



(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)



1-0026823

(51)<sup>7</sup> A61K 9/08; A61K 9/16; A61K 9/14;  
A61K 36/718

(13) B

(21) 1-2015-04265

(22) 29/04/2014

(86) PCT/KR2014/003797 29/04/2014

(87) WO2014/178617 06/11/2014

(30) 10-2013-0047566 29/04/2013 KR

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/02/2016 335A

(73) KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)

25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong-si 30011, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn Woong (KR); MIN, Byung Gu (KR); HA, Dea Chul (KR); CHO, Sang Min (KR); SONG, Hee Yong (KR); PARK, Hee Chan (KR); AHN, Ji Hyun (KR).

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

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA CHIẾT PHẨM THU ĐƯỢC TỪ COPTIS RHIZOME CÓ VỊ ĐẮNG ĐƯỢC CHE GIẤU VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thân-rễ của cây thuộc chi Hoàng liên (*Coptis rhizome*) và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic và có vị đắng được che giấu, cũng như phương pháp sản xuất chế phẩm này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng có vị đắng được che giấu, chứa chiết phẩm thân-rễ của cây thuộc chi Hoàng liên (*Coptis rhizome*) và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, và phương pháp sản xuất chế phẩm này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Vị là yếu tố quan trọng khi dùng thuốc qua đường miệng. Trong quá trình sản xuất chế phẩm, điều quan trọng là che giấu được vị khó chịu. Cụ thể, trong ngành công nghiệp dược phẩm điều quan trọng là che giấu được vị đắng của thuốc sao cho thuốc có vị chấp nhận được. Do đó, nhiều công ty dược phẩm tập trung vào vấn đề che giấu vị trong quá trình nghiên cứu sản phẩm trong giai đoạn ban đầu và đã có nhiều nỗ lực phát triển các chế phẩm che giấu được vị đắng đồng thời vẫn có tác dụng chữa bệnh. Ví dụ về các phương pháp đã được nỗ lực nghiên cứu bao gồm phương pháp làm giảm đến mức tối thiểu độ hòa tan của thuốc trong nước bọt để làm giảm vị đắng, phương pháp bao các hạt thuốc, phương pháp sử dụng axit amin và chất thủy phân protein, và phương pháp tạo ra các phức hợp phân tử giữa thuốc và các chất hoá học khác.

Các thành phần có vị đắng rất đa dạng. Ngoài ra, về mặt cấu trúc, chất cụ thể có thể thay đổi vị đắng tùy thuộc vào loại chất đồng phân cấu trúc hoặc chất đồng phân đối ảnh. Ví dụ, L-tryptophan có vị đắng, nhưng chất đồng phân đối ảnh dạng D của nó có vị ngọt, và hesperidin không có vị, nhưng neohesperidin, chất đồng phân vị trí của nó, có vị rất đắng. Ví dụ về các thành phần đã biết có vị đắng bao gồm natri sulfat, peptit, polyphenol, terpenoit, flavonoit, alkaloit, và các thành phần khác nhau khác.

*Coptis rhizome* là thực vật có hai lá mầm lâu năm thường xanh thuộc họ Mao lương (Ranunculaceae), bộ Mao lương (Ranunculales). *Coptis rhizome* được phân bố ở Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc, và mặt cắt ngang thân-rễ của nó có màu vàng.

Đã biết rằng *Coptis rhizome* có tác dụng bổ, có hiệu quả chống xơ cứng động mạch, cơ thể yếu sau khi ốm, hoặc tê liệt, và có tính hàn và vị đắng. Do đó, chế phẩm xirô dùng qua đường miệng được bào chế bằng cách sử dụng *Coptis rhizome* có nhược điểm vì chế phẩm này không dễ uống đối với bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em và người sợ vị đắng, do chúng có vị đắng mạnh không thể che giấu được ngay cả bằng các chất làm ngọt hoặc các chất tương tự.

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

#### **Vấn đề kỹ thuật**

Vì vấn đề này, các tác giả sáng chế đã có nhiều nỗ lực để phát triển chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có vị đắng được che giấu, và kết quả là đã phát hiện ra rằng khi nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được bổ sung vào chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* để bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng, thì vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu một cách có hiệu quả hơn so với khi sử dụng chất làm ngọt hoặc xyclodextrin, và cũng đã phát hiện ra rằng ngay cả khi nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được sử dụng với lượng nhỏ hơn so với nhựa trao đổi cation hoặc nhựa trao đổi anion có nhóm carboxyl, thì chế phẩm này vẫn có tác dụng che giấu vị đắng tuyệt vời, nhờ đó sáng chế này đã được tạo ra.

#### **Giải pháp kỹ thuật**

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng, chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides* (cây quỳ thiên trúc); và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng, chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân; và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm các bước: (a) chuẩn bị mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*; và (b) trộn mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* này với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

#### Các ưu điểm của sáng chế

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, có hoạt chất là chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, chứa nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, làm giảm đáng kể vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Do đó, chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có ưu điểm ở chỗ chế phẩm này có thể được dùng cho trẻ em, người cao tuổi và người đang yếu, và những người sợ vị đắng.

#### Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

*Coptis rhizome* là dược liệu có vị đắng mạnh. Nhằm bào chế chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* thành chế phẩm để cho bệnh nhân dễ dùng qua đường miệng, cần phải che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* một cách có hiệu quả. Trong giải pháp kỹ thuật đã biết, đã có nỗ lực che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* bằng cách bổ sung chất làm ngọt hoặc các chất tương tự vào chế phẩm như chế phẩm dạng xirô, nhưng khó sử dụng chế phẩm này làm chế phẩm dùng qua đường miệng, do mức độ che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* thấp, ngay cả khi chế phẩm chứa một lượng lớn chất làm ngọt. Do đó, các tác giả sáng chế này đã nỗ lực nghiên cứu chế phẩm dùng qua đường miệng với việc che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* một cách có hiệu quả bằng cách sử dụng nhựa trao đổi ion, và kết quả là, đã bất ngờ phát hiện ra rằng, trong số các nhựa trao đổi ion khác nhau, thì nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic che giấu một cách có hiệu quả vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Do chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* không phải là thuốc chứa một thành phần, mà chứa nhiều thành phần dược lý khác nhau, nên khó nhận biết thành phần tạo ra vị đắng của

*Coptis rhizome*, và khó hơn khi lựa chọn nhựa trao đổi ion thích hợp đối với chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* so với trường hợp thuốc chứa một thành phần. Vì lý do này, cần có một lượng lớn thời gian và công sức để lựa chọn nhựa trao đổi ion thích hợp che giấu một cách có hiệu quả vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Trong sáng chế này, đã phát hiện ra rằng vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu một cách có hiệu quả bằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic. Cụ thể, trong sáng chế này, đã phát hiện ra rằng, để che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* bằng cách sử dụng nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl, thì cần sử dụng lượng lớn hơn nhiều so với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, và vì lý do này, vị của nhựa trao đổi ion có nhóm carboxyl vẫn còn do nó có mặt với lượng lớn, do vậy việc sử dụng nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl để che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* là không thích hợp. Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng nhựa trao đổi anion có khả năng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* thấp hơn so với nhựa trao đổi cation, gợi ý rằng vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* chủ yếu là do các thành phần cation. Sáng chế này đã được tạo ra trên cơ sở các phát hiện nêu trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "*Coptis rhizome*" chỉ thảo dược lâu năm thuộc họ Mao lương, đã biết là có tác dụng dược lý, bao gồm tác dụng kháng vi sinh vật, tác dụng hạ huyết áp và tác dụng chống viêm. *Coptis rhizome* là thân-rễ khô của *Coptis chinensis* Franch, *Coptis deltoidea* C.Y. Cheng et Hsiao, *Coptis japonica* Makino (họ Mao lương), hoặc các loài khác cùng chi chứa berberin, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài này. Đã biết *Coptis rhizome* có vị đắng mạnh duy nhất. Đặc biệt, *Coptis rhizome* có vị đắng mạnh do tác dụng kết hợp của các thành phần khác nhau, bao gồm các thành phần alkaloit như berberin, palmatine, coptisine hoặc worenine, có vị đắng. *Coptis rhizome* được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế có bán trên thị trường hoặc có thể thu được trong tự nhiên hoặc được trồng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*" chỉ chiết phẩm thu được bằng cách chiết *Coptis rhizome*. Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có thể thu được bằng cách chiết *Coptis rhizome* đã được

nghiên bằng dung môi chiết được chọn trong số nước, rượu có chiều dài mạch cacbon khác nhau, ví dụ, rượu chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các dung môi này. Tốt hơn, nếu rượu là etanol, metanol hoặc butanol, nhưng không chỉ giới hạn ở các rượu này. Chiết phẩm có thể chuẩn bị được bằng cách sử dụng phương pháp chiết như chiết bằng nước nóng, chiết bằng cách ngâm lạnh, chiết bằng cách làm lạnh hồi lưu hoặc chiết bằng siêu âm. Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có thể được lọc dưới áp suất giảm, và phần dịch lọc có thể được cô dưới áp suất giảm và được hoà tan trong nước, rượu hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các rượu này. Thuật ngữ "chiết phẩm" được sử dụng trong bản mô tả này cũng bao gồm chiết phẩm, chiết phẩm loãng hoặc đặc, chiết phẩm khô thu được bằng cách làm khô chiết phẩm này, hoặc chiết phẩm thô hoặc chiết phẩm đã được tinh chế. Trong một ví dụ của sáng chế, chiết phẩm thu được bằng cách làm khô chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* được sử dụng (Ví dụ 1).

Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có các tác dụng khác nhau, bao gồm tác dụng trị ho hoặc long đờm, tác dụng làm sạch ruột, và tác dụng chống bệnh tiêu chảy, khát dữ dội, chảy máu dạ dày-ruột, chảy máu lợi, và chứng vàng da gây ra do uống rượu quá mức, bệnh viêm, bệnh ung thư, và bệnh đái tháo đường. Do đó, chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, có thể được sử dụng làm chế phẩm có các tác dụng khác nhau như đã được mô tả trên đây.

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế khác biệt ở chỗ chế phẩm này chứa nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic để che giấu một cách có hiệu quả vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhựa trao đổi ion" chỉ nhựa tổng hợp có khả năng trao đổi ion. Nhựa trao đổi ion có thể có nhóm chức trao đổi ion trên mặt trong của nó, và các ví dụ về nó bao gồm nhựa trao đổi cation, nhựa trao đổi anion, các nhựa có nhóm trao đổi cation và anion, nhựa oxy hóa-khử trao đổi điện tử, và nhựa chelat được phối trí với ion kim loại đặc hiệu, nhưng không chỉ giới hạn ở các

nhựa này.

Nhựa trao đổi ion được ưu tiên dùng để che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* là nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhựa trao đổi cation bao gồm polyme styren sulfonat, copolyme divinylbenzen styren sulfonat và PolyAMPS (poly(axit 2-acrylamido-2-metyl-1-propansulfonic)). Ví dụ về các polyme styren sulfonat bao gồm natri polystyren sulfonat, canxi polystyren sulfonat và polystyren của axit sulfonic. Trong số các polyme styren sulfonat, natri polystyren sulfonat được ưu tiên sử dụng hơn để che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, tốt hơn là chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có mặt theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10 trọng lượng:trọng lượng (w:w), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 2,5 (w:w), và tốt nhất là 1:2 (w:w), tính theo khối lượng của chất rắn, để che giấu một cách có hiệu quả hơn vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*.

Nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, có mặt trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, có thể tương tác với nguyên tử nitơ của các thành phần khác nhau có vị đắng để tạo ra phức hợp, nhờ đó che giấu vị đắng, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Tương tác giữa nhựa trao đổi cation và các thành phần của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có thể được thực hiện bằng cách ngâm nhựa này tiếp xúc lặp lại với chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong cột sắc ký hoặc trộn nhựa này với dung dịch chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, nhưng không chỉ giới hạn ở các cách này.

Các thành phần của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, tạo ra phức hợp với nhựa trao đổi ion bằng quy trình được mô tả trên đây, có thể không bị phân ly ở độ pH của khoang miệng, và do đó có thể được uống vào ở trạng thái mà vị đắng được che giấu. Trong đường tiêu hóa (gastrointestinal tract - GIT), các thành phần của chiết

phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có thể được trao đổi với các ion có điện tích thích hợp sao cho chúng có thể được tách ra khỏi nhựa trao đổi ion và được hấp thu in vivo, nhờ đó thể hiện tác dụng dược lý.

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi ion có thể là chế phẩm dùng qua đường miệng bất kỳ có vị có thể cảm nhận được trong miệng. Tốt hơn nếu chế phẩm này có thể là chế phẩm dạng lỏng, xirô, bột hoặc hạt.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm dạng lỏng" có nghĩa là thuốc lỏng chứa được chất hòa tan trong dung môi như nước hoặc dung môi hữu cơ. Chế phẩm dạng lỏng có ưu điểm so với hỗn dịch hoặc chế phẩm rắn ở chỗ sự hấp thu của hoạt chất từ đường tiêu hóa vào trong hệ tuần hoàn của cơ thể có hiệu quả hơn. Chế phẩm dạng lỏng có thể chứa, ngoài hoạt chất, chất hòa tan bổ sung, và cũng có thể chứa các chất phụ gia như chất màu, chất tạo hương, chất làm ngọt hoặc chất làm ổn định.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xirô" có nghĩa là dung dịch đặc dạng nước chứa chất làm ngọt. Theo sáng chế, xirô là chế phẩm chứa chất làm ngọt và nhựa trao đổi cation để dễ uống được phẩm chứa hoạt chất có vị khó chịu, ví dụ, vị đắng, và là thích hợp để trẻ em dùng. Theo sáng chế, xirô có thể chứa, ngoài nước tinh khiết, chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chất làm ngọt như đường hoặc chất thay thế đường dùng để tạo ra độ ngọt và độ nhớt, (1) chất bảo quản kháng vi sinh vật, (2) chất tạo mùi vị, hoặc (3) chất màu, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ về chất làm ngọt có thể có mặt trong chế phẩm xirô bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường trắng, manitol, sorbitol, xylitol, aspartam, steviosit, fructoza, lactoza, sucraloza, sacarin và menthol.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bột" có nghĩa là hỗn hợp phân tán nghiền mịn, tương đối khô, chứa một hoặc nhiều chất. Bột dưới dạng được phẩm dạng liều ở trạng thái nghiền, và do đó khi nó được dùng qua đường miệng, vị khó chịu của thuốc có thể được cảm nhận rõ. Vì lý do này, nếu chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* được bào chế thành dạng bột mà không xử lý riêng, nó sẽ tạo ra cảm



giác khó chịu cho bệnh nhân do vị đắng mạnh của *Coptis rhizome*, gợi ý rằng việc sử dụng chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* ở dạng bột mà không xử lý riêng có thể là không thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hạt" chỉ hạt nhỏ hoặc viên chứa được chất trong hỗn hợp khô.

Hạt nói chung được tạo ra bằng cách thấm ướt bột hoặc hỗn hợp bột và cho khối thu được đi qua rây hoặc máy tạo hạt có kích thước rây thích hợp tùy thuộc vào cỡ hạt mong muốn. Chế phẩm dạng hạt ở trạng thái phân tán, giống như chế phẩm dạng bột, và do đó, mức độ tiếp xúc của được chất với lưỡi lớn. Vì lý do này, nếu được chất có vị đắng được bào chế thành dạng hạt, nó có thể tạo ra cảm giác khó chịu cho bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em hoặc người già và người đang yếu.

Do đó, để bào chế chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* có vị đắng thành dạng lỏng, xirô, bột hoặc hạt, nhất thiết phải che giấu vị đắng cho chiết phẩm này để được sử dụng dưới dạng chế phẩm. Theo sáng chế, nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic dùng để che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, nhờ đó tạo ra được được phẩm che giấu được vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* đồng thời có tác dụng dược lý của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*.

Trong một ví dụ của sáng chế, đã phát hiện ra rằng, khi nhựa trao đổi ion có nhóm axit sulfonic được bổ sung vào chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, thì nó có khả năng che giấu vị đắng của *Coptis rhizome* cao hơn đáng kể so với chất làm ngọt hoặc cyclodextrin, và nó còn có tác dụng che giấu vị đắng cao hơn so với nhựa trao đổi anion và nhựa trao đổi ion có nhóm carboxyl. Đặc biệt, đã thấy rằng, nếu nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl được sử dụng trong chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, thì cần phải được sử dụng với lượng lớn để che giấu vị đắng của *Coptis rhizome*, và vì lý do đó, vị của nhựa này vẫn còn, gợi ý rằng không thích hợp nếu sử dụng nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl để che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* (các Ví dụ 4 và 5). Ngoài ra, đã thấy rằng, ngay cả khi chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* hoặc chiết phẩm từ lá thường xuân

được bổ sung vào chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi ion, thì tác dụng che giấu vị đắng vẫn được duy trì (các Ví dụ 6 và 7).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*; và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Trong bản mô tả này, *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là như đã được mô tả trên đây.

Chế phẩm dùng qua đường miệng này chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*. Hỗn hợp chiết phẩm này có thể là chiết phẩm thu được bằng cách trộn chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* với chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* hoặc có thể là chiết phẩm thu được bằng cách trộn *Coptis rhizome* với *Pelargonium Sidoides* và chiết hỗn hợp đó, nhưng không chỉ giới hạn ở các cách này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "*Pelargonium Sidoides*" (cây quỳ thiên trúc) chỉ thực vật đã biết phát triển tự nhiên ở khu vực dãy An-pơ thuộc vùng nội địa và bờ biển của nước cộng hòa Nam Phi và còn được gọi là kaloba, umcka hoặc zucol. *Pelargonium Sidoides* có tác dụng trị ho hoặc long đờm, và do đó chế phẩm chứa chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng có tác dụng trị ho hoặc long đờm. *Pelargonium Sidoides* được sử dụng theo sáng chế có bán trên thị trường hoặc có thể thu được trong tự nhiên hoặc được trồng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides*" có nghĩa là chiết phẩm thu được bằng cách chiết *Pelargonium Sidoides*. Chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* có thể thu được bằng cách chiết *Pelargonium Sidoides* đã được nghiền bằng dung môi chiết được chọn trong số nước, rượu có chiều dài mạch cacbon khác nhau, ví dụ, rượu chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các dung môi này. Tốt hơn nếu rượu là etanol, metanol hoặc butanol, nhưng không chỉ giới hạn ở

các rượu này. Chiết phẩm này có thể được chuẩn bị bằng cách sử dụng phương pháp chiết như chiết bằng nước nóng, chiết bằng cách ngâm lạnh, chiết bằng cách làm lạnh hồi lưu hoặc chiết bằng siêu âm. Chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* có thể được lọc dưới áp suất giảm, và phần dịch lọc có thể được cô dưới áp suất giảm và được hoà tan trong nước, rượu hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Thuật ngữ "chiết phẩm" được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm chiết phẩm, chiết phẩm loãng hoặc đặc, chiết phẩm khô thu được bằng cách làm khô chiết phẩm này, hoặc chiết phẩm thô hoặc chiết phẩm đã được tinh chế. Theo sáng chế, chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* còn chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 8:2 (khối lượng chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides*: khối lượng glyxerol) giữa chiết phẩm trong etanol 11% (1->8~10) của *Pelargonium Sidoides* và glyxerol.

Nếu hỗn hợp chiết phẩm chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và hỗn hợp theo tỷ lệ 8:2 (w:w) giữa chiết phẩm trong etanol 11% (1->8~10) của *Pelargonium Sidoides* và glyxerol, thì nó có thể chứa các chiết phẩm này theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:50 đến 1:1.500 (w:w), nhưng không chỉ giới hạn ở khoảng này.

Trong một ví dụ của sáng chế, đã thấy rằng chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa, ngoài chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và hỗn hợp theo tỷ lệ 8:2 (w:w) giữa chiết phẩm trong etanol 11% (1->8~10) của *Pelargonium Sidoides* và glyxerol, còn chứa nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, thì vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu một cách có hiệu quả, gợi ý rằng nhựa trao đổi cation là thích hợp để sử dụng trong chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* (Ví dụ 6).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân; và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Trong bản mô tả này, *Coptis rhizome*, nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, và chế phẩm dùng qua đường miệng, là như đã được mô tả trên đây.

Chế phẩm dùng qua đường miệng này chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ

*Coptis rhizome* và lá thường xuân. Hỗn hợp chiết phẩm này có thể là chiết phẩm thu được bằng cách trộn chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* với chiết phẩm từ lá thường xuân hoặc có thể là chiết phẩm thu được bằng cách trộn *Coptis rhizome* với lá thường xuân và chiết hỗn hợp này, nhưng không chỉ giới hạn ở các cách này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cây thường xuân" có nghĩa là thực vật (*Hedera* spp.) thuộc chi Dây thường xuân (*Hedera*) họ Cuồng cuồng (*Araliaceae*). Ví dụ về cây thường xuân bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *Hedera algeriensis*, *Hedera azorica*, *Hedera canariensis*, *Hedera colchica*, *Hedera helix*, *Hedera hibernica*, *Hedera maderensis*, *Hedera nepalensis*, *Hedera pastuchowii*, và *Hedera rhombea*. Lá thường xuân có tác dụng thúc đẩy sự tiết dịch nhầy và tác dụng trị ho, và do đó khi chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa chiết phẩm từ lá thường xuân, nó có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng có tác dụng trị ho hoặc long đờm. Cây thường xuân được dùng theo sáng chế có bán trên thị trường hoặc có thể thu được trong tự nhiên hoặc được trồng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chiết phẩm từ lá thường xuân" chỉ chiết phẩm thu được bằng cách chiết lá thường xuân. Chiết phẩm từ lá thường xuân có thể thu được bằng cách chiết lá thường xuân đã được nghiền bằng dung môi chiết được chọn trong số nước, rượu có chiều dài mạch cacbon khác nhau, ví dụ, rượu chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các dung môi này. Tốt hơn nếu rượu là etanol, metanol hoặc butanol, nhưng không chỉ giới hạn ở các rượu này. Chiết phẩm này có thể được chuẩn bị bằng cách sử dụng phương pháp chiết như chiết bằng nước nóng, chiết bằng cách ngâm lạnh, chiết bằng cách làm lạnh hồi lưu hoặc chiết bằng siêu âm. Chiết phẩm từ lá thường xuân có thể được lọc dưới áp suất giảm, và phần dịch lọc có thể được cô dưới áp suất giảm và được hoà tan trong nước, rượu hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Thuật ngữ "chiết phẩm từ lá thường xuân" © được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm chiết phẩm, chiết phẩm loãng hoặc đặc, chiết phẩm khô thu được bằng cách làm khô chiết phẩm này, hoặc chiết phẩm thô hoặc chiết phẩm đã được tinh chế.

Khi hỗn hợp chiết phẩm trong chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là hỗn hợp gồm chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chiết phẩm từ lá thường xuân, thì chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chiết phẩm từ lá thường xuân có thể có mặt theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10 (khối lượng chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* : khối lượng chiết phẩm từ lá thường xuân) tính theo khối lượng chất rắn, nhưng không chỉ giới hạn theo tỷ lệ này.

Trong một ví dụ của sáng chế, chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng được chuẩn bị bằng cách bổ sung nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic vào chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chiết phẩm từ lá thường xuân, và đã thấy rằng chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa nhựa trao đổi cation có thể che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* một cách có hiệu quả, gợi ý rằng nhựa trao đổi cation là thích hợp để sử dụng dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* (Ví dụ 7).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng, phương pháp này bao gồm các bước: (a) chuẩn bị mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*; và (b) trộn mẫu này với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Trong bản mô tả này, chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là như đã được mô tả trên đây.

Trong phương pháp sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng, bước (a) là bước chuẩn bị mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, và bước (b) là bước trộn mẫu chuẩn bị được ở bước (a) với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

Ở bước (b), trộn mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có thể được thực hiện bằng phương pháp trộn thích hợp đã biết trong lĩnh vực này tùy thuộc vào loại chế phẩm dùng qua đường miệng. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng, mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có thể được bổ sung vào dung dịch nước vô trùng và khuấy, và trong trường hợp bào chế thành dạng xirô, mẫu chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*

và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có thể được bổ sung vào dung dịch chứa chất làm ngọt và khuấy, nhưng không chỉ giới hạn ở các cách này.

Ngoài ra, chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có thể được trộn với nhau theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10 (khối lượng chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* : khối lượng nhựa trao đổi cation), và tốt hơn là bằng 1:2 (khối lượng chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* : khối lượng nhựa trao đổi cation), tính theo khối lượng chất rắn, nhưng không chỉ giới hạn ở các tỷ lệ này.

Ngoài ra, bước (b) có thể là bước trộn mẫu chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides* với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ngoài ra, bước (b) có thể là bước trộn mẫu chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết nhờ dựa vào các ví dụ. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

#### Ví dụ 1: Chuẩn bị chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*

1 kg *Coptis rhizome*, cụ thể là phần thân-rễ của cây, được chọn cẩn thận, và cắt và nghiền theo quy tắc chung của Dược điển Hàn Quốc. Bổ sung một lượng nước gấp 5-10 lần vào thực vật đã được nghiền, sau đó chiết ở nhiệt độ nằm trong khoảng 80~100°C trong 2-3 giờ. Lọc chiết phẩm này, và cô phần dịch lọc dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C hoặc thấp hơn, nhờ đó thu được khoảng 112 g chiết phẩm khô.

#### Ví dụ 2: Chuẩn bị chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* (Geraniaceae)

Rễ khô của *Pelargonium Sidoides* (Geraniaceae) được cắt đến kích thước thích

hộp (10 mm hoặc nhỏ hơn, 95% hoặc lớn hơn), và sau đó thấm ướt bằng etanol 35% (một lượng gấp 2 lần), sau đó, bổ sung etanol 5,3% (một lượng gấp 8 lần) vào thực vật rồi chiết. Lọc chiết phẩm này ở nhiệt độ khoảng 120~121°C trong 30 giây, nhờ đó thu được 9-11 g chiết phẩm từ khoảng 1 g thực vật. Trộn chiết phẩm này với glyxerol 85% theo tỷ lệ 8:2 (khối lượng chiết phẩm : khối lượng chiết phẩm).

### Ví dụ 3: Chuẩn bị chiết phẩm từ lá thường xuân

590 kg lá khô của *Hedera helix* L. (Araliaceae) (lá thường xuân, EP) được cắt, và sau đó chiết bằng cách ngâm chiết với khoảng 7.100 l etanol 30% ở nhiệt độ nằm trong khoảng 20~30°C trong 4-6 giờ. Chiết phẩm này được duy trì dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 55°C và áp suất 150 mbar (15 kPa), gia nhiệt ở nhiệt độ 141°C trong 3 giây để loại bỏ các tạp chất, làm đồng nhất ở nhiệt độ 30~50°C, và sau đó, làm khô bằng cách sử dụng máy sấy phun ở nhiệt độ 45~60°C. Khoảng 1 g chiết phẩm tương ứng với khoảng 5-7,5 g lá thường xuân.

Ví dụ 4: Chuẩn bị hỗn hợp gồm chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chất làm ngọt, xyclodextrin hoặc nhựa trao đổi ion và so sánh tác dụng che giấu vị đắng

Để so sánh tác dụng che giấu vị đắng của chế phẩm theo sáng chế chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong ví dụ 1 và nhựa trao đổi ion với chế phẩm chứa chiết phẩm này và xyclodextrin hoặc chất làm ngọt và so sánh tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* giữa nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl và nhựa trao đổi anion, thử nghiệm sau đã được thực hiện.

Để làm các xyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin và  $\gamma$ -cyclodextrin đã được sử dụng, và để làm các chất làm ngọt, fructoza cao và D-sorbitol đã được sử dụng. Để làm nhựa trao đổi ion, natri polystyren sulfonat mà là nhựa trao đổi ion đại diện có nhóm axit sulfonic, polacrilin kali mà là nhựa trao đổi ion đại diện có nhóm carboxyl, và cholestyramin mà là nhựa trao đổi anion đại diện, đã được sử dụng để so sánh các tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* của chúng.

Cụ thể, theo thành phần được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, hoạt chất là chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chất làm ngọt, xyclodextrin hoặc nhựa trao đổi ion hòa tan trong nước để tạo ra chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng. Mỗi chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng đã được tạo ra có tổng thể tích là 200 ml.

Để kiểm tra tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong chế phẩm #1 đến #9 đã được tạo ra như nêu trên, tiến hành thử nghiệm cảm giác. Cụ thể, 5 ml mỗi chế phẩm #1 đến #9 được dùng bởi mỗi trong tổng số ba mươi người nam và nữ, và sau đó, đánh giá mức độ che giấu vị đắng bằng bảng câu hỏi. Các kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 1 sau.

Số người: 30;

Cơ cấu người: 20 nam và 10 nữ;

Tuổi trung bình: 28 tuổi;

Lượng được dùng: 5 ml.

Bảng 1

| Thành phần<br>(g)                                                            | Đối<br>chứng | Sử dụng chất làm ngọt hoặc<br>cyclodextrin |          |          |          | Sử dụng nhựa trao đổi<br>ion |            |          |            |         |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|----------|----------|----------|------------------------------|------------|----------|------------|---------|
|                                                                              |              | #1                                         | #2       | #3       | #4       | #5                           | #6         | #7       | #8         | #9      |
| Chiết phẩm nước<br>thu được từ <i>Coptis<br/>rhizome</i><br>(chiết phẩm khô) | 0,1          | 0,1                                        | 0,1      | 0,1      | 0,1      | 0,1                          | 0,1        | 0,1      | 0,1        | 0,1     |
| Fructoza cao                                                                 | -            | 100                                        | -        | -        | -        | -                            | -          | -        | -          | -       |
| D-sorbitol                                                                   | -            | -                                          | 100      | -        | -        | -                            | -          | -        | -          | -       |
| $\beta$ -cyclodextrin                                                        | -            | -                                          | -        | 1        | -        | -                            | -          | -        | -          | -       |
| $\gamma$ -cyclodextrin                                                       | -            | -                                          | -        | -        | 1        | -                            | -          | -        | -          | -       |
| Polacrilin kali                                                              | -            | -                                          | -        | -        | -        | 0,3                          | 0,6        | -        | -          | -       |
| Cholestyramin                                                                | -            | -                                          | -        | -        | -        | -                            | -          | 1        | -          | -       |
| Natri polystyren<br>sulfonat                                                 | -            | -                                          | -        | -        | -        | -                            | -          | -        | 0,1        | 0,2     |
| Tỷ lệ trộn<br>(w:w)                                                          | -            | 1:1000                                     | 1:1000   | 1:10     | 1:10     | 1:3                          | 1:6        | 1:10     | 1:1        | 1:2     |
| Tác dụng che giấu vị<br>đắng                                                 | X            | $\Delta$                                   | $\Delta$ | $\Delta$ | $\Delta$ | $\bigcirc$                   | $\bigcirc$ | $\Delta$ | $\bigcirc$ | $\odot$ |

$\odot$ : tác dụng che giấu rất cao;



○: tác dụng che giấu cao;

△: tác dụng che giấu kém;

X: không có tác dụng che giấu.

Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 1 trên đây, trong trường hợp các nhóm (#1 đến #4) chứa chất làm ngọt hoặc cyclodextrin, thể hiện tác dụng che giấu kém, và vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* không được che giấu hoàn toàn, gợi ý rằng không thích hợp để sử dụng các chế phẩm này dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng.

Trong trường hợp các nhóm (#5 đến #9) chứa nhựa trao đổi ion, thì nhựa trao đổi anion cholestyramin có tác dụng che giấu kém và không che giấu hoàn toàn vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* (#7). Ngoài ra, nhựa trao đổi cation có nhóm carboxyl có tác dụng che giấu vị đắng khi nó được sử dụng với các lượng 0,3 g và 0,6 g cho 0,1 g chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, nhưng vị của nó vẫn còn do sử dụng một lượng lớn nhựa (#5 và #6).

Tuy nhiên, trong trường hợp các nhóm (#8 và #9) chứa nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, thể hiện tác dụng che giấu cao ngay cả khi nhựa trao đổi ion được sử dụng với lượng bằng lượng chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* (0,1 g). Đặc biệt, sử dụng 0,2 g nhựa trao đổi ion, thể hiện tác dụng che giấu rất cao, gợi ý rằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là phù hợp nhất để che giấu một cách có hiệu quả vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* với lượng nhựa trao đổi ion tương đối nhỏ. Đặc biệt, nhựa trao đổi anion thể hiện tác dụng che giấu kém, gợi ý rằng vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* chủ yếu là do các hợp chất cation có vị đắng.

Ví dụ 5: Tạo ra chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic và đánh giá tác dụng che giấu vị đắng

Dựa trên các kết quả của ví dụ 4, tỷ lệ trộn giữa chiết phẩm thu được từ *Coptis*

*rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được điều chỉnh, và tác dụng che giấu vị đắng được đánh giá.

Cụ thể, theo thành phần được thể hiện trong Bảng 2 sau, hoạt chất là chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là natri polystyren sulfonat hòa tan trong nước để tạo ra chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng. Mỗi chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng đã được tạo ra có tổng thể tích là 200 ml. Để đánh giá tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong các chế phẩm #10 đến #14 đã được tạo ra như nêu trên, tiến hành thử nghiệm cảm giác. Cụ thể, 5 ml mỗi chế phẩm #10 đến #14 được dùng bởi mỗi trong tổng số ba mươi người nam và nữ, và sau đó, đánh giá mức độ che giấu vị đắng bằng bảng câu hỏi. Các kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 2 sau.

Số người: 30;

Cơ cấu người: 20 nam và 10 nữ;

Tuổi trung bình: 28 tuổi;

Lượng được dùng: 5 ml.

Bảng 2

| Thành phần (g)                                                     | #10 | #11 | #12 | #13 | #14  |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|
| Chiết phẩm nước thu được từ <i>Coptis rhizome</i> (chiết phẩm khô) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1  |
| Natri polystyren sulfonat                                          | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,6 | 1,0  |
| Tỷ lệ trộn (w:w)                                                   | 1:1 | 1:2 | 1:3 | 1:6 | 1:10 |
| Tác dụng che giấu vị đắng                                          | ○   | ◎   | ○   | ○   | ○    |

◎: tác dụng che giấu rất cao;

○: tác dụng che giấu cao;

△: tác dụng che giấu kém;

X: không có tác dụng che giấu.

Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 2 trên đây, khi nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được bổ sung vào chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*, nó che giấu một cách có hiệu quả vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Đặc biệt, khi tỷ lệ trộn nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10, thì nhựa trao đổi cation có tác dụng che giấu tuyệt vời, và khi tỷ lệ trộn là 1:2, thì nhựa trao đổi cation thể hiện tác dụng che giấu tốt nhất.

Ví dụ 6: Tạo ra chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic và đánh giá tác dụng che giấu vị đắng

Trong các ví dụ 4 và 5 nêu trên, đã phát hiện ra rằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có hiệu quả trong việc che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Để kiểm tra xem tác dụng che giấu này có được duy trì ngay cả khi nhựa trao đổi cation được sử dụng trong hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides* hay không, tiến hành thử nghiệm sau.

Cụ thể, chiết phẩm, thu được bằng cách làm khô chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome*, và hỗn hợp theo tỷ lệ 8:2 (w:w) giữa chiết phẩm trong etanol 11% (1→8~10) của *Pelargonium Sidoides* và glyxerol, được trộn theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1: 50 đến 1: 1500 (w:w), và natri polystyren sulfonat là nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được trộn với hỗn hợp chiết phẩm trong nước theo thành phần được thể hiện trong Bảng 3 sau, nhờ đó tạo ra được các chế phẩm #15 đến #19. Mỗi chế phẩm #15 đến #19 đã được tạo ra có tổng thể tích là 200 ml và có thành phần được thể hiện trong Bảng 3 sau.

Để đánh giá tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong các chế phẩm #15 đến #19 đã được tạo ra như nêu trên, tiến hành thử nghiệm cảm giác. Cụ thể, 5 ml mỗi chế phẩm #15 đến #19 được dùng bởi mỗi trong tổng số ba mươi người nam và nữ, và sau đó, đánh giá mức độ che giấu vị đắng bằng bảng câu hỏi. Các kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 3 sau.

Số người: 30;

Cơ cấu người: 20 nam và 10 nữ;

Tuổi trung bình: 28 tuổi;

Lượng được dùng: 5 ml.

Bảng 3

| Thành phần (g)                                                                                                           | #15  | #16   | #17   | #18    | #19    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|-------|--------|--------|
| Chiết phẩm nước thu được từ <i>Coptis rhizome</i> (chiết phẩm khô)                                                       | 0,1  | 0,1   | 0,1   | 0,1    | 0,1    |
| Hỗn hợp chiết phẩm thu được từ <i>Pelargonium Sidoides</i> trong etanol 11% (1→8~10)/glyxerol (8:2 w:w)                  | 5    | 10    | 50    | 100    | 150    |
| Natri polystyren sulfonat                                                                                                | 0,2  | 0,2   | 0,2   | 0,2    | 0,2    |
| Tỷ lệ trộn giữa chiết phẩm thu được từ <i>Coptis rhizome</i> và chiết phẩm thu được từ <i>Pelargonium Sidoides</i> (w:w) | 1:50 | 1:100 | 1:500 | 1:1000 | 1:1500 |
| Tác dụng che giấu vị đắng                                                                                                | ◎    | ◎     | ◎     | ◎      | ◎      |

◎: tác dụng che giấu rất cao;

○: tác dụng che giấu cao;

△: tác dụng che giấu kém;

X: không có tác dụng che giấu.

Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 3 trên đây, nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic che giấu vị đắng rất có hiệu quả ngay cả khi nó được sử dụng trong hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*.

Ví dụ 7: Tạo ra chế phẩm dạng dung dịch dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic và đánh giá tác dụng che giấu vị đắng

Trong các ví dụ 4 và 5 nêu trên, đã phát hiện ra rằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic có hiệu quả trong việc che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*. Để kiểm tra xem tác dụng che giấu này có được duy trì ngay cả khi nhựa trao đổi cation được dùng trong hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân hay không, tiến hành thử nghiệm sau. Cụ thể, chiết phẩm, thu được bằng cách làm khô chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome*, và chiết phẩm thu được bằng cách làm khô chiết phẩm trong etanol 30% thu được từ lá thường xuân, được trộn theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1: 1 đến 1: 10 (w:w), và natri polystyren sulfonat là nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic được trộn với hỗn hợp chiết phẩm trong nước theo thành phần được thể hiện trong Bảng 4 sau, nhờ đó tạo ra được các chế phẩm #20 đến #24. Mỗi chế phẩm #20 đến #24 đã được tạo ra có tổng thể tích là 200 ml và có thành phần được thể hiện trong Bảng 4 sau.

Để đánh giá tác dụng che giấu vị đắng của chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* trong các chế phẩm #20 đến #24 đã được tạo ra như nêu trên, tiến hành thử nghiệm cảm giác. Cụ thể, 5 ml mỗi chế phẩm #20 đến #24 đã được dùng bởi mỗi trong tổng số ba mươi người nam và nữ, và sau đó, đánh giá mức độ che giấu vị đắng bằng bảng câu hỏi. Các kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 4 sau.

Số người: 30;

Cơ cấu người: 20 nam và 10 nữ;

Tuổi trung bình: 28 tuổi;

Lượng được dùng: 5 ml.

Bảng 4

| Thành phần (g)                                                                                     | #20 | #21 | #22 | #23 | #24  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|
| Chiết phẩm nước thu được từ <i>Coptis rhizome</i> (chiết phẩm khô)                                 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1  |
| chiết phẩm trong etanol 30% thu được từ lá thường xuân (chiết phẩm khô)                            | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 0,8 | 1,0  |
| Natri polystyren sulfonat                                                                          | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2  |
| Tỷ lệ trộn giữa chiết phẩm thu được từ <i>Coptis rhizome</i> và chiết phẩm từ lá thường xuân (w:w) | 1:1 | 1:2 | 1:5 | 1:8 | 1:10 |
| Tác dụng che giấu vị đắng                                                                          | ◎   | ◎   | ◎   | ◎   | ◎    |

◎: tác dụng che giấu rất cao;

○: tác dụng che giấu cao;

△: tác dụng che giấu kém;

X: không có tác dụng che giấu.

Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 4 nêu trên, nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic che giấu vị đắng rất có hiệu quả ngay cả khi nó được sử dụng trong hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân.

Ví dụ bào chế 1: Bào chế chế phẩm dạng xirô

Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*: 0,2 g

Nhựa trao đổi ion: 0,4 g

Đường đồng phân hóa: 100 g

Manitol: 50 g

Nước tinh khiết: lượng vừa đủ

Theo phương pháp thông thường để bào chế chế phẩm dạng lỏng, mỗi thành phần được bổ sung vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, và bổ sung một lượng thích hợp chất tạo mùi chanh vào đó. Tiếp theo, trộn các thành phần nêu trên, và điều chỉnh dung dịch thu được đến tổng thể tích là 100 ml bằng cách bổ sung nước tinh khiết, sau đó, nạp vào lọ màu nâu và tiệt trùng, nhờ đó bào chế được chế phẩm dạng lỏng.

Ví dụ bào chế 2: Bào chế chế phẩm dạng bột

Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*: 0,2 g

Nhựa trao đổi ion: 0,4 g

Lactoza: 1 g

Các thành phần nêu trên được trộn và nạp vào túi kín khí để tạo ra chế phẩm dạng bột.

Ví dụ bào chế 3: Bào chế chế phẩm dạng hạt

Chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome*: 0,2 g

Nhựa trao đổi ion: 0,4 g

Tinh bột ngô: 1 g

Lactoza: 1 g

Các thành phần nêu trên được trộn, tạo hạt theo phương pháp thông thường, và sau đó, nạp vào túi kín khí để tạo ra chế phẩm dạng hạt.

Mặc dù các phương án thực hiện được ưu tiên theo sáng chế đã được mô tả nhằm mục đích minh họa, chuyên gia trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng có thể thực hiện các cải biến, bổ sung và thay thế khác nhau mà không nằm ngoài phạm vi và mục đích của sáng chế như được bộc lộ trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, trong đó vị đắng của chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu bằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.
2. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyme styren sulfonat, copolyme divinylbenzen styren sulfonat và PolyAMPS (poly(axit 2-acrylamido-2-metyl-1-propansulfonic)).
3. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic là natri polystyren sulfonat.
4. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này được chọn từ nhóm bao gồm chế phẩm dạng lỏng, chế phẩm dạng xirô, chế phẩm dạng bột và chế phẩm dạng hạt.
5. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa lượng chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10 trọng lượng:trọng lượng (w:w).
6. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 5, trong đó tỷ lệ giữa lượng chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic trong chế phẩm này là 1:2 (w:w).
7. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa lượng chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic



trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3 (w:w).

8. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*; và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, trong đó vị đắng của chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu bằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

9. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 8, trong đó hỗn hợp chiết phẩm này là hỗn hợp gồm chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chiết phẩm thu được từ *Pelargonium Sidoides* hoặc chiết phẩm thu được từ hỗn hợp gồm *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*.

10. Chế phẩm dùng qua đường miệng, chứa hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân; và nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, trong đó vị đắng của chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu bằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

11. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 10, trong đó hỗn hợp chiết phẩm này là hỗn hợp gồm chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và chiết phẩm từ lá thường xuân hoặc chiết phẩm thu được từ hỗn hợp gồm *Coptis rhizome* và lá thường xuân.

12. Phương pháp sản xuất chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm các bước:

(a) chuẩn bị mẫu chứa chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome*; và

(b) trộn mẫu này với nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic, trong đó vị đắng của chiết phẩm nước thu được từ *Coptis rhizome* được che giấu bằng nhựa trao đổi cation có nhóm axit sulfonic.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó mẫu này bao gồm hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và *Pelargonium Sidoides*.

14. Phương pháp theo điểm 12, trong đó mẫu này bao gồm hỗn hợp chiết phẩm thu được từ *Coptis rhizome* và lá thường xuân.