

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VI CẦU NỔI BERBERIN CLORID

Dương Thị Hồng Ánh^{1*}, Tôn Thị Thúy²

Tóm tắt

Mục tiêu: Bào chế vi cầu nổi berberin clorid (BBR). **Phương pháp nghiên cứu:** Vi cầu nổi BBR được bào chế bằng phương pháp gel ion hóa, sử dụng các tá dược natri alginat, hydroxypropyl methylcellulose K100LV, calci carbonat, natri bicarbonat và calci clorid. Các công thức khảo sát được đánh giá về kích thước, khối lượng riêng biểu kiến, thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi, hàm lượng, hiệu suất bao gói và phần trăm giải phóng dược chất *in vitro*. **Kết quả:** Công thức vi cầu nổi thích hợp chứa BBR 0,10g, natri alginat 0,20g, hydroxypropyl methylcellulose K100LV 0,01g, calci carbonat 0,25g, natri bicarbonat 0,25g và calci clorid dihydrat 0,40g. Vi cầu được lựa chọn có kích thước $0,94 \pm 0,04\text{mm}$, thời gian nổi 8 giờ trong môi trường acid hydrocloric pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80 và có khả năng giải phóng 90,70% dược chất *in vitro* trong 24 giờ. **Kết luận:** Đã bào chế được vi cầu nổi BBR.

Từ khóa: Berberin clorid; Gel ion hóa; Vi cầu nổi.

PREPARATION OF BERBERINE CHLORIDE
FLOATING MICROSPHERES

Abstract

Objectives: To develop floating microspheres of berberine chloride. **Methods:** The floating microspheres of berberine chloride were prepared by ionotropic gelation using different concentrations of sodium alginate, hydroxypropyl methylcellulose K100LV, sodium bicarbonate, and calcium chloride. The floating microspheres were characterized for particle size, tapped density, floating lag time and floating time, drug loading amount, percentage yield, and *in vitro* drug release. **Results:** The final BBR microspheres formula contained BBR 0.10g, sodium alginate 0.20g, hydroxypropyl methylcellulose K100LV 0.01g,

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương I-Pharbaco

*Tác giả liên hệ: Dương Thị Hồng Ánh (anhdt@hup.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/5/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 09/7/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i7.830>

calcium carbonate 0.25g, sodium bicarbonate 0.25g, and calcium chloride dihydrate 0.40g. The suitable formulation had a particle size of $0.94 \pm 0.04\mu\text{m}$, a floating time of 8 hours in hydrochloric acid pH 1.2 containing 0.2% Tween 80, and showed 90.70% drug release in 24 hours. **Conclusion:** The study has prepared berberin chloride floating microspheres.

Keywords: Berberine chloride; Floating microspheres; Ionotropic gelation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Berberin clorid là muối amoni bậc bốn của berberin tự nhiên, có nguồn gốc từ thực vật, từ lâu đã được sử dụng hỗ trợ để điều trị các bệnh lý đường tiêu hóa. Các nghiên cứu gần đây cho thấy BBR có tác dụng cải thiện tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân đái tháo đường týp II, tăng lipid máu và đặc biệt là khả năng ức chế mạnh sự phát triển của *Helicobacter pylori* [1]. Tuy nhiên, *H. pylori* sống sâu bên trong lớp chất nhầy của dạ dày. Do đó, bất kỳ loại thuốc điều trị nào cũng phải có thời gian lưu và duy trì nồng độ đủ cho hoạt động kháng khuẩn tại vị trí bị nhiễm bệnh trong một khoảng thời gian thích hợp [2]. Trên thị trường hiện nay, BBR chủ yếu được bào chế dưới dạng viên nén, viên nang quy ước. Do đó, việc nghiên cứu bào chế các chế phẩm vi cầu chứa BBR nổi trong dạ dày là một hướng đi mới, giúp tăng thời gian lưu giữ trong dạ dày, hướng đến tăng sinh khả dụng. Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Bào chế vi cầu nổi BBR*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu:* BBR (Việt Nam, đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V), natri alginat, calci carbonat, natri bicarbonat, hydroxypropyl methylcellulose K4M (HPMC K4M), HPMC K100M, HPMC K100LV, calci clorid dihydrat, acid hydrochloric, Tween 80 (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn USP 38) và nước tinh khiết (Việt Nam, đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V).

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy thử độ hòa tan VANKEL (Mỹ), máy đo quang phổ UV-Vis HITACHI U-5100 (Nhật Bản), máy gõ thẻ tích biểu kiến ERWEKA SVM (Đức), thiết bị đo hàm ẩm nhanh OHAUS (Đức), máy khuấy từ IKA RH basic (Đức), thước kẹp điện tử STAINLESS HARDENED (Việt Nam), máy đo pH Mettler Toledo (Nhật), bể siêu âm Ultrasonic Sartorius (Đức), màng lọc cellulose acetat kích thước lỗ lọc $10\mu\text{m}$ (Đức).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Phương pháp xây dựng đường chuẩn định lượng BBR bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis:*

Xác định phổ hấp thụ của berberin clorid: Cân chính xác khoảng 25,0mg BBR, siêu âm 10 phút với 20mL dung dịch methanol trong bình định mức 25mL. Sau khi BBR tan hoàn toàn, bổ sung methanol cho vừa đủ thể tích, lắc đều. Từ dung dịch này, pha loãng bằng dung dịch HCl pH = 1,2 có chứa 0,2% Tween 80, thành dung dịch có nồng độ 12,0 µg/mL. Quét phổ hấp thụ của dung dịch trong khoảng bước sóng 240 - 380nm.

Xây dựng đường chuẩn: Từ dung dịch trên, pha loãng thành dãy dung dịch chuẩn có nồng độ 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 và 12,0 µg/mL bằng dung dịch HCl pH = 1,2 có chứa 0,2% Tween 80. Đo độ hấp thụ của các mẫu tại bước sóng cực đại đã xác định ở trên với mẫu trắng là dung dịch HCl pH = 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Xây dựng đường chuẩn và phương trình biểu diễn mối tương quan giữa độ hấp thụ và nồng độ được chất.

** Phương pháp bào chế vi cầu nổi BBR:*

- Vi cầu nổi BBR được bào chế với các thành phần:

Hỗn hợp A: BBR 100mg, natri alginat, polyme kết hợp (HPMC K4M,

HPMC K100M, HPMC K100LV), calci carbonat, natri bicarbonat (thay đổi theo khảo sát) và nước tinh khiết vừa đủ 10mL.

Môi trường B: Calci clorid (thay đổi theo khảo sát) và nước tinh khiết vừa đủ 15mL.

- Quy trình bào chế:

Chuẩn bị hỗn hợp A: Đong 6mL nước cất cho vào cốc có mỏ. Sau đó thêm từ từ lượng natri alginat, HPMC K100LV nhất (1). Tiếp theo, hòa tan natri bicarbonat, phân tán chính xác khoảng 100,0mg BBR và calci carbonat trong khoảng 3mL nước cất (2). Cuối cùng, phân tán hỗn dịch (2) vào (1), sử dụng thiết bị khuấy từ với tốc độ 600, khuấy từ 45 phút với tốc độ 500 vòng/phút để tạo dung dịch đồng đều trong 20 phút. Thêm nước vừa đủ 10mL.

Chuẩn bị môi trường B: Hòa tan calci clorid.2H₂O vào khoảng 10mL nước tinh khiết trong cốc có mỏ bằng máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút trong 10 phút. Thêm nước vừa đủ 15mL.

Nhỏ từng giọt hỗn hợp A bằng bơm kim tiêm 26G với tốc độ nhỏ giọt 3 mL/phút vào môi trường B kết hợp khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút (hỗn hợp A được khuấy từ với tốc độ 600 vòng/phút). Sau khi nhỏ giọt xong

tiếp tục khuấy từ môi trường B thêm 30 phút. Vi cầu tạo thành được lọc qua màng lọc với kích thước lỗ lọc 10µm và rửa sạch bằng nước tinh khiết 2 lần, mỗi lần 15mL. Sau đó đem sấy vi cầu ở 40°C trong 16 giờ trong tủ sấy tĩnh. Bảo quản vi cầu trong túi PE.

* *Phương pháp đánh giá vi cầu nổi:*

- Kích thước vi cầu: Lấy 10 hạt vi cầu bất kỳ rồi tiến hành đo đường kính, sử dụng thước kẹp điện tử. Lấy giá trị trung bình.

- Xác định khối lượng riêng biểu kiến:

Khối lượng riêng biểu kiến được xác định bằng công thức:

$$D \text{ (g/mL)} = \frac{m}{V}$$

Trong đó: D: Khối lượng riêng biểu kiến (g/mL); m: Khối lượng vi cầu đem thử (g); V: Thể tích biểu kiến vi cầu (mL).

- Đánh giá thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi của vi cầu:

Thời gian tạo hệ nổi *in vitro* của vi cầu được đánh giá bằng sử dụng thiết bị hòa tan kiểu cánh khuấy VANKEL với các thông số cách: Thể tích môi trường: 900mL dung dịch acid hydrochloric pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút. Mẫu thử là lượng vi cầu tương ứng với 50mg BBR được cho vào môi trường thử.

- Xác định hàm lượng BBR trong vi cầu nổi:

Nghiền mịn vi cầu, cân chính xác khoảng 10,0mg bột vi cầu cho vào cốc có mỏ, thêm vào cốc khoảng 40 - 50mL dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Đun nóng đến khoảng 40 - 50°C, khuấy cho tan hoàn toàn được chất, sau đó để nguội và chuyển vào bình định mức 100mL. Bỏ sung vừa đủ thể tích bằng môi trường HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Lọc qua màng lọc kích thước lỗ lọc 10µm. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Đo độ hấp thụ ở bước sóng hấp thụ cực đại với mẫu trắng là dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Hàm lượng được chất trong mẫu nghiên cứu được tính dựa trên đường chuẩn đã được xây dựng.

- Xác định hiệu suất bao gói BBR:

Hiệu suất bao gói BBR được tính toán theo công thức:

$$\text{HSBG}(\%) = \frac{m_{\text{vi cầu}} \cdot \text{HL}(\%)}{m_c} \times 100$$

Trong đó: m_c : Khối lượng BBR lý thuyết (mg); $m_{\text{vi cầu}}$: Khối lượng vi cầu sau sấy (mg); HL%: Hàm lượng BBR có trong vi cầu.

- Đánh giá khả năng giải phóng *in vitro* của vi cầu:

Tiến hành tương tự như đánh giá thời gian tạo hệ nổi của vi cầu. Mỗi mẫu thử vi cầu tương ứng với 50mg

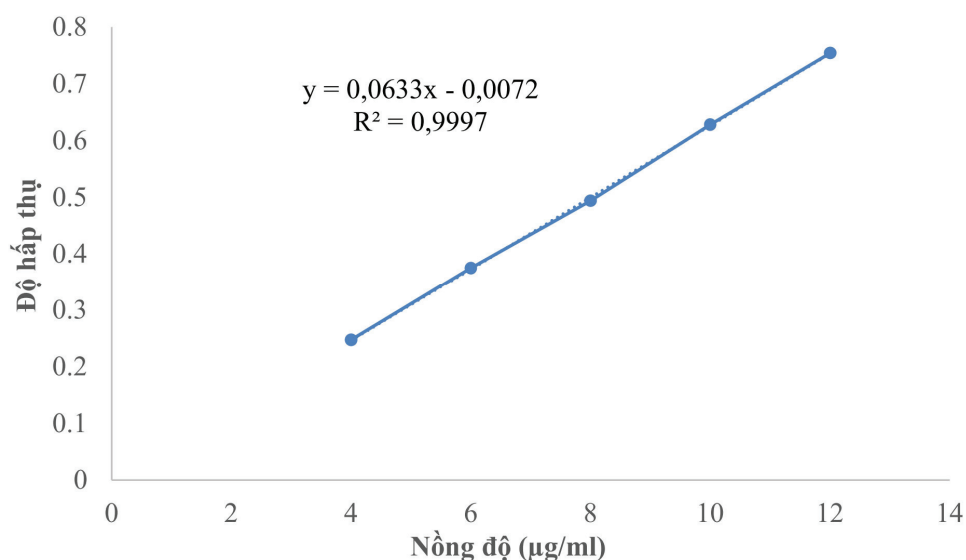
BBR. Lấy mẫu trong 24 giờ, tại các thời điểm 1; 3; 5; 7; 8; 24 giờ. Mỗi lần lấy 10mL môi trường hòa tan và bổ sung ngay 10mL môi trường mới. Mẫu sau khi lấy được lọc qua màng lọc kích thước lỗ lọc 10 μ m, loại 3mL dịch lọc

đầu, dịch lọc còn lại pha loãng đến nồng độ thích hợp đem đo độ hấp thụ ở bước sóng hấp thụ cực đại và tính toán bằng phương pháp đường chuẩn. Mẫu trắng: Dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Xây dựng đường chuẩn định lượng BBR bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis

Phổ hấp thụ của dung dịch BBR 12,0 μ g/mL trong khoảng bước sóng từ 240 - 380nm có cực đại hấp thụ ở bước sóng 344nm. Đồ thị thể hiện mối tương quan giữa độ hấp thụ và nồng độ BBR tại bước sóng này được thể hiện ở hình 1.



Hình 1. Mối tương quan giữa độ hấp thụ và nồng độ BBR trong môi trường HCl pH = 1,2 chứa 0,2% Tween 80.

Như vậy, trong khoảng nồng độ BBR từ 4,0 - 12,0 (μ g/mL), có sự tương quan tuyến tính giữa độ hấp thụ và nồng độ BBR ($R^2 = 0,9997$). Từ đó, phương pháp có thể ứng dụng để định lượng BBR và xác định độ hòa tan BBR trong các mẫu nghiên cứu.

2. Ảnh hưởng của tỷ lệ natri alginat

Các mẫu vi cầu được bào chế với tỷ lệ natri alginat thay đổi như bảng 1.

Bảng 1. Thành phần mẫu vi cầu với tỷ lệ natri alginat khác nhau.

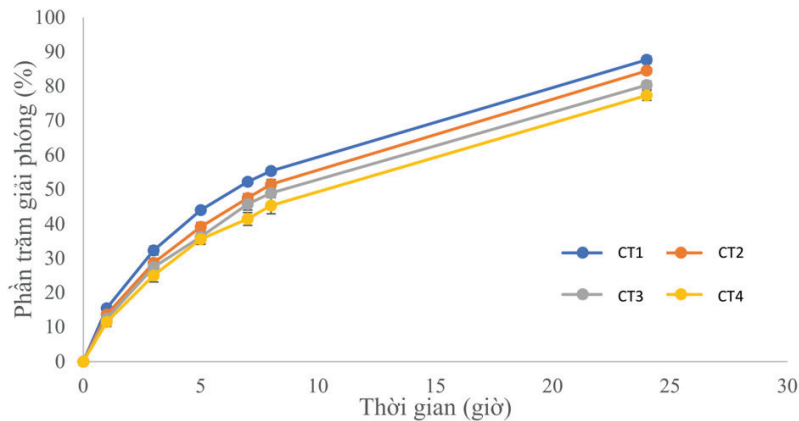
Thành phần		CT1	CT2	CT3	CT4
Hỗn hợp A	BBR (g)	0,10	0,10	0,10	0,10
	Natri alginat (g)	0,20	0,25	0,30	0,35
	HPMC K100LV (g)	0,01	0,01	0,01	0,01
	CaCO ₃ (g)	0,35	0,35	0,35	0,35
	NaHCO ₃ (g)	0,15	0,15	0,15	0,15
	Nước tinh khiết (mL)	vừa đủ 10,00			
Môi trường B	CaCl ₂ .2H ₂ O (g)	0,40	0,40	0,40	0,40
	Nước tinh khiết (mL)	vừa đủ 15,00			

Kết quả đánh giá một số đặc tính của vi cầu được thể hiện ở bảng 2 và hình 2.

Bảng 2. Một số đặc tính của vi cầu bào chế theo các công thức CT1, CT2, CT3 và CT4 (n = 3; TB ± SD).

Đặc tính	CT1	CT2	CT3	CT4
Kích thước (mm)	0,89 ± 0,05	0,99 ± 0,06	1,08 ± 0,05	1,11 ± 0,03
Khối lượng riêng biểu kiến (g/mL)	0,61 ± 0,02	0,65 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,72 ± 0,01
Thời gian tạo hệ nổi (phút)	6,83 ± 1,04	8,33 ± 0,76	11,5 ± 0,50	14,17 ± 0,76
Thời gian nổi (giờ)	8	8	5	5
Hàm lượng BBR (%)	13,26 ± 0,36	13,41 ± 0,29	13,22 ± 0,34	12,57 ± 0,95
Hiệu suất bao gói (%)	88,56 ± 0,40	92,63 ± 1,95	88,70 ± 2,36	90,20 ± 4,21

Từ bảng 2 cho thấy khi tăng tỷ lệ natri alginat, làm tăng kích thước của vi cầu, khối lượng riêng biểu kiến và thời gian tạo hệ nổi. Riêng hiệu suất bao gói được chất tăng khi tăng tỷ lệ natri alginat từ 2 - 2,5%.



Hình 2. Phần trăm giải phóng dược chất của các mẫu vi cầu sử dụng natri alginat với các tỷ lệ khác nhau ($n = 3$; $TB \pm SD$).

Kết quả đánh giá khả năng giải phóng ở hình 2 cho thấy việc tăng tỷ lệ natri alginat làm giảm dần tốc độ giải phóng hoạt chất. Vì vậy, tỷ lệ natri alginat 2% được chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3. Ảnh hưởng của loại polyme HPMC

Các mẫu vi cầu được bào chế với thành phần tương tự như CT1 nhưng thay đổi loại polyme HPMC. Kết quả: Với cùng tỷ lệ HPMC 0,1%, phần trăm BBR giải phóng sau 24 giờ từ vi cầu bào chế theo CT1 đạt $87,67 \pm 1,07\%$, lớn hơn so với mẫu bào chế theo CT5 (sử dụng HPMC K100M) ($82,68 \pm 1,50\%$) và CT6 (sử dụng HPMC K4M) ($77,71 \pm 3,16\%$). Vì vậy, HPMC K100LV được chọn là polyme để phối hợp với natri alginat trong các nghiên cứu tiếp theo.

4. Ảnh hưởng của tỷ lệ polyme HPMC K100LV

Các mẫu vi cầu được bào chế với thành phần tương tự như CT1 nhưng thay đổi tỷ lệ polyme HPMC K100LV theo bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ HPMC K100LV của vi cầu bào chế theo CT1, CT7 và CT8.

Công thức	CT1	CT7	CT8
HPMC K100LV (g)	0,01	0,03	0,05

Kết quả đánh giá khả năng giải phóng dược chất trong 3 giờ đầu, khi tăng tỷ lệ HPMC K100LV từ 0,1 - 0,5%, phần trăm giải phóng BBR của CT1, CT7, CT8 gần như không có sự khác biệt, nhưng trong những khoảng thời gian tiếp theo khả năng giải phóng giảm dần khi tăng tỷ lệ HPMC K100LV. Vì vậy HPMC K100LV với tỷ lệ 0,1% được chọn trong các nghiên cứu tiếp theo.

5. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược tạo khí

Các mẫu vi cầu được bào chế với thành phần tương tự như CT1, thay đổi tỷ lệ các tá dược tạo khí như trong bảng 4.

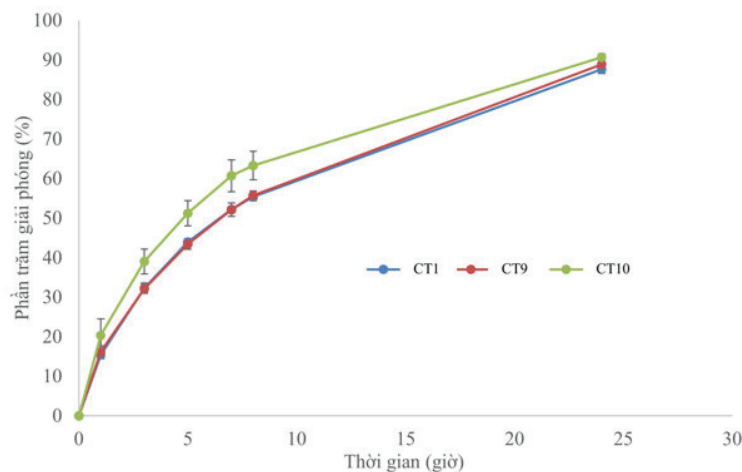
Bảng 4. Tỷ lệ tá dược tạo khí của vi cầu bào chế theo các công thức CT1, CT9 và CT10.

Công thức	CT1	CT9	CT10
CaCO ₃ (g)	0,35	0,30	0,25
NaHCO ₃ (g)	0,15	0,20	0,25

Kết quả đánh giá một số đặc tính của vi cầu được thể hiện ở bảng 5 và hình 3.

Bảng 5. Một số đặc tính của vi cầu bào chế theo các công thức CT1, CT9, CT10 (n = 3; TB ± SD).

Đặc tính	CT1	CT9	CT10
Kích thước (mm)	0,89 ± 0,05	1,05 ± 0,08	0,94 ± 0,04
Khối lượng riêng biểu kiến (g/mL)	0,61 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,61 ± 0,01
Thời gian tạo hệ nổi (phút)	6,83 ± 1,04	5,50 ± 0,50	4,83 ± 0,29
Thời gian nổi (giờ)	8	8	8
Hàm lượng BBR (%)	13,26 ± 0,36	14,98 ± 0,51	15,04 ± 0,39
Hiệu suất bao gói (%)	88,56 ± 0,40	90,09 ± 3,05	89,01 ± 3,62



Hình 3. Phần trăm giải phóng dược chất của các mẫu vi cầu sử dụng tá dược tạo khí với các tỷ lệ khác nhau (n = 3; TB ± SD).

Ban đầu, khi giảm tỷ lệ CaCO_3 và tăng tỷ lệ NaHCO_3 , kích thước vi cầu sau sấy tăng ($1,05 \pm 0,08\text{mm}$). Khi tiếp tục giảm tỷ lệ CaCO_3 và tăng tỷ lệ NaHCO_3 , kích thước vi cầu giảm xuống còn $0,94 \pm 0,04\text{mm}$. Tuy nhiên, thời gian tạo hệ nổi giảm dần khi tăng tỷ lệ NaHCO_3 .

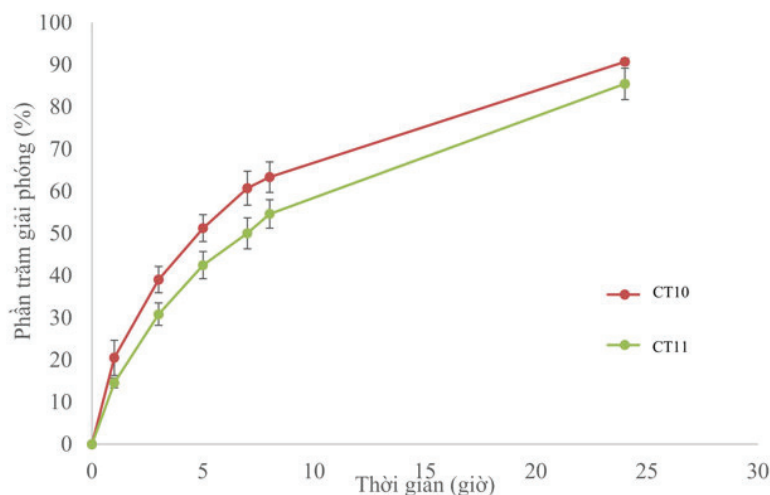
Kết quả ở hình 3 cho thấy, về khả năng giải phóng dược chất, trong 8 giờ đầu, mẫu bào chế theo CT10 giải phóng BBR tốt hơn cả. Ở thời điểm 24 giờ, phần trăm giải phóng BBR giữa các mẫu không khác biệt đáng kể. Do đó, công thức 10 giải phóng được 90,70% BBR là công thức được lựa chọn.

6. Ảnh hưởng của tỷ lệ calci clorid

Các mẫu vi cầu được bào chế theo công thức CT10, cố định tỷ lệ các thành phần, với tỷ lệ calci clorid 2,0% và CT11 thay đổi tỷ lệ calci clorid 3,0%. Kết quả được trình bày ở bảng 6 và hình 4.

Bảng 6. Kích thước vi cầu được bào chế theo CT10 và CT11.

Công thức	Kích thước (mm)
CT10	$0,94 \pm 0,04$
CT11	$1,09 \pm 0,05$



Hình 4. Phần trăm giải phóng dược chất của các mẫu vi cầu sử dụng calci clorid với tỷ lệ khác nhau ($n = 3$; TB $\pm$ SD).

Kết quả ở bảng 6 và hình 4 cho thấy khi tăng tỷ lệ CaCl_2 , kích thước vi cầu tăng lên, khả năng giải phóng BBR giảm. Do vậy, CT10 là công thức cuối cùng được lựa chọn.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, vi cầu BBR được bào chế bằng phương pháp gel hóa ion. Đây là phương pháp thực hiện đơn giản, chi phí thấp, phù hợp với quy mô phòng thí nghiệm, không sử dụng hóa chất hay dung môi độc hại, hiệu suất bao gói được chất cao.

Các tá dược sử dụng bào chế vi cầu đều ít nhiều ảnh hưởng đến các đặc tính của vi cầu. Natri alginat sẽ ảnh hưởng đến độ nhớt và do đó sẽ ảnh hưởng đến mật độ liên kết cấu trúc của vi cầu. Khi tăng tỷ lệ natri alginat sẽ tăng độ nhớt và mật độ liên kết cấu trúc của vi cầu, kích thước và hiệu suất bao gói được chất tăng lên đáng kể. Đồng thời, mật độ liên kết trong cấu trúc vi cầu cũng tăng lên làm giảm không gian tiếp xúc của acid dịch vị, từ đó lượng khí carbonic sinh ra ít hơn và tỷ trọng vi cầu giảm chậm khiến thời gian tạo hệ nổi của vi cầu tăng lên. Mặt khác, khi tăng tỷ lệ natri alginat, phần trăm giải phóng dược chất giảm do natri alginat phản ứng với cation Ca^{2+} tạo thành gel không tan trong nước có cấu trúc mạng lưới, có khả năng hấp phụ và giải phóng chậm dược chất [3]. HPMC K100LV là polyme được sử dụng với vai trò tạo ra lớp gel trương nở, phối hợp với lớp gel tạo ra ở trên nhằm làm chậm quá trình giải phóng dược chất [4].

Về tỷ lệ thành phần tạo khí, khi tăng nồng độ NaHCO_3 và giảm CaCO_3 , kích thước của vi cầu tăng lên. Khi tiếp tục tăng thêm nồng độ NaHCO_3 làm giảm lượng chất rắn có trong vi cầu, đồng thời sẽ xuất hiện nhiều lỗ xốp li ti trên bề mặt sẽ làm chúng giảm kích thước sau khi sấy khô. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Abbas AK và CS [5]. Đồng thời, thời gian tạo hệ nổi giảm dần khi tăng tỷ lệ NaHCO_3 . Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Leemsuthep A và CS [6]. Nguyên nhân có thể là khi tăng tỷ lệ NaHCO_3 thì độ xốp của vi cầu tăng lên.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã lựa chọn được công thức bào chế vi cầu nổi BBR phù hợp nhất gồm BBR 0,10g, natri alginat 0,20g, hydroxy propyl methylcellulose K100LV 0,01g, calci carbonat 0,25g, natri bicarbonat 0,25g và calci clorid dihydrat 0,40g. Vi cầu thu được có kích thước $0,94 \pm 0,04\text{mm}$, khối lượng riêng biểu kiến $0,61 \pm 0,01 \text{ g/mL}$, thời gian tạo hệ nổi $4,83 \pm 0,29$ phút, thời gian nổi 8 giờ, hàm lượng BBR có trong vi cầu $15,04 \pm 0,39\%$, hiệu suất bao gói BBR $89,01 \pm 3,62\%$. Vi cầu có khả năng giải phóng dược chất *in vitro* sau 24 giờ đạt 90,70%.

Cam kết: Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Doggrell SA. Berberine - a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14(5):683-685.
2. Bardonnnet PL, Faivre V et al. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J Control Release*. 2006; 111(1-2):1-18.
3. Kaushik A, Tiwari A, Gaur A. Role of excipients and polymeric advancements in preparation of floating drug delivery systems. *Int. J. Pharm. Investig*. 2015; 5:1-12
4. Gadad AP, Patil MB, Naduvanamani SN. et al. Sodium alginate polymeric floating beads for the delivery of cefpodoxime proxetil. *Journal of Applied Polymer Science*. 2009; 114:1921-1926.
5. Abbas AK, Alhamdany AT. Floating microspheres of enalapril maleate as a developed controlled release dosage form: Investigation of the effect of an ionotropic gelation technique. *Turk J Pharm Sci*. 2020; 17(2):159-171.
6. Leemsuthep A, Mohd NNA, et al. Effect of sodium bicarbonate in fabrication of carbon black-filled epoxy porous for conductive application. 2017; 371(1):44-49.