



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0002685

(51) **A61K 36/00; A61K 31/00; A61K 35/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2021-00019

(22) 11/04/2017

(67) 1-2017-01326

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/10/2018 367A

(73) Lê Quang Huân (VN)

Số 8, ngõ 87, tổ 20 phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

(72) Lê Quang Huân (VN); Lê Thị Phương (VN); Hà Thị Thanh Hương (VN); Đinh Thị Thu Hiền (VN).

(54) THUỐC HỖ TRỢ TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập tới thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư. Thuốc theo sáng chế chứa các thành phần độc tố TTX 5 MU/ml, beta glucan và cao khô các loại thảo dược. Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch theo sáng chế có hiệu quả, giá thành không cao và không gây nghiện, giúp bệnh nhân ung thư có khả năng tiếp cận thuốc tốt hơn và có khả năng phục hồi tốt hơn trong quá trình điều trị. Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch theo sáng chế sẽ giúp bệnh nhân ung thư phục hồi sức khỏe, ăn ngủ bình thường, giảm bớt gánh nặng cho người thân và xã hội.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực công nghệ y sinh, cụ thể là đề cập đến thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch để điều trị bệnh ung thư. Cụ thể là sáng chế đề cập đến thuốc có tác dụng tăng cường miễn dịch để điều trị các bệnh ung thư biểu mô, như ung thư phổi, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư máu. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình sản xuất thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, trên thế giới mỗi năm có khoảng 12 triệu người được phát hiện mắc ung thư. Dự báo sẽ có khoảng 100 triệu người tử vong vì ung thư trong 10 năm tới. Riêng tại Việt Nam, trung bình mỗi năm có khoảng 150.000 ca mắc mới, trong đó tới 60.000 đến 70.000 ca tử vong. Đứng đầu là ung thư phế quản phổi kế đến là ung thư gan, ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng. Dự kiến, tới năm 2020, tỷ lệ ung thư toàn cầu có thể tăng 50%, lên tới 15 triệu ca mới mỗi năm. Đã có nhiều phương pháp điều trị bệnh ung thư như hóa trị liệu, xạ trị với mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư. Phương pháp hóa trị liệu được coi là một phương pháp có khả năng ngăn ngừa bệnh. Tuy nhiên, phương pháp này đều có tác dụng phụ không mong muốn và không đặc hiệu nên có nhiều tác dụng phụ do hóa chất ảnh hưởng đến các tế bào bình thường.

Để điều trị được bệnh ung thư, cần có phương pháp điều trị nào thích hợp sao có khả năng tiêu diệt tế bào ác tính, nhưng không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường. Để đạt được điều này, cần có các hệ dẫn thuốc đặc hiệu tế bào ung thư để có thể dẫn thuốc tập trung tới tế bào ung thư và tiêu diệt. Đã có nhiều nỗ lực nhằm tạo ra phản ứng miễn dịch tác động đặc hiệu tế bào khối u và được xem là phương pháp điều trị lý tưởng do tính đặc hiệu đối với các tế bào khối u và khả năng bảo hộ miễn dịch lâu dài. Ví dụ, các vacxin ung thư có thể được sử dụng để phòng ngừa và để điều trị ung thư, đặc biệt chống lại sự tái phát (xem tài liệu, Aly

Hamdy A.A., 2012. Cancer therapy and vaccination. *Journal of Immunological Methods*. 382:1-23. Review).

Điều trị ung thư theo hướng tăng cường miễn dịch đang được xem là hướng điều trị có nhiều triển vọng mang lại hiệu quả cao so với các phương pháp điều trị truyền thống như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị. Trong điều trị miễn dịch, các đại thực bào (macrophage), tế bào giết tự nhiên (natural killer cells, NK), tế bào sát thủ hoạt hóa lymphokin (Lymphokine activated killer cell, LAK), interferon, interleukin-12 (IL-12), nhân tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor-TNF) là những thành phần quan trọng nhất của hệ miễn dịch tham gia vào tiêu diệt tế bào ung thư. Như vậy, hệ miễn dịch là hàng rào bảo vệ cơ thể trước bất kỳ một kẻ lạ mặt nào xuất hiện trong cơ thể, bao gồm vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, hóa chất, thức ăn cũng như những tế bào do cơ thể sinh ra như tế bào ung thư. Hệ miễn dịch làm việc liên tục 24/24 giờ để theo dõi và nhận biết những chất lưu hành trong cơ thể. Bất kỳ một nào được coi là mới lạ mà hệ miễn dịch không nhận biết được thì nó sẽ đưa ra báo động để huy động toàn bộ các tế bào miễn dịch tham gia tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống lại chất đó.

Liệu pháp miễn dịch ung thư (Cancer Immunotherapy), gọi tắt là liệu pháp CI là kỹ thuật sử dụng hệ miễn dịch của cơ thể hay kích thích hệ thống miễn dịch của bệnh nhân tấn công lại các tế bào khối u ác tính. Liệu pháp này có thể là thông qua tiêm chủng cho bệnh nhân (ví dụ, dùng một thuốc chủng ngừa vắc xin ung thư như sản phẩm Provenge của hãng Dendreon), nhằm giúp hệ thống miễn dịch của cơ thể người bệnh nhận dạng nhanh tế bào khối u sau đó tiến hành tấn công, hoặc thông qua việc điều trị bằng kháng thể để giúp hệ thống miễn dịch tiêu diệt được tế bào ung thư. Liệu pháp miễn dịch ung thư dựa trên tế bào là một dạng khác của liệu pháp miễn dịch ung thư. Bao gồm các tế bào miễn dịch, như tế bào sát thủ tự nhiên (tế bào NK), tế bào sát thủ lymphokin hoạt hóa (LAK), cytotoxic T lymphocyte (CTL), tế bào đuôi gai (DC), v.v. được kích hoạt trong cơ thể bằng cách giám sát các cytokin nhất định như interleukin hoặc cô lập chúng, tích tụ và hóa lỏng để giúp người bệnh chống lại ung thư.

Liệu pháp miễn dịch ung thư được các nhà khoa học quan tâm từ năm 1796 khi Edward Jenner sản xuất vacxin đầu tiên liên quan đến tiêm chủng để ngăn chặn bệnh đậu mùa. Đến cuối thế kỷ 19, Emil von Behring và Kitasato Shibasabo phát hiện thấy tiêm độc tố bạch hầu sản xuất huyết thanh chống độc tố vào cho động vật để nó kháng bệnh. Theo nghiên cứu này thì “viên đạn ma thuật” chính là sử dụng kháng thể nhắm vào một căn bệnh cụ thể. Đến năm 1975, hai nhà khoa học người Mỹ là Georges JF Köhler và César Milstein đã nghiên cứu thành công kháng thể đơn dòng tinh khiết bằng công nghệ hybridoma (The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein "for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"). Năm 1997, Cơ quan Quản lý Thuốc - Thực phẩm Mỹ (FDA) đã cho phép điều trị bệnh u lympho nang bằng kháng thể Rituximab (www.roche.com). Từ đó, 11 kháng thể nữa ra đời, được phê duyệt để điều trị ung thư. Vacxin ung thư được sản xuất muộn hơn nhưng lại hiệu quả hơn. Loại vacxin ung thư dùng cho liệu pháp miễn dịch tế bào đầu tiên có tên Sipuleucel-T, chính thức được phê duyệt năm 2010 để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Trong số ra ngày 19/12/2013, tạp chí Science của Mỹ đã bình chọn liệu pháp CI là “bước đột phá của năm” mặc dù nghiên cứu mới chỉ trong giai đoạn khởi đầu. Nhưng thay vì nhắm vào chính khối u, liệu pháp CI có thể tạo ra khả năng cho tế bào miễn dịch tấn công lại ung thư. Liệu pháp này có tác dụng trên một số dạng ung thư như u hắc tố (một dạng ung thư da) và bệnh bạch cầu (ung thư máu), nhưng triển vọng của nó hết sức to lớn.

Một trong số những kỹ thuật của liệu pháp miễn dịch ung thư, có tên là liệu pháp tế bào T, lấy các tế bào T của con người, một loại tế bào máu trắng và sử dụng kỹ thuật di truyền để thay đổi mã di truyền tế bào giúp nó nhận ra và tấn công các tế bào ung thư có hiệu quả hơn. Trong số ra tháng 3/2013, tạp chí Science Translational Medicine đã đăng tải nghiên cứu ở 5 người lớn mắc bệnh bạch cầu cấp tính, căn bệnh thường gây tử vong ở người lớn, kết quả 3 bệnh nhân thuyên giảm sau khi trải qua liệu pháp tế bào T.

Điều trị ung thư bằng liệu pháp CI có thể tóm tắt như sau: Tế bào lympho T sau khi nhận diện tế bào đích qua kháng nguyên đặc hiệu thì biệt hóa thành 2 dòng tế bào, T CD4+ và T CD8+. T CD8+ hay còn gọi là T gây độc là tế bào trực tiếp tiết độc tố gây chết các tế bào đích (Klebanoff CA, Gattinoni L and Restifo NP, 2006. CD8+ T-cell memory in tumor immunology and immunotherapy. *Immunol Rev.* 2006 Jun; 211: 214–224. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00391.x). Trong khi đó, T CD4+ (T hỗ trợ) thì hoạt hóa các tế bào chức năng miễn dịch nhằm đem lại một hiệu quả tổng hợp đối với tế bào đích (Protti MP, De Monte L, Di Lullo G, 2014. Tumor antigen-specific CD4+ T cells in cancer immunity: from antigen identification to tumor prognosis and development of therapeutic strategies. *Tissue Antigens.* 2014 Apr;83(4):237-46. doi: 10.1111/tan.12329). Việc điều trị ung thư truyền thống thường gây những hiệu ứng phụ nghiêm trọng, lý do hệ miễn dịch không nhận biết tế bào ung thư bởi những tế bào này cũng do chính cơ thể sinh ra. Bằng cách lợi dụng một kháng nguyên bề mặt NY-ESO-1 đặc hiệu với tế bào ung thư da (melanoma), các nhà khoa học đã chọn lọc thành công dòng tế bào lympho T CD4+ có tác dụng chuyên biệt lên tế bào ung thư da (Gupta A, Nuber N, Esslinger C, et al., A novel human-derived antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy. *Cancer Immun.* 2013; 13: 3). Khoảng 5 công ty dược lớn trên thế giới hiện nay đang nghiên cứu về liệu pháp này. Ngay trong tháng 12/2013, một nghiên cứu có quy mô lớn dùng liệu pháp kháng nguyên chống CTLA-4 (thương hiệu ipilimumab) và một hợp chất khác gọi là anti-PD-1 (Dolan DE, Gupta S. 2014. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control.* 2014 Jul;21(3):231-7.), bao gồm biến đổi tế bào T bệnh nhân để bắt chúng tấn công khối u, đã thành công trong việc điều trị thử nghiệm, giúp 45/75 bệnh nhân bạch cầu thuyên giảm hoàn toàn, trong số này có bệnh nhân mới 8 tuổi tên là Emily Whitehead. Trong một nghiên cứu thử nghiệm anti-PD-1 ở gần 300 người với các loại ung thư khác nhau, trung bình khối u co lại một nửa, riêng bệnh nhân có khối u ác tính đạt 31% và 29% ở nhóm ung thư thận.

Như vậy, việc kích hoạt các tế bào miễn dịch gồm các đại thực bào (Macrophage), tế bào giết tự nhiên (Natural killer cells, NK), tế bào sát thủ hoạt hóa lymphokine (Lymphokine activated killer cell, LAK), Interferon, Interleukin-12

(IL-12), nhân tố hoại tử khối u (Tumor necrosis factor-TNF), đặc biệt là các tế bào CD4⁺ T và CD8⁺ T đóng vai trò vô cùng quan trọng trong điều trị ung thư. Như phân tích ở trên cho thấy, việc kích hoạt các tế bào miễn dịch trong liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư hiện chỉ mới dừng lại ở việc sử dụng các kháng thể được tạo ra bên ngoài cơ thể người bệnh. Các kháng thể đơn dòng được sản xuất theo công nghệ sản xuất kháng thể đơn dòng của Georges J.F. Köhler and César Milstein (1975) chủ yếu là sản xuất ở tế bào chuột nên khi sử dụng có những hạn chế nhất định vì cơ thể người bệnh sẽ xem đây là những chất lạ và khi đó cơ thể sẽ sinh ra những phản ứng miễn dịch để loại bỏ các kháng thể này, dẫn đến việc hiệu quả điều trị bị giảm sút.

Do vậy, việc sử dụng các hợp chất từ nguồn thảo dược tự nhiên để kích hoạt các tế bào miễn dịch của cơ thể người bệnh có khả năng nhận biết và phong tỏa, loại trừ các tế bào ung thư là đặc biệt có ý nghĩa. Thuốc theo sáng chế này không chỉ có tác dụng điều hòa các rối loạn điện thế màng tế bào nhờ tác động của độc tố tetrodotoxin có nguồn gốc từ cá nóc Tetraodontiforme, mà còn có tác dụng kích hoạt các tế bào miễn dịch, là tăng sức đề kháng của cơ thể do tác động của các chất có nguồn gốc từ thảo dược. Ngoài ra, thuốc theo sáng chế còn chứa β – glucan, là hợp chất có khả năng kích thích hệ thống kháng thể của cơ thể. Nhờ đó, thuốc theo sáng chế có khả năng tăng cường miễn dịch cho cơ thể trong quá trình điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Thuốc theo sáng chế chứa thành phần độc tố tetrodotoxin có nguồn gốc từ cá nóc Tetraodontiforme có tác dụng điều hòa các rối loạn điện thế màng tế bào, và các hợp chất có nguồn gốc từ thảo dược và β – glucan có tác dụng kích hoạt các tế bào miễn dịch, là tăng sức đề kháng của cơ thể.

Tetrodotoxin (TTX) là một độc tố thần kinh mạnh, tên gọi của nó được đặt theo của loài cá nóc lần đầu tiên phát hiện có chứa loại độc tố này, Tetraodontiformes (*tetras*-bốn và *odontos*-răng), hoặc cá nóc tetraodon. TTX được tách chiết từ cá nóc thuộc họ Tetraodontidae và khoảng 120 loài sinh vật biển sống trong vùng nước mặn, nước ngọt và nước lợ. Các loài cá nóc chứa TTX cao đã được nghiên cứu như *Tetraodon fahaka*, *Tetraodon miurus*, *Tetraodon mbu*,

Fugu (*F. flavidus*, *F. poecilonotus*, and *F. niphobles*), *Arothron* (*A. nigropunctatus*), *Chelonodon* (*Chelonodon* spp.), và *Takifugu* (*Takifugu rubripes*).

Các thảo dược được sử dụng trong bào chế thuốc theo sáng chế đều là những loại thảo dược có khả năng tăng cường miễn dịch, bao gồm Đảng sâm (*Radix codonopsis*), Hoàng kỳ (*Radix Astragali*), Thục địa (*Rehmannia glutinosa*), Đương quy (*Angelica Sinensis* Diels), Viễn chí (*Polygala tenuifolia* Willd- Họ Viễn chí, Polygalaceae), Toan táo nhân (*Zizyphus jujuba* Lamk), Bình vôi (*Stephania*), Trần bì (*Citrus deliciosa* Tenore - Họ Cam (Rutaceae)), Mộc hương (*Radix Saussureae lappae* hoặc *Radix Helenii*), Sa nhân (*Amomum vilosum* Lour), Đan sâm (*Salvia multiorrhiza* Bunge), Xuyên khung (*Radix Ligustici Wallichii*), Xích thược (*Radix Paeoniae rubrae*), Cam thảo (*Glycyrrhiza glabra* L.), Quả nhàu (*Morinda citrifolia* L.), Mã đề (*Plantago* species).

Ngoài ra, thuốc theo sáng chế còn chứa thành phần β – glucan, là hợp chất có khả năng kích thích hệ thống kháng thể của cơ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi chỉ số GOT sau khi uống thuốc BAHUCAN. Trong đó, cột 1 là trước khi uống thuốc và cột 2 là sau khi uống thuốc, trục tung biểu thị chỉ số GOT và trục hoành biểu thị người tham gia.

Hình 2 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi chỉ số GPT sau khi uống thuốc BAHUCAN. Trong đó, cột 1 là trước khi uống thuốc và cột 2 là sau khi uống thuốc, trục tung biểu thị chỉ số GPT và trục hoành biểu thị người tham gia.

Hình 3 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi chỉ số ure sau khi uống thuốc BAHUCAN. Trong đó, cột 1 là trước khi uống thuốc và cột 2 là sau khi uống thuốc, trục tung biểu thị chỉ số ure và trục hoành biểu thị người tham gia.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuốc theo sáng chế chứa thành phần độc tố tetrodotoxin (TTX) có nguồn gốc từ cá nóc Tetraodontiforme có tác dụng điều hòa các rối loạn điện thế màng tế bào, và các hợp chất có nguồn gốc từ thảo dược và β – glucan có tác dụng kích hoạt các tế bào miễn dịch, là tăng sức đề kháng của cơ thể.

A. Độc tố tetrodotoxin (TTX)

Cá nóc tích lũy rất nhiều TTX trong gan, trứng, trong ruột và da mà không bị ngộ độc. Các sợi cơ của cá nóc không có phản ứng với TTX nồng độ cao tới 30 mM TTX (xem tài liệu: Hwang DF, Noguchi T (2007). "Tetrodotoxin poisoning". *Adv. Food Nutr. Res.* 52: 141–236). Trong khi đó, nếu người bị nhiễm độc thì triệu chứng đầu tiên là hiện tượng tê tê môi và lưỡi sau khi ăn cá nóc độc sau 20 phút đến 3 giờ. Tiếp theo là cảm giác khác thường xuất hiện trên mặt và cuối cùng là tứ chi có thể co giật nhẹ. Đau đầu, đau thượng vị, buồn nôn, tiêu chảy hoặc nôn mửa có thể xảy ra. Đôi khi xảy ra sự quay cuồng, khó vận động. Giai đoạn tiếp theo của sự nhiễm độc là tăng chứng tê liệt. Nhiều nạn nhân không thể chuyển động, thậm chí ngồi cũng khó khăn. Sự khó thở tăng dần, cơ thể tím tái, hạ huyết áp. Sự co giật tăng, trí tuệ giảm, nhịp tim rối loạn. Nạn nhân, mặc dù hoàn toàn tê liệt, có thể tỉnh táo, trong nhiều trường hợp hoàn toàn tỉnh táo tới trước khi chết. Cái chết thường xảy ra trong vòng 4-6 giờ. khoảng thời gian khoảng 20 phút tới 8 giờ. Từ năm 1974 đến 1983, ở Nhật Bản có 646 người bị ngộ độc cá nóc làm tử vong 179 người.

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng: Tetrodotoxin (TTX) là độc tố thần kinh mạnh gắn kết chọn lọc với kênh Na^+ trong các mô cơ và mô thần kinh. Như vậy, các trường hợp tử vong do ăn cá nóc độc (thực chất là nhiễm độc TTX) là do sự tê liệt làm hệ hô hấp ngưng hoạt động. Nhưng với liều thấp, TTX có tác dụng kích thích hoạt động của hệ tuần hoàn, làm thay đổi nhịp tim, thay đổi trương lực của thành mạch, dẫn đến sự thay đổi huyết áp. TTX được sử dụng để bào chế các loại thuốc giảm đau, thuốc gây tê, gây mê dùng trong khi phẫu thuật. Ưu điểm của TTX so với các thuốc gây tê khác là khả năng gây tê tại chỗ với hiệu lực mạnh hơn rất nhiều so với thuốc gây tê khác.

TTX liên kết chọn lọc với kênh vận chuyển Na^+ , làm cho kênh này bị đóng, do đó làm ngưng trệ dòng ion Na^+ qua màng, làm thay đổi đột ngột điện thế màng tế bào và kết quả là làm mất khả năng phản ứng khi có kích thích mạnh (xem tài liệu: Alain L., Christian F., Jean-FranCois R. and Michel L. (1982). *Na⁺ Channels with Binding Sites of High and Low Affinity for Tetrodotoxin in Different Excitable and Non-excitable Cells Eur. J. Biochem.* 124, 199-203). TTX không gây ra tác dụng phụ như morphin, không xung đột với các loại thuốc khác và cũng

không gây nghiện. Cơ chế tác động của TTX là ngăn chặn tế bào thần kinh truyền tín hiệu đau đến não do kênh ion Na^+ bị phong tỏa.

Trong những năm gần đây TTX đã được các nhà khoa học Canada và Trung Quốc sử dụng để nghiên cứu thuốc giảm đau và đã có tác dụng với các bệnh nhân bị ung thư ở giai đoạn phát triển. Sử dụng liều TTX thấp để tiêm cho người bị ung thư, chỉ sau 2-3 tuần sự đau đớn đã không còn nữa. Thuốc Tetrodin với hàm lượng TTX thấp đã được thử nghiệm và kết quả cho thấy thuốc an toàn, tác dụng nhanh, tác dụng giảm đau lâu. Sự tham gia của kênh ion đối với sự tăng nhanh (sự sinh sôi) của tế bào cũng như sự xâm lấn của chúng đã được tìm thấy ở một số loại ung thư. Đối với các dòng tế bào ung thư nghiên cứu, ở nồng độ $30 \mu\text{M}$ TTX hoàn toàn khóa sự đi vào tế bào của ion Na , làm giảm 30% các tính chất phát triển, chuyển dịch và xâm lấn của các dòng tế bào.

Năm 2008 các nhà khoa học Mỹ cũng đăng ký bản quyền sử dụng các chất như chất khóa kênh Na để điều trị đau bằng ức chế kênh Na . Sáng chế này liên quan đến các chất mới có tác dụng là chất khóa hoạt động của kênh Na lại. Các chất đó chính là hỗn hợp TTX. Đã nghiên cứu và đăng ký công thức và cấu trúc hóa học của hầu hết các loại TTX.

Bản quyền sử dụng 4,9-anhydro tetrodotoxin để điều trị các bệnh có liên quan đến kênh Na - tiểu phần $\text{Na}_v 1.6$ cũng đã được hãng Dược phẩm Wex của Canada đăng ký năm 2007. Hãng Dược phẩm Wex của Canada này đã nghiên cứu thuốc giảm đau TEC-006OL từ TTX tiêm dưới da và bóp cho bệnh nhân ung thư TEC -006OL đã đến giai đoạn thử nghiệm trên bệnh nhân tình nguyện (hơn 120 người ở giai đoạn 3 tại 15 trung tâm y tế từ 18 - 24 tháng) đã phải chi cho đợt thứ 4 trước khi được cấp phép cho sử dụng năm 2011 là hơn 34,5 triệu USD.

Độc tố TTX trong thành phần thuốc theo sáng chế được chiết xuất từ gan và trứng cá nóc độc thuộc chi Tetraodontidae sinh sống tại các vùng biển của Việt Nam, đặc biệt là vùng biển Nha Trang. Do đặc trưng sinh học của độc tố trong gan và trứng cá nóc, STX là một đồng đẳng của TTX, thường được tổng hợp cùng với TTX trong cơ thể cá nóc, vì vậy trong dịch chiết gan và trứng cá nóc luôn nhận được cả TTX và STX. Trong phạm vi sáng chế này, thành phần độc tố TTX có thể

chứa đồng thời cả STX, do thành phần này thu được bằng cách tách chiết từ gan và trứng cá nóc độc, không được phân tách riêng và được sử dụng trực tiếp như vậy để bào chế thuốc theo sáng chế. Lượng STX lẫn trong TTX không làm ảnh hưởng đến các tính chất hữu ích của thành phần này trong thuốc.

Thành phần độc tố TTX thu được theo quy trình như sau: Gan và trứng cá nóc được cho vào nước có độ pH < 4,5 theo tỷ lệ về khối lượng là gan và trứng cá nóc:nước = 1:2, ngâm khuấy liên tục trong 2 ngày. Dịch ngâm khuấy được làm nóng đến 85 – 90⁰C để loại protein, sau đó lọc qua vải để thu dịch lọc. Dịch lọc sau đó được xử lý qua cột than hoạt tính. Dịch lọc qua than hoạt tính có hàm lượng TTX và STX vào khoảng 5 MU/ml, tương đương với 110 ng (1 MU là lượng độc tố cần thiết để làm chết chuột nhắt trắng thí nghiệm có trọng lượng 18 – 22 g/con khi tiêm dưới da trong vòng 30 phút). Dịch lọc qua than hoạt tính này là thành phần độc tố TTX 5 MU/ml của thuốc theo sáng chế.

B. Các loại thảo dược

Đảng sâm (*Radix Codopsis Pilosulae*)

Đảng sâm (*Radix codonopsis*) là rễ phơi khô của nhiều loài *Codonopsis* như *Codonopsis pilosula* (Franch) Nannf, *Codonopsis tangshen* Oliv (Xuyên Đảng sâm) và một số *Codonopsis* khác, đều thuộc họ Hoa chuông (Campanulaceae). Đảng sâm được ghi đầu tiên trong sách Bản kinh phòng nguyên với tên Thượng Đảng sâm.

Cây thuốc được trồng nhiều ở các nơi như Sơn tây, Thiểm tây, Cam túc và đông bắc Trung quốc. Ở Việt nam, cây thuốc có ở các tỉnh Lạng sơn, Cao bằng, Lào cai, người Thổ gọi Đảng sâm là cây cỏ rầy cáy, mần cáy, lầy cáy. Đảng sâm còn có tên Là Lộ đảng, Đài đảng, Phòng đảng, Sứ đầu sâm.

Theo Y học cổ truyền: Đảng sâm có tác dụng bổ trung ích khí, sinh tân, dưỡng huyết. Chủ trị chứng trung khí bất túc, phế khí hư nhược, khí tân lưỡng hư, huyết hư hoặc khí huyết lưỡng hư.

Theo Dược lý hiện đại: Thuốc có tác dụng tăng sức: chống mệt mỏi và tăng sự thích nghi của súc vật trong môi trường nhiệt độ cao. Thử nghiệm trên súc vật

cũng chứng minh Đảng sâm có tác dụng trên cả hai mặt hưng phấn và ức chế của vỏ não.

Thuốc có tác dụng làm tăng khả năng miễn dịch của cơ thể. Dùng chế phẩm Đảng sâm tiêm bụng, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chuột nhắt đều có tác dụng làm tăng số lượng của thực bào rõ rệt, thể tích tế bào tăng giả túc nhiều hơn, khả năng thực bào cũng tăng.

Nước sắc Đảng sâm đều có tác dụng làm tăng số lượng hồng cầu trong đó lượng bạch cầu trung tính tăng còn lượng tế bào lâm ba lại giảm. Dịch tiêm Đảng sâm tăng nhanh máu đông mà không có tác dụng tán huyết (xem tài liệu: văn kiện nghiên cứu Trung dược trang 535 - Nhà xuất bản Khoa học xuất bản 1965).

Đảng sâm thường được dùng thay Nhân sâm trong những bài thuốc bổ khí (nhưng lượng phải gấp 2 - 3 lần), nhất là chứng tỳ vị hư yếu, tiêu hóa kém thường kết hợp với Bạch truật, Bạch linh, Hoài sơn, Liên nhục. Bài thuốc như bài Sâm Linh Bạch truật tán, Hương sa lục quân, Bổ trung ích khí chữa bệnh suy dinh dưỡng trẻ em tiêu chảy kéo dài do rối loạn hấp thu tiêu hóa. Đảng sâm được sử dụng cho bệnh nhân thiếu máu, ho lâu ngày, trị tăng huyết áp.

Hoàng kỳ (*Radix Astragali*)

Hoàng kỳ là rễ phơi hay sấy khô của cây Hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus* (Fish) Bunge) hay cây Hoàng kỳ Mông cổ (*Astragalus mongolicus* Bunge) thuộc họ Cánh bướm (Fabaceae). Vị thuốc được ghi đầu tiên trong sách Bản kinh với tên Hoàng kỳ, còn có tên khác như Miên Hoàng kỳ, Tiễn kỳ, Khâu kỳ, Bắc kỳ.

Thành phần chủ yếu: Theo sách Trung dược học trong Hoàng kỳ có saccaroza, nhiều loại axit amin, protid (6,16 – 9,9%), cholin, betatain, axit folic, vitamin P, amylaza.

Trong Hoàng kỳ Mông cổ có polysaccharit, alkaloit, một số vi lượng nguyên tố như selenium, sắt, canxi, phospho, mangan.

Tác dụng dược lý theo Y học cổ truyền: Hoàng kỳ có tác dụng bổ khí, thăng dương, ích vệ khí, cố biểu, thác sang, sinh cơ, lợi thủy tiêu thũng. Dùng trị các

chứng Tỳ khí hư nhược, các chứng khí bất nhiếp huyết, trung khí huyết hạ hãm, tỳ phế khí hư, khí huyết lưỡng suy, khí hư phát nhiệt, cơ thể hư nhiều mồ hôi, ung thư lở loét miệng khó lành, khí hư thủy thũng, huyết tỳ tê dại chân tay, di chứng trúng phong, chứng tiêu khát.

Tác dụng dược lý theo dược lý hiện đại: Tác dụng tăng cường chức năng miễn dịch của cơ thể: Hoàng kỳ làm tăng chức năng thực bào của hệ thống tế bào lưới, nếu cùng dùng với Linh chi, Đảng sâm thì tác dụng càng rõ. Người sau khi cho uống nước sắc Hoàng kỳ, IgE và cAMP trong máu tăng lên rõ. Hoàng kỳ và Polysaccharide của nó có khả năng làm cho tế bào tương của lách súc vật tăng sinh, thúc đẩy sự hình thành kháng thể và nâng cao tính miễn dịch của thể dịch. Hoàng kỳ không những tăng cường chức năng miễn dịch mà còn có tác dụng điều tiết miễn dịch; lợi tiểu (xem tài liệu: Tạp chí Y học Trung quốc 47:7-11, 1961); làm tăng lực co bóp của tim, hạ huyết áp (xem tài liệu: Dược học học báo 12(5), 319-324, 1965); Tác dụng kháng khuẩn, kháng tế bào ung thư (xem tài liệu: in vitro antibacterial activity of some common Chinese herba on Gram-positive aerobic bacteria, Chin. Med J. 67:648-656, 1949); Tác dụng bảo vệ gan, chống giảm sút glycogen ở gan (xem tài liệu: báo cáo tại Hội nghị học thuật của Hội Dược học Trung quốc năm 1962, trang 332-333, 1963).

Thực địa (*Rehmannia glutinosa*)

Tên khoa học: *Rehmannia glutinosa* (Gaertn), Họ Hoa Mồm Chó (Scrophulariaceae). Bộ phận dùng: củ. Chọn củ Sinh địa khô, vỏ mỏng, xám đen, thịt đen ánh vàng, mềm, mịn, nhiều nhựa, củ càng to càng tốt để chế ra Thực địa. Thành phần hoá học: có Manin, Rehmanin, chất đường. Tác dụng: tư âm dưỡng huyết, thông Thận, tráng thủy. Chủ trị: âm hư, huyết suy, hư lao, thất thương, dùng phối hợp với Mạch môn thì đại bổ tinh huyết.

Đương quy (*Anglelica Sinensis* Diels)

Tên khoa học của Đương quy: *Anglelica Sinensis* Diels, họ Hoa Tán (Umbelliferae). Tên dược: Radix Angelicae Sinensis. Tên thực vật: *Angelica sinensis* (oliv) Diels. Tên thường gọi: Đương quy (chinese angelica root). Bộ phận dùng và phương pháp chế biến: rễ đào vào cuối thu. Loại bỏ rễ xơ rễ được chế biến

hoặc xông khói với khí sulfur và cắt thành lát mỏng. Thành phần dược lý gồm có: tinh dầu (0,02%), glucoza, Vitamin B12. Công năng: Bổ máu, hoạt huyết và giảm đau. Làm ấm ruột. Dầu rế có tác dụng bổ máu hơn. Phần cuối rế tốt cho hoạt huyết. Phần thân rế: hoạt huyết và bổ máu. Khi dùng phối hợp đương qui với rượu có thể làm tăng tác dụng bổ máu. Không dùng đương qui cho các trường hợp thấp quá mức ở tỳ và vị và ỉa chảy hoặc phân lỏng.

Viễn chí (*Polygala tenuifolia* Willd- Họ Viễn chí, Polygalaceae)

Tên khác: Vị thuốc Viễn chí còn gọi Khổ viễn chí (Trần Nam Bản Thảo), Yêu nhiều, Cức quyền (Nhĩ Nhã), Nga quân chí thống, Chí nhục, Chí thông, Viễn chí nhục, Chích viễn chí, Khổ yêu, Dư lương, A chỉ thảo, Tinh tâm trượng (Trung Quốc Dược Học Đại Từ Điển). Tác dụng: Trị ho nghịch thương trung (Bản Kinh); Trị tâm thần hay quên, kiên tráng dương đạo (Dược Tính Luận); Trị thận tích, bồn đôn (Thang Dịch Bản Thảo); Trị lo sợ, hay quên, mộng tinh, di tinh, mất ngủ, ho nhiều đờm, mụn nhọt, ghẻ lở (Trung Dược Đại Từ Điển). Kiêng kỵ: Sợ Tề tào (Dược Tính Luận); Viễn chí sợ Trân châu, Lê lô, Tề tào (Trung Quốc Dược Học Đại Từ Điển); Kinh Tâm có thực hỏa, phải dùng chung với Hoàng liên (Đông Dược Học Thiết Yếu); Có thực hỏa, kiêng dùng (Lâm Sàng Thường Dụng Trung Dược Thủ Sách).

Toan táo nhân (*Zizyphus jujuba* Lamk)

Tên khác: Táo nhân (Dược Phẩm Hóa Nghĩa), Toan táo hạch (Giang Tô Tỉnh Thực Vật Dược Tài Chí), Nhị nhân, Sơn táo nhân, Điều thụ sam quân, Dương táo nhân (Trung Quốc Dược Học Đại Từ Điển).

Thành phần hóa học: sanjoinin, A, B, D, E, F, G1, G2, Ia, Ib, K (Xem tài liệu: Byung Hoon Han và cộng sự, C A, 1988, 108: 198208p); nuciferin, frangulofolin, nornuciferin, norisocorydin, coclaurine, N-metylasimilobin, zizyphusin, caaverin, 5-hydroxy-6-methoxynoraporphin, amphibin-D, sajoinenin (Xem tài liệu: Byung Hoon Han và cộng sự, Phytochemistry 1990, 29 (10): 3315); axit bentulinic, betulin, axit ceanothic, axit alphitolic (Xem tài liệu: Thực Vật Học Báo 1986, 28 (5): 517); Jujuboside (Xem tài liệu: Dược Học Báo 1987, 22 (2): 114).

Tác dụng dược lý: Thực nghiệm chứng minh Táo nhân sống và sao đều có tác dụng an thần, gây ngủ. Thành phần gây ngủ là Saponin Táo nhân (Trung Dược Học). Thuốc có tác dụng giảm đau và hạ nhiệt. Có tác dụng đối kháng với chứng cuồng do Morphin (Trung Dược Học); Thuốc có tác dụng hạ áp và chống loạn nhịp (Trung Dược Học); Trên thực nghiệm súc vật, Táo nhân phối hợp dùng với Ngũ vị tử có tác dụng chống choáng do phỏng và giảm phù nề vùng phỏng (Trung Dược Học).

Bình vôi (Stephania)

Chi Bình vôi hay chi Thiên kim đằng (Stephania, đồng nghĩa: Perichasma) là một chi thực vật có hoa trong họ Biển bức cát (Menispermaceae hay còn gọi là họ Tiết dê), có nguồn gốc ở miền đông và nam châu Á cũng như Úc. Chúng là các loài cây thân thảo dạng dây leo, thường xanh, cao tới 4 m, với thân củ dạng gỗ phình to, trong dân gian gọi là củ. Các lá mọc thành vòng xoắn trên thân cây, hình khiên với cuống lá gắn gần trung tâm của lá. Hoa nhỏ, khác gốc, màu vàng cam tụ tập thành tán kép. Quả hình cầu dẹt, khi chín màu đỏ, chứa một hạt, hình móng ngựa, có gai. Tên gọi dân dã nhất trong tiếng Việt là Bình vôi.

Một loài là *S. tetrandra* thuộc về 50 vị thuốc cơ bản được sử dụng trong Đông y, nó được gọi với tên dược là phòng kỷ hay phản phòng kỷ, tuy nhiên tên gọi phòng kỷ rất dễ gây nhầm lẫn, do nó còn được dùng để chỉ ít nhất là bốn loài khác nữa là mộc phòng kỷ (*Cocculus trilobus*), mao phòng kỷ (*Sinomenium acutum* thứ *cinerascens*) (cùng họ Tiết dê), cũng như quảng phòng kỷ (*Aristolochia fangchi*) và quảng đông mộc phòng kỷ (*Aristolochia westlandi*) thuộc họ Mộc hương nam (Aristolochiaceae) trong bộ Hồ tiêu (Piperales) với nhiều tính chất dược học khác hẳn nhau.

Trong Đông y người ta chủ yếu dùng *Stephania tetrandra* và *Stephania cepharantha* với tên gọi hán (phần) phòng kỷ. Vị đắng, hăng và rất lạnh, có tác dụng với bàng quang, thận và tì (lá lách). Các hoạt chất chính của hán phòng kỷ sản xuất tại Trung Quốc là tetrandin $C_{38}H_{42}N_2O_6$ và fangchinolin $C_{37}H_{46}N_2O_6$ còn hán phòng kỷ sản xuất tại Nhật Bản lại là sinomenin $C_{19}H_{22}NO_4$. Hán phòng kỷ Trung Quốc dùng điều trị bệnh liệt mặt (liệt Bell), hen suyễn, phù và có tác dụng lợi tiểu.

Hán phòng kỷ Nhật Bản dùng làm thuốc giảm đau: viêm dây thần kinh, cứng vai, gút và các thương tổn cột sống.

Trần bì (*Citrus deliciosa* Tenore - Họ Cam (Rutaceae))

Tác dụng đối với cơ trơn của dạ dày và ruột: Tinh dầu Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, giúp cho ruột bài khí tích trệ ra ngoài dễ dàng, tăng tiết dịch vị, có lợi cho tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn của dạ dày và ruột (Trung Dược Học).

Tác dụng khu đàm, bình suyễn: Thuốc kích thích niêm mạc đường hô hấp, làm tăng tiết dịch, làm loãng đờ, dễ khạc ra. Xuyên trần bì làm giãn phế quản, hạ cơn hen. Dịch còn chiết xuất Quất bì với nồng độ 0,02g (thuốc sống) /ml hoàn toàn ngăn chặn được cơn co thắt phế quản chuột lang do Histamin gây nên (Trung Dược Học).

Tác dụng kháng viêm, chống loét: Thành phần humulen và a-humulenol axetat có tác dụng như Vitamin P. Chích humulen vào ổ bụng chuột nhắt với liều 170 - 250mg/kg, có tác dụng làm giảm tính thấm thấu của mạch máu do lecithin dung huyết làm tăng. Chích 10mg humulen vào ổ bụng một con chuột nhắt cũng có tác dụng kháng Histamin, gây tính thấm thấu của thành mạch. Chất a-humulenol axetat có tác dụng chống loét rõ và làm giảm tiết dịch vị trên mô hình gây loét dạ dày bằng cách thắt môn vị (Trung Dược Học).

Tác dụng đối với hệ tim mạch: nước sắc Trần bì tươi và dịch Trần bì chiết còn với liều bình thường có tác dụng hưng phấn tim, liều lượng lớn có tác dụng ức chế, nếu chích thuốc nhanh vào tĩnh mạch thỏ và chó, huyết áp tăng cao, nhưng bơm vào dạ dày thì không có tác dụng đó.

Tác dụng kháng khuẩn: Quảng trần bì trong ống nghiệm, có tác dụng ức chế sự sinh trưởng của tụ cầu khuẩn, trực khuẩn dung huyết, ái huyết.

Ngoài ra, Trần bì còn có tác dụng chống dị ứng, lợi mật, ức chế cơ trơn của tử cung.

Mộc hương (*Radix Saussureae lappae* hoặc *Radix Helenii*)

Vị thuốc Mộc hương còn gọi Ngũ Mộc hương (Đồ Kinh), Nam mộc hương (Bản Thảo Cương Mục), Tây mộc hương, Bắc mộc hương, Thổ mộc hương, Thanh mộc hương, Ngũ hương, Nhất căn thảo, Đại thông lục, Mộc hương thần (Hòa Hán Dược Khảo), Quảng Mộc hương, Vân mộc hương, Xuyên mộc hương, Ôi mộc hương (Đông Dược Học Thiết Yếu).

Đơn thuốc kinh nghiệm: Trị trúng ác khí bất tỉnh, mắt nhắm, cầm khẩu, giống như trúng phong: Một hương, tán bột. Hạt Bí đao nấu lấy nước, hòa Mộc hương cho uống (Tế Sinh Phương); Trị đầy hơi, không muốn ăn uống; Trị khí đau xóc; Trị nội điều, ruột đau thắt; Trị khí trệ, lưng đau; Trị tai bồng nhiên ù, điếc; Trị ly; Trị trường phong hạ huyết; Trị tiểu đục như nước gạo; Trị hôi nách hoặc chỗ kín bị ẩm ướt, lở loét; Trị ruột viêm cấp, ly, bụng đau, bụng đầy trướng.

Sa nhân (*Amomum villosum* Lour)

Bộ phận dùng và phương pháp chế biến: Quả được thu hái vào mùa hè, hoặc mùa thu khi chín, phơi khô dưới ánh nắng hoặc nơi râm mát sau đó đập nát. Công năng: Hoạt khí, trừ thấp và an thai. Chỉ định và phối hợp: ứ thấp ở tỳ, vị hoặc ứ khí ở tỳ biểu hiện như phình chướng và đau, chán ăn, nôn, buồn nôn và ỉa chảy: Dùng phối hợp với Thương truật, Bạch đậu khấu, Hậu phác cho các trường hợp ứ thấp ở tỳ và vị. Sa nhân phối hợp với các mộc hương, chỉ thực để điều trị các trường hợp ứ khí do chậm tiêu. Dùng phối hợp sa nhân với trần bì, đẳng sâm và bạch truật dưới dạng Hương sa lục quân tử hoàn để điều trị ứ khí do suy yếu lách. Ôm nghén hoặc động thai: Dùng phối hợp Sa nhân với Bạch truật và Tô cánh.

Đan sâm (*Salvia multiorrhiza* Bunge)

Đan sâm (*Radix Salviae multiorrhizae*) là rễ phơi hay sấy khô của cây đan sâm. Đan là đỏ, sâm là sâm vì rễ cây này giống sâm mà lại có màu đỏ.

Đan sâm có 3 chất xeton có tinh thể là tansinon I có công thức $C_{18}H_{12}O_3$, độ chảy $231^{\circ}C$, tinh thể màu đỏ nâu, thêm axit sunfuric sẽ cho màu lam; tansinon II có công thức $C_{19}H_{18}O_3$, độ chảy $216^{\circ}C$, tinh thể màu đỏ, thêm axit clohydric vào sẽ cho màu xanh; và tansinon III có công thức $C_{19}H_{20}O_3$, độ chảy $182^{\circ}C$, tinh thể màu đỏ, thêm axit clohydric vào sẽ cho màu nâu. Ngoài ra còn có chất tinh thể màu vàng criptotansinon $C_{19}H_{20}O_3$ với độ chảy $101^{\circ}C$.

Tác dụng dược lý của Đan sâm chưa được nghiên cứu nhiều, nhìn vào công thức cấu tạo thấy có tính chất của vitamin K.

Đan sâm là một vị thuốc còn dùng trong phạm vi nhân dân, để làm thuốc bổ cho phụ nữ, phụ nữ chưa chồng da vàng, ăn uống bất thường, chữa tử cung xuất huyết, kinh nguyệt không đều, đau bụng, các khớp xương sưng đau. Còn dùng để chế thuốc xoa bóp.

Trong sách cổ có ghi về Đan sâm như sau: Đan sâm có vị đắng, tính hơi hàn, vào hai kinh tâm và can là thuốc chữa bệnh về máu dùng cho phụ nữ trước và sau khi sinh nở, kinh nguyệt nhiều ít đều dùng được, vì nó có công dụng trụ ứ huyết, sinh huyết mới, vừa an thai sống, vừa cho ra thai chết, chỉ huyết điều kinh, tác dụng không kém bài tử vật gồm Đương quy, Địa hoàng, Xuyên khung, Bạch thược (theo Lý Thời Trân - Bản thảo cương mục đời nhà Minh, Trung Quốc). Còn có tác dụng chữa ung thũng, đơn độc, mẩn ngứa.

Xuyên khung (*Radix Ligustici Wallichii*)

Xuyên khung dùng làm thuốc được ghi đầu tiên trong sách Bản kinh, là thân rễ phơi hay sấy khô của cây Xuyên khung (*Ligusticum Wallichii* Franch, *Ligusticum chuanxiong* Hort) thuộc họ Hoa tán Umbelliferae.

Thành phần chủ yếu: Trong Xuyên khung có Saponin, dầu bay hơi, axit a ngùy. Theo nghiên cứu gần đây của các học giả Trung quốc, trong Xuyên khung có 3 chất kết tinh trong đó có Perlolirine.

Theo Y học cổ truyền: Hoạt huyết hành khí, khu phong chỉ thống. Chủ trị các chứng rối loạn kinh nguyệt, bế kinh thông kinh, khó sanh, sau sanh đau bụng, ngực sườn đau tức, chân tay tê dại, mụn nhọt đau nhức, chấn thương té ngã, đau đầu, chứng phong thấp tý.

Theo dược lý hiện đại: Tác dụng đối với tim: với nồng độ thấp có tác dụng hưng phấn, tim co bóp tăng, nhịp tim chậm lại. Nồng độ cao, có tác dụng ngược lại ức chế tim làm giãn tim và tim ngừng đập; Đối với tuần hoàn mạch vành: Chất chiết xuất của Xuyên khung có tác dụng làm giãn mạch, tăng lưu lượng máu ở mạch vành, cải thiện tình trạng thiếu oxy cơ tim; Làm tăng lưu lượng máu ở não,

làm giảm phù não, do đó có tác dụng phòng thiếu máu não và chứng đau nửa đầu, có tác dụng điều trị chứng điếc tai bột phát do thần kinh, phòng được sự hình thành máu cục sau khi cấy da; Thuốc có tác dụng an thần rõ rệt; Tác dụng chống phóng xạ, kháng khuẩn và chống nấm ngoài da và còn có tác dụng trị chứng thiếu vitamin E.

Xích thược (*Radix Paeoniae rubrae*)

Xích thược là rễ phơi hay sấy khô của ba loài thược dược: Thược dược (*Paeonia lactiflora* Pall.), Thảo thược dược (*Paeonia obovata* Maxim.) và Xuyên xích thược (*Paeonia veitchii* Lynch). Cây được đào về, trừ bỏ thân rễ và rễ nhỏ, chia thành từng rễ to nhỏ riêng biệt, rửa sạch đất cát, phơi khô là được.

Xích thược có thành phần hoá học gồm tinh bột, tanin, nhựa, chất nhầy, chất đường, sắc tố và axit benzoic. Tỷ lệ axit benzoic trong xích thược khoảng 0,92%.

Công dụng: như thược dược, nhưng trong sách cổ người ta cho rằng Xích thược hành huyết, tả và tán (theo Mậu Hy Ung). Một tác giả khác là Hoàng Cung Tú nói rằng Xích thược có năng lực tán tà hành huyết.

Cam thảo (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Vỏ và rễ làm tăng miễn dịch và hoạt tính enzyme chống oxy hóa thông qua sự biểu hiện CD69 của tế bào T-CD4, T-CD8 và chức năng đại thực bào.

Dịch chiết cam thảo được sử dụng để điều trị các bệnh khác nhau trong đó có bệnh viêm nhiễm cũng như béo phì. Phân đoạn chiết thô cam thảo chứa polysaccharide gây cảm ứng sinh tổng hợp nitric oxide của các đại thực bào màng bụng trong điều kiện in vitro. Glycyrrhizin và axit β -Glycyrrhetinic là những thành phần chính của dịch chiết cam thảo có hoạt tính điều hòa miễn dịch.

Quả nhàu (*Morinda citrifolia* L.)

Dịch chiết từ quả nhàu đã kích thích bài tiết các phân tử giúp tăng cường miễn dịch như TNF- α , IL-1 β , IL-12, p70, IFN- γ . Trong quả nhàu có chứa: Lignan, polysaccharit, flavonoid, iridoit, axit béo, scopoletin, catechin, beta-sitosterol, damnacanthol, alkaloid (Raja RR, Sreenivasulu M., (2015). *Morinda citrifolia* L.: Phyto-pharmacological perspective review”, J. Med. Herbs and Ethnomedicine,

1(1):68-74). Rễ chứa moridin là một anthraquinoic kết tinh thành tinh thể hình kim, màu vàng cam, tan trong nước sôi và các chất kiềm, ít tan trong nước lạnh, không tan trong ether. Theo y học hiện đại, quả Nhàu có chứa chất prosertonin nhiều gấp 40 lần so với quả Dứa. Khi chất này kết hợp với enzym nội bào sinh ra xeronin có khả năng giúp tế bào tự sửa chữa và tái tạo tế bào mới.

Mã đề (*Plantago species*)

Theo quan điểm của Đông y, cây Mã đề được dùng làm thuốc là cây mọc hoang dại trong tự nhiên, giống cây mã đề được trồng là giống Mã đề lá lớn có giá trị dược liệu kém hơn các giống mã đề hoang dại (lá nhỏ) mọc trong môi trường tự nhiên. Theo Đông y, mã đề có vị ngọt, tính lạnh, đi vào các kinh, can, thận và bàng quang; tác dụng chữa đái rắt, ho lâu ngày, viêm khí quản, tả, lỵ, nhức mắt, đau mắt đỏ, nước mắt chảy nhiều, lợi tiểu...

Dịch chiết cây mã đề *P. asiatica* có tác dụng ức chế phát triển, tăng sinh các tế bào ung thư lymphoma, carcinoma và nhiễm virus. Cả *P. major* và *P. asiatica* khi sử dụng nồng độ thấp (<50 µg/kg) đều có hoạt tính điều hòa miễn dịch là làm tăng sự phát triển các tế bào lympho và bài tiết IFN-γ. Trong dịch chiết của *P. major* có chứa các hợp chất như: aucubin, axit chlorogenic, axit ferulic, axit p-coumaric, vanilic acid, luteolin, baicalein. Tất cả các phân tử này đều có tác dụng làm tăng cường miễn dịch

Các thảo dược trong thành phần thuốc theo sáng chế được sử dụng dưới dạng cao khô. Từng loại thảo dược nêu trên được chưng cất thành dạng cao khô, sau đó các cao này được phối trộn với nhau để thu được cao khô thảo dược.

Các loại thảo dược ở dạng khô được chưng cất thành cao khô theo quy trình như sau: thảo dược được cho vào nồi nấu có nắp kín (kích thước tùy thuộc vào khối lượng thảo dược được sử dụng để chưng cất cao), bổ sung nước cho vừa ngập bề mặt thảo dược, đun nhỏ lửa đến sôi. Giữ cho nồi nấu thảo dược sôi trong khoảng 3 đến 4 giờ. Sau đó, dùng vải thưa để lọc thu dịch chiết lần đầu tiên, thảo dược sau lọc được đưa trở lại nồi nấu để tiến hành thu dịch chiết lần hai. Lặp lại các bước như lần đun đầu tiên, lọc thu dịch chiết lần hai. Hoà lẫn dịch chiết lần đầu tiên và lần hai để thu dịch chiết thảo dược. Dịch chiết thảo dược này được đưa đi sấy ở

nhệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C, thu được dạng cao khô, là cao khô thảo dược.

C. Beta glucan

β -glucan được biết đến như là chất bổ sung sinh học nhờ vào khả năng kích thích hệ thống kháng thể. Các nhà nghiên cứu miễn dịch tại Đại học Louisville đã phát hiện ra rằng một cơ quan cảm quan trên bề mặt tế bào kháng thể bẩm sinh được gọi là cơ quan cảm quan bổ sung 3 (CR3 hoặc CD11b/CD18) giữ vai trò liên kết β -glucan, cho phép tế bào kháng thể nhận ra chúng như “không tự thân” (non-self). Các nghiên cứu đã phát hiện ra ảnh hưởng của β -glucan trên các lớp cholesterol LDL, làm lành vết thương, kháng khuẩn và hình thành khối u.

Beta glucan còn được cho là có công dụng kích thích hệ miễn dịch tự nhiên, tăng cường sức khỏe hô hấp. Beta glucan giúp tăng cường hoạt động của các đại thực bào và kích thích tăng tiết nhiều cytokin (chất hoạt hóa tế bào) nhằm tiêu diệt các mầm bệnh xâm nhập từ bên ngoài, giúp giảm hệ số chuyển đổi thức ăn, kích thích tiêu hóa, phòng các bệnh đường ruột, nhiễm trùng do vi khuẩn, virus.

Tác dụng tích cực của beta glucan lên các tế bào ung thư khá đa dạng, một trong những tác dụng đó là kích hoạt và làm tăng số lượng của các tế bào miễn dịch của cơ thể gọi là macrophage và tế bào sát thủ tự nhiên tế bào NK. Macrophage là hàng rào miễn dịch đầu tiên bảo vệ và chống lại bất cứ yếu tố ngoại lai nào xâm nhập cơ thể, kể cả các tế bào ung thư. Tế bào NK là một tế bào miễn dịch đặc hiệu có chức năng nhận biết và tiêu diệt tế bào ung thư. Sự hiệp đồng của 2 loại tế bào miễn dịch trên bảo vệ toàn vẹn cho cơ thể chống lại bệnh tật. Beta glucan bám vào bề mặt của macrophage và tế bào NK, tương tác với các phân tử này tạo ra sự kích hoạt miễn dịch, hình thành các “sát thủ tiêu diệt khối u” các “sát thủ tiêu diệt khối u” này lưu thông trong cơ thể, tích cực tìm kiếm tế bào ung thư, khi tiếp cận các tế bào ung thư, chúng sẽ tiêu diệt các tế bào này theo một cách đặc hiệu đảm bảo các tế bào lành của cơ thể nguyên vẹn và không bị phương hại. Beta glucan không chỉ kích hoạt các tế bào của hệ miễn dịch để đảm bảo cho chúng hoạt động ở mức tối ưu, mà còn làm tăng số lượng của các tế bào này. Các tế bào miễn dịch của cơ thể đa phần được sản sinh ra tế bào tủy xương, sự sản xuất ra các tế bào này đều

đặn, liên tục, nhưng có giới hạn. Một lần nữa, Beta glucan đến “tiếp ứng”, nó kích thích làm gia tăng các tế bào sản sinh tế bào miễn dịch ở tủy xương, làm gia tăng “đội quân tế bào miễn dịch” bảo vệ cơ thể, đi vào máu, các hạch, các tổ chức khắp cơ thể.

Nhật Bản đã sử dụng beta glucan hiệu quả trong việc điều trị ung thư trong vòng 20 năm qua (xem tài liệu: Aoki, T. Chapter 4, Lentinan. In: Modulation Agents and their Mechanism. Richard L. Fenichel (Ed), Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, pp 63-77 (1984)). Rất nhiều các viện nghiên cứu danh tiếng trên thế giới như Haward Medical School, Tulane University, Baylor Colledge of Medicine U.S. Armed Force, v.v., cho thấy beta glucan có tác dụng chống khối u, ức chế các khối u di căn, một số nghiên cứu cho thấy beta glucan có tác dụng nâng cao hiệu quả của hóa trị, tăng đáng kể sự phát triển và kích hoạt các monocyte trong máu ngoại vi của bệnh nhân ung thư vú.

Beta glucan được sử dụng trong thuốc theo sáng chế là beta glucan có nguồn gốc từ nấm men. Beta glucan được điều chế theo quy trình như sau: hòa bột nấm men trong dung dịch NaOH 2% và khuấy ở 90°C trong 2 giờ, ly tâm loại bỏ chất không tan. Kết tủa beta glucan với dung dịch axit axetic 1% ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Ly tâm bình kết tủa beta glucan ở điều kiện 10.000 vòng/phút, thời gian 10 phút, thu cặn ly tâm. Cặn ly tâm thu được được rửa với nước cất vài lần, sau đó làm khô tự nhiên để thu nhận beta glucan.

D. Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư

Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế được phối chế từ cao khô thảo dược của 18 loại thảo dược nêu trên, bao gồm Đảng sâm, Hoàng kỳ, Thục địa, Đương quy, Viễn chí, Toan táo nhân, Bình vôi, Trần bì, Mộc hương, Sa nhân, Đan sâm, Xuyên khung, Xích thược, Cam thảo, Quả nhàu, Mã đề, cùng với beta glucan, độc tố TTX và các chất phụ gia. Các thành phần này được phối chế theo tỷ lệ khối lượng như sau:

Đảng sâm

40 phần khối lượng

Hoàng kỳ	20 phần khối lượng
Thục địa	40 phần khối lượng
Đương quy	40 phần khối lượng
Viễn chí	20 phần khối lượng
Toan táo nhân	40 phần khối lượng
Bình vôi	20 phần khối lượng
Trần bì	30 phần khối lượng
Mộc hương	30 phần khối lượng
Sa nhân	30 phần khối lượng
Đan sâm	30 phần khối lượng
Xuyên khung	30 phần khối lượng
Xích thực	30 phần khối lượng
Cam thảo	30 phần khối lượng
Quả nhàu	40 phần khối lượng
Mã đề	40 phần khối lượng
Beta glucan	50 phần khối lượng
Độc tố TTX 5 MU/ml	0,0015 phần khối lượng
Canxi cacbonat	25 phần khối lượng
Avicel	10 phần khối lượng
Bột Talc	5 phần khối lượng
Magnesi stearat	5 phần khối lượng
Poly vinyl pyrolidol (PVP)	4,9 phần khối lượng

trong đó, các thảo dược được sử dụng dưới dạng cao khô thảo dược.

Các thành phần nêu trên được trộn đều bằng các phương thức thông thường, thu được thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế.

Thuốc theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng viên nang cứng để thuận tiện trong việc sử dụng trong điều trị. Các phương pháp bào chế dạng viên nang cứng là đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Thuốc theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng viên nang 600 mg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế

Thuốc theo sáng chế được bào chế thành dạng viên nang 600 mg với thành phần cụ thể như sau:

Đảng sâm	40 mg
Hoàng kỳ	20 mg
Thục địa	40 mg
Đương quy	40 mg
Viễn chí	20 mg
Toan táo nhân	40 mg
Bình vôi	20 mg
Trần bì	30 mg
Mộc hương	30 mg
Sa nhân	30 mg
Đan sâm	30 mg
Xuyên khung	30 mg
Xích thược	30 mg
Cam thảo	30 mg
Quả nhàu	40 mg
Mã đề	40 mg
Beta glucan	50 mg

Độc tố TTX 5 MU/ml	0,0015 mg
Canxi cacbonat	25 mg
Avicel	10 mg
Bột Talc	5 mg
Magnesi stearat	5 mg
Poly vinyl pyrolidol (PVP)	4,9 mg

trong đó, các loại thảo dược được sử dụng ở dạng cao khô thảo dược, và các thành phần đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng như sau

Cao khô thảo dược	Đạt TCCS
Độc tố TTX 5 MU/ml	Đạt TCCS
Canxi cacbonat	Đạt DDVN IV
Avicel	Đạt BP 2010
Bột Talc	Đạt DDVN IV
Magnesi stearat	Đạt DDVN IV
PVP	Đạt BP 2010

Các thành phần được trộn đều trong thiết bị trộn, hỗn hợp thu được được đóng trong viên nang cứng, màu xanh, thu được viên nang cứng 600 mg chứa thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch theo sáng chế, bên trong vỏ nang chứa bột thuốc màu nâu, mùi thơm dược liệu, vị hơi đắng.

Viên nang thu được này được dùng làm nguyên liệu trong các thử nghiệm dưới đây, và được gọi tắt là thuốc BAHUCAN.

Ví dụ 2: Thử độc tính cấp LD₅₀ và độc tính bán trường diễn của thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế

Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế được sử dụng trong Ví dụ 2 này là thuốc được bào chế theo Ví dụ 1, được gọi tắt là thuốc BAHUCAN.

Độc tính cấp LD₅₀

Thử nghiệm này được tiến hành trên chuột nhắt chủng Swiss, giống đực có trọng lượng 18 – 22 g/con. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 10 lô, mỗi lô 10 con được cho uống 1 liều thuốc BAHUCAN (hoặc tiêm dưới da dịch hòa tan thuốc BAHUCAN) là 5×10^{-4} mg/kg thể trọng.

Chuột được theo dõi về thể trạng trong 72 giờ.

Độc tính bán trường diễn

Thử nghiệm được tiến hành trên chuột nhắt trắng trọng lượng 18 – 20 g/con. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 10 lô, mỗi lô 10 con. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 10 lô, mỗi lô 10 con được cho uống 1 liều thuốc BAHUCAN (hoặc tiêm dưới da dịch hòa tan thuốc BAHUCAN) là 5×10^{-4} mg/kg thể trọng, một lô được sử dụng làm đối chứng được cho uống nước cùng thể tích tương đương trọng lượng như lô điều trị liên tục trong 28 ngày.

Kết quả: Thể trạng và tình trạng chung của chuột được theo dõi trước và sau khi thử nghiệm đều tốt, không có biểu hiện bất thường nào.

Ví dụ 3: Đánh giá tác dụng tăng cường miễn dịch của thuốc theo sáng chế trên thỏ

Interferon gama (IFN- γ) là cytokin hoạt hóa đại thực bào, nó giúp tế bào T và NK hoạt hóa đại thực bào để giết các vi sinh vật đã được thực bào. IFN- γ thực hiện điều này nhờ việc kích thích sự tổng hợp các chất trung gian oxy phản ứng và oxid nitric. Interferon gama có liên quan đến sự điều hòa miễn dịch và phản ứng viêm. IFN- γ được sản sinh bởi các tế bào T hoạt động và tế bào NK. Interferon gama cũng có vài tác dụng kháng virus và kháng ung thư, nhưng tác dụng này rất yếu. Do vậy, interferon gama không được sử dụng một cách trực tiếp để điều trị ung thư.

Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế được sử dụng trong Ví dụ 3 này là thuốc được bào chế theo Ví dụ 1, được gọi tắt là thuốc BAHUCAN

Để đánh giá tác dụng tăng cường miễn dịch của thuốc BAHUCAN, các tác giả của sáng chế đã đánh giá khả năng làm tăng IFN- γ trên thỏ sau khi cho uống thuốc BAHUCAN.

Các thỏ thí nghiệm được cho uống thuốc BAHUCAN với liều 6 viên/ngày. Trước khi uống thuốc và sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, các thỏ thí nghiệm được lấy mẫu máu để phân tích xác định hàm lượng interferon gama (IFN- γ) bằng kỹ thuật ELISA. Kết quả xác định sự tăng hàm lượng IFN- γ được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1 – Kết quả xác định hàm lượng IFN- γ ở thỏ thí nghiệm trước và sau khi uống thuốc BAHUCAN

Thời gian Thỏ	Trước khi uống thuốc	Sau 2 tuần uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc
Tho1	0,059	0,112	0,134
Tho2	0,041	0,114	0,143
Tho3	0,052	0,119	0,148

Ví dụ 4: Đánh giá tác động tới chức năng gan và thận đối với người tình nguyện sử dụng thuốc tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế

Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế được sử dụng trong Ví dụ 4 này là thuốc được bào chế theo Ví dụ 1, được gọi tắt là thuốc BAHUCAN.

Nghiên cứu được thực hiện trên 12 người khỏe mạnh, là những người không dùng bất cứ thuốc nào trước hoặc tại thời điểm nghiên cứu. Các tác giả sáng chế đã giải thích các thông tin liên quan đến thử nghiệm cho những đối tượng tham gia thử nghiệm bằng văn bản và đã được chấp thuận cho sử dụng kết quả thử nghiệm. Các đối tượng đã cung cấp mẫu máu trước và sau khi uống thuốc BAHUCAN, các chỉ số liên quan tới chức năng gan (chỉ số GOT, GPT) và chức năng thận (chỉ số ure) được xác định bằng phương pháp xác định công thức máu thông thường.

Các đối tượng thử nghiệm được cho sử dụng thuốc BAHUCAN trong thời gian 30 ngày, mỗi ngày uống 3 lần, mỗi lần 3 viên. Trước và sau 1 tháng uống thuốc, các đối tượng thử nghiệm được lấy mẫu máu để phân tích các chỉ số cơ bản liên quan tới chức năng gan và chức năng thận.

Kết quả cho thấy, các chỉ số GOT, GPT không thay đổi sau thời gian sử dụng thuốc BAHUCAN (Hình 1 và Hình 2 với $P < 0,05$). Nghĩa là chế phẩm BAHUCAN không làm tổn thương tế bào gan.

Sử dụng BAHUCAN thì sự thay đổi về chỉ số ure không có ý nghĩa về mặt thống kê với $P < 0,05$, nghĩa là chế phẩm BAHUCAN không làm tổn hại tới chức năng của thận (Hình 3)

Kết quả cho thấy các chỉ số liên quan tới chức năng gan (chỉ số GOT, GPT) và chức năng thận (chỉ số ure) không có sự khác biệt trước và sau khi uống thuốc BAHUCAN, và các đối tượng thử nghiệm đều có sức khỏe bình thường.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư theo sáng chế được bào chế từ độc tố thần kinh tetrodotoxin (TTX) có nguồn gốc từ dịch chiết gan và trứng cá nóc, kết hợp với các thảo dược có tác dụng bồi bổ cơ thể và beta glucan, dưới dạng viên nang cứng ngoài tác dụng giảm đau vì chứa độc tố thần kinh tetrodotoxin, còn có tác dụng tăng cường miễn dịch do có chứa các thảo dược có tác dụng tăng cường miễn dịch như cam thảo, mã đề và quả nhàu, v.v. và beta glucan. Hướng tăng cường miễn dịch là hướng điều trị ung thư mới có nhiều hiệu quả và hiện đang được các nhà khoa học trên thế giới đặc biệt quan tâm.

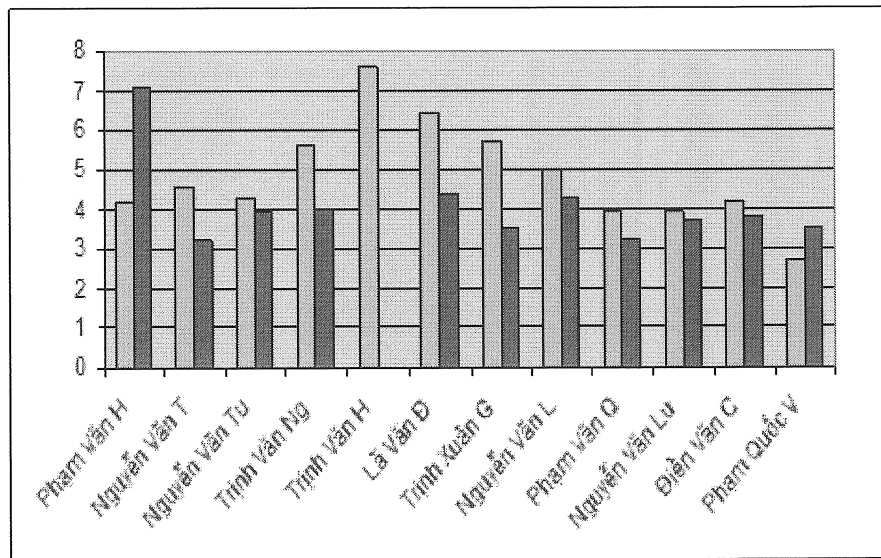
Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch theo sáng chế có hiệu quả, giá thành không cao và không gây nghiện, giúp bệnh nhân ung thư có khả năng tiếp cận thuốc tốt hơn và có khả năng phục hồi tốt hơn trong quá trình điều trị. Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch theo sáng chế sẽ giúp bệnh nhân ung thư phục hồi sức khỏe, ăn ngủ bình thường, giảm bớt gánh nặng cho người thân và xã hội.

YÊU CẦU BẢO HỘ

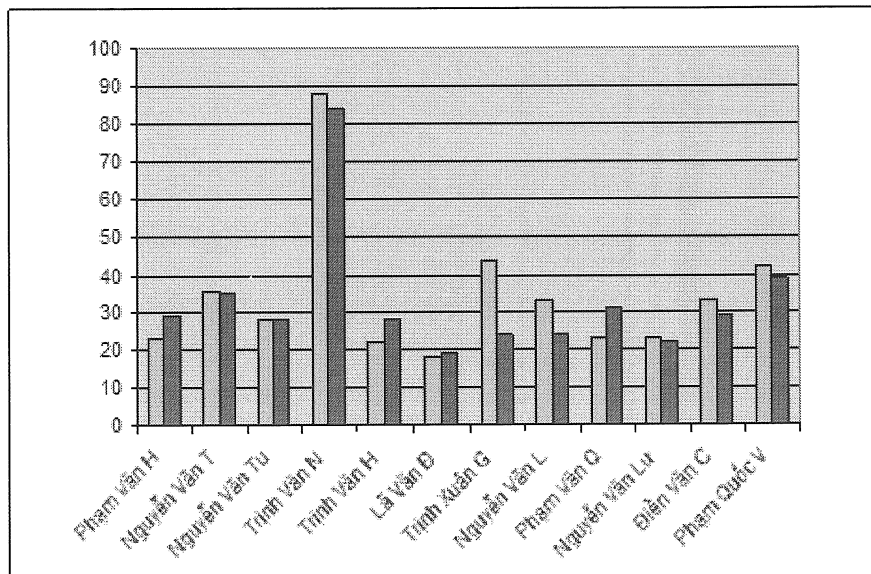
1. Thuốc hỗ trợ tăng cường miễn dịch trong điều trị ung thư chứa các thành phần theo tỷ lệ khối lượng như sau:

Đảng sâm	40 phần khối lượng
Hoàng kỳ	20 phần khối lượng
Thục địa	40 phần khối lượng
Đương quy	40 phần khối lượng
Viễn chí	20 phần khối lượng
Toan táo nhân	40 phần khối lượng
Bình vôi	20 phần khối lượng
Trần bì	30 phần khối lượng
Mộc hương	30 phần khối lượng
Sa nhân	30 phần khối lượng
Đan sâm	30 phần khối lượng
Xuyên khung	30 phần khối lượng
Xích thược	30 phần khối lượng
Cam thảo	30 phần khối lượng
Quả nhàu	40 phần khối lượng
Mã đề	40 phần khối lượng
Beta glucan	50 phần khối lượng
Độc tố TTX 5 MU/ml	0,0015 phần khối lượng
Canxi cacbonat	25 phần khối lượng
Avicel	10 phần khối lượng
Bột Talc	5 phần khối lượng
Magnesi stearat	5 phần khối lượng

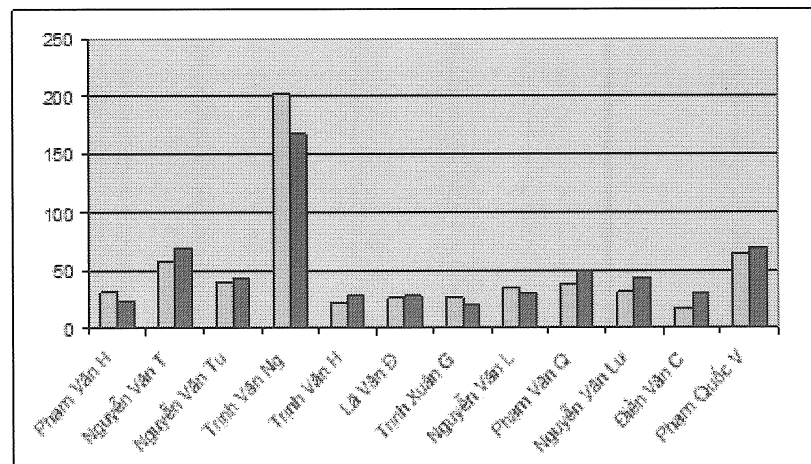
Poly vinyl pyrolidol (PVP) 4,9 phần khối lượng
trong đó, các thảo dược được sử dụng dưới dạng cao khô thảo dược.



Hình 1



Hình 2



Hình 3