



(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)



1-0027064

(51)⁷ A61K 36/804; A61K 36/482; A61K 36/486; A61K 36/536; A61P 25/04; A61K 36/74; A61K 9/14; A61K 36/236; A61K 36/71 (13) B

(21) 1-2015-02425

(22) 19/12/2013

(86) PCT/CN2013/089960 19/12/2013

(87) WO/2014/094632 A1 26/06/2014

(30) 201210562103.8 21/12/2012 CN

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/09/2015 330A

(73) TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

Tasly Modern TCM Garden, Pu Jihe East Road No. 2, Beichen District, Tianjin 300410, China

(72) YAN, Xijun (CN); WU, Naifeng (CN); ZHANG, Shunnan (CN); YANG, Jianhui (CN); LIU, Yan (CN); SHAO, Xingyun (CN); GAO, Song (CN); DONG, Lina (CN); BAI, Xiaolin (CN); SUN, Yan (CN); XU, Bo (CN); ZHENG, Yongfeng (CN); FAN, Lijun (CN).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐAU ĐẦU VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHỨNG

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh đau đầu, được bào chế từ dược liệu Trung Quốc: rễ cây bạch chỉ Trung Quốc, cây xuyên khung, cây bạch thược, rễ địa hoàng, cây móng mèo, cây thần mát, cây hạ khô thảo, hạt thảo quyết minh, vỏ ốc xà cừ, cây diên hồ sách, và chi tế tân, và các lượng phù hợp các chất phụ gia, và phương pháp bào chế dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học cổ truyền Trung Quốc (Traditional Chinese medicine - TCM). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh đau đầu, phương pháp bào chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đau đầu là hội chứng chung của cuộc sống thường ngày. Hầu hết mọi người sẽ mắc bệnh đau đầu trong cuộc sống. Nguyên nhân của bệnh đau đầu đa dạng. Hiện tại, có nhiều dược chất để điều trị bệnh đau đầu khắp nơi hoặc ở Trung Quốc, hầu hết trong số chúng, tuy nhiên, tập trung vào điều trị hội chứng để dừng sự đau (trong một số ít trường hợp, bệnh đau đầu được điều trị bằng phẫu thuật). Kết quả không hài lòng, vì dược chất tập trung vào điều trị hội chứng hơn là nguyên nhân gốc rễ. Kết quả là, bệnh đau đầu tấn công bệnh nhân trở lại. Việc sử dụng trong thời gian dài chất giảm đau có thể gây ra kháng thuốc và nghiện, nên dược chất loại này không nên được sử dụng trong thời gian dài. Ngoài ra, bệnh đau đầu không thể được chữa khỏi hoàn toàn. Bên cạnh đó, theo tình trạng với các nguyên nhân khác nhau, có các loại thuốc khác nhau được áp dụng lâm sàng, ví dụ, thuốc chống lo lắng, thuốc chống đau, chất ức chế thần kinh giao cảm, chất phong tỏa kênh canxi và chất chống động kinh, v.v. Vì tác dụng phụ của chúng, việc sử dụng trong thời gian dài sẽ làm cho hiệu quả của chúng giảm nhiều nên bệnh nhân tăng liều dược chất dần dần. Tuy nhiên, kết quả là không hài lòng. Nhiều dược chất chúng mang lại, bệnh đau đầu được chấm dứt. Hiện tại, viên tròn Zhengtian (Zhengtianwan) là một loại y học cổ truyền Trung Quốc (TCM-Traditional Chinese medicine) công thức của nó bao gồm cả TCM và dược chất hóa học. TCM hoạt động bằng cơ chế hoạt hóa máu bằng cách loại bỏ sự dồn ứ và dược chất hóa học dừng đau. Trên thực tế, tác dụng chữa bệnh của nó không được xác định để đạt được mục đích chữa khỏi hoàn toàn. Hiện tại, có nhiều TCM để điều trị bệnh đau đầu. Nhưng hầu hết chúng mang lại hiệu quả rất chậm; và hạn chế này sẽ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Sáng chế Trung Quốc (No. ZL 93100050,5) bộc lộ dược phẩm chứa 11 TCM của *Radix Angelicae Sinensis* (Dang gui) và *Rhizoma Chuanxiong* (Chuan xiong), *Radix*

Paeoniae alba (Bai shao), *Radix Rehmanniae Preparata* (Shu dihuang), *Ramulus Uncariae cum Uncis* (Gou teng), *Caulis Spatholobi* (Ji Xueting), *Spica Prunellae* (Xia Kucao), *Semen Cassiae* (Jue mingzi), *Concha Margaritifera Usta* (Zhen zhumu), *Rhizoma Corydalis* (Yuan hu) và *Asarum herb* (Xi xin). Nó là thành quả của việc thực nghiệm lâm sàng lâu dài theo hướng dẫn của y học Trung Quốc, có hiệu quả điều trị bệnh đau đầu gây ra bởi tổn thương bên trong. Về mặt lâm sàng, nó có thể được áp dụng để điều trị bệnh đau đầu, như bệnh đau đầu mạch thần kinh, chứng đau nửa đầu, và vài hội chứng giống như hoa mắt và bệnh đau đầu v.v. do cao huyết áp. Theo tỷ lệ của công thức này, hạt dược phẩm được sản xuất bởi Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., có tên là "*Yang Xue Qing Nao Granule*". Chức năng và chỉ định được phê duyệt bởi các cơ quan chức năng là nuôi dưỡng máu và làm giảm đau gan, kích hoạt máu và loại bỏ tắc nghẽn trong các kênh, được sử dụng cho nhiều loại bệnh đau đầu gây ra bởi thiếu máu và tăng hoạt động của gan, hội chứng thần kinh sọ não sau chấn thương, hoa mắt và chóng mặt, bức tức và khó chịu, mất ngủ và mơ màng. Về mặt lâm sàng, nó thường được sử dụng để điều trị bệnh đau đầu có nguyên nhân do thiếu máu, ứ máu và thiếu hụt âm khí và dương khí cao. Khi vào thị trường, *Yang Xue Qing Nao Granule* đã trở nên phổ biến rộng rãi trong số các bệnh nhân do tác dụng điều trị trấn an của nó.

Hiện tại, có tài liệu báo cáo rằng *Yang Xue Qing Nao Granule* thường được bào chế bằng phương pháp sau. 11 TCM được chiết ra bằng nước, được kết tủa bằng ethanol để tạo thành cao, và sau đó cao được trộn với tá dược để bào chế thành nhiều loại dược phẩm. Ví dụ, bằng sáng chế Trung Quốc (No. 03140844.3, 200410019825.4) bộc lộ quy trình 11 TCM được trộn theo tỷ lệ, được chiết bằng nước ba lần, kết hợp để tạo ra cao sau nồng độ thích hợp, mà được bổ sung gấp đôi ethanol để hãm lại trong 24 giờ để kết tủa thu được huyền phù. Dịch huyền phù được cô đặc để chiết với mật độ tương đối của từ 1,3 đến 1,4. Tỷ lệ sản lượng là 10%. Cao nêu trên được trộn với sucroza và dextrin ở tỷ lệ 1:3:1 để tạo thành hạt.

Tuy nhiên, vì bản chất khác nhau của mỗi TCM, việc chiết các thành phần hoạt tính bằng cách sử dụng phương pháp chiết tất cả cùng nhau thường làm cho việc chiết không hoàn toàn hoặc tăng sự thiếu hụt về sản lượng thấp. Ví dụ, thành phần chính của *Radix Angelicae Sinensis* (Dang gui) và *Rhizoma Chuanxiong* (Chuan xiong) là tan trong ethanol, nên ethanol tốt hơn. Theo cách như vậy, *Ramulus Uncariae cum Uncis* chứa nhiều dẫn xuất alkaloid, nó có ưu thế bởi rhyncophylin và isorhyncophylin và

lượng nhỏ thành phần flavon. Việc sắc và chiết nước của nó được chứng minh có tác động hoạt tính sinh học đáng kể của việc giảm đau, chứng mất cảm giác đau và chống cao huyết áp. Do đó, việc chiết bằng nước thích hợp hơn.

Như được thể hiện trong bằng sáng chế Trung Quốc (200510073290.3 và 200510014828.3), 11 TCM được bộc lộ, trong đó *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba* và *Rhizoma Corydalis* được hồi lưu bằng etanol để có dung dịch hồi lưu, phần cặn được trộn với 6 TCM khác (không bao gồm *Ramulus Uncariae cum Uncis*) bao gồm *Radix Rehmanniae Preparata* v.v. và được chiết bằng nước trong 3 lần. Trong suốt quy trình 3 lần sắc, *Ramulus Uncariae cum Uncis* được bổ sung, và dịch lỏng chiết được kết hợp để cô đặc trong chân không. Etanol được sử dụng để kết tủa và dung dịch thu được được lấy ra hãm lại. Sau khi lọc, dịch lọc được trộn với dung dịch hồi lưu nêu trên, và etanol được tái thu hồi trong điều kiện áp suất giảm, cô đặc và làm khô để thu được cao.

Tuy nhiên, trên thực tế, việc chiết *Radix Paeoniae alba* kết hợp với TCM khác sẽ tạo ra cao thành phẩm ít hơn về khả năng nóng chảy ở một mức độ nào đó. Sự bổ sung sau của *Ramulus Uncariae cum Uncis* vào cao có thể tạo ra dược phẩm lơ lửng trên bề mặt, ảnh hưởng đến việc chiết. Không chỉ vậy, nhưng các hoạt động phức tạp có nguy cơ hơi nguy hiểm. Việc chiết *Semen Cassiae* bằng nước dễ gây ra vấn đề về bề mặt chiết nhão hoặc làm khô khó khăn.

Theo quan điểm của vấn đề trên, sau khi nghiên cứu thực nghiệm lặp lại, phương pháp bào chế mới và dược phẩm mới được bào chế bằng phương pháp mới này được phát triển.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh đau đầu.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm này.

Mục tiêu khác của sáng chế là mô tả việc sử dụng dược phẩm nói trên trong bào chế thuốc để điều trị bệnh đau đầu, hội chứng thần kinh sợ não sau chấn thương, hoa mắt và chóng mặt, bực mình và dễ cáu, chứng mất ngủ và mơ màng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm của sáng chế chứa: từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Radix Angelicae*

Sinensis, từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Rhizoma Chuanxiong*, từ 2 đến 8 phần trọng lượng của *Radix Paeoniae alba*, từ 2 đến 8 phần trọng lượng của *Radix Rehmanniae Preparata*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Ramulus Uncariae cum Uncis*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Caulis Spatholobi*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Spica Prunellae*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Semen Cassiae*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Concha Margaritifera Usta*, từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Rhizoma Corydalis* và từ 0,5 đến 2 phần trọng lượng của *Herba Asari*. Dược phẩm này được bào chế bằng phương pháp sau:

a). Bào chế cao #1: Trộn *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae*, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và lọc để loại bỏ tạp chất; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #1 để sử dụng sau;

b). Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #2 để sử dụng sau;

c). Bào chế cao #3: Trộn *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari*, sắc bằng nước, lọc, cô đặc, trong đó etanol được bổ sung lấy đi để hãm lại, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #3 để sử dụng sau;

d). Bào chế dược phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô và tạo hạt để thu được thành phẩm.

Tốt hơn nữa, dược phẩm này của sáng chế được bào chế bằng phương pháp sau:

a). Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với từ 3 đến 6 lần etanol từ 50 đến 80% trong từ 2 đến 3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 2,5 giờ; lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 0,5 đến 2 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,250 đến 1,350 (từ 70 đến 80°C) để thu được cao #1 để sử dụng sau;

b). Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với từ 3 đến 6 lần etanol

từ 50 đến 80%, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2~3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 2,5 giờ, lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 0,5 đến 2 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,10 đến 1,35 (từ 55 đến 65°C) để thu được cao #2 để sử dụng sau;

c). Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được kết hợp lại, sắc với từ 4 đến 10 lần nước trong từ 2 đến 3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 3 giờ, lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 1 đến 3 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (từ 75 đến 85°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng là từ 60 đến 85%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,270 đến 1,350 (từ 75 đến 85°C) để thu được cao #3 để sử dụng sau;

d). Bào chế dược phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô, tạo hạt để thu được thành phẩm.

Tốt hơn nữa nếu, dược phẩm này theo sáng chế được bào chế bằng phương pháp sau:

a). Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là 1,300~1,310 (74~76°C) để thu được cao #1 để sử dụng sau;

b). Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với 4 lần etanol 60%, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 (65°C) để thu được cao #2 để sử dụng sau;

c). Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 5 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng là từ 65 đến 70%, được

lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,320 đến 1,325 (từ 79 đến 81°C) để thu được cao #3 để sử dụng sau;

d). Bào chế được phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô, tạo hạt để thu được thành phẩm.

Trong đó, tá dược trong bước d) bao gồm một hoặc nhiều loại chất làm đầy và chất tạo hương.

Chất làm đầy này được chọn từ một hoặc nhiều loại xenluloza, tinh bột, tinh bột hòa tan, bột đường, dextrin, manitol, sucroza, lactoza và xenluloza vi tinh thể, v.v..

Chất tạo hương này được chọn từ một hoặc nhiều loại steviosin, aspartam, glyxerol, natri sacarin, sorbitol, manitol, xylitol, fructoza cao và natri xyclamat.

Tốt hơn nếu, chất làm đầy này được chọn từ dextrin, tinh bột, tinh bột hòa tan, sucroza, lactoza và xenluloza vi tinh thể, và chất tạo hương này được chọn từ steviosin và aspartam.

Tốt hơn nữa nếu, chất làm đầy này được chọn từ dextrin và chất tạo hương được chọn từ steviosin.

Theo một phương án, tỷ lệ của ba loại cao nêu trên được bào chế từ *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* và *Herba Asari* với tá dược là 40:60 đến 65:35 phần trăm trọng lượng.

Theo phương án khác, tỷ lệ của ba loại cao nêu trên được bào chế từ *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* và *Herba Asari* với tá dược là 55:45 đến 65:35 phần trăm trọng lượng.

Trong đó, tỷ lệ nêu trên là tỷ lệ cao khô được chuyển từ ba loại cao nêu trên với tá dược.

Theo sáng chế, dược phẩm này có thể được bào chế thành một trong các dược

phẩm dùng theo đường miệng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hạt, viên nén dài và viên nang, v.v. tốt hơn là hạt.

Theo sáng chế, dược phẩm có thể được bào chế bằng một trong các phương pháp dược dụng bất kỳ, ví dụ, phương pháp tạo hạt bằng phun khô, phương pháp tạo hạt bằng phun đệm lỏng, phương pháp tạo hạt ướt, phương pháp tạo hạt khô và phương pháp tạo hạt cán lăn.

Tốt hơn nếu, dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp tạo hạt phun đệm lỏng.

Theo sáng chế, phương pháp tạo hạt phun đệm lỏng này bao gồm các bước sau: lấy một phần chất làm đầy, hòa tan nó bằng nước tinh chế, bổ sung chất tạo hương để hòa tan bằng cách khuấy đều để thu được chất nhão; bổ sung ít một ba loại cao đã bào chế vào chất nhão, khuấy, điều chỉnh độ đặc của chất nhão, lọc trực tiếp; đưa phần còn lại của chất làm đầy vào máy tạo hạt; tiến hành tạo hạt phun bằng cách điều chỉnh thông số hạt; tạo hạt với sàng; trộn đều và đóng gói để thu được thành phẩm.

Trong đó, lượng bổ sung của chất tạo hương này theo tỷ lệ từ 0 đến 1% tổng trọng lượng chất làm đầy. Tỷ lệ giữa phần chất làm đầy trước tiên được bổ sung và phần còn lại của chất làm đầy là 1:4 đến 1,5:1 phần trăm trọng lượng.

Theo sáng chế, dược phẩm này có thể được bào chế thành thông số gói thích hợp, nó phụ thuộc vào dạng liều lượng khác nhau của nó, ví dụ, dạng hạt, đặc điểm này có thể được chọn từ 3g/túi hoặc 4g/túi.

Theo sáng chế, phương pháp chiết của dược phẩm này thu được bằng thử nghiệm sàng lọc sau.

1. Lý do để chiết 11 TCM tương ứng

Thành phần chính của *Radix Angelicae Sinensis* bao gồm: axit ferulic, khả năng ức chế sự đông máu và sự tạo khối huyết; vitamin B₁₂ hòa tan trong nước, axit folic, axit folinic và axit nicotinic, có khả năng khởi đầu sự tạo thành hồng cầu và hemoglobin đáng kể; và polysacarit cây bạch chỉ, khả năng làm thuận lợi sự tăng trưởng của tế bào màng lưới WBC ở chuột và chống thiếu máu.

Thành phần chính của *Rhizoma Chuanxiong* bao gồm bao gồm alkaloid giống

dầu mùi đặc biệt dễ bay hơi, axit ferulic và dầu dễ bay hơi, v.v. Dịch chiết *Rhizoma Chuanxiong* bằng rượu có tác dụng làm giãn nở các động mạch vành, tăng lưu lượng máu mạch vành, bảo vệ cơ tim chống lại bệnh thiếu máu cục bộ, giảm huyết áp đáng kể, chống đông máu và chống huyết khối, v.v. Bên cạnh đó, các tetramethylpyrazin trong đó có khả năng an thần, làm giãn nở mạch máu, bảo vệ cơ tim chống lại bệnh thiếu máu cục bộ, cũng như là giảm huyết áp, chống đông máu và chống huyết khối, v.v. Thành phần có hoạt tính sinh học chính là chất hòa tan của cả *Rhizoma Chuanxiong* và *Radix Angelicae Sinensis* trong etanol, nên cao etanol được sử dụng.

Radix Paeoniae alba chủ yếu chứa một số glycosit như paeoniflorin, cũng như là dầu bay hơi, tanin và đường. Glycosit tổng số của nó được chứng minh là có hiệu quả chống viêm, điều hòa miễn dịch, bảo vệ gan, giảm đau và chứng mất cảm giác đau, v.v. Trong số chúng, paeoniflorin là ở nồng độ cao nhất, nó dễ dàng được chiết với etanol hoặc nước nóng do cấu trúc este của nó. Kết quả là, việc chiết bằng dung dịch etanol thích hợp hơn.

Thành phần chính của *Rhizoma Corydalis* là nhiều alkaloit, trong số chúng tetrahydropalmitin, corydalin, corydalis L và dehydrocorydalin được cải thiện để có chức năng sinh học mạnh hơn, có khả năng an thần đáng kể, thôi miên, làm giảm sự kháng mạch vành và tăng lưu lượng máu, v.v.. Tất cả chiết xuất với etanol, giấm và chiết xuất với nước của *Rhizoma Corydalis*, được tìm thấy có hiệu quả giảm đau, và chiết xuất bằng etanol có hiệu quả nhất trong số chúng. Tại cùng thời điểm, chúng có một số tác dụng giảm đau chính. Alkaloit của chúng được tạo ra chính từ chất kiềm amin bậc bốn và bậc ba; trước đây là hòa tan trong nước hoặc được chiết xuất với nước. Tuy nhiên cả hai được chiết xuất với dung dịch etanol và sản lượng cao.

Semen Cassiae chứa chuỗi các thành phần physcion, chrysophanol, emodin, rhein và lacton *Semen Cassiae*. Do đó, sự chiết suất bằng etanol là hợp lý.

Ramulus Uncariae cum Uncis chủ yếu chứa nhiều loại indol alkaloit, ưu thế là rhyncophylin và isorhyncophylin, cũng như là một chút flavonoit. Cả nước sắc trong nước và cao của nó có hiệu quả đặc trưng về giảm đau, bớt đau và giảm huyết áp. Do đó, chiết xuất bằng nước là hợp lý.

Đối với phần còn lại trong dược phẩm, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* hoạt động như là tá dược và chất mang trong công thức này. Thành phần hóa học có trong đó bao gồm rượu, axit amin, sterol, anthraquinon, nhiều loại đường và nhiều nguyên tố vi lượng thiết yếu như Fe. Nước sắc trong nước của nó được tìm thấy có hiệu quả làm giàu máu tăng tổng số RBC, có hemoglobin tăng, giảm đường trong máu, giảm huyết áp và làm lượng lipid máu thấp, v.v. Kết quả là, theo yêu cầu về chế phẩm và chất lượng của thành phần có hoạt tính sinh học, phương pháp kết tủa rượu-chiết xuất-nước được sử dụng để chiết thành phần có hoạt tính sinh học.

Dựa trên các phân tích nêu trên, phương pháp chiết xuất dùng etanol được ứng dụng trong y học của *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae*; phương pháp kết tủa rượu-chiết xuất- nước cho *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari*.

2. Nghiên cứu chiết *Radix Paeoniae alba* duy nhất hoặc kết hợp

Radix Paeoniae alba là dược chất chính trong công thức, mà có thành phần hoạt tính chính, paeoniflorin, hoạt động như yếu tố chỉ thị xác định. Hiệu suất, hàm lượng paeoniflorin và độ tan được sử dụng làm yếu tố chỉ thị để nghiên cứu chiết xuất *Radix Paeoniae alba* duy nhất hoặc kết hợp. Quy trình sản xuất được thiết kế riêng, trong đó quy trình thứ nhất bao gồm các bước lấy *Radix Paeoniae alba* ở liều theo đơn thuốc, trong đó etanol 70% gấp 5 lần được bổ sung để chiết bằng cách hồi lưu hai lần, 2 giờ mỗi lần; và quy trình thứ hai bao gồm các bước lấy *Radix Paeoniae alba*, *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* ở liều theo đơn thuốc, trong đó etanol 70% gấp 5 lần được bổ sung để chiết bằng cách hồi lưu hai lần, 2 giờ mỗi lần. Cao thu được được kết hợp riêng, lượng thích hợp của cao (xấp xỉ bằng 0,03g dược phẩm thô của *Radix Paeoniae alba*) được hút, etanol được bổ sung đến thể tích không đổi là 20ml, và được lọc để thu được chất lỏng là dung môi mẫu. Phần còn lại của cao được làm khô để nghiên cứu hiệu suất của chúng, hàm lượng paeoniflorin và độ tan.

Phương pháp xác định paeoniflorin

Thiết bị và chất phản ứng

Agilent 1100 HPLC được trang bị với bơm 4 kênh, DAD, dụng cụ lấy mẫu tự động, bộ tiết lưu trực tiếp và bộ ổn nhiệt cột.

Paeoniflorin tiêu chuẩn (thu được từ Viện phân tích sản phẩm sinh dược Trung Quốc - China Pharmaceutical Biological Products Analysis Institute), metanol (tinh khiết về mặt sắc ký), nước tinh chế, isopropanol, axit xitric (tinh khiết về mặt phân tích)

Điều kiện sắc ký: cột Agilent Zorbax SB-C₁₈ (250 mm×4,6mm, 5 µm)

Pha động: dung dịch isopropanol-metanol- axit xitric 5% (2:18:80)

Lưu lượng: 1,0ml/phút; nhiệt độ cột: 30°C; độ dài bước sóng phát hiện: 240nm

Điều chế dung dịch thử nghiệm: như đề cập ở trên.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn: lượng thích hợp của paeoniflorin tiêu chuẩn được lấy và được cân chính xác để điều chế dung dịch tiêu chuẩn (với 1ml dung dịch chứa 0,015mg chất tan) bằng cách bổ sung metanol 80%.

Phương pháp đo: 10ul dung dịch thử nghiệm và dung dịch tiêu chuẩn lần lượt được hút chính xác, được bơm vào HPLC và được đo.

Kết quả được thể hiện dưới đây.

Bảng 1 nghiên cứu chiết *Radix Paeoniae alba* duy nhất hoặc kết hợp

Quy trình	Hàm lượng paeoniflorin (mg/g)	Hiệu suất (%)	Độ tan
Quy trình thứ nhất	15,58	20,63	Được hòa tan hoàn toàn, có độ tan tốt
Quy trình thứ hai	15,10	21,88	Cặn màu đen, độ tan hơi thấp

Như được thể hiện trong kết quả, về phương diện hàm lượng paeoniflorin, cao được điều chế bằng cách chiết *Radix Paeoniae alba* duy nhất hơi cao hơn so với kết hợp (3,18%). Về phương diện hiệu suất, cách chiết duy nhất thấp hơn so với cách chiết kết hợp. Về phương diện độ tan, cách chiết duy nhất tốt hơn so với

cách chiết kết hợp. So sánh với chiết xuất kết hợp, quy trình duy nhất có ưu điểm thời gian nung nóng cô đặc ngắn hơn, sự mất paeoniflorin ít hơn, tăng tỷ lệ chuyển đổi, và hàm lượng cao trong sản phẩm. Do đó, xem xét các yếu tố khác nhau một cách toàn diện, quy trình chiết *Radix Paeoniae alba* duy nhất là thích hợp.

3. Nghiên cứu chiết *Ramulus Uncariae cum Uncis* theo các cách khác nhau

Hàm lượng Rhyncophylin và hiệu suất được sử dụng làm yếu tố chỉ thị trong nghiên cứu chiết *Ramulus Uncariae cum Uncis* theo các cách khác nhau (trong đó *Ramulus Uncariae cum Uncis* được sắc sớm hơn hoặc muộn hơn). Hỗn hợp *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Ramulus Uncariae cum Uncis* và *Herba Asari* được lấy ở liều theo đơn thuốc. Quy trình sản xuất được thiết kế riêng. Quy trình thứ nhất là quy trình mà hỗn hợp nêu trên được bổ sung với 6 lần nước, được chiết 3 ba lần để có cao, lần thứ nhất trong 2 giờ, lần thứ hai và thứ ba trong 1 giờ. Quy trình thứ hai là quy trình mà *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae* và *Concha Margaritifera Usta* được bổ sung với 6 lần nước, được chiết trong 2 giờ, lọc, và cặn thu được được trộn với *Ramulus Uncariae cum Uncis*, được chiết hai lần với 6 lần nước, mỗi lần trong 1 giờ để thu được cao. Hàm lượng rhyncophylin và hiệu suất của cao thu được ở trên được xác định riêng.

Phương pháp xác định rhyncophylin

Thiết bị và chất phản ứng

Agilent 1100 HPLC được trang bị với bơm 4 kênh, DAD, dụng cụ lấy mẫu tự động, bộ tiết lưu trực tiếp và bộ ổn nhiệt cột.

Rhyncophylin tiêu chuẩn, metanol (tinh khiết về mặt sắc ký), nước tinh chế, triethylamin, axit axetic băng (tinh khiết về mặt phân tích)

Điều kiện sắc ký: cột Agilent Zorbax SB-C₁₈ (250 mm×4,6mm, 5 µm)

Pha động: metanol-10mmol dung dịch triethylamin (48:52), được điều chỉnh đến độ pH=5,0 bằng axit axetic

Lưu lượng: 1,0ml/phút; nhiệt độ cột: 30°C; độ dài bước sóng phát hiện: 254nm

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn: lượng thích hợp của rhyncophylin tiêu chuẩn

được lấy và được xác định trọng lượng chính xác để điều chế dung dịch tiêu chuẩn (với 1ml dung dịch chứa 10 μ g chất hòa tan) bằng cách bổ sung metanol.

Điều chế dung dịch thử nghiệm: lượng thích hợp (xấp xỉ bằng 2g thuốc thô của *Ramulus Uncariae cum Uncis*) của cao nước kết hợp được hút, kiểm hóa bằng cách bổ sung 5ml nước amoni, được chiết bằng cloroform trong 3 lần và được kết hợp, làm bay hơi đến khô bằng bể lãg. Phần cặn được hòa tan bằng cách bổ sung metanol đến thể tích 20ml, lọc để thu được dung dịch thử nghiệm.

Phương pháp đo: 10 μ l dung dịch thử nghiệm và dung dịch tiêu chuẩn được hút riêng chính xác, được bơm vào HPLC và được đo.

Kết quả được thể hiện dưới đây.

Bảng 2 nghiên cứu chiết *Ramulus Uncariae cum Uncis* theo các cách khác nhau

Quy trình	Hàm lượng rhyncophylin (mg)	Hiệu suất (%)
Quy trình thứ nhất	10,80	13,39
Quy trình thứ hai	10,92	12,96

Như được thể hiện trong mục kết quả, về phương diện hàm lượng rhyncophylin, cao được chiết bằng quy trình thứ nhất dường như giống với được chiết bằng quy trình thứ hai. Về phương diện hiệu suất, cao được điều chế bằng quy trình thứ nhất cao hơn một chút so với quy trình thứ hai, nhưng có sự khác biệt nhẹ. Hoạt động không thuận lợi đem lại bởi quy trình thứ hai nên được xem xét, ví dụ, được phẩm có lẽ nổi trên bề mặt, có thể ảnh hưởng đến việc chiết và tạo ra mối nguy hại an toàn tiềm ẩn. Do quy trình đơn giản hóa của nó, sự hoạt động dễ dàng và tăng cường tính an toàn, quy trình thứ nhất là thích hợp.

Như được thể hiện trong nghiên cứu dược lý, xác nhận rằng được phẩm này có tác động cải thiện vi tuần hoàn não, tăng lưu lượng máu não, làm dịu sự co thắt và dừng đau. Như được thể hiện trong thử nghiệm dược động, so với được phẩm được bào chế bằng phương pháp đã biết trong tình trạng kỹ thuật, được phẩm có hiệu quả tuyệt vời để điều trị bệnh đau đầu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Những nguyên liệu được sau được lấy: 253,5g *Radix Angelicae Sinensis*, 253,5g *Rhizoma Chuanxiong*, 202,7g *Radix Paeoniae alba*, 202,7g *Radix Rehmanniae Preparata*, 506,8g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 506,8g *Caulis Spatholobi*, 506,8g *Spica Prunellae*, 506,8g *Semen Cassiae*, 506,8g *Concha Margaritifera Usta*, 253,5g *Rhizoma Corydalis* và 50,5g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,310 (từ 74 đến 76°C) để thu được 253g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 (65°C) để thu được 42g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần bằng 5 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 70%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,320 đến 1,325 (từ 79 đến 81°C) để thu được 305g cao #3 để sử dụng sau.

300g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3,0g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 600g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 45°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây 60~100 mắt lưới.

250,0g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô.

Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 80 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 2

Những nguyên liệu được sau được lấy: 338g *Radix Angelicae Sinensis*, 338g *Rhizoma Chuanxiong*, 270,3g *Radix Paeoniae alba*, 270,3g *Radix Rehmanniae Preparata*, 675,7g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 675,7g *Caulis Spatholobi*, 675,7g *Spica Prunellae*, 675,7g *Semen Cassiae*, 675,7g *Concha Margaritifera Usta*, 338g *Rhizoma Corydalis* và 67,3g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,310 (từ 74 đến 76°C) để thu được 335g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 (65°C) để thu được 55g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc với 5 lần nước trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 72%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,320 đến 1,325 (từ 79 đến 81°C) để thu được 420g cao #3 để sử dụng sau.

83g sucroza được hòa tan bằng nước tinh chế bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 810g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 45°C) và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100

mắt lưới.

320g phần còn lại của the sucroza được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Ví dụ 3

Những nguyên liệu được sau được lấy: 150g *Radix Angelicae Sinensis*, 150g *Rhizoma Chuanxiong*, 225g *Radix Paeoniae alba*, 225g *Radix Rehmanniae Preparata*, 551g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 551g *Caulis Spatholobi*, 551g *Spica Prunellae*, 551g *Semen Cassiae*, 551g *Concha Margaritifera Usta*, 225g *Rhizoma Corydalis* và 19g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 5 lần, lần thứ nhất trong 2,5 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,250 đến 1,310 (từ 70 đến 74°C) để thu được 210g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 80% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,15 đến 1,25 (65°C) để thu được 50g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc với 5 lần nước trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 60 đến 65%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,27 đến 1,320 (từ 75 đến 80°C) để thu được

545g cao #3 để sử dụng sau.

231g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3,0g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 805g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến 1,12~1,23 (42~50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

151g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 4

Những nguyên liệu được sau được lấy: 250g *Radix Angelicae Sinensis*, 250g *Rhizoma Chuanxiong*, 250g *Radix Paeoniae alba*, 250g *Radix Rehmanniae Preparata*, 740g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 740g *Caulis Spatholobi*, 740g *Spica Prunellae*, 740g *Semen Cassiae*, 740g *Concha Margaritifera Usta*, 250g *Rhizoma Corydalis* và 50g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 80% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2,5 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,350 (từ 75 đến 80°C) để thu được 300g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 6 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 3 lần, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ và lần thứ ba trong 0,5 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,20 đến 1,35 (60°C) để thu được 60g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*,

Caulis Spatholobi, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc với 8 lần nước trong 2 lần, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 80 đến 85%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,30 đến 1,350 (từ 80 đến 85°C) để thu được 425g cao #3 để sử dụng sau.

80g tinh bột hòa tan được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 785g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

330g phần còn lại của tinh bột hòa tan được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Ví dụ 5

Những nguyên liệu được sau được lấy: 338g *Radix Angelicae Sinensis*, 338g *Rhizoma Chuanxiong*, 75g *Radix Paeoniae alba*, 75g *Radix Rehmanniae Preparata*, 510g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 510g *Caulis Spatholobi*, 510g *Spica Prunellae*, 510g *Semen Cassiae*, 510g *Concha Margaritifera Usta*, 337g *Rhizoma Corydalis* và 37g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 50% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,350 (từ 73 đến 78°C) để thu được 330g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 70% gấp 5 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 1 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,35 (65°C) để thu được 15g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 10 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 63 đến 70%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,290 đến 1,330 (từ 78 đến 83°C) để thu được 253g cao #3 để sử dụng sau.

320g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 598g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

240g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 6

Những nguyên liệu được sau được lấy: 300g *Radix Angelicae Sinensis*, 300g *Rhizoma Chuanxiong*, 400g *Radix Paeoniae alba*, 400g *Radix Rehmanniae Preparata*, 650g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 650g *Caulis Spatholobi*, 650g *Spica Prunellae*, 650g *Semen Cassiae*, 650g *Concha Margaritifera Usta*, 300g *Rhizoma Corydalis* và 50g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 3 lần với etanol 60% gấp 3 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ, lần thứ hai trong 1 giờ và lần thứ ba trong 0,5 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,29 đến 1,340 (từ 73 đến 78°C) để thu được 315g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 80% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 3 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ, lần thứ hai trong 1 giờ và lần thứ ba trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,18 đến 1,33 (65°C) để thu được 90g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 7 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 70 đến 75%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,310 đến 1,330 (từ 77 đến 82°C) để thu được 375g cao #3 để sử dụng sau.

84g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 780g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

336g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ 30~60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến 70~90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Ví dụ 7

Những nguyên liệu được sau được lấy: 338g *Radix Angelicae Sinensis*, 338g *Rhizoma Chuanxiong*, 300g *Radix Paeoniae alba*, 300g *Radix Rehmanniae Preparata*, 413g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 413g *Caulis Spatholobi*, 413g *Spica Prunellae*, 413g *Semen Cassiae*, 413g *Concha Margaritifera Usta*, 337g *Rhizoma Corydalis* và 75g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 6 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 0,5 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,260 đến 1,310 (từ 74 đến 76°C) để thu được 300g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 6 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,21 đến 1,34 (55°C) để thu được 70g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc với 6 lần nước trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 75%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,300 (từ 79 đến 81°C) để thu được 424g cao #3 để sử dụng sau.

40g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 794g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

163g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất

lông. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 8

Những nguyên liệu được sau được lấy: 450g *Radix Angelicae Sinensis*, 450g *Rhizoma Chuanxiong*, 350g *Radix Paeoniae alba*, 350g *Radix Rehmanniae Preparata*, 570g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 570g *Caulis Spatholobi*, 570g *Spica Prunellae*, 570g *Semen Cassiae*, 570g *Concha Margaritifera Usta*, 450g *Rhizoma Corydalis* và 100g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 80% gấp 6 lần, lần thứ nhất trong 1 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,29 đến 1,340 (từ 73 đến 78°C) để thu được 390g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 3 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2,5 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,17 đến 1,33 (65°C) để thu được 65g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 9 lần nước, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 3 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,08 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 75%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 22 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,310 đến 1,330 (từ 77 đến 82°C) để thu được 385g cao #3 để sử dụng sau.

110g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 840g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão

thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

256g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Ví dụ 9

Những nguyên liệu được sau được lấy: 253,5g *Radix Angelicae Sinensis*, 253,5g *Rhizoma Chuanxiong*, 202,7g *Radix Paeoniae alba*, 202,7g *Radix Rehmanniae Preparata*, 506,8g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 506,8g *Caulis Spatholobi*, 506,8g *Spica Prunellae*, 506,8g *Semen Cassiae*, 506,8g *Concha Margaritifera Usta*, 253,5g *Rhizoma Corydalis* và 50,5g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,250 đến 1,310 (từ 70 đến 74°C) để thu được 253g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 (65°C) để thu được 42g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 5 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng 65~75%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến

khi mật độ tương đối là từ 1,27 đến 1,320 (từ 75 đến 80°C) để thu được 305g cao #3 để sử dụng sau.

300g tinh bột hòa tan được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3,0g steviosin được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 600g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

250,0g phần còn lại của tinh bột hòa tan được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 80 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 10

Những nguyên liệu được sau được lấy: 338g *Radix Angelicae Sinensis*, 338g *Rhizoma Chuanxiong*, 270,3g *Radix Paeoniae alba*, 270,3g *Radix Rehmanniae Preparata*, 675,7g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 675,7g *Caulis Spatholobi*, 675,7g *Spica Prunellae*, 675,7g *Semen Cassiae*, 675,7g *Concha Margaritifera Usta*, 338g *Rhizoma Corydalis* và 67,3g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,280 đến 1,320 (từ 75 đến 80°C) để thu được 335g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 (65°C) để thu được 55g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*,

Caulis Spatholobi, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 5 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 60 đến 65%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,315 đến 1,320 (từ 76 đến 79°C) để thu được 420g cao #3 để sử dụng sau.

80g xenluloza vi tinh thể được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3,0g aspartame được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 810g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

320g phần còn lại của the xenluloza vi tinh thể được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Ví dụ 11

Những nguyên liệu được sau được lấy: 150g *Radix Angelicae Sinensis*, 150g *Rhizoma Chuanxiong*, 225g *Radix Paeoniae alba*, 225g *Radix Rehmanniae Preparata*, 551g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 551g *Caulis Spatholobi*, 551g *Spica Prunellae*, 551g *Semen Cassiae*, 551g *Concha Margaritifera Usta*, 225g *Rhizoma Corydalis* và 19g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 5 lần, lần thứ nhất trong 2,5 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,290 đến 1,300 (từ 75 đến 77°C) để thu được 210g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 80% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,15 đến 1,25 (65°C) để thu được 50g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 5 lần nước, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo a hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 70%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,310 đến 1,315 (từ 79 đến 82°C) để thu được 545g cao #3 để sử dụng sau.

231g lactoza được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3,0g aspartam được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 805g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

151g phần còn lại của lactoza được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 4g/túi.

Ví dụ 12

Những nguyên liệu được sau được lấy: 250g *Radix Angelicae Sinensis*, 250g *Rhizoma Chuanxiong*, 250g *Radix Paeoniae alba*, 250g *Radix Rehmanniae Preparata*, 740g *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 740g *Caulis Spatholobi*, 740g *Spica Prunellae*, 740g *Semen Cassiae*, 740g *Concha Margaritifera Usta*, 250g *Rhizoma Corydalis* và 50g *Herba Asari*.

Bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 80% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2,5 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,280 đến 1,300 (75~77°C) để thu được 300g cao #1 để sử dụng sau.

Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 6 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 3 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ, lần thứ hai trong 1 giờ và lần thứ ba trong 0,5 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,20 đến 1,35 (60°C) để thu được 60g cao #2 để sử dụng sau.

Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc trong 2 lần với 8 lần nước, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 (80°C), trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 80 đến 85%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,280 đến 1,330 (từ 75 đến 80°C) để thu được 425g cao #3 để sử dụng sau.

80g dextrin được hòa tan bằng nước tinh chế, trong đó 3g aspartam được bổ sung để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão. 785g ba loại cao được bào chế tốt được bổ sung vào chất nhão và được khuấy ít một. Độ đặc của chất nhão thu được được điều chỉnh đến từ 1,12 đến 1,23 (từ 42 đến 50°C), và chất nhão được lọc trực tiếp bằng sàng rây từ 60 đến 100 mắt lưới.

330g phần còn lại của dextrin được đặt vào máy tạo hạt. Một loạt các thông số được điều chỉnh, ví dụ, tần số quạt, nhiệt độ không khí đi vào, tần số nạp chất lỏng và áp lực phun, để tạo nguyên liệu ở trạng thái hóa lỏng tốt trong đệm chất lỏng. Nguyên liệu được phun tạo hạt ở nhiệt độ từ 30 đến 60°C, và được làm khô. Nhiệt độ được tăng nữa đến từ 70 đến 90°C để khô hoàn toàn.

Hạt thu được được phân loại, sàng lọc và trộn hoàn toàn để tạo hạt. Gói là túi hình gói màng tổng hợp nhôm-nhựa với thông số là 3g/túi.

Hiệu quả hữu ích của dược phẩm này để điều trị bệnh đau đầu được chứng

minh bằng hai nghiên cứu dược động học sau.

Nghiên cứu dược động học 1. Cải thiện hiệu quả của dược phẩm (YXQN) lên chứng đau nửa đầu do nitroglycerin gây ra ở chuột

1. Nguyên liệu

1.1 Động vật: chuột SD, đực, trọng lượng 180-200g được cung cấp bởi Beijing *Weitonglihua* Experimental Animal Technology Co., Ltd. Động vật này được nuôi lớn trong các lồng riêng rẽ dưới điều kiện ánh sáng tự nhiên với sự thông gió tuyệt vời và tự do tiếp cận nước và thức ăn. Khẩu phần ăn của động vật là thực phẩm dạng viên được mua từ Jinan Dakang Feed Inc. (Certificate No.: 364). Môi trường cho ăn đối với động vật thử nghiệm phù hợp với *Regulation of Test Animals Tianjin*.

1.2 Dược chất: dược chất thử nghiệm được điều chế bằng phương pháp của ví dụ 1 (YXQN-1), và sự so sánh bởi phương pháp của sáng chế Trung Quốc ZL200510073290.3 (YXQN-2). Cả hai được đề xuất bởi Tasly Pharmaceutical Co., Ltd. Viên nén *Qiyeanshen* (Approval. No.: Z45022054), làm dược chất đối chứng dương, được sản xuất bởi Guangxi Beihai Pharmaceutical Co., Ltd (LOT: 20130123). Liều hàng ngày: 20mg mỗi ngày.

1.3 Chất phản ứng: Kit thử nghiệm NOS, kit thử nghiệm protein xanh bóng Coomassie và kit thử nghiệm NO được mua từ Nanjing Jiancheng Science & technology Co., Ltd (LOT:20120726), kit Rat 5-HT được mua từ Shanghai Jianglai Bio-tech Co., Ltd (LOT:12-05), kit ELISA được mua từ Shanghai Meilian Bio-tech Co., Ltd và kit ELISA chuột DA được mua từ Shanghai Kaibo Bio-tech Co., Ltd. Muối thông thường và 10% cloral hydrat.

1.4 Thiết bị: Máy đo ảnh phổ cực tím Shimadzu UV2100, máy đồng hóa, phân tán, có độ trượt cao FLUKO F6/10, máy ly tâm lạnh tốc độ cao Hettich ROTANTA 460R, cân Electronic và máy phát hiện chảy máu siêu âm Doppler.

2. Phương pháp

2.1 Phân nhóm và áp dụng

Động vật được chia ngẫu nhiên thành 9 nhóm theo trọng lượng cơ thể, 10 chuột trong mỗi nhóm: nhóm mô hình; nhóm đối chứng dương; nhóm đối chứng trống; nhóm liều lượng cao, trung bình và thấp YXQN-1 (lần lượt 1,562g, 0,781g

và 0,391 cao/kg); nhóm liều lượng cao, trung bình và thấp YXQN-2 (lần lượt 1,562g, 0,781g và 0,391 cao/kg). Ngăn ngừa, YXQN-1, YXQN-2 và nhóm đối chứng dương được quản lý trong 10 ngày liên tục. Dược chất dương được ở liều lượng 20mg mỗi ngày. Thể tích bằng của muối thông thường được áp dụng trong dạ dày cho nhóm mô hình và nhóm đối chứng trống.

2.2. Thiết lập mô hình quan sát hành vi

Ngoại trừ nhóm đối chứng trống, chuột còn lại nhận sự tiêm nitroglycerin (10ml/kg) dưới da. Mô hình chuột migren thử nghiệm được nhân đôi. Sau khi dùng trong dạ dày, chuột này có hai tai đỏ và tăng tần số gãi đầu bằng phần trước chi, được thực hiện như là mô hình thành công. (1) Tai đỏ: để quan sát thời gian tai đỏ xuất hiện và biến mất sau khi tạo mô hình; (2) Gãi đầu: quan sát tần số gãi đầu cứ 30 phút sau khi tạo mô hình, thời gian gãi đầu xuất hiện với sự gãi đầu liên tiếp là 5 lần hoặc nhiều hơn dưới dạng ký hiệu, và thời gian gãi đầu biến mất với gãi đầu ít hơn 5 lần trong suốt khoảng thời gian, trầm cảm và mệt mỏi dưới dạng ký hiệu.

2.3. Xác định yếu tố chỉ thị sinh học

Tất cả các mô hình động vật được tạo ra và được áp dụng theo phương pháp trên. Máu và não được thu lại 4 giờ sau khi tạo mô hình để điều chế chất đồng chất máu và não, và bảo quản đông lạnh để sử dụng sau. Phương pháp so màu hóa học được tiến hành theo nhãn của kit để thử nghiệm hàm lượng NO và hoạt tính NOS trong huyết thanh; cũng như là hàm lượng 5-HT, 5-HIAA, NA DA trong não.

2.4. Quản lý thống kê

Tất cả các dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20,0, kết quả được thể hiện dưới dạng $\bar{x} \pm s$ và t-test được sử dụng giữa các nhóm.

3. Kết quả

3.1. Tai đỏ

Không có tai đỏ quan sát thấy trong nhóm đối chứng trống. Tai đỏ xuất hiện trong YXQN-1, YXQN-2 và nhóm mô hình 3 phút sau khi tạo mô hình. So sánh với nhóm mô hình, không có sự khác biệt đáng kể về thời gian tai đỏ xuất hiện. Sau khi điều trị, so sánh với nhóm mô hình, thời gian tai đỏ biến mất ở nhóm liều trung bình và thấp của YXQN-1 có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$, $P < 0,01$), tuy nhiên,

không có sự khác biệt đáng kể được tìm thấy trong nhóm YXQN-2. So sánh với nhóm liều bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều cao và trung bình của YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Tác động của YXQN-1 và YXQN-2 lên thời gian tai đỏ xuất hiện và biến mất ở chuột (phút, $\bar{x} \pm s$)

Nhóm	n	Tai đỏ xuất hiện (phút)	Tai đỏ biến mất (phút)
Nhóm đối chứng trống	10	0	0
Nhóm mô hình	10	3,28±0,21	187,26±10,44
Viên ném Qiyeanshen	10	3,66±0,50	109,45±14,22 *
YXQN-1 (cao)	10	3,55±0,72	99,26±15,28 #
YXQN-1 (trung bình)	10	3,44±0,52	111,87±9,92 ** #
YXQN-1 (thấp)	10	3,15±0,33	126,95±9,10 *
YXQN-2 (cao)	10	3,29±0,60	125,49±13,19
YXQN-2 (trung bình)	10	3,83±0,86	135,99±10,11
YXQN-2 (thấp)	10	3,55±0,19	138,95±12,22

So với nhóm mô hình, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; so với YXQN-2, # $P < 0,05$.

3.2. Tần số gãi đầu

Trong nhóm đối chứng trống, gãi đầu thỉnh thoảng xuất hiện một hoặc hai lần trong suốt vài giai đoạn thời gian. Tại khoảng phút thứ ba tạo mô hình, gãi đầu xuất hiện ở nhóm YXQN-1, YXQN-2 và mà nhóm mô hình, không có ý nghĩa thống kê, khi so sánh với nhóm mô hình. Sau khi điều trị, có nhiều lần gãi đầu trong suốt giai đoạn phút thứ 0 đến 30 và thứ 30 đến 60. So sánh với nhóm mô hình, nhóm liều cao, trung bình và thấp của YXQN-1 có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$, $P < 0,01$) về tần số gãi đầu. Sự khác biệt đáng kể chưa được tìm thấy trong mỗi nhóm liều lượng của YXQN-2. So sánh với nhóm liều lượng bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều trung bình và thấp của YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$). Kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4: Tác động của YXQN-1 và YXQN-2 lên tần số gãi đầu ở chuột ($\bar{x} \pm s$) trong từng giai đoạn thời gian

Nhóm	N	Tần số (0 đến 30 phút)	Tần số (30 đến 60 phút)
------	---	------------------------	-------------------------

Nhóm đối chứng trống	10	0	0
Nhóm mô hình	10	17,9±1,1	86,4±17,1
Viên nén Qiyeanshen	10	6,1±2,0 **	30,4±2,7 *
YXQN-1 (cao)	10	10,4±2,9 **	26,9±5,1 **
YXQN-1 (trung bình)	10	12,1±1,5 * #	37,3±3,7 * #
YXQN-1 (thấp)	10	13,3±1,6 * #	49,6±3,6 * #
YXQN-2 (cao)	10	12,5±2,4	45,9±4,1
YXQN-2 (trung bình)	10	15,3±2,5	50,2±5,6
YXQN-2 (thấp)	10	16,3±2,8	55,5±2,9

So với nhóm mô hình, * P<0,05, ** P<0,01; được so với YXQN-2, # P<0,05.

3.3. Mức NO và NOS trong huyết thanh

So sánh với nhóm mô hình, mức huyết thanh của NO và NOS ở chuột trong nhóm liều cao, trung bình và thấp của YXQN-1 có ý nghĩa thống kê (P<0,05, P<0,01). Sự khác biệt đáng kể chưa được tìm thấy trong mỗi nhóm liều lượng của YXQN-2. So sánh với nhóm liều lượng bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều trung bình và thấp YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể (P<0,05). Các kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5: Tác động của YXQN-1 và YXQN-2 trên mức huyết thanh của NO và NOS ở chuột ($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	N	NO ($\mu\text{mol/L}$)	NOS (U/ml)
Nhóm đối chứng trống	10	30,64±11,18	20,84±1,89
Nhóm mô hình	10	130,21±11,39	47,84±1,91
Viên nén Qiyeanshen	10	78,13±18,16 **	28,78±3,75*
YXQN-1 (cao)	10	83,76±17,94**	45,19±4,28 **
YXQN-1 (trung bình)	10	96,10±11,73 * #	47,3±2,28 * #
YXQN-1 (thấp)	10	107,72±15,9 * #	49,31±1,53 * #
YXQN-2 (cao)	10	97,33±16,23	48,22±4,28
YXQN-2 (trung bình)	10	101,11±19,01	50,2±5,6
YXQN-2 (thấp)	10	118,72±18,75	55,5±2,9

So sánh với nhóm mô hình, * P<0,05, ** P<0,01; so sánh với YXQN-2, #

$P < 0,05$.

3.4. Hàm lượng của 5-HT, 5-HIAA và DA

So sánh với nhóm mô hình, hàm lượng 5-HT, 5-HIAA và DA ở chuột trong nhóm liều cao, trung bình và thấp của YXQN-1 có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$, $P < 0,01$). Sự khác biệt đáng kể chưa được phát hiện trong mỗi nhóm liều lượng của YXQN-2. Về phương diện 5-HT và 5-HIAA, so sánh với nhóm liều lượng bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều trung bình và thấp của YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$). Về phương diện DA, so sánh với nhóm liều lượng bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều lượng trung bình và cao của YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$). Kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6: Tác động của YXQN-1 và YXQN-2 lên hàm lượng 5-HT, 5-HIAA và DA ở chuột ($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	n	5-HT (ng/g)	5-HIAA (mg/d)	DA (ng/L)
Nhóm đối chứng trống	10	201,7 $\pm$ 7,8	125,23 $\pm$ 11,22	49,33 $\pm$ 10,51
Nhóm mô hình	10	126,6 $\pm$ 7,8	247,48 $\pm$ 1,10	65,16 $\pm$ 12,90
Viên nén Qiyeanshen	10	185,3 $\pm$ 6,1*	129,65 $\pm$ 3,10*	54,04 $\pm$ 11,27
YXQN-1 (cao)	10	185,2 $\pm$ 2,8*	130,19 $\pm$ 24,28 **	56,01 $\pm$ 11,51*#
YXQN-1 (trung bình)	10	171,9 $\pm$ 3,3 * #	139,3 $\pm$ 22,28 * #	59,11 $\pm$ 10,85*#
YXQN-1 (thấp)	10	158,3 $\pm$ 4,6 * #	149,31 $\pm$ 1,53 * #	61,08 $\pm$ 10,51*
YXQN-2 (cao)	10	170,3 $\pm$ 6,3	158,22 $\pm$ 34,20	59,67 $\pm$ 10,32
YXQN-2 (trung bình)	10	145,1 $\pm$ 9,1	168,20 $\pm$ 25,60	61,28 $\pm$ 14,32
YXQN-2 (thấp)	10	120,72 $\pm$ 8,5	155,5 $\pm$ 23,90	61,54 $\pm$ 15,20

4. Kết luận

Dược phẩm theo sáng chế có thể cải thiện các chỉ số hành vi và chỉ số hóa sinh gây ra bởi nitroglycerin ở mô hình chuột mắc chứng đau nửa đầu. Như được thể hiện trong nghiên cứu, dược phẩm theo sáng chế được cải thiện để có tác động lên sự cải thiện các chỉ số hành vi gây ra bởi nitroglycerin ở mô hình chuột mắc chứng đau nửa đầu, mà tốt hơn so với dược phẩm so sánh.

Nghiên cứu dược động học 2. Tác động của dược phẩm (YXQN) lên sự thay đổi

lưu lượng máu não ở mô hình thỏ mắc chứng đau nửa đầu

1. Nguyên liệu

1.1. 36 thỏ có sẵn trên thị trường, trọng lượng $2,2 \pm 0,5$ kg, được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm, 6 thỏ mỗi nhóm. Động vật được nuôi lớn trong phòng thí nghiệm của đại học y khoa cơ sở của Tianjin Medical University, dưới điều kiện ánh sáng tự nhiên với sự thông gió tuyệt vời và tự do tiếp cận nước và thức ăn.

1.2. Dược chất: dược chất thử nghiệm được bào chế bằng phương pháp của ví dụ 1 (YXQN-1), và dược chất so sánh được bào chế bằng phương pháp của bằng sáng chế Trung Quốc số ZL200510073290.3 (YXQN-2). Cả hai được cung cấp bởi Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

1.3 Thiết bị: máy phát hiện dòng máu Doppler siêu âm

2. Phương pháp

2.1. Phân nhóm và áp dụng

Động vật được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm theo trọng lượng cơ thể, 6 thỏ trong mỗi nhóm: nhóm mô hình; nhóm đối chứng trống; nhóm liều cao và thấp của YXQN-1 (lần lượt là 0,782g và 0,391g cao/kg); nhóm liều cao và thấp của YXQN-2 (lần lượt là 0,782g và 0,391g cao/kg). Nhóm mô hình và nhóm đối chứng trống được áp dụng bằng cách đổ vào dạ dày thể tích muối thường bằng nhau. Phương pháp tạo mô hình động vật giống với nghiên cứu dược động học 1. Ngoại trừ điều trị bằng dược chất, nhóm mô hình được áp dụng bằng cách tiêm 5-HT (2mg/kg) vào tĩnh mạch tai trong 3 liên tiếp, và ở ngày thứ 3, tiêm Diazepam (7,5mg/thỏ) được bổ sung. Lưu lượng máu não được phân tích 30 phút sau lần áp dụng cuối cùng. Thỏ được cố định ở chuồng thỏ. Máy phát hiện 2MHz được sử dụng theo thời gian để phát hiện, với khối tạo mẫu 7mm và độ sâu 26 ± 2 mm.

2. Quản lý thống kê

Tất cả các kết quả được thể hiện dưới dạng $\bar{x} \pm s$ và t-test được sử dụng giữa các nhóm.

$$PI = 2 \times (Vs - Vd) / (Vs + Vd)$$

PI: chỉ số mạch

Vs: vận tốc lưu lượng máu tại đỉnh cơ lại

Vd: vận tốc lưu lượng máu ở cuối tâm trương

V_m: vận tốc lưu lượng máu trung bình

3. Kết quả

3.1. V_s, V_d, V_m và PI

Vận tốc lưu lượng máu ở nhóm đối chứng trống duy trì không thay đổi. Sau khi tạo mô hình, vận tốc lưu lượng máu trong nhóm YXQN-1, YXQN-2 và nhóm mô hình giảm, không có ý nghĩa thống kê, khi so sánh với nhóm mô hình. Sau khi xử lý, so với nhóm mô hình, nhóm liều cao và thấp của YXQN-1 có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$, $P < 0,01$). Sự khác biệt đáng kể chưa được tìm thấy trong từng nhóm liều lượng của YXQN-2. So sánh với nhóm liều lượng bằng nhau của YXQN-2, nhóm liều lượng cao của YXQN-1 có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$). Các kết quả được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7: Tác động của YXQN-1 và YXQN-2 lên sự thay đổi lưu lượng máu não ở thỏ ($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	n	V _s (cm/s)	V _d (cm/s)	V _m (cm/s)	PI
Nhóm đối chứng trống	6	43,53±4,8	40,33±3,22	41,56±3,51	0,082±0,001
Nhóm mô hình	6	24,71±4,54	19,48±3,10	21,16±2,90	0,23±0,03
YXQN-1(cao)	6	39,23±5,84*	34,34±4,98	35,01±4,23	0,22±0,03
			**		
YXQN-1(thấp)	6	38,33±4,63*	33,76±4,96 *	34,08±3,51	0,21±0,03
		#	#		
YXQN-2(cao)	6	30,22±4,31	28,13±4,20	30,55±5,32	0,23±0,03
YXQN-2(thấp)	6	29,18±5,5	27,99±4,90	27,34±4,20	0,21±0,03

4. Kết luận

Dược phẩm theo sáng chế có thể cải thiện sự thay đổi lưu lượng máu não ở mô hình thỏ mắc chứng đau nửa đầu. Như được thể hiện trong nghiên cứu này, dược phẩm có thể cải thiện sự thay đổi lưu lượng máu não gây ra do nitroglycerin ở thỏ mắc chứng đau nửa đầu, mà tốt hơn so với dược chất so sánh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để điều trị bệnh đau đầu bao gồm từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Radix Angelicae Sinensis*, từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Rhizoma Chuanxiong*, từ 2 đến 8 phần trọng lượng của *Radix Paeoniae alba*, từ 2 đến 8 phần trọng lượng của *Radix Rehmanniae Preparata*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Ramulus Uncariae cum Uncis*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Caulis Spatholobi*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Spica Prunellae*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Semen Cassiae*, từ 10 đến 15 phần trọng lượng của *Concha Margaritifera Usta*, từ 4 đến 9 phần trọng lượng của *Rhizoma Corydalis* và từ 0,5 đến 2 phần trọng lượng của *Herba Asari*, đặc trưng ở chỗ dược phẩm này được bào chế bằng phương pháp sau:

- a). bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và lọc để loại bỏ tạp chất; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #1 để sử dụng sau;
- b). bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #2 để sử dụng sau;
- c). bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc bằng nước, lọc, cô đặc, trong đó etanol được bổ sung để cho nó hãm lại, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #3 để sử dụng sau;
- d). bào chế dược phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô, và tạo hạt để thu được thành phẩm.

2. Dược phẩm theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ dược phẩm này được bào chế bằng phương pháp sau:

- a). bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol từ 50 đến 80% gấp từ 3 đến 6 lần trong từ 2 đến 3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 2,5 giờ, lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 0,5 đến 2 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,250 đến 1,350 ở từ 70 đến 80°C để thu được cao #1 để sử dụng sau;
- b). bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol từ 50 đến 80% gấp

từ 3 đến 6 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong từ 2 đến 3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 2,5 giờ, lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 0,5 đến 2 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,10 đến 1,35 ở từ 55 đến 65°C để thu được cao #2 để sử dụng sau;

c). bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được kết hợp lại, sắc với nước gấp từ 4 đến 10 lần trong từ 2 đến 3 lần, lần thứ nhất trong từ 0,5 đến 3 giờ, lần thứ hai và/hoặc lần thứ ba trong từ 1 đến 3 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 ở từ 75 đến 85°C, trong đó etanol được bổ sung để làm cho hàm lượng etanol cuối cùng từ 60 đến 85%, được lấy ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,270 đến 1,350 ở từ 75 đến 85°C để thu được cao #3 để sử dụng sau;

d). bào chế dược phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô, tạo hạt để thu được thành phẩm.

3. Dược phẩm theo điểm 2, đặc trưng ở chỗ dược phẩm này được bào chế bằng phương pháp sau:

a). bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần với etanol 70% gấp 4 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc để loại bỏ tạp chất; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,300 đến 1,310 ở từ 74 đến 76°C để thu được cao #1 để sử dụng sau;

b). bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được bổ sung với etanol 60% gấp 4 lần, làm ướt, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,23 đến 1,33 ở 65°C để thu được cao #2 để sử dụng sau;

c). bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc với nước gấp 5 lần trong 2 lần, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ, lọc, cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,06 đến 1,10 ở 80°C, trong đó etanol được bổ sung để tạo hàm lượng etanol cuối cùng từ 65 đến 70%, được lấy

ra để hãm lại trong từ 12 đến 24 giờ, và được lọc; và etanol được thu hồi và cô đặc đến khi mật độ tương đối là từ 1,320 đến 1,325 ở từ 79 đến 81°C để thu được cao #3 để sử dụng sau;

d). bào chế dược phẩm: ba loại cao nêu trên được bổ sung với lượng thích hợp tá dược, làm khô, tạo hạt để thu được thành phẩm.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 3, đặc trưng ở chỗ tá dược trong bước d) bao gồm một hoặc nhiều loại chất làm đầy và chất tạo hương; tốt hơn nữa, chất làm đầy này được chọn từ dextrin, tinh bột, tinh bột hòa tan, sucroza, lactoza và xenluloza vi tinh thể; chất tạo hương này được chọn từ steviosin, aspartam; tốt hơn nữa nếu, chất làm đầy này là dextrin và chất tạo hương này là steviosin.

5. Dược phẩm theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ tỷ lệ trọng lượng của ba loại cao nêu trên được bào chế bằng *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* và *Herba Asari* với tá dược là 40:60 đến 65:35, tốt hơn nữa là 55:45 đến 65:35.

6. Dược phẩm theo điểm 5, đặc trưng ở chỗ tỷ lệ của ba loại cao nêu trên với tá dược là tỷ lệ của cao khô được chuyển từ ba loại cao nêu trên với tá dược.

7. Dược phẩm theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, trong bước d), dược phẩm được bào chế bằng phương pháp tạo hạt phun đệm lỏng, bao gồm các bước sau: lấy một phần chất làm đầy, hòa tan nó bằng nước tinh chế, bổ sung chất tạo hương để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão; bổ sung ba loại cao được bào chế tốt từng ít một vào chất nhão này, khuấy, điều chỉnh độ đặc của chất nhão, lọc trực tiếp; đặt phần còn lại của chất làm đầy và máy tạo hạt; tiến hành tạo hạt phun bằng cách điều chỉnh các thông số sự tạo hạt; làm khô; tạo hạt bằng sàng rây; trộn toàn bộ và bao gói để thu được thành phẩm.

8. Dược phẩm theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ lượng bổ sung chất tạo hương này tính toán cho từ 0 đến 1% trọng lượng của chất làm đầy tổng số, và tỷ lệ trọng lượng giữa phần chất làm đầy được bổ sung lần đầu tiên và phần còn lại của chất làm đầy được bổ sung sau đó là 1:4 đến 1.5:1.

9. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 8, đặc trưng ở chỗ phương pháp này bao gồm các bước sau:

- a). bào chế cao #1: *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* và *Semen Cassiae* được trộn, chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và lọc để loại bỏ tạp chất; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #1 để sử dụng sau;
- b). Bào chế cao #2: *Radix Paeoniae alba* được chiết bằng cách sử dụng hồi lưu nóng với etanol, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #2 để sử dụng sau;
- c). Bào chế cao #3: *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* và *Herba Asari* được trộn, sắc bằng nước, lọc, cô đặc, trong đó etanol được bổ sung để làm nó hãm lại, và được lọc; và thu hồi etanol và cô đặc để thu được cao #3 để sử dụng sau;
- d). Bào chế dược phẩm: lấy một phần chất làm đầy, hòa tan nó với nước tinh chế, bổ sung chất tạo hương để hòa tan bằng khuấy đều để thu được chất nhão; bổ sung ba loại cao được bào chế tốt từng ít một vào chất nhão nêu trên, khuấy, điều chỉnh độ đặc của chất nhão, lọc trực tiếp; đặt phần còn lại của chất làm đầy vào máu tạo hạt; tiến hành tạo hạt phun bằng cách điều chỉnh các thông số tạo hạt; làm khô; tạo hạt bằng sàng rây; trộn toàn bộ và bao gói để thu được thành phẩm.