



DOI:10.22144/ctujos.2023.183

## CHẾ TẠO VẬT LIỆU NANO BERBERIN VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ VI KHUẨN GÂY SÂU RĂNG

Nguyễn Hữu Tuyền<sup>1\*</sup>, Nguyễn Kim Thanh Kiều<sup>2</sup>, Võ Nhị Kiều<sup>1</sup>, Ngô Hồng Loan<sup>1</sup>, Lâm Hoàng Anh Thu<sup>1</sup>, Phạm Tiên Dũng<sup>1</sup>, Hoàng Thùy Dương<sup>1</sup>, Phan Thị Kim Ngân<sup>1</sup>, Nguyễn Đông Thứ<sup>1</sup> và Mai Ngọc Tuấn Anh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Nghiên cứu Triển khai Khu công nghệ cao

<sup>2</sup>Trường Đại học Nông Lâm Thành phố Hồ Chí Minh

\*Tác giả liên hệ (Corresponding author): [tuyen.nguyenhuu@shtplabs.org](mailto:tuyen.nguyenhuu@shtplabs.org)

### Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 20/03/2023

Sửa bài (Revised): 03/04/2023

Duyệt đăng (Accepted): 06/04/2023

**Title:** Fabrication of berberine nanoparticles and evaluation of the antimicrobial activity against bacteria cause tooth decay

**Author(s):** Nguyen Huu Tuyen<sup>1\*</sup>, Nguyen Kim Thanh Kieu<sup>2</sup>, Vo Nhi Kieu<sup>1</sup>, Ngo Hong Loan<sup>1</sup>, Lam Hoang Anh Thu<sup>1</sup>, Phan Tien Dung<sup>1</sup>, Hoang Thuy Duong<sup>1</sup>, Phan Thi Kim Ngan<sup>1</sup>, Nguyen Dong Thuc<sup>1</sup> and Mai Ngoc Tuan Anh<sup>1</sup>

**Affiliation(s):** <sup>1</sup>Research Laboratories of Saigon Hi-Tech Park, <sup>2</sup>Nong Lam University Ho Chi Minh City

### TÓM TẮT

Berberin là một alkaloid có nguồn gốc từ thực vật, được dùng nhiều trong y học cổ truyền. Berberin có khả năng kháng khuẩn, kháng viêm, ức chế tế bào gây ung thư, ... Tuy nhiên, berberin lại ít tan trong nước và có tính sinh khả dụng thấp. Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát tỉ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80: Sodium Laureth Sulfate để tạo ra hệ nano berberin ổn định, đồng nhất và đánh giá khả năng ức chế vi khuẩn gây sâu răng của nano berberin. Nano berberin được chế tạo bằng phương pháp nghiền bi với các tỉ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80 và Sodium Laureth Sulfate khác nhau. Các mẫu được kiểm tra đặc tính hóa, lý bằng phương pháp XRD, FE-SEM và UV-Vis. Bước đầu đánh giá khả năng ức chế vi khuẩn gây sâu răng của mẫu nano berberin bằng phương pháp khuếch tán qua thạch và phương pháp pha loãng vi lượng. Kết quả cho thấy, mẫu có tỉ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80: Sodium Laureth Sulfate là 3:1 tạo ra hạt nano berberin có cấu trúc tinh thể với kích thước hạt nano trung bình là 40 – 65 nm. Nano berberin có khả năng ức chế mạnh sự phát triển của vi khuẩn *Streptococcus mutans* – tác nhân chính gây nên sâu răng.

**Từ khóa:** Công nghệ nano, kháng khuẩn, nano berberin, *Streptococcus mutans*

### ABSTRACT

Berberine is a plant alkaloid and is used in traditional medicine. Berberine has antibacterial, anti-inflammatory, anti-cancer, and hypolipidemic activities, etc. However, berberine is less solubility in water and has poor bioavailability. This study aims to determine the ratio of surfactant to make berberine nanoparticles and evaluate the antibacterial efficacy of berberine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. Berberine nanoparticles were made by roll milling method with different ratios of Tween 80 and Sodium Laureth Sulfate (SLS). The samples were tested the characterization by X-ray diffraction (XRD), Field emission scanning electron microscopy (FE-SEM), UV - Vis absorbance spectroscopy. The antibacterial efficacy of berberine against bacteria cause the agar diffusion and the microdilution method tested tooth decay. The results demonstrated that a stable and unmodified nanosystem with an average nanoparticle size of 40–65 nm was produced when Tween 80 and SLS were combined in a 3:1 ratio. Berberine nanoparticles inhibited the growth of *S. mutans* - the main cause of dental decay.

**Keywords:** Antibacterial, nano berberine, nanotechnology, *Streptococcus mutans*

## 1. GIỚI THIỆU

Berberin (BBr) là hoạt chất sinh học đã được sử dụng phổ biến trong y học cổ truyền. Các dược tính của BBr từ lâu đã được công nhận trong điều trị các bệnh về tiêu hóa như viêm dạ dày, viêm ruột, bệnh tả, kiết lỵ (Tang et al., 2009). Ngoài ra, BBr cho thấy nhiều bằng chứng hỗ trợ điều trị các bệnh thần kinh như Alzheimer, Parkinson, tiểu đường, chống xơ vữa động mạch và có khả năng kháng vi khuẩn, virus và viêm (Mirhadi et al., 2018). Tuy nhiên, BBr không tan trong nước và tính sinh khả dụng thấp nên khả năng hấp phụ vào cơ thể kém từ đó làm hạn chế tiềm năng ứng dụng của chúng (Battu et al., 2010). Trong những năm gần đây, công nghệ nano đang dần phổ biến với cuộc sống thường ngày. Những sản phẩm của công nghệ nano được ứng dụng ở nhiều lĩnh vực: dệt may, mỹ phẩm, công nghệ phân mềm, nông nghiệp, y dược, ... Ở kích thước nano, các tính chất vật lý, hóa học và sinh học của vật liệu khác biệt so với vật liệu có kích thước bình thường. Chính vì vậy, nhiều nghiên cứu ứng dụng công nghệ nano để tạo ra các vật liệu có những tính mới này, trong đó là tạo ra các chất có khả năng tan trong nước và tính sinh khả dụng tốt từ những vật liệu bị hạn chế về những tính năng này đang là xu hướng hiện nay (Sahibzada et al., 2018). Trong công nghệ tạo hạt nano, có hai nguyên lý chính được sử dụng: trên xuống (top-down) và dưới lên (bottom-up). Nhiều nghiên cứu chế tạo nano BBr với nhiều phương pháp khác nhau như: gắn BBr trên nano polymer, trên silica từ tính, trên lipid, gắn vào các dendrimer, graphene hay trên các nano vàng, nano bạc... đã được công bố (Bhanumathi et al., 2017, Mirhadi & Rezaee, 2018). Tuy nhiên, đa phần các nghiên cứu sử dụng phương pháp chế tạo từ dưới lên, hàm lượng BBr trong hệ nhỏ hơn 1% và quy trình chế tạo sử dụng các thiết bị hiện đại, không mang lại hiệu quả kinh tế và khó áp dụng vào sản xuất. Đối với các nguyên liệu sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, đặc biệt các hoạt chất hữu cơ, các hợp chất có cấu trúc tinh thể phương pháp nghiền bi với nguyên lý trên xuống thường được sử dụng (Loh et al., 2015). Vì berberin có cấu trúc tinh thể (Sahibzada & Sadiq, 2018, Zou et al., 2009) nên trong nghiên cứu này phương pháp trên xuống được chọn để chế tạo hạt nano BBr.

Quần thể vi sinh vật trên mảng bám răng rất đa dạng và phong phú với hơn 300 loài đã được xác định, trong đó vi khuẩn *Streptococcus mutans* (*S.*

*mutans*) được xem là tác nhân chính gây nên sâu răng (Quock, 2015). Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu tập trung vào hệ vi sinh vật trên mảng bám răng đặc biệt là *S. mutans* cũng như khảo sát, đánh giá các nguồn hợp chất hữu cơ, các chiết xuất thực vật có tác dụng kháng, ức chế hay tiêu diệt chúng. Berberin được xem là nguồn kháng sinh thực vật, cũng đã được chứng minh là có khả năng ức chế với các vi khuẩn gây bệnh trong miệng trong đó có *S. mutans* (Dziedzic et al., 2015). Tuy nhiên, khả năng tan kém trong nước và tính sinh khả dụng thấp là hạn chế lớn nhất để ứng dụng berberin trong lâm sàng (Wang et al., 2017). Chính vì vậy, việc bào chế berberin thành dạng có kích thước nano nhằm khắc phục những hạn chế của berberin và mở ra nhiều tiềm năng ứng dụng cho berberin. Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích khảo sát và tối ưu tỉ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80: Sodium Laureth Sulfate (SLS) để tạo ra hệ nano berberin ổn định và đánh giá hoạt tính ức chế vi khuẩn *S. mutans* của hỗn hợp nano berberin. Kết quả của đề tài sẽ là tiền đề định hướng ứng dụng hoạt chất nano berberin trong lĩnh vực chăm sóc răng miệng hiện nay.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên liệu

Berberin chlororide 98%, Công ty Cổ phần Dược phẩm Novaco chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh ở A001, 36 Trịnh Đình Thảo, Phường Hoà Thạnh, Quận Tân Phú, TP.HCM.

Chủng vi khuẩn *S. mutans* ATCC®35668™ (Microbiologics, Hoa Kỳ) được lưu giữ tại Phòng thí nghiệm Công nghệ sinh học, Trung tâm Nghiên cứu Triển khai Khu công nghệ cao, thành phố Hồ Chí Minh. Vi khuẩn được nuôi cấy tĩnh ở 37°C trong môi trường Tryptone Soya Broth (TSB) (Scharlau, Tây Ban Nha) trong 24 giờ.

### 2.2. Phương pháp chế tạo nano berberin

Nano berberin được chế tạo bằng phương pháp nghiền bi Zirconium (95% ZrO<sub>2</sub>, 5% Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hãng CZY – Hàn Quốc) theo quy trình của Sinh et al. (2020), Tuyên et al. (2020) có sửa đổi. Khảo sát tỉ lệ kết hợp giữa Tween 80 (Croda - Singapore) và SLS (PT BASF - Indonesia). Mỗi mẫu chứa 4% berberin, 200 gam bi Zirconium và định mức với nước vô trùng 100 mL. Mẫu được đặt trên máy quay trục lăn ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 120 giờ. Sau đó, mẫu được lọc loại bi và thu được hỗn hợp nano berberin.

**Bảng 1. Tỷ lệ thành phần của các mẫu nano berberin**

Mẫu	Khối lượng BBr (g)	Khối lượng Tween 80 (g)	Khối lượng SLS (g)	Khối lượng nước (g)	Khối lượng bi (g)	Tỷ lệ Tween 80:SLS
SLS-0	4	1	0	95	200	1:0
SLS-1	4	0,75	0,25	95	200	3:1
SLS-2	4	0,5	0,5	95	200	1:1
SLS-3	4	0,25	0,75	95	200	1:3
SLS-4	4	0	1	95	200	0:1

**2.3. Phương pháp xác định kích thước hạt nano berberin**

Kích thước hạt nano được xác định bằng phân tích FE-SEM. Quy trình được tiến hành như sau: pha loãng các mẫu hỗn dịch nano berberin bằng nước cất. Sau đó, nhỏ giọt mẫu vào lưới đồng (3 mm), để khô ở nhiệt độ phòng và tiến hành phân tích FE - SEM (Hitachi S-4800, Nhật Bản).

**2.4. Phương pháp xác định cấu trúc tinh thể của nano berberin**

Cấu trúc tinh thể của nano berberin được xác định bằng phương pháp phổ nhiễu xạ tia X (XRD). Mẫu bột nano berberin được đông khô (CoolSafe, Canvac) trong 48 giờ ở -55 °C trong điều kiện chân không. Sau khi đông khô, mẫu sẽ được phân tích XRD (Bruker D8-Advance, Đức) ở góc quét từ 4-40°.

**2.5. Phương pháp xác định hàm lượng berberin**

Tiến hành dựng đường chuẩn: cân 10 mg berberine chloride (Sigma – Lot # SLCB1670) hòa tan hoàn toàn trong 10 mL methanol; từ dung dịch trên tiến hành pha loãng thành dãy nồng độ 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 và 0,025 mg/mL. Độ hấp thụ được đo tại bước sóng cực đại đã xác định được trong quang phổ UV-Vis, methanol là dung dịch blank.

Xác định nồng độ berberin trong mẫu nano berberin: pha loãng mẫu hỗn dịch nano berberin trong methanol; tiến hành đo hấp thụ của dung dịch nano berberin pha loãng; xác định nồng độ berberin trong mẫu nano berberin dựa vào phương trình đường chuẩn đã dựng và tính hiệu suất thu hồi.

**2.6. Phương pháp đánh giá khả năng kháng S. mutans của nano berberin**

Khả năng kháng vi khuẩn *S. mutans* của nano berberin được xác định bằng phương pháp khuếch tán qua thạch và phương pháp pha loãng vi lượng. Đối với phương pháp khuếch tán qua thạch, chủng *S. mutans* được trải đều trên đĩa TSA với nồng độ 10<sup>8</sup> cfu/mL. Ống đục vô trùng (đường kính 5 mm) được dùng để đục tạo các giếng trên đĩa (5

giếng/đĩa); hút 100 µL dịch nano berberin ở các nồng độ 250 µg/mL, 500 µg/mL, 1000 µg/mL và 2000 µg/mL cho vào giếng với đối chứng âm là nước cất vô trùng và đối chứng dương là ampicillin 1µg/mL; ủ các đĩa ở 37°C, sau 48 giờ ghi nhận vòng vô khuẩn ở các nghiệm thử. Đối với phương pháp pha loãng vi lượng, pha loãng bậc 2 hỗn hợp nano berberin trong môi trường TSB từ nồng độ 5000 µg/mL; tiếp tục bổ sung dịch khuẩn vào các nghiệm thử để đạt nồng độ cuối là 10<sup>8</sup> cfu/mL, nghiệm thử đối chứng là ống nghiệm không chứa nano berberin. Các nghiệm thử được ủ ở 37°C. Sau 24 giờ, 100 µL hỗn dịch được hút trải đều trên môi trường TSA. Các đĩa được ủ ở 37°C, sau 48 giờ ghi nhận số lượng khuẩn lạc hiện diện trên các đĩa và tính hiệu suất diệt khuẩn theo công thức:

$$H (\%) = \frac{A-B}{A} \times 100$$

Trong đó:

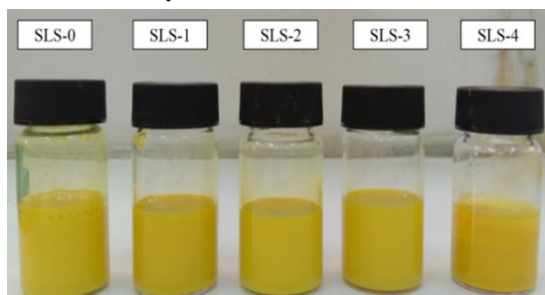
H (%): Hiệu suất diệt khuẩn ở mốc thời gian xác định.

A (cfu/mL): số tế bào vi khuẩn trong 1 mL ở nghiệm thử đối chứng.

B (cfu/mL): số tế bào vi khuẩn trong 1 mL ở nghiệm thử thử nghiệm.

**3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN**

**3.1. Chế tạo nano berberin**



**Hình 1. Các mẫu nano berberin sau 3 ngày chế tạo**

Kết quả chế tạo nano berberin từ Hình 1 cho thấy có sự khác biệt giữa mẫu SLS-4 và 4 mẫu còn lại. Sau 3 ngày, mẫu SLS-4 ghi nhận hiện tượng tách lớp

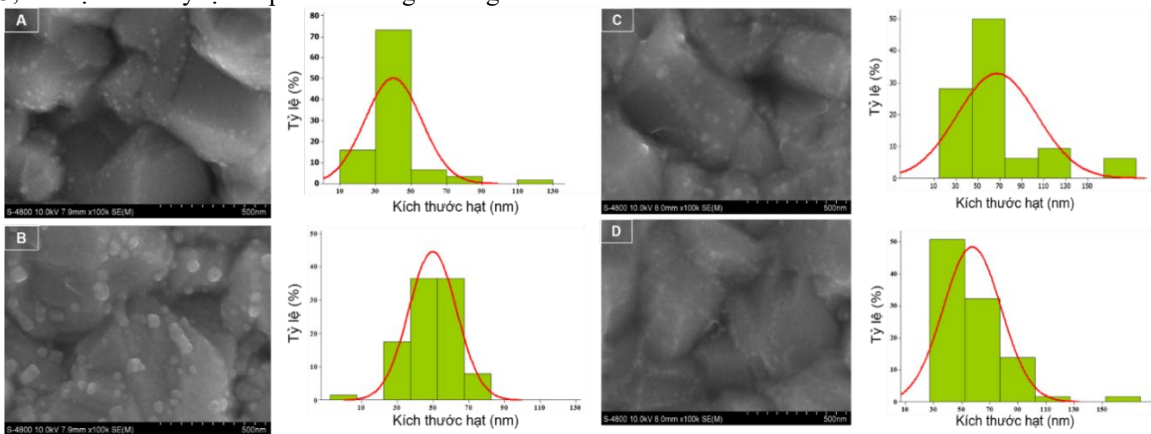
dung dịch, lớp trên có màu vàng nhạt, lớp dưới là lớp cận bột. Các mẫu còn lại không ghi nhận hiện tượng tách lớp. Một số nghiên cứu cho thấy rằng, nồng độ SLS càng cao sẽ tạo ra các hạt có kích thước càng lớn, ảnh hưởng đến sự phân tán các hạt trong dung môi (Mehra et al., 2016). Điều này có thể thấy rõ hơn qua kết quả chụp FE-SEM.

**3.2. Xác định kích thước nano berberin**

Phương pháp chụp FE-SEM cho kết quả với độ phân giải cao, cường độ điện thế thấp. Trong nghiên cứu này, phương pháp chụp FE-SEM được dùng để xác định hình thái và kích thước hạt nano có trong mẫu. Kết quả FE-SEM 4 mẫu nano berberin được thể hiện ở Hình 2.

Kết quả cho thấy mẫu SLS-0, hạt nano có kích thước tương đối nhỏ, các hạt có kích thước từ 30 đến 50 nm chiếm tỷ lệ cao. Mẫu SLS-1 có các hạt nano tồn tại chủ yếu với kích thước từ 40 đến 65 nm. Ảnh FE-SEM của mẫu SLS-2 cho thấy các hạt nano có kích thước chủ yếu từ 50 đến 70 nm. Với mẫu SLS-3, các hạt chiếm tỷ lệ cao phân bố trong khoảng kích

thước từ 47 đến 75 nm. Kết quả FE-SEM và giản đồ phân bố kích thước hạt nano berberin của 4 mẫu đều cho thấy tỉ lệ các hạt có kích thước nhỏ hơn 100 nm chiếm đa số. Tuy nhiên, ba mẫu SLS-0, SLS-2 và SLS-3 vẫn có sự xuất hiện của các hạt có kích thước lớn hơn 100 nm, sự phân tán kích thước rộng hơn và ít đồng nhất hơn. Mẫu SLS-1 cho kết quả phân bố các hạt có kích thước tương đồng nhau, dao động trong phạm vi hẹp chủ yếu từ 40 đến 65 nm. Điều này chứng tỏ, tỷ lệ chất hoạt động bề mặt ở mẫu SLS-1 tạo hệ nano đồng bộ nhất, ổn định nhất và không xuất hiện hiện tượng tụ lại các hạt. Do đặc tính berberin là tinh thể không tạo thành các liên kết hóa học với chất hoạt động bề mặt không ion (Tween 80) (Li et al., 2006). Vì vậy, SLS là chất hoạt động bề mặt ion âm, góp phần phân tán tích bề mặt cùng dấu cho các hạt nano berberin, tăng tính ổn định, việc tạo điện tích cùng dấu cho các tinh thể để tăng tính ổn định đã được báo cáo trước đó (Wang et al., 2017). Cụ thể mẫu SLS-1 với tỷ lệ Tween 80 : SLS là 3 : 1 cho kết quả tốt nhất và không thấy hiện tượng lắng tụ, tách pha.

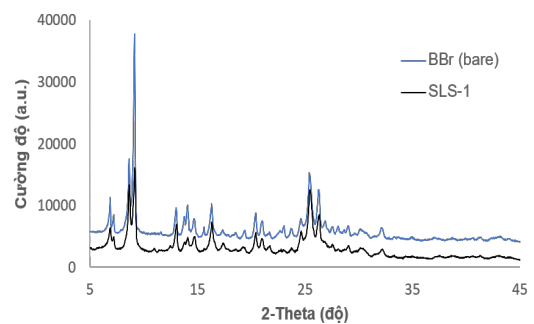


**Hình 2. Kết quả phân tích FE-SEM các mẫu nano berberin sau 3 ngày chế tạo**

(A) SLS-0, (B) SLS-1, (C) SLS-2, (D) SLS-3

**3.3. Xác định cấu trúc tinh thể của nano berberin**

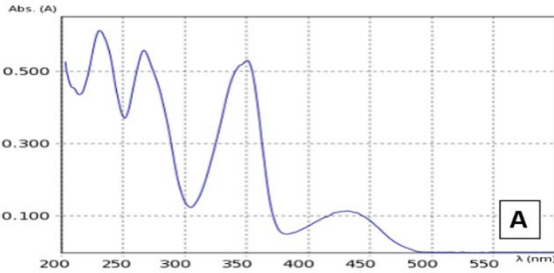
Cấu trúc tinh thể của nano berberin được xác định bằng các đỉnh (peak) đặc trưng trong giản đồ XRD được thể hiện ở Hình 3. Các peak xuất hiện rõ nét và có sự tương đồng nhau giữa berberin nguyên liệu với mẫu SLS-1. Cụ thể, cả hai mẫu đều xuất hiện peak có cường độ mạnh xuất hiện ở 9,1°; cường độ thấp hơn ở 25,5° và 26,3°, đây là peak đặc trưng cho cấu trúc tinh thể của berberin (Jia et al., 2018, Zou & Li, 2009).



**Hình 3. Kết quả phân tích XRD**

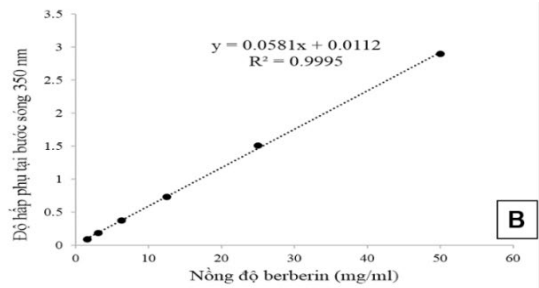
**3.4. Xác định hàm lượng berberin**

Kết quả UV – Vis của mẫu nano berberin được thể hiện ở Hình 4A. Các mẫu đều xuất hiện 4 peak đặc trưng tại các bước sóng lần lượt là 230, 266, 350 và 430 nm. Kết quả này đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Lin et al. (2017), Zhang et al. (2020). Dựa vào kết quả sau phổ UV - Vis, chọn bước sóng 350 nm để dựng đường chuẩn thể hiện mối tương



quan giữa nồng độ berberin và cường độ hấp thụ (Hình 4B).

Kết quả Bảng 1 cho thấy hiệu suất thu hồi berberin ở các mẫu sau chế tạo đạt cao nhất ở mẫu SLS-1 với 61,437%. Điều này một lần nữa khẳng định tỷ lệ các chất hoạt động bề mặt trong mẫu SLS-1 là tốt nhất, cho ra hệ ổn định, phân tán đều và hiệu suất thu hồi cao nhất (nồng độ berberin cao nhất).



**Hình 4. Kết quả UV-vis mẫu nano berberin (A) và phương trình đường chuẩn nồng độ berberin (B)**

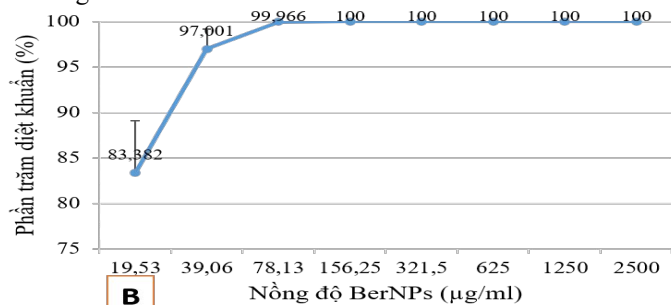
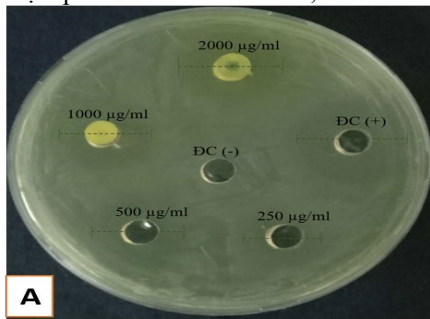
**Bảng 2. Hiệu suất thu hồi berberin ở các mẫu sau chế tạo**

Mẫu	Nồng độ berberin ± SD (µg/mL)	Hiệu suất thu hồi trung bình (%)
SLS-0	18269,65 ± 29,184	45,674
SLS-1	24574,87 ± 72,289	61,437
SLS-2	3983,936 ± 23,805	9,96
SLS-3	4052,783 ± 61,314	10,312

**3.5. Khả năng ức chế sự phát triển S. mutans của nano berberin**

Cơ chế diệt khuẩn của berberin đã được báo cáo là ức chế sự nhân lên của DNA, sự phiên mã của RNA và sự sinh tổng hợp protein; ảnh hưởng hoặc ức chế hoạt động của enzyme; phá hủy cấu trúc bề mặt tế bào vi khuẩn. Tất cả các hoạt động trên đều là những chức năng sinh lý cần thiết nhất cho một tế bào sống, nếu các cơ chế này bị ảnh hưởng, có thể sẽ gây chết tế bào (Jian-ling et al., 2010). Berberin cũng ức chế hoạt động của protein FtsZ một protein của vi khuẩn cần thiết và được bảo tồn cao chịu trách nhiệm phân chia tế bào. Do đó, berberin có khả năng

làm gián đoạn quá trình phân chia tế bào của vi khuẩn *S. mutans* (Dziedzic & Wojtyczka, 2015). Khả năng ức chế vi khuẩn *S. mutans* của BerNPs mẫu SLS-1 bước đầu được đánh giá bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch và phương pháp pha loãng vi lượng. Kết quả thử nghiệm bằng phương pháp khuếch tán qua thạch cho thấy ở các nồng độ 250 – 2000 µg/mL đều xuất hiện vòng vô khuẩn (Hình 5A). Khả năng diệt khuẩn được tiếp tục đánh giá bằng phương pháp pha loãng vi lượng cho thấy với nồng độ nano berberin 19,53 µg/mL đã diệt 83,3% vi khuẩn và diệt hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn *S. mutans* ở nồng độ từ 78,13 µg/mL trở lên (Hình 5B). So với một số nghiên cứu khác, mẫu SLS-1 trong nghiên cứu này cho thấy hiệu quả kháng khuẩn tốt hơn. Trong nghiên cứu của Hwang et al. (2003) ghi nhận giá trị MIC của berberin trên *S. mutans* tại nồng độ 125 µg/mL. Một số nghiên cứu khác cho thấy nồng độ diệt khuẩn tối thiểu của berberin trên *S. mutans* là 625 µg/mL (Wang et al., 2001) và 1024 µg/mL (Dziedzic & Wojtyczka, 2015).



**Hình 5. Khả năng ức chế sự phát triển S. mutans của nano berberin**

#### 4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80 : SLS là 3 : 1 sẽ tạo ra hệ nano ổn định và tạo ra hạt nano berberin có cấu trúc đồng nhất về kích thước từ 40 - 65 nm. Hệ nano phân tán tốt trong nước, cải thiện tính tan và tính sinh khả dụng của dược liệu berberin, nâng cao tiềm năng

ứng dụng. Nano berberin có khả năng ức chế mạnh sự phát triển của vi khuẩn *S. mutans*. Với nồng độ 19,53% ức chế hơn 80% sự phát triển và nồng độ 78,13 µg/mL trở lên gần như ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn. Những kết quả này cho thấy nano berberin có tiềm năng tạo các chế phẩm ứng dụng để kiểm soát vi khuẩn *S. mutans* – tác nhân chính gây sâu răng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Battu, S. K., Repka, M. A., Maddineni, S., Chittiboyina, A. G., Avery, M. A., & Majumdar, S. (2010). Physicochemical characterization of berberine chloride: a perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery. *Aaps Pharmscitech*, 11, 1466-1475. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9520-y>
- Bhanumathi, R., Vimala, K., Shanthi, K., Thangaraj, R., & Kannan, S. (2017). Bioformulation of silver nanoparticles as berberine carrier cum anticancer agent against breast cancer. *New Journal of Chemistry*, 41(23), 14466-14477. <https://doi.org/10.1039/C7NJ02531A>
- Dziedzic, A., Wojtyczka, R. D., & Kubina, R. (2015). Inhibition of Oral Streptococci Growth Induced by the Complementary Action of Berberine Chloride and Antibacterial Compounds. *Molecules*, 20(8), 13705-13724. <https://doi.org/10.3390/molecules200813705>
- Hwang, B. Y., Roberts, S. K., Chadwick, L. R., Wu, C. D., & Kinghorn, A. D. (2003). Antimicrobial constituents from goldenseal (the Rhizomes of *Hydrastis canadensis*) against selected oral pathogens. *Planta Med*, 69(7), 623-627. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41115>
- Jia, J., Zhang, K., Zhou, X., Zhou, D., & Ge, F. (2018). Precise Dissolution Control and Bioavailability Evaluation for Insoluble Drug Berberine via a Polymeric Particle Prepared Using Supercritical CO<sub>2</sub>. *Polymers*, 10(11), 1198. <https://doi.org/10.3390/polym10111198>
- Jian-ling, J., Guo-qiang, H., Zhen, M., & Pei-ji, G. (2010). Antibacterial Mechanisms of Berberine and Reasons for Little Resistance of Bacteria. *Chinese Herbal Medicines (CHM)*, 3(1), 27-35.
- Li, N., DeGennaro, M. D., Liebenberg, W., Tiedt, L., Zahr, A., Pishko, M. V., & De Villiers, M. (2006). Increased dissolution and physical stability of icronized nifedipine particles encapsulated with a biocompatible polymer and surfactants in a wet ball milling process. *An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 595-603.
- Lin, Y. C., Lin, Z. R., Tsai, L. W., Perevedentseva, E., Karmenyan, A. & Cheng, C. L. (2017). Spectral Analysis of Nanodiamond-Berberine Complex Interaction with Living Cells for Nanoparticle Mediated Drug Delivery. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*, 3(1), 1-11. <https://doi.org/10.18287/JBPE17.03.010305>
- Loh, Z. H., Samanta, A. K., & Sia Heng, P. W. (2015). Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(4), 255-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>
- Mehra, M., Sheorain, J., & Kumari, S. (2016). Synthesis of berberine loaded polymeric nanoparticles by central composite design. *AIP Conference Proceedings*, 1724(1), 1-6. <https://doi.org/10.1063/1.4945180>
- Mirhadi, E., Rezaee, M., & Malaekch-Nikouei, B. (2018). Nano strategies for berberine delivery, a natural alkaloid of *Berberis*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.067>
- Quock, R. (2015). Dental Caries: A Current Understanding and Implications. *Journal of Nature and Science*, 1(1), 1-4.
- Sahibzada, M. U. K., Sadiq, A., Faidah, H. S., Khurram, M., Amin, M. U., Haseeb, A., & Kakar, M. (2018). Berberine nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: characterization and antimicrobial activity. *Drug Des Devel Ther*, 12, 303-312. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S156123>
- Sinh, Đ. T., Tuyền, N. H., Kiều, V. N., Thành, N. V. K., Dung, P. Đ. P., & Anh, M. N. T. (2020). Chế tạo vật liệu nano berberine bằng phương pháp nghiền quay và khảo sát khả năng ức chế tăng sinh tế bào ung thư. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 56, 33-40. <https://doi.org/10.22144/ctu.jsi.2020.109>
- Tang, J., Feng, Y., Tsao, S., Wang, N., Curtain, R., & Wang, Y. (2009). Berberine and *Coptidis Rhizoma* as novel antineoplastic agents: A review of traditional use and biomedical investigations. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(1), 5-17. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.08.009>
- Tuyền, N. H., Ngàn, P. T. K., Anh, M. N. T., Dương, H. T., Thư, L. H. A., Dũng, P. T., Hữu, N. V. K. T. N. & Thùy, P. T. H. H. (2020). Chế tạo nano

- berberin và đánh giá khả năng kháng nấm *Candida albicans*. *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 62(7).
- Wang, Q., Huang, J., Hu, C., Xia, N., Li, T., Xia, Q. J. F., & Function. (2017). Stabilization of a non-aqueous self-double-emulsifying delivery system of rutin by fat crystals and nonionic surfactants: preparation and bioavailability study. *8*(7), 2512-2522.  
<https://doi.org/10.1039/C7FO00439G>
- Wang, S., Fan, M., & Bian, Z. (2001). [Experimental study of bacteriostatic activity of Chinese herbal medicines on primary cariogenic bacteria in vitro]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 36(5), 385-387.
- Wang, Z., Wang, Y.-s., Chang, Z.-m., Li, L., Zhang, Y., Lu, M.-m., Zheng, X., Li, M., Shao, D., Li, J., Chen, L., & Dong, W.-f. (2017). Berberine-loaded Janus nanocarriers for magnetic field-enhanced therapy against hepatocellular carcinoma. *Chemical Biology & Drug Design*, 89(3), 464-469.  
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12866>
- Zhang P., He L., Zhang J., Mei X., Zhang Y., Tian H., & Chen Z. (2020). Preparation of novel berberine nano-colloids for improving wound healing of diabetic rats by acting Sirt1/NF-κB pathway. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 187, 110647.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110647>
- Zou, Q., Li, Y., Zhang, L., Zuo, Y., Li, J., & Li, J. (2009). Antibiotic delivery system using nano-hydroxyapatite/chitosan bone cement consisting of berberine. *J Biomed Mater Res A*, 89(4), 1108-1117.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.32199>