	Sorbitol, manitol, lactose	Liposome tạo ra từ quá trình hydrat hóa proliposome BBR sử dụng chất mang manitol cho kích thước nhỏ nhất trong 3 loại chất mang. BBR khi nạp vào proliposome bị mất nhiệt chuyển pha.	[59]
Phun sấy	BBR, HSPC, vitamin E, natri deoxycholat	Manitol, sorbitol, Aerosil, Avicel pH 102	Proliposome BBR sử dụng chất mang manitol cho hiệu suất phun sấy cao nhất, liposome tạo ra từ proliposome BBR có hiệu suất nạp cao nhất trong các loại chất mang (20%). Kích thước trung bình của liposome từ 27-30 $\mu\text{m}$ .	[60]
Bao hạt	BBR, HSPC, DSPG, vitamin E, natri deoxycholat	Manitol	Liposome BBR tạo ra từ proliposome có kích thước tiểu phân trung bình nhỏ (110 nm), phân bố kích thước đồng đều, hiệu suất nạp dược chất cao (88%). Liposome BBR tạo ra có sinh khả dụng cao hơn BBR tự do 6,28 lần, có khả năng làm giảm lipid nội sinh rõ rệt trên chuột thí nghiệm với các thông số cholesterol toàn phần, LDL-Cholesterol và triglycerid giảm lần lượt là 15,8%, 32,4% và 57,0% so với lô chứng bệnh.	[10]

### 2.1.2. Proliposome

Proliposome là sản phẩm dạng bột hoặc hạt khô, trộn chảy tốt, được tạo thành từ dược chất và phospholipid, khi phân tán vào nước hoặc dịch sinh học sẽ tạo hỗn dịch liposome [56] và cho tác dụng tương tự như liposome. Khác với liposome, proliposome có thể thêm chất mang dạng rắn. Chất mang thường sử dụng có thể là các hạt trơ hoặc các tá dược như: maltodextrin, sorbitol, manitol,... Các phương pháp bào chế proliposome như: tráng film trên bề mặt chất mang, phun sấy, bao hạt [8], kháng dung môi siêu tới hạn [12], đông khô [57], tạo cốt lipid-dược chất [58].

Proliposome dùng đường uống như một hướng tiếp cận mới nhằm khắc phục các nhược điểm của liposome khi đi qua đường tiêu hóa, tăng độ ổn định của liposome tạo ra và mở rộng quy mô bào chế. Tuy proliposome có nhiều tiềm năng, nhưng cho đến nay có rất ít nghiên cứu về proliposome BBR. Gần đây, một số nghiên cứu về proliposome BBR đã được thực hiện với những phương pháp bào chế khác nhau (Bảng 4).

### 2.2. Phytosome

Phytosome là phức hợp (liên kết hoá học) giữa phospholipid với các hoạt chất có nguồn gốc thực vật được hình thành bởi liên kết hydro giữa đầu phân cực của phospholipid (phosphat, amoni) với nhóm chức của hoạt chất [47]. Phytosome có ưu điểm làm tăng hấp thu cho nhiều hoạt chất nên tăng sinh khả dụng qua đường uống, qua da,... tăng độ ổn định; kéo dài thời gian tác dụng; giảm tác dụng không mong muốn nên tăng hiệu quả điều trị và tính an toàn cho cho nhiều hoạt chất có nguồn gốc từ thực vật [61].

Phytosome BBR gần đây đã được Yu và cộng sự nghiên cứu bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi, sử dụng tá dược phospholipid đậu nành. Phytosome BBR bào chế được có kích thước tiểu phân nhỏ (165 nm), hiệu suất nạp dược chất 85%, có khả năng kéo dài giải phóng dược chất trên 6 giờ trong môi trường mô phỏng dịch ruột. Phytosome BBR làm tăng sinh khả dụng gấp 3 lần so với BBR tự do trên chuột cống

với liều 50 mg/kg, làm giảm đường huyết một cách có ý nghĩa thống kê trên chuột nhắt với liều 100 mg/kg cân nặng so với nhóm chuột chứng [61].

Ngày nay, phytosome BBR đã được bào chế thành sản phẩm thương mại để làm tăng tác dụng giảm đường huyết, cân bằng nội tiết. Trong một nghiên cứu đánh giá sản phẩm phytosome BBR, Giovanna Petrangolini đã công bố độ hoà tan BBR clorid từ viên phytosome BBR cao hơn 3-4 lần so với BBR tự do ở cả môi trường dịch dạ dày và dịch ruột nhân tạo. Đánh giá dược động học trên người tình nguyện, phytosome BBR với 1 và 2 liều tương ứng BBR 188 mg so với BBR tự do liều 452 mg cao hơn 4 và 6 lần [62].

### 2.3. Tiểu phân nano lipid rắn (solid lipid nanoparticles-SLN) và chất mang lipid cấu trúc nano (nanostructured lipid carriers-NLC)

Hệ tiểu phân nano lipid rắn là hệ được hình thành từ những giọt lipid, chất hoạt động bề mặt và dược chất. Trong quá trình hình thành hệ tiểu phân nano, các giọt lipid được hóa rắn và tạo ra cấu trúc tinh thể có trật tự với dược chất [63, 64]. Hệ tiểu phân nano lipid rắn có nhiều ưu điểm như tính tương hợp sinh học cao, ít sử dụng dung môi hữu cơ, tăng sinh khả dụng *in vivo* của dược chất [65]. Mặc dù hệ tiểu phân nano lipid rắn được phát minh từ đầu những năm 1990 nhưng cho đến nay, ít có các nghiên cứu ứng dụng hệ mang dược chất này để điều chế nano lipid BBR. Nghiên cứu đầu tiên được Xue và cộng sự thực hiện năm 2013 bằng sử dụng phospholipid đậu nành, chất hoạt động bề mặt Pluronic F68 để tạo thành hệ tiểu phân nanolipid rắn với BBR. SLN BBR được tạo ra có kích thước tiểu phân nhỏ (từ 50-150 nm), hiệu suất nạp dược chất 58%. Sinh khả dụng của SLN BBR trên chuột cống với liều 50 mg/kg cao gấp 2 lần so với BBR tự do. Trên chuột nhắt với liều 100 mg/kg cân nặng, SLN BBR có tác dụng làm tăng dung nạp glucose và tăng độ nhạy với insulin cao hơn một cách có nghĩa thống kê so với nhóm chuột uống BBR tự do [66]. Như vậy, BBR khi nạp vào hệ nano lipid rắn đã cải thiện khả năng làm giảm đường huyết của BBR do tăng sinh khả dụng.

Hệ chất mang lipid có cấu trúc nano là thể hệ hai của hệ nano lipid rắn, được phát triển từ những năm cuối 1990. Khác với cấu trúc mạng tinh thể có trật tự của SLN, NLC có cấu trúc đa dạng, cả phân tử và kết tinh sắp xếp không trật tự. Vì vậy NLC có thể mang được nhiều dược chất hơn so với SLN. Trong một nghiên cứu của J. Deng và cộng sự [66], hệ lipid cấu trúc nano BBR bào chế với glyceryl behenat, dầu oliu, cremophor và d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinat có kích thước trung bình khoảng 64 nm, hiệu suất nạp dược chất khoảng 100%. Hệ NLC BBR được chứng minh có khả năng giải phóng dược chất kéo dài, tương hợp sinh học cao, tăng hấp thụ vào tế bào và cải thiện đáng kể tác dụng chống viêm đại tràng *in vivo* so với BBR tự do.

### 3. Kết luận

BBR, mặc dù có nhiều tác dụng dược lý tiềm năng, nhưng bị hạn chế trong việc phát huy tác dụng trong cơ thể do khó được hấp thu qua đường tiêu hoá. Nhằm khắc phục nhược điểm trên đây để hướng tới ứng dụng hiệu quả trong điều trị, BBR đã được nghiên cứu bào chế với các công nghệ mới như liposome, proliposome, phytosome, hệ nano lipid rắn,... Các kỹ thuật bào chế hiện đại đó đã làm tăng sinh khả dụng, tăng độ ổn định, kéo dài tác dụng, thay đổi phân bố trong cơ thể,... hứa hẹn biểu hiện nhiều tác dụng mới cho BBR. Việc phát hiện nhiều tác dụng mới đáng chú ý, kết hợp với ứng dụng các kỹ thuật bào chế hiện đại có thể giúp tạo thành “phát minh thuốc mới lần thứ hai” đối với dược chất truyền thống BBR.

Bên cạnh đó, BBR còn là một hợp chất dẫn đường quan trọng cho việc phát triển các dẫn chất, định hướng tác dụng phong phú (giảm glucose máu, giảm rối loạn lipid máu, điều hòa miễn dịch, bảo vệ gan, bảo vệ thận, chống xơ vữa động mạch, chống oxy hoá,...). Nghiên cứu biến đổi và tối ưu hoá cấu trúc của các dẫn chất đó, cho các tác dụng sinh học cụ thể, hứa hẹn hình thành nhiều chương trình nghiên cứu phát triển thuốc mới với tính khả thi cao.

### Tài liệu tham khảo

- [1] D. T. Loi, Vietnamese Medical Plants and Herbs, Medical Publishing House, Việt Nam, 2015, pp. 195 (in Vietnamese).
- [2] N. A. Maria, M. Andrei et al., Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders, *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 9, 2018, pp. 557, <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00557>.
- [3] Y. T. Liu, H. P. Hao et al., Extensive Intestinal First-pass Elimination and Predominant Hepatic Distribution of Berberine Explain Its Low Plasma Levels in Rats, *Drug Metab Dispos*, Vol. 38, No. 10, 2010, pp. 1779-1784, <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033936>.
- [4] I. M. A. Masri, M. K. Mohammad et al., Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) is One of the Mechanisms Explaining the Hypoglycemic Effect of Berberine, *J Enzyme Inhib Med Chem*, Vol. 24, No. 5, 2009, pp. 1061-1066, <https://doi.org/10.1080/14756360802610761>.
- [5] M. P. Domingo, J. Pardo, V. Cebolla, E. M. Gálvez, Berberine: A Fluorescent Alkaloid with A Variety of Applications from Medicine to Chemistry, *Mini-Rev. Org. Chem.*, Vol. 7, 2010, pp. 335-340, <https://doi.org/10.2174/157019310792246445>.
- [6] M. Tillhon, L. M. G. Ortiz et al., Berberine: New Perspectives for Old Remedies, *Biochem Pharmacol*, Vol. 84, No. 10, 2012, pp. 1260-1267, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.018>.
- [7] G. Zipeng, C. Ying et al., Pharmacokinetic Comparison of Berberine in Rat Plasma after Oral Administration of Berberine Hydrochloride in Normal and Post Inflammation Irritable Bowel Syndrome Rats, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 15, No. 1, 2014, pp. 456-467, <https://doi.org/10.3390/Ijms15010456>.
- [8] F. Zuo, N. Nakamura et al., Pharmacokinetics of Berberine and Its Main Metabolites in Conventional and Pseudo Germ-free Rats Determined by Liquid Chromatography/Ion Trap Mass Spectrometry, *Drug Metabolism and Disposition*, Vol. 34, No. 12, 2006, pp. 2064-72, <https://doi.org/10.1124/Dmd.106.011361>.
- [9] M. Liu, X. Su et al., Validated UPLC-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Simvastatin, Simvastatin Hydroxy Acid and Berberine in Rat Plasma: Application to the Drug-drug Pharmacokinetic Interaction Study of Simvastatin Combined with Berberine After Oral



- Administration in Rats, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 1006, 2015, pp. 8-15, <https://doi.org/10.1016/J.jchromb.2015.09.033>.
- [10] D. T. Thuan, T. T. H. Yen, T. N. Linh, N. T. Duong, N. T. Q. Trang, N. T. H. Lien, P. T. Huyen, A. Raal, J. Heinämäki, P. T. M. Hue, Berberine-loaded Liposomes for Oral Delivery: Preparation, Physicochemical Characterization and In-Vivo Evaluation in An Endogenous Hyperlipidemic Animal Model, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 616, 2022, pp. 121525, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121525>.
- [11] D. Fan, X. Wu et al., Enhancement by Sodium Caprate and Sodium Deoxycholate of the Gastrointestinal Absorption of Berberine Chloride in Rats, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 39, No. 9, 2013, pp. 1447-1456, <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.723219>.
- [12] J. Jingfu, Z. Kerong et al., Berberine-loaded Solid Liposomes Prepared Using Solution Enhanced Dispersion by Supercritical CO<sub>2</sub>: Sustained Release and Bioavailability Enhancement, *Journal of Drug Delivery Science Technology*, Vol. 51, 2019, pp. 356-363, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.021>.
- [13] X. S. Tan, J. Y. Ma et al., Tissue Distribution of Berberine and Its Metabolites after Oral Administration in Rats, *PLoS One*, Vol. 8, No. 10, 2013, pp. e77969, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077969>.
- [14] L. Yitong, H. Haiping et al., Oxidative Demethylation and Subsequent Glucuronidation are the Major Metabolic Pathways of Berberine in Rats, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 98, No. 11, 2009, pp. 4391-4401, <https://doi.org/10.1002/jps.21721>.
- [15] L. Guofei, Y. Fan et al., Development and Application of A UPLC-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Fenofibric Acid and Berberine in Rat Plasma: Application to the Drug-drug Pharmacokinetic Interaction Study of Fenofibrate Combined with Berberine after Oral Administration in Rats, *Biomedical Chromatography*, Vol. 30, No. 7, 2016, pp. 1075-1082, <https://doi.org/10.1002/bmc.3652>.
- [16] I. M. A. Masri, M. K. Mohammad et al., Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) is one of the Mechanisms Explaining the Hypoglycemic Effect of Berberine, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Vol. 24, No. 5, 2009, pp. 1061-1066, <https://doi.org/10.1080/14756360802610761>.
- [17] C. Yanfeng, W. Yanwen et al., Berberine Improves Glucose Homeostasis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats in Association with Multiple Factors of Insulin Resistance, *ISRN Endocrinology*, 2011, pp. 519371, <https://doi.org/10.5402/2011/519371>.
- [18] X. Xia, J. Yan et al., Berberine Improves Glucose Metabolism in Diabetic Rats by Inhibition of Hepatic Gluconeogenesis, *PLoS One*, Vol. 6, No. 2, 2011, pp. e16556, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016556>.
- [19] J. Yin, H. Xing et al., Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Metabolism*, Vol. 57, No. 5, 2008, pp. 712-717, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.013>.
- [20] W. Kong, J. Wei et al., Berberine is A Novel Cholesterol-lowering Drug Working Through A Unique Mechanism Distinct from Statins, *Nat Med*, Vol. 10, No. 12, 2004, pp. 1344-1351, <https://doi.org/10.1038/Nm1135>.
- [21] Y. Wang, X. Yi et al., Berberine Decreases Cholesterol Levels in Rats Through Multiple Mechanisms, Including Inhibition of Cholesterol Absorption, *Metabolism*, Vol. 63, No. 9, 2014, pp. 1167-1177, <https://doi.org/10.1016/J.Metabol.2014.05.013>.
- [22] L. Chi, L. Peng et al., The Anti-Atherogenic Effects of Berberine on Foam Cell Formation Are Mediated Through the Upregulation of Sirtuin 1, *International Journal of Molecular Medicine*, Vol. 34, No. 4, 2014, pp. 1087-1893, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1868>.
- [23] C. Wang, J. Li et al., Ameliorative Effect of Berberine on Endothelial Dysfunction in Diabetic Rats Induced by High-Fat Diet and Streptozotocin, *European Journal of Pharmacology*, Vol. 620, No. 1-3, 2009, pp. 131-137, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.027>.
- [24] M. Xiao, L. N. Men et al., Berberine Protects Endothelial Progenitor Cell from Damage of TNF- $\alpha$  Via the PI3K/AKT/Enos Signaling Pathway, *European Journal of Pharmacology*, Vol. 743, 2014, pp. 11-16, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.024>.
- [25] P. Dai, J. Wang et al., Renoprotective Effects of Berberine as Adjuvant Therapy for Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluation Via Biochemical Markers and Color Doppler Ultrasonography, *Exp Ther Med*, Vol. 10, No. 3, 2015, pp. 869-876, <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2585>.
- [26] M. S. Othman, G. Safwat et al., The Potential Effect of Berberine in Mercury-Induced Hepatorenal Toxicity in Albino Rats, *Food Chem*

- Toxicol, Vol. 69, 2014, pp. 175-181, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.04.012>.
- [27] X. Zhao, J. Zhang et al., Protective Effects of Berberine on Doxorubicin-induced Hepatotoxicity in Mice, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 35, No. 5, 2012, pp. 796-800, <https://doi.org/10.1248/bpb.35.796>.
- [28] R. Domitrović, H. Jakovac et al., Hepatoprotective Activity of Berberine is Mediated by Inhibition of TNF-A, COX-2, and Inos Expression in Ccl(4)-Intoxicated Mice, *Toxicology*, Vol. 280, No. 1-2, 2011, pp. 33-43, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.11.005>.
- [29] W. Chang, K. Li et al., Berberine Pretreatment Confers Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model of Type 2 Diabetes, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 21, No. 5, 2016, pp. 486-494, <https://doi.org/10.1177/1074248415627873>.
- [30] D. W. Park, S. Jiang et al., GSK3 $\beta$ -dependent Inhibition of AMPK Potentiates Activation of Neutrophils and Macrophages and Enhances Severity of Acute Lung Injury, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, Vol. 307, No. 10, 2014, pp. L735-L745, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00165.2014>.
- [31] H. Li, X. L. Li et al., Berberine Ameliorates Experimental Autoimmune Neuritis by Suppressing Both Cellular and Humoral Immunity, *Scand J Immunol*, Vol. 79, No. 1, 2014, pp. 12-19, <https://doi.org/10.1111/sji.12123>.
- [32] X. Liu, X. Zhang et al., Protective Mechanisms of Berberine Against Experimental Autoimmune Myocarditis in A Rat Model, *Biomed Pharmacother*, Vol. 79, 2016, pp. 222-230, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.015>.
- [33] M. Minaïyan, A. Ghannadi et al., Comparative Study of Berberis vulgaris Fruit Extract and Berberine Chloride Effects on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats, *Iran J Pharm Res*, Vol. 10, No. 1, 2011, pp. 97-104.
- [34] T. Ahmed, A. U. Gilani et al., Berberine and Neurodegeneration: A Review of Literature, *Pharmacological Reports*, Vol. 67, No. 5, 2015, pp. 970-979, <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.03.002>.
- [35] A. Shirwaikar et al., In Vitro Antioxidant Studies on the Benzyl Tetra Isoquinoline Alkaloid Berberine, *Biol Pharm Bull*, Vol. 29, No. 9, 2006, pp. 1906-1910, <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1906>.
- [36] B. Liu, G. Wang et al., Berberine Inhibits Human Hepatoma Cell Invasion Without Cytotoxicity in Healthy Hepatocytes, *PLoS One*, Vol. 6, No. 6, 2011, pp. e21416, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021416>.
- [37] L. Wang, L. Liu et al., Berberine Induces Caspase-independent Cell Death in Colon Tumor Cells Through Activation of Apoptosis-inducing Factor, *PLoS One*, Vol. 7, No. 5, 2012, pp. e36418, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036418>.
- [38] Y. Tsuan H. J. S. Yang, T. C. Li, J. J. Lin, J. G. Lin, K. C. Lai, C. Y. Ma, W. G. Wood, J. G. Chung, Berberine suppresses In Vitro Migration and Invasion of Human SCC-4 Tongue Squamous Cancer Cells Through the Inhibitions of FAK, IKK, NF- $\kappa$ B, u-PA and MMP-2 and -9, *Cancer Letters*, Vol. 279, No. 2, 2009, pp. 155-162, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.01.033>.
- [39] C. Arrigo, E. Sibel, Berberine: Metabolic and Cardiovascular Effects in Preclinical and Clinical Trials, *Nutrition and Dietary Supplements*, Vol. 1, 2009, <https://doi.org/10.2147/NDS.S6084>.
- [40] Y. Wang, X. Yi et al., Berberine Decreases Cholesterol Levels in Rats Through Multiple Mechanisms, Including Inhibition of Cholesterol Absorption, *Metabolism*, Vol. 63, No. 9, 2014, pp. 1167-1177, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.013>.
- [41] G. Sailor, A. K. Seth, G. Parmar, S. Chauhan, A. Javia, Formulation and In Vitro Evaluation of Berberine Containing Liposome Optimized by 32 Full Factorial Designs, *J. Applied Pharm. Sci.*, Vol. 5, No. 7, 2015, pp. 23-28, <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50704>.
- [42] J. Yin, Z. Gao et al., Berberine Improves Glucose Metabolism Through Induction of Glycolysis, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 294, No. 1, 2008, pp. E148-E156, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00211.2007>.
- [43] R. Domitrović, O. Cvijanović et al., Berberine Exerts Nephroprotective Effect Against Cisplatin-induced Kidney Damage Through Inhibition of Oxidative/Nitrosative Stress, Inflammation, Autophagy and Apoptosis, *Food Chem Toxicol*, Vol. 62, 2013, pp. 397-406, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.09.003>.
- [44] X. Zeng, X. Zeng, Relationship between the Clinical Effects of Berberine on Severe Congestive Heart Failure and Its Concentration in Plasma Studied by HPLC, *Biomed Chromatogr*, Vol. 13, No. 7, 1999, pp. 442-444, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0801\(199911\)13:7<442::AID-BMC908>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0801(199911)13:7<442::AID-BMC908>3.0.CO;2-A).
- [45] T. Ahmed, A. U. Gilani et al., Berberine and Neurodegeneration: A Review of Literature,

- Pharmacol Rep, Vol. 67, No. 5, 2015, pp. 970-979, <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.03.002>.
- [46] W. He, B. Wang et al., Berberine Inhibits Growth and Induces G1 Arrest and Apoptosis in Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cells, *J Pharmacol Sci*, Vol. 119, No. 4, 2012, pp. 341-348, <https://doi.org/10.1254/jphs.12052fp>.
- [47] P. T. M. Hue, N. T. Hai, *Liposome, Phytosome – Biomimetic in Pharmaceuticals*, Vietnam National University Press, Hanoi, 2017, pp. 1-84 (in Vietnamese).
- [48] Y. C. Lin, J. Y. Kuo et al., Optimizing Manufacture of Liposomal Berberine with Evaluation of Its Antihepatoma Effects in A Murine Xenograft Model, *Int J Pharm*, Vol. 441, No. 1-2, 2013, pp. 381-388, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.017>.
- [49] X. Ma, J. Zhou et al., Modulation of Drug-resistant Membrane and Apoptosis Proteins of Breast Cancer Stem Cells by Targeting Berberine Liposomes, *Biomaterials*, Vol. 34, No. 18, 2013, pp. 4452-4465, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.066>.
- [50] X. Luo, J. Li, L. Guo, X. Cheng, T. Zhang, Y. Deng, Preparation of Berberine Hydrochloride Long-circulating Liposomes by Ionophore A23187-mediated ZnSO<sub>4</sub> Gradient Method, *Asian J. Pharm. Sci.*, Vol. 8, 2013, pp. 261-266, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.09.009.49>.
- [51] T. X. Nguyen, L. Huang et al., Chitosan-coated Nano-liposomes for the Oral Delivery of Berberine Hydrochloride, *J Mater Chem B*, Vol. 2, No. 41, 2014, pp. 7149-7159.
- [52] I. E. Allijn, B. M. S. Czarny et al., Liposome Encapsulated Berberine Treatment Attenuates Cardiac Dysfunction after Myocardial Infarction, *Journal of Control Release*, Vol. 247, 2017, pp. 127-133, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.042>.
- [53] C. Alba, M. Esther et al., Berberine-loaded Liposomes for the Treatment of Leishmania Infantum-infected Balb/c mice, *Pharmaceutics*, Vol. 12, No. 9, 2020, pp. 858, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090858>.
- [54] D. T. Thuan, A. Isomäki, U. Paaver, I. Laidmäe, A. Tõnisoo, T. T. H. Yen, K. Kogermann, A. Raal, J. Heinämäki, P. T. M. Hue, Nanoformulation and Evaluation of Oral Berberine-Loaded Liposomes, *Molecules*, Vol. 26, No. 2591, 2021, pp. 1-18, <https://doi.org/10.3390/molecules26092591>.
- [55] M. V. Shruthi, S. Parthiban et al., Proliposomes as a Novel Drug Delivery System for the Improvement of Vesicular Stability, *Int. J. Res. Pharm. Nano Sci*, Vol. 3, 2014, pp. 326-336.
- [56] X. Fei, X. Chen, G. Liang, C. Y. Jian, W. Hao, G. Ning, Z. J. Bi, Preparation, Characterization, Aand Biodistribution of Breviscapine Proliposomes in Heart, *Journal of Drug Targeting*, Vol. 17, No. 5, 2009, pp. 408-414, <https://doi.org/10.1080/10611860902913380>.
- [57] P. S. Hiremath, K. S. Soppimath, G. V. Betageri, Proliposomes of Exemestane for Improved Oral Delivery: Formulation and In Vitro Evaluation Using PAMPA, Caco-2 and Rat Intestine, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 380, No. 1-2, 2009, pp. 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.008>.
- [58] T. T. H. Yen, T. T. Hue, P. Q. Doanh, D. T. Thuan, P. T. M. Hue, Preparation of Berberin Proliposomes by Film Deposition on Carrier Surface Method, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 36, No. 2, 2020, pp. 9-15, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4204>.
- [59] T. T. H. Yen, T. T. N. Quynh, D. T. Thuan, P. T. M. Hue, Formulation of Spray-dried Proliposomes Loaded with Berberin, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 37, No. 2, 2021, pp. 1-9, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4303>.
- [60] M. Barani, E. Sangiovanni et al., Phytosomes as Innovative Delivery Systems for Phytochemicals: A Comprehensive Review of Literature, *Int J Nanomedicine*, Vol. 16, 2021, pp. 6983-7022, <https://doi.org/10.2147/IJN.S318416>.
- [61] F. Yu, Y. Li et al., Monodisperse Microparticles Loaded with the Self-assembled Berberine-phospholipid Complex-Based Phytosomes for Improving Oral Bioavailability and Enhancing Hypoglycemic Efficiency, *Eur J Pharm Biopharm*, Vol. 103, 2016, pp. 136-148, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.019>.
- [62] G. Petrangolini, F. Corti, M. Ronchi, L. Arnoldi, P. Allegrini, A. Riva, Development of an Innovative Berberine Food-Grade Formulation with an Ameliorated Absorption: In Vitro Evidence Confirmed by Healthy Human Volunteers Pharmacokinetic Study, *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2021, Article ID 7563889, <https://doi.org/10.1155/2021/7563889>.
- [63] R. S. Vedanti, P. Pravin, Nanostructured Lipid Carriers (NLC) System: A Novel Drug Targeting Carrier, *Journal of Drug Delivery Science and*

- Technology, Vol. 51, 2019, pp. 255-267, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.017>.
- [64] T. Fardin, S. Mohammad et al., Nanostructured Lipid Carriers (NLC): A Potential Delivery System for Bioactive Food Molecules, *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, Vol. 19, 2013, pp. 29-43, <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.03.002>.
- [65] J. Deng, Z. Wu, Z. Zhao, C. Wu, M. Yuan, Z. Su, Y. Wang, Z. Wang, Berberine-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Enhance the Treatment of Ulcerative Colitis, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 15, 2020, pp. 937-3951, <http://doi.org/10.2147/IJN.S247406>.
- [66] X. Mei, Y. M. Xing et al., Characterization, Pharmacokinetics, and Hypoglycemic Effect of Berberine Loaded Solid Lipid Nanoparticles, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 8, 2013, pp. 4677, <https://doi.org/10.2147/IJN.S51262>.