



(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)



2-0003841

(51) **A61K 36/00**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00085

(22) 03/09/2020

(67) 1-2020-05057

(45) 25/12/2024 441

(43) 25/12/2020 393

(73) Công ty cổ phần Sao Thái Dương (VN)

Số nhà 92, phố Vĩnh Hưng, phường Vĩnh Hưng, quận Hoàng Mai, thành phố Hà Nội,
Việt Nam

(72) Nguyễn Thị Hương Liên (VN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ ALNGUYEN (ALNGUYEN IP CO.,LTD.)

(54) **CHẾ PHẨM ĐỂ PHÒNG VÀ HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐƯỜNG HÔ HẤP DO
VIRUT**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để phòng ngừa và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó chế phẩm này bao gồm hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) được phối trộn theo tỷ lệ 1:1 (theo trọng lượng) được phối hợp với cao dược liệu được chọn từ nhóm bao gồm: thăng ma (*Rhisoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Fuctus forsythiae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*) cùng sữa non của bò (*Colostrum*), hỗn hợp tinh dầu bao gồm: bạc hà (*Mentha arvensis L*), khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), hồi (*Illicium verum Hook*), quế (*Cinnamomum*) và trầm hương (*Agarwood*); và tá dược để thu được sản phẩm thích hợp để phòng ngừa và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực y dược và thực phẩm chức năng, cụ thể là sáng chế đề cập đến chế phẩm để phòng ngừa và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng đã chứng kiến nhiều đợt dịch bệnh lây nhiễm trên phạm vi rộng ở nhiều quốc gia, ảnh hưởng đến sức khỏe của hàng triệu người, cướp đi sinh mạng của hàng ngàn người. Trong số các căn bệnh lây nhiễm xảy ra thường xuyên phải kể đến dịch sốt virus và sốt xuất huyết, đặc biệt là các dịch cúm gây ra do các loại virus như SARS, H5N1 và hiện nay là SARS-CoV-2 đang hoành hành khắp thế giới, ảnh hưởng đến sức khỏe của hàng chục triệu người, cướp đi sinh mạng của hàng trăm ngàn người. Không chỉ vậy, dịch bệnh còn làm cho nền kinh tế các nước lâm vào suy thoái, phải mất nhiều năm nữa mới có thể phục hồi.

Để bảo vệ con người trước dịch bệnh, đã có nhiều nghiên cứu, bào chế ra các loại thuốc, vắc-xin đặc hiệu để điều trị và phòng ngừa bệnh. Tuy nhiên, chỉ thuốc và vắc-xin thôi thì chưa đủ, do thời gian từ khi nghiên cứu đến khi phê duyệt thuốc và vắc-xin rất dài, có thể nhiều năm và như vậy sức khỏe, tính mạng của nhiều người bị đe dọa.

Một giải pháp hữu hiệu, kịp thời và ít tốn kém là nâng cao sức đề kháng của cơ thể để cơ thể có thể tự chống lại sự xâm nhập của virus, trong đó có những virus gây ra các bệnh về đường hô hấp, như Covid-19 đang hoành hành khắp thế giới.

Muốn vậy, một trong những giải pháp ưu tiên là tạo ra các chế phẩm có khả năng kháng virus, tăng cường sức đề kháng của cơ thể đối với virus, hỗ trợ điều trị

các bệnh gây ra do virus, đặc biệt là các bệnh liên quan đến các virus lây lan qua đường hô hấp.

Xu hướng được tin dùng hiện nay là điều chế các chế phẩm từ các thảo dược có đặc tính chống lại virus mà vẫn an toàn cho người sử dụng, trong số đó phải kể đến tỏi và sữa non của bò.

Tỏi có tên khoa học là *Allium sativum* là loại cây được trồng phổ biến hiện nay trên thế giới. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tỏi có tác dụng kháng virus, kháng khuẩn, kháng nấm, tăng cường miễn dịch.

Trong khi đó, sữa non của bò là loại sữa tiết ra trong 24-36 giờ đầu sau khi sinh con. Xét về mặt hóa học, sữa non là một chất lỏng rất giàu dinh dưỡng. Ngoài các protein, đường, chất béo, vitamin và muối khoáng, sữa non còn có các kháng thể, yếu tố tăng trưởng. Kháng thể trong sữa non khi được hấp thu sẽ tạo ra hệ miễn dịch thụ động, giúp chống lại các bệnh lý đường hô hấp và tiêu hóa.

Việc phối hợp tỏi và sữa non giúp tăng cường khả năng miễn dịch cũng như khả năng tiêu diệt virus.

Đã biết nhiều loại chế phẩm phòng ngừa và hỗ trợ điều trị các bệnh về đường hô hấp do virus gây ra, trong đó kết hợp dịch tỏi và sữa non với các loại thảo dược có tính kháng khuẩn, kháng virus như: thăng ma (chống viêm, giảm đau, diệt khuẩn); bạch thược (ức chế các loại trực khuẩn ly thương hàn, trực khuẩn đại trường, trực khuẩn mủ xanh, tụ cầu khuẩn vàng, liên cầu khuẩn tán huyết, phế cầu khuẩn và nhiều loại nấm ngoài da); cam thảo (giải độc, kiên gân, nội lực và trường cơ nhục); cát căn (thanh nhiệt, hạ sốt, tiêu viêm); kim ngân hoa (mát gan, thanh nhiệt, giúp giải độc tố trong cơ thể); huyền sâm (kháng khuẩn, giải độc, lợi yết hầu, nhuận táo, hoạt trường); liên kiều (mát gan, thanh nhiệt, giúp giải độc tố trong cơ thể), v.v..

Các chế phẩm được điều chế từ tỏi, sữa non và các loại thảo dược nêu trên đã mang lại hiệu quả đáng kể trong việc giúp cơ thể tăng cường sức đề kháng chống lại các loại vi khuẩn, virus, nhờ đó góp phần làm giảm các ca lây nhiễm, hỗ trợ bệnh nhân trong quá trình điều trị các bệnh lây nhiễm về đường hô hấp do virus gây ra. Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu nâng cao hơn nữa sức đề kháng của cơ thể để góp phần làm giảm hơn nữa khả năng lây nhiễm, hỗ trợ hiệu quả hơn nữa trong quá trình điều trị bệnh nhân bị nhiễm vi khuẩn, virus.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục những nhược điểm nêu trên, cụ thể là sáng chế đề cập đến chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) được phối trộn theo tỷ lệ 1:1 theo trọng lượng;

- cao dược liệu được chọn từ nhóm bao gồm: thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Fuctus forsythiae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*);

- sữa non của bò (*Colostrum*);

- hỗn hợp tinh dầu bao gồm: bạc hà (*Mentha arvensis L*), khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), hồi (*Illicium verum Hook*), quế (*Cinnamomum*) và trầm hương (*Agarwood*); và

- tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin và hương sữa.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*): 20 - 70
- cao thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*): 0,1 - 15
- cao bạch thược (*Radix paeoniae alba*): 0,1 - 15
- cao cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*): 0,1 - 15
- cao cát căn (*Radix puerariae*): 0,1 - 10
- cao kim ngân hoa (*Flos lonicerae*): 0,1 - 10
- cao huyền sâm (*Radix scrophulariae*): 0,1 - 10
- cao liên kiều (*Radix scrophulariae*): 0,1 - 10
- cao hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*): 0,1 - 15
- cao phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*): 0,1 - 15
- cao bạch truật (*Atractylodes macrocephala*): 0,1 - 15
- sữa non của bò (*Colostrum*): 10 - 50
- tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*): 0,1 - 20
- tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*): 0,1 - 20
- tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*): 0,1 - 15
- tinh dầu quế (*Cinnamomum*): 0,1 - 10
- tinh dầu trầm hương (*Agarwood*): 0,1 - 10
- tá dược: 3 - 15.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*): 25 - 65

- cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>):	0,5 - 12
- cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>):	0,5 - 12
- cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>):	0,5 - 12
- cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>):	0,5 - 8
- cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>):	0,5 - 8
- cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,2 - 13
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,2 - 13
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,2 - 13
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	15 - 45
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis L</i>):	0,5 - 18
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus sp</i>):	0,5 - 18
- tinh dầu hồi (<i>Illicium verum Hook</i>):	0,5 - 12
- tinh dầu quế (<i>Cinnamomum</i>):	0,3 - 9
- tinh dầu trầm hương (<i>Agarwood</i>):	0,3 - 9
- tá dược:	5 - 12.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (<i>Allium stivum</i>) và dầu đậu nành (<i>Glycine max</i>):	30 - 60
- cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>):	0,7 - 10
- cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>):	0,7 - 10
- cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>):	0,7 - 10
- cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>):	0,7 - 7
- cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>):	0,7 - 7
- cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,7 - 7
- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,7 - 7

- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,5 - 10
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,5 - 10
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,5 - 10
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	20 - 40
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis</i> L):	1 - 15
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus</i> sp):	1 - 15
- tinh dầu hồi (<i>Illicium verum</i> Hook):	1 - 10
- tinh dầu quế (<i>Cinnamomum</i>):	0,5 - 8
- tinh dầu trầm hương (<i>Agarwood</i>):	0,5 - 8
- tá dược:	7 - 10.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó quy trình này bao gồm các công đoạn sau:

- chuẩn bị hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) bằng cách bóc vỏ củ tỏi (*Allium stivum*), rửa sạch để ráo nước, sau đó xay nhỏ chuyển vào nồi chiết, bổ sung dầu đậu nành theo tỷ lệ dầu tỏi là 1:1 (theo trọng lượng), duy trì chiết ở nhiệt độ từ 50 đến 60⁰C trong khoảng 2 giờ, sau đó để nguội, vắt thu phần dịch bỏ phần bã, sau đó bổ sung axit benzoic tỷ lệ 0,2%, khuấy đều để lắng thu được hỗn hợp dầu tỏi - dầu đậu nành dạng lỏng;

- chuẩn bị cao dược liệu bằng cách chiết riêng từng thành phần bao gồm thăng ma (*Rhisoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Radix scrophulariae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*) bằng nước hai lần ở nhiệt độ sôi, mỗi lần chiết trong 3 giờ, phần dịch chiết được cô cạn, bổ sung chất bảo quản natribenzoat và sấy khô đến hàm lượng ẩm khoảng 5% thu được cao khô, sau đó

nghiền mịn và rây qua rây có kích thước lỗ 0,125mm thu được cao thăng ma, bạch thược, cam thảo, cát căn, kim ngân hoa, huyền sâm, liên kiều, hoàng kỳ, phòng phong và bạch truật dạng bột mịn;

- thu chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus bằng cách phối trộn cao thăng ma, cao bạch thược, cao cam thảo, cao cát căn, cao kim ngân hoa, cao huyền sâm, cao liên kiều, cao hoàng kỳ, cao phòng phong và cao bạch truật rồi trộn đều, sau đó bổ sung hỗn hợp dầu tỏi-dầu đậu nành, sữa non của bò (*Colostrum*) rồi trộn đều trong 30 phút, cuối cùng bổ sung tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*), tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*), tinh dầu quế (*Cinnamomum*) và tinh dầu trầm hương (*Agarwood*), trộn đều, sau đó bổ sung tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin, hương sữa rồi xay nhũ hóa bằng máy xay keo và dịch rây qua rây có kích thước 0,125mm, thu được chế phẩm dạng dịch keo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết theo các phương án ưu tiên. Các phương án này chỉ nhằm mục đích làm rõ sáng chế mà không nhằm giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) được phối trộn theo tỷ lệ 1:1 theo trọng lượng;

- cao dược liệu được chọn từ nhóm bao gồm: thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Fuctus forsythiae*), hoàng kỳ (*Astragalus*

membranaceus), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*);

- sữa non của bò (*Colostrum*);

- hỗn hợp tinh dầu bao gồm: bạc hà (*Mentha arvensis L*), khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), hồi (*Illicium verum Hook*), quế (*Cinnamomum*) và trầm hương (*Agarwood*); và

- tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin và hương sữa.

Bằng cách sử dụng dầu tỏi, dầu đậu nành, cao dược liệu kết hợp với các thành phần gồm các loại tinh dầu bạc hà, khuynh diệp, hồi, quế, và trầm hương cho phép tạo ra chế phẩm có hiệu quả trong việc phòng và hỗ trợ bệnh đường hô hấp do virus.

Tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*) có tác dụng làm thông thoáng đường hô hấp, giảm các triệu chứng như đau rát họng, tịt mũi, khó thở, hỗ trợ các triệu chứng do viêm đường hô hấp gây ra.

Tinh dầu khuynh diệp (*Mentha arvensis L*) có mùi hương mạnh giúp thông đường hô hấp. Dầu chứa eucalyptol giúp long đờm và loại bỏ chất nhầy khỏi hệ hô hấp và cho phép thở dễ dàng.

Hoạt chất trong tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*) được sử dụng để điều chế thuốc điều trị cúm, giúp tiêu diệt virus đường hô hấp và làm ấm đường hô hấp bị viêm.

Tinh dầu quế (*Cinnamomum*) giúp giữ ấm và bảo vệ đường hô hấp ngoài tác dụng chống viêm và tiêu diệt virus.

Tinh dầu trầm hương (*Agarwood*) có đặc tính long đờm và chống viêm. Nó giúp loại bỏ tắc nghẽn đường mũi và phổi - nguyên nhân gây bệnh hen suyễn. Ngoài ra, dầu trầm hương cũng giúp ngừa căng thẳng và lo lắng.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*): 20 - 70
- cao thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*): 0,1 - 15
- cao bạch thược (*Radix paeoniae alba*): 0,1 - 15
- cao cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*): 0,1 - 15
- cao cát căn (*Radix puerariae*): 0,1 - 10
- cao kim ngân hoa (*Flos lonicerae*): 0,1 - 10
- cao huyền sâm (*Radix scrophulariae*): 0,1 - 10
- cao liên kiều (*Radix scrophulariae*): 0,1 - 10
- cao hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*): 0,1 - 15
- cao phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*): 0,1 - 15
- cao bạch truật (*Atractylodes macrocephala*): 0,1 - 15
- sữa non của bò (*Colostrum*): 10 - 50
- tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*): 0,1 - 20
- tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*): 0,1 - 20
- tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*): 0,1 - 15
- tinh dầu quế (*Cinnamomum*): 0,1 - 10
- tinh dầu trầm hương (*Agarwood*): 0,1 - 10
- tá dược: 3 - 15.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*): 25 - 65

- cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>):	0,5 - 12
- cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>):	0,5 - 12
- cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>):	0,5 - 12
- cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>):	0,5 - 8
- cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>):	0,5 - 8
- cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,2 - 13
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,2 - 13
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,2 - 13
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	15 - 45
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis L</i>):	0,5 - 18
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus sp</i>):	0,5 - 18
- tinh dầu hồi (<i>Illicium verum Hook</i>):	0,5 - 12
- tinh dầu quế (<i>Cinnamomum</i>):	0,3 - 9
- tinh dầu trầm hương (<i>Agarwood</i>):	0,3 - 9
- tá dược:	5 - 12.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (<i>Allium stivum</i>) và dầu đậu nành (<i>Glycine max</i>):	30 - 60
- cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>):	0,7 - 10
- cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>):	0,7 - 10
- cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>):	0,7 - 10
- cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>):	0,7 - 7
- cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>):	0,7 - 7
- cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,7 - 7
- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,7 - 7

- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,5 - 10
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,5 - 10
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,5 - 10
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	20 - 40
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis L</i>):	1 - 15
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus sp</i>):	1 - 15
- tinh dầu hồi (<i>Illicium verum Hook</i>):	1 - 10
- tinh dầu quế (<i>Cinnamomum</i>):	0,5 - 8
- tinh dầu trầm hương (<i>Agarwood</i>):	0,5 - 8
- tá dược:	7 - 10.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó quy trình này bao gồm các công đoạn sau: chuẩn bị hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*); chuẩn bị cao dược liệu ; và thu chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus.

Trong bước chuẩn bị hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*), củ tỏi (*Allium stivum*) được bóc vỏ, rửa sạch để ráo nước. Củ tỏi sạch sau đó xay nhỏ chuyển vào nồi chiết. Bổ sung dầu đậu nành theo tỷ lệ dầu tỏi là 1:1 (theo trọng lượng). Duy trì chiết ở nhiệt độ từ 50 đến 60°C trong khoảng 2 giờ, sau đó để nguội, vắt thu phần dịch bỏ phần bã. Sau đó bổ sung axit benzoic tỷ lệ 0,2%, khuấy đều để lắng thu được hỗn hợp dầu tỏi - dầu đậu nành dạng lỏng.

Trong bước chuẩn bị cao dược liệu bằng cách chiết riêng từng thành phần thảo dược. Các thành phần thảo dược được sử dụng bao gồm thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Radix scrophulariae*), hoàng kỳ

(*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*). Quá trình chiết được thực hiện bằng cách chiết bằng nước hai lần ở nhiệt độ sôi, mỗi lần chiết trong 3 giờ. Phần dịch chiết của mỗi lần chiết được gộp chung, được cô cạn, bổ sung chất bảo quản natribenzoat và sấy khô đến hàm lượng ẩm khoảng 5% thu được cao khô. Cao khô này được nghiền mịn và rây qua rây có kích thước lỗ 0,125mm, lần lượt thu được cao thăng ma, bạch thược, cam thảo, cát căn, kim ngân hoa, huyền sâm, liên kiều, hoàng kỳ, phòng phong và bạch truật dạng bột mịn.

Trong bước thu chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, tiến hành phối trộn cao thăng ma, cao bạch thược, cao cam thảo, cao cát căn, cao kim ngân hoa, cao huyền sâm, cao liên kiều, cao hoàng kỳ, cao phòng phong và cao bạch truật rồi trộn đều. Sau đó bổ sung hỗn hợp dầu tỏi-dầu đậu nành, sữa non của bò (*Colostrum*) rồi trộn đều trong 30 phút. Cuối cùng bổ sung tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis* L), tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus* sp), tinh dầu hồi (*Illicium verum* Hook), tinh dầu quế (*Cinnamomum*) và tinh dầu trầm hương (*Agarwood*), trộn đều. Các thành phần tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin, hương sữa được bổ sung rồi xay nhũ hóa bằng máy xay keo và dịch rây qua rây có kích thước 0,125mm, thu được chế phẩm dạng dịch keo.

Chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus theo sáng chế có tác dụng thông đường hô hấp, hoạt chất trong tinh dầu có thể tác động trên đường hô hấp là nơi khu trú của virus lây lan qua đường hô hấp, góp phần tiêu diệt virus, giúp long đờm, làm ấm đường hô hấp, thông đường mũi và phổi. Nhờ các tính chất này, khi kết hợp các tinh dầu nêu trên với chế phẩm chứa các cao chiết có hoạt tính kháng virus, nên cho phép hoạt chất hấp thụ nhằm tăng hiệu quả kháng

virut gây bệnh, giúp hỗ trợ tăng đáng kể sức đề kháng đối với virut gây bệnh, giảm các triệu chứng bệnh do virut viêm đường hô hấp gây ra.

Những tác dụng và hiệu quả bất ngờ của chế phẩm theo sáng chế trong việc phòng và điều trị bệnh do virut lây lan qua đường hô hấp sẽ được chứng minh thông qua các thử nghiệm trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế bên dưới.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Sản xuất chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp

Tiến hành chuẩn bị hỗn hợp dầu tỏi dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) bằng thu củ tỏi, bóc vỏ, rửa sạch để ráo nước. Củ tỏi sạch sau đó xay nhỏ chuyển vào nồi chiết. Bổ sung dầu đậu nành theo tỷ lệ dầu tỏi là 1:1 (theo trọng lượng). Duy trì chiết ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 2 giờ, sau đó để nguội, vắt thu phần dịch bỏ phần bã. Sau đó bổ sung axit benzoic tỷ lệ 0,2%, khuấy đều để lắng thu được hỗn hợp dầu tỏi - dầu đậu nành dạng lỏng.

Các thành phần bao gồm thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Radix scrophulariae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truat (*Atractylodes macrocephala*) được chiết bằng nước hai lần ở nhiệt độ sôi, mỗi lần chiết trong 3 giờ. Phần dịch chiết của mỗi lần chiết được gộp chung, được cô cạn, bổ sung chất bảo quản natribenzoat và sấy khô đến hàm lượng ẩm khoảng 5% thu được cao khô. Cao khô này được nghiền mịn và rây qua rây có kích thước lỗ 0,125mm, lần lượt thu được cao thăng ma, bạch thược, cam thảo, cát căn, kim ngân hoa, huyền sâm, liên kiều, hoàng kỳ, phòng phong và bạch truat dạng bột mịn.

Các thành phần sữa non của bò (*Colostrum*), tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis* L), tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*), tinh dầu quế (*Cinnamomum*) và tinh dầu trầm hương (*Agarwood*) được chuẩn bị ở dạng

sản phẩm thương mại. Tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin và hương sữa. Tiến hành phối trộn các thành phần theo các phương án thực hiện theo bảng sau.

Bảng 1. Các phương án sản xuất

Số TT	THÀNH PHẦN	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
1	Cao thăng ma	0,2	1	2	3	5	7	10	13	15
2	Cao bạch thược	0,2	1	2	3	1	0,5	0,1	0,2	0,1
3	Cao cam thảo	0,2	1	2	1	1	0,5	0,1	0,1	0,2
4	Cao cát căn	0,2	1	2	1	1	0,5	0,1	0,1	0,1
5	Cao kim ngân hoa	0,2	1	2	1	1	0,5	0,1	0,1	0,1
6	Cao huyền sâm	1	0,2	0,1	0,5	1	0,4	0,1	0,1	0,1
7	Cao liên kiều	1	0,2	0,1	0,5	1	0,4	0,1	0,1	0,1
8	Cao hoàng kỳ	1	0,2	0,1	0,5	1	0,4	0,1	0,1	0,1
9	Cao phòng phong	1	0,2	0,1	0,5	1	0,4	0,1	0,1	0,1
10	Cao bạch truật	1	0,2	0,1	0,5	1	0,4	0,1	0,1	0,1
11	Hỗn hợp dầu tỏi - dầu đậu nành	20	30	40	45	50	55	60	65	70
12	Sữa non của bò	50	45	40	35	30	25	20	15	10
13	Tinh dầu bạc hà	4	3	1,5	0,5	0,1	1	2	1	1
14	Tinh dầu khuynh diệp	4	3	2	1	0,1	1	2	1	1
15	Tinh dầu hồi	4	3	2	1	0,1	1	2	1	0,5
16	Tinh dầu quế	4	3	2	1	0,1	1	2	1	0,5
17	Tinh dầu trầm hương	4	3	1	1	0,1	1	1	1	0,5

18	Tá dược	4	4	1	4	5,5	4	0,1	1	0,5
Tổng (% trọng lượng)		100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tiến hành phối trộn cao thăng ma, cao bạch thược, cao cam thảo, cao cát căn, cao kim ngân hoa, cao huyền sâm, cao liên kiều, cao hoàng kỳ, cao phòng phong và cao bạch truật rồi trộn đều. Sau đó bổ sung hỗn hợp dầu tỏi-dầu đậu nành, sữa non của bò rồi trộn đều trong 30 phút. Cuối cùng bổ sung tinh dầu bạc hà, tinh dầu khuynh diệp, tinh dầu hồi, tinh dầu quế và tinh dầu trầm hương, trộn đều. Bổ sung tá dược rồi xay nhũ hóa bằng máy xay keo và dịch rây qua rây có kích thước 0,125mm, thu được các chế phẩm dạng dịch keo. Dịch này được đóng trong các viên nang gelatin thu được các viên nang.

Ví dụ 2. Đánh giá tiền lâm sàng trên mô động vật

1. Thử nghiệm độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của chế phẩm trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Trước khi tiến hành thử nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống chế phẩm với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết v.v) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống chế phẩm. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của chế phẩm. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống chế phẩm.

Chuột nhắt trắng được uống chế phẩm thu được từ Ví dụ 1 từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 75ml/kg thể trọng tương đương 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ. Theo dõi chuột chết, và các triệu chứng bất thường

trong 72 giờ sau uống chế phẩm lần duy nhất và trong suốt 7 ngày, kết quả trình bày ở Bảng 2 dưới đây. Liều 75ml/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của chế phẩm (nồng độ đặc nhất, thể tích uống tối đa, số lần uống tối đa trong 24 giờ). Kết quả được thể hiện trên Bảng 2.

Bảng 2: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp theo liều của chế phẩm

Lô chuột	SL	Liều (ml/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	0	Không chết, không tiêu chảy, không có gì bất thường.
Lô 2	10	45	0	Không chết, không tiêu chảy, không có gì bất thường.
Lô 3	10	60	0	Không chết, không tiêu chảy, không có gì bất thường.
Lô 4	10	75	0	Không chết, không tiêu chảy, không có gì bất thường.

Kết luận:

Chế phẩm không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 75ml/kg dung dịch gốc. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của chế phẩm trên đường uống. Chế phẩm với liều 75ml/kg tương ứng với 250 viên/kg không có độc tính cấp.

Như vậy chuột đã uống với liều gấp 38,58 lần trên người nhưng không có độc tính cấp. Theo WHO đây là chế phẩm có độ an toàn cao, có chỉ số điều trị rộng. Kết quả này cho thấy, với hệ số quy đổi, tính người trưởng thành 50kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt trắng 12, liều tối đa 27 viên/ngày/người.

2. Thử nghiệm về độc tính bán trường diễn

Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng (n=10): uống nước cất 1ml/100g/ngày

- Lô trị 1 (n=10): uống chế phẩm với liều 3,24 viên/kg/ngày (liều có tác dụng quy đổi tương đương trên người, tính theo hệ số 6)

- Lô trị 2 (n=10): uống chế phẩm với liều 9,72 viên/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1)

Chuột được uống nước hoặc chế phẩm trong 4 tuần liên, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Đánh giá chức năng tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống chế phẩm, sau 2 tuần uống chế phẩm, sau 4 tuần uống chế phẩm.

- Mô bệnh học:

Sau 4 tuần uống chế phẩm, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student.

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chế phẩm cho thấy:

Trên cả hai lô chuột, một lô uống chế phẩm theo sáng chế với liều 3,24 viên/kg/ngày và một lô uống liều cao gấp 3 lần (9,72 viên/kg/ngày) liên tục trong 4 tuần, kết quả cho thấy:

+ Cả hai liều chế phẩm không làm ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng của chuột;

+ Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu);

+ Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột);

+ Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm creatinin trong máu chuột sau 2 tuần và 4 tuần uống chế phẩm liên tục;

+ Không gây hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột);

+ Không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột so với lô chứng;

+ Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột: Không gây tổn thương rõ rệt về mặt hình thái khi quan sát vi thể gan và thận của chuột so với lô chứng.

Kết luận:

Chế phẩm theo sáng chế được tiến hành Thí độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt trắng theo đường uống, kết quả cho thấy:

Chế phẩm không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 3,24 viên/kg/ngày (tương đương liều dùng trên người) và liều 9,72 viên/kg/ngày (tương đương gấp 3 lần liều dùng trên người) trong 4 tuần liên tục. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức

năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

3. Đánh giá tác dụng dược lý miễn dịch

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, nặng 20 ± 2 gam do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

- Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

(i) Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm được tiến hành trên mô hình gây suy giảm miễn dịch bằng hoá chất cyclophosphamit (CY).

Mô hình suy giảm miễn dịch bằng hoá chất trên chuột nhắt:

Chuột thử nghiệm được chia ngẫu nhiên thành 5 lô:

- Lô 1 (n=10) Chứng sinh học: Chuột được nuôi bình thường
- Lô 2 (n=10) Mô hình: Chuột được tiêm CY + uống nước cất.
- Lô 3 (n=10) Chứng dương: Chuột được tiêm CY + uống levamisol liều 100mg/kg.
- Lô 4 (n=10) chế phẩm với liều 5,6g/kg: Chuột được tiêm CY + uống chế phẩm với liều 5,6g/kg (hệ số 12) (tương đương liều điều trị dự kiến trên người).
- Lô 5 (n=10) chế phẩm với liều 11,2g/kg: Chuột được tiêm CY + uống chế phẩm với liều 11,2g/kg (gấp 2 lần liều điều trị dự kiến trên người).

Mô hình được tiến hành từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 8. Chuột bắt đầu được uống nước cất, levamisol và chế phẩm liên tục từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 7. Ngày

thứ 4 của mô hình, tiêm màng bụng cyclophosphamit liều 200mg/kg ở các lô 2, 3, 4 và 5. Ngày thứ 8, giết chuột, lấy máu và các tổ chức lympho để làm xét nghiệm.

Trên mô hình nghiên cứu, chuột phải trải qua ba quá trình: miễn cảm kháng nguyên, ức chế miễn dịch và điều trị bằng chế phẩm.

- Miễn cảm kháng nguyên:

Kháng nguyên OA tiêm mũi duy nhất dọc sống lưng chuột liều 0,1ml/chuột và HCC dung dịch 5%, tiêm màng bụng, thể tích duy nhất 0,5ml/chuột.

Tiêm phát hiện: Kháng nguyên OA và dung dịch NaCl 0,9% được tiêm vào hai gan bàn chân chuột với thể tích 0,05ml một ngày trước khi giết chuột làm xét nghiệm.

- Ức chế miễn dịch:

Dùng tác nhân kinh điển gây tổn thương hệ miễn dịch, tạo máu là CY. CY được sử dụng với liều 200mg/kg để gây tổn thương hệ thống miễn dịch của chuột.

- Điều trị bằng chế phẩm:

Chuột ở lô 3 được sử dụng levamisol 100mg/kg làm chế phẩm đối chứng dương.

Chuột ở các lô 4, 5 được uống chế phẩm như trên. Thời gian uống chế phẩm là 7 ngày.

Xét nghiệm chức năng miễn dịch:

Chuột ở tất cả các lô được đánh giá thông qua các chỉ số:

- Các chỉ số chung:

Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối: được tính là trọng lượng lách, tuyến ức tương ứng với thể trọng chuột.

$$\text{Trọng lượng lách hoặc} \quad = \quad \frac{\text{Trọng lượng lách hoặc tuyến ức (mg)}}{\text{Thể trọng chuột (g)}} \\ \text{tuyến ức tương đối (‰)}$$

Chuột được giết bằng cách kéo đứt đốt sống cổ, mở bụng để bộc lộ lách, tuyến ức. Bóc tách lấy toàn bộ lách và tuyến ức và ngâm ngay vào dung dịch nuôi tế bào. Lọc sạch các tổ chức xung quanh, dùng gạc thấm khô rồi đem cân. Ghi lại trọng lượng lách, tuyến ức của từng chuột. Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối bằng tỷ lệ trọng lượng các cơ quan này so với trọng lượng của từng chuột tương ứng.

Số lượng bạch cầu chung, bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono ở máu ngoại vi.

Làm giải phẫu vi thể lách và tuyến ức. Xét nghiệm giải phẫu vi thể được tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu và chẩn đoán sớm Ung thư, do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc và nhận định kết quả.

- Các thông số đánh giá miễn dịch dịch thể và qua trung gian tế bào:

Đánh giá miễn dịch qua trung gian tế bào thông qua phản ứng quá mẫn chậm ở gan bàn chân chuột với kháng nguyên OA. Sau khi đo bề dày 2 gan bàn chân chuột lần 1 bằng thước palmer, tiêm 50µl kháng nguyên OA (liều phát hiện) vào một bên gan bàn chân chuột, bên còn lại tiêm nước muối sinh lý. Sau 24 giờ tiêm kháng nguyên phát hiện, đo bề dày hai gan bàn chân chuột lần 2. Phản ứng bị được tính bằng hiệu số chênh lệch giữ độ tăng bề dày gan bàn chân chuột trước và sau khi tiêm phát hiện.

Định lượng IL-2, IgG, TNF-α ở máu ngoại vi bằng phương pháp ELISA.

- Xử lý số liệu:

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo

T test - Student và test trước sau (Avant-après). Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SE$. Quy ước:

*: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$ so với lô chứng sinh học

Δ : $p \leq 0,05$; $\Delta\Delta$: $p \leq 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p \leq 0,001$ so với lô mô hình

#: $p \leq 0,05$; ##: $p \leq 0,01$; ###: $p \leq 0,001$ so với lô chứng dương

- Kết quả nghiên cứu:

Chế phẩm liều 5,6g/kg (tương đương với liều dự kiến điều trị trên lâm sàng) có tác dụng làm tăng các chỉ số miễn dịch: tăng số lượng bạch cầu, tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA, nồng độ IL -2, IgG và làm giảm TNF- α trong máu ngoại vi so với lô mô hình.

Chế phẩm liều 11,2g/kg (gấp 2 lần liều tương đương với liều dự kiến điều trị trên lâm sàng) có tác dụng làm tăng cường đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào: tăng trọng lượng lách tương đối, tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA; tăng số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi và số lượng bạch cầu lympho; làm giảm nồng độ của TNF- α trong máu ngoại vi so với lô mô hình.

Chế phẩm cả hai liều cải thiện rõ tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể.

Kết luận:

Chế phẩm liều 5,6g/kg và 11,2g/kg được cho uống liên tục trong 7 ngày có tác dụng kích thích miễn dịch trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng CY ở chuột nhắt trắng thực nghiệm.

Ví dụ 3. Đánh giá thử nghiệm lâm sàng

a. Nghiên cứu đánh giá cận lâm sàng

Tiến hành thử nghiệm đánh giá về tính an toàn chế phẩm giai đoạn cận lâm sàng trên người tình nguyện khỏe mạnh. Nghiên cứu trong được thực hiện theo nhãn mở, liều tăng dần, thiết kế truyền thống 3+3. Dự kiến sẽ có 04 mức liều được thí trong nghiên cứu giai đoạn 1 gồm:

- 0,33 lần mức liều dự kiến
- 0,66 lần mức liều dự kiến
- 1 lần mức liều dự kiến
- 1,33 lần mức liều dự kiến

Ở mức liều dự kiến, các bệnh nhân sẽ được sử dụng chế phẩm thu được từ Ví dụ 1 theo đường uống: 9 viên nang mềm/lần x 3 lần một ngày, trước bữa ăn vào buổi sáng, buổi trưa, buổi tối. Mỗi viên nang có chứa hàm lượng tương ứng với mức liều thử nghiệm.

Nghiên cứu cận lâm sàng (giai đoạn 1) chọn được 12 người tình nguyện khỏe mạnh theo đúng đề cương nghiên cứu được duyệt. Các kết quả phân tích thống kê nghiên cứu cận lâm sàng như sau:

1) Nghiên cứu đã tuyển đủ 12 người tình nguyện khỏe mạnh theo đúng đề cương, các thống kê mô tả đặc điểm nhân khẩu học của các đối tượng nghiên cứu. Về cơ bản, mỗi nhóm nghiên cứu có 3 người tình nguyện khỏe mạnh và không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm nghiên cứu;

2) Thay đổi các dấu hiệu sinh tồn: giá trị huyết áp tâm thu (đo lần 1), huyết áp tâm thu (đo lần 2), huyết áp tâm trương (đo lần 1), huyết áp tâm trương (đo lần 2), mạch của của đối tượng nghiên cứu trước và sau nghiên cứu, không có bất kỳ thay đổi bất thường nào trước và sau nghiên cứu trong cả 4 nhóm nghiên cứu;

3) Thay đổi các giá trị xét nghiệm sinh hóa ALT, AST, BUN, Creatinin của báo cáo thống kê cho thấy không có bất kỳ thay đổi bất thường nào trước và sau nghiên cứu trong cả 4 nhóm nghiên cứu xét trên các chỉ số xét nghiệm sinh hóa;

4) Thay đổi các giá trị xét nghiệm huyết học của báo cáo thống kê cho thấy không có bất kỳ thay đổi bất thường nào trước và sau nghiên cứu trong cả 4 nhóm nghiên cứu xét trên các chỉ số xét nghiệm huyết học.

5) Các bảng phân tích chi tiết AE/SAE nghiên cứu cho thấy không có bất kỳ AE/SAE nào được ghi nhận trong 12 người tình nguyện khi sử dụng các mức liều khác nhau gồm 0.33 lần liều chuẩn, 0.66 lần liều chuẩn, 1.00 lần liều chuẩn và 1.33 lần liều chuẩn.

Từ các phân tích chi tiết trên, có thể nhận định không có bất kỳ lo ngại đáng kể nào xét trên vấn đề an toàn của chế phẩm nghiên cứu khi sử dụng 04 mức liều trong nghiên cứu.

b. Đánh giá lâm sàng đối với hiệu quả phòng và điều trị bệnh đường hô hấp do virus

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Đa khoa huyện Hải Hậu, tỉnh Nam Định.

1 Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân điều trị nội trú, ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa huyện Hải Hậu,

Tiêu chuẩn chọn bệnh: 110 bệnh nhân

a) Bệnh nhân mắc bệnh cảm cúm thông thường với các triệu chứng điển hình như sau (50 bệnh nhân):

- Sốt 38-39 độ C
- Sổ mũi hoặc nghẹt mũi
- Rất mệt
- Ho khan hoặc viêm họng
- Đau nhức bắp thịt

b) Các bệnh đau mắt đỏ: 10 bệnh nhân

c) Nhiệt miệng: 10 bệnh nhân

d) Thủy đậu: 20 bệnh nhân

e) Sởi, quai bị, sốt phát ban, zona thần kinh: 20 bệnh nhân

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các týp cúm đặc biệt như cúm A H5N1, H1N1 cần điều trị tích cực.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không có nhóm chứng

Nhóm điều trị: Bệnh nhân sử dụng viên nang mềm thu được từ Ví dụ 1

- Uống 3 viên/lần x 3 lần/ngày

- Uống cho tới khi khỏi bệnh

Chỉ tiêu theo dõi: Thời gian khỏi bệnh và thời gian điều trị

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học.

3. Đặc điểm dịch tễ học

3.1. Độ tuổi

Bảng 3. Độ tuổi người tham gia thử nghiệm

Độ tuổi	Số bệnh nhân	% trên tổng số
> 2 - 15	34	30,9
16 - 50	48	43,6
> 50	28	25,5
Tổng số	110	100

Đa số bệnh nhân tuổi từ 16 đến 50 (43,6%)

Kế đến là số bệnh nhân > 2-15 tuổi (30,9%)

3.2. Giới tính

Nam 61 (55%); Nữ 49 (45%)

3.3. Lý do nhập viện

- Nhức mũi khắp người: 71/110 (64,5%)
- Mệt mỏi: 79/110 (71,8%)
- Ho, hắt hơi, sổ mũi, nghẹt mũi: 65/110 (59%)
- Đỏ mắt: 21/110 (19,1%)
- Loét miệng: 10/110 (9,1%)
- Phát ban: 12/110 (10,9%)
- Bọng, mụn nước: 20/110 (18,2%)
- Sốt kèm theo: 79/110 (71,8%)

Ghi chú: Một bệnh nhân có thể vào viện với 1 hoặc nhiều lý do như trên, ví dụ, ho, hắt hơi nhiều cũng gây đỏ mắt.

3.4. Nghề nghiệp

- Còn nhỏ và học sinh: 58 (52,7%)
- Làm ruộng: 31 (28,2%)
- Cán bộ: 21 (19,1%)

3.5. Thời gian mắc bệnh

- Dưới 2 ngày: 65 (59,1%)
- Từ 3 đến 4 ngày: 34 (30,9%)
- Từ 5 ngày trở lên: 11 (10%)

4. Đặc điểm lâm sàng chính

4.1. Các dấu hiệu thăm khám lần đầu (trước khi dùng chế phẩm)

- Mệt, đau nhức xương cơ, nóng rát tại chỗ: 101/110 (91,8%)
- Hắt hơi, sổ mũi, nghẹt mũi: 65/110 (59,1%)
- Ho, rát họng, sốt: 99/110 (90%)
- Đau đỏ mắt, loét miệng, mụn nước: 40/110 (36,4%)

4.2. Biểu đồ diễn biến các dấu hiệu lâm sàng sau khi sử dụng chế phẩm

Bảng 4. Đánh giá các dấu hiệu lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Mức độ bệnh theo thời gian (ngày)						
		0	1	2	3	4	5	6
Mệt, đau mỏi, nhức xương cơ	101	+++	++	++	±	0	0	0
Hắt hơi, sổ mũi, nghẹt mũi	65	+++	++	+	0	0	0	0
Ho, rát họng, sốt	99	+++	++	++	+	0	0	0
Đau mắt đỏ	10	+++	+++	++	+	0	0	0
Đau loét miệng	10	+++	+++	++	+	0	0	0
Ban dạng sởi, phát ban	9	+++	+++	++	+	+	0	0
Mụn, phỏng nước, nóng rát tại chỗ	11	+++	+++	++	++	+	+	0
Tổng hợp	110							

Ghi chú:

(+): Là mức độ nặng, nhẹ của triệu chứng

(±): Là triệu chứng lúc có, lúc không

Một bệnh nhân có thể có hai hay nhiều loại triệu chứng.

5. Triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 5. Tổng hợp kết quả đánh giá triệu chứng cận lâm sàng

Xét nghiệm		Trước điều trị	Sau điều trị	
			1 tuần	2 tuần
Máu	Bạch cầu	61/110 (55,5%) có Bạch cầu cao	Về bình thường	
	Tốc độ lắng máu	86/110 (78,2%) có tốc độ lắng máu cao	Về bình thường	
	Cholesterol	15/110 (13,6%) có Cholesterol máu trên 8mmol/l	Cholesterol máu đều về dưới 5,5mmol/l	
X-quang		13/110 (11,8%) có hình ảnh viêm phế quản (rốn phổi đậm, v.v)	Còn tồn tại	Về bình thường

Ghi chú:

- Bạch cầu và tốc độ lắng máu cao chủ yếu là những bệnh nhân có bội nhiễm kèm theo (Viêm họng, phế quản, viêm da ở những vùng có loét, mụn nước, phỏng).

- Hình ảnh X-quang: Rốn phổi đậm thuộc các trường hợp bội nhiễm viêm phế quản (13 ca).

6. Ghi nhận các tác dụng phụ của chế phẩm

Bảng 6. Tổng hợp các triệu chứng tác dụng phụ sau 2 tuần

Triệu chứng \ Số lượng, thời gian	Tuần 1	Tuần 2
Dị ứng	0	0
Nhức đầu	0	0
Buồn nôn	0	0
Rối loạn tiêu hóa	0	0

Kết luận:

Qua nghiên cứu 110 bệnh nhân mắc bệnh cảm cúm và các bệnh do virus khác như: đau mắt đỏ, nhiệt miệng, thủy đậu, sởi, sốt phát ban, zona thần kinh, được sử dụng chế phẩm theo sáng chế, các tác giả nhận thấy:

a) Chế phẩm có tác dụng cắt các triệu chứng của bệnh cảm cúm một cách nhanh chóng và hiệu quả (bảng 4);

- Hắt hơi, sổ mũi, nghẹt mũi: 100% bệnh nhân hết hẳn chỉ sau 3 ngày dùng chế phẩm, so với không dùng chế phẩm là 5 ngày;

- Đau nhức xương cơ, đau nhức toàn thân: 100% bệnh nhân hết hẳn sau 4 ngày dùng chế phẩm so với không dùng chế phẩm là từ 1-2 tuần;

- Ho, rát họng, sốt: 100% bệnh nhân hết hẳn sau 4 ngày sử dụng chế phẩm so với không dùng chế phẩm là từ 1-2 tuần.

b) Các trường hợp đau mắt đỏ, nhiệt miệng: 100% bệnh nhân khỏi hẳn sau 4 ngày sử dụng chế phẩm so với không dùng chế phẩm là từ 7-10 ngày.

c) Các ca có ban dạng sởi, sốt phát ban: 100% bệnh nhân hết các triệu chứng sau 5 ngày sử dụng chế phẩm so với không dùng chế phẩm là từ 10-15 ngày.

d) Các triệu chứng như mụn phỏng, bọng nước, dấu hiệu nóng rát tại chỗ (trong zona) cũng hết hẳn sau 5 ngày điều trị (bình thường không dùng chế phẩm là từ 10-15 ngày).

đ) Tất cả các trường hợp được dùng chế phẩm thấy triệu chứng mệt mỏi hết nhanh (sau 3 ngày điều trị) bệnh nhân thấy đói, ăn ngon miệng (thường sau 2 hoặc 3 ngày dùng chế phẩm). Đây là tác dụng rất có lợi cho các bệnh nhân trong việc phục hồi và nâng cao sức khỏe cơ thể (Bảng 5).

e) Hỗ trợ, góp phần đáng kể vào việc giảm bạch cầu, giảm tốc độ lắng máu (dưới 1 tuần) và hình ảnh X-quang của viêm phế quản về bình thường khi sang tuần thứ 2 (Xem Bảng 5).

g) Chế phẩm có tác dụng làm giảm cholesterol máu (Bảng 5) rõ rệt sau 1 tuần dùng chế phẩm (cần thiết kết hợp trong điều trị tăng huyết áp, vữa xơ động mạch, mỡ máu cao).

h) Dung nạp chế phẩm tốt, không có tác dụng phụ như dị ứng, nhức đầu, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa.

Ngoài ra, chế phẩm có mùi dễ chịu, dễ uống cả đối với trẻ em, người già (rất quan trọng do bệnh nhân trên 2 tuổi đến 15 tuổi chiếm 30,9%; bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm 25,5%).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả rõ rệt trong việc làm giảm nhẹ và cắt các triệu chứng của bệnh cúm (hắt hơi, sổ, nghẹt mũi, nhức xương cơ khớp, mệt mỏi, ho, rát họng, sốt) do virus nên có hiệu quả trong phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus. Ngoài ra, chế phẩm còn có tác dụng hỗ trợ điều trị tốt trong các bệnh do virus như đau mắt đỏ, nhiệt miệng, sỏi, sốt phát ban, hỗ trợ hiệu quả trong việc điều trị bệnh do virus.

Chế phẩm còn có tác dụng tăng cường sức đề kháng, tăng cường sức khỏe của cơ thể góp phần phòng ngừa nhiễm bệnh nhất là cảm cúm. Thử nghiệm cho thấy chế phẩm có tác dụng làm giảm cholesterol máu chỉ sau 1 tuần điều trị. Chế phẩm không gây tác dụng phụ, dễ uống, giúp tăng cường sức đề kháng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) được phối trộn theo tỷ lệ 1:1 theo trọng lượng;
- cao dược liệu được chọn từ nhóm bao gồm: thăng ma (*Rhisoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Fuctus forsythiae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truat (*Atractylodes macrocephala*);
- sữa non của bò (*Colostrum*);
- hỗn hợp tinh dầu bao gồm: bạc hà (*Mentha arvensis L*), khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), hồi (*Illicium verum Hook*), quế (*Cinnamomum*) và trầm hương (*Agarwood*); và
- tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin và hương sữa.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- | | |
|--|----------|
| - hỗn hợp dầu tỏi (<i>Allium stivum</i>) và dầu đậu nành (<i>Glycine max</i>): | 20 - 70 |
| - cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>): | 0,1 - 15 |
| - cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>): | 0,1 - 15 |
| - cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>): | 0,1 - 15 |
| - cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>): | 0,1 - 10 |
| - cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>): | 0,1 - 10 |
| - cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>): | 0,1 - 10 |

- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,1 - 10
- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,1 - 15
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,1 - 15
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,1 - 15
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	10 - 50
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis L</i>):	0,1 - 20
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus sp</i>):	0,1 - 20
- tinh dầu hồi (<i>Illicium verum Hook</i>):	0,1 - 15
- tinh dầu quế (<i>Cinnamomum</i>):	0,1 - 10
- tinh dầu trầm hương (<i>Agarwood</i>):	0,1 - 10
- tá dược:	3 - 15.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (<i>Allium stivum</i>) và dầu đậu nành (<i>Glycine max</i>):	25 - 65
- cao thăng ma (<i>Rhisoma cimicifugae foetidae</i>):	0,5 - 12
- cao bạch thược (<i>Radix paeoniae alba</i>):	0,5 - 12
- cao cam thảo (<i>Radix glycyrrhiza uralensis</i>):	0,5 - 12
- cao cát căn (<i>Radix puerariae</i>):	0,5 - 8
- cao kim ngân hoa (<i>Flos lonicerae</i>):	0,5 - 8
- cao huyền sâm (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao liên kiều (<i>Radix scrophulariae</i>):	0,5 - 8
- cao hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>):	0,2 - 13
- cao phòng phong (<i>Saphoshnikovia divaricata</i>):	0,2 - 13
- cao bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>):	0,2 - 13
- sữa non của bò (<i>Colostrum</i>):	15 - 45
- tinh dầu bạc hà (<i>Mentha arvensis L</i>):	0,5 - 18
- tinh dầu khuynh diệp (<i>Eucalyptus sp</i>):	0,5 - 18

- tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*): 0,5 - 12
- tinh dầu quế (*Cinnamomum*): 0,3 - 9
- tinh dầu trầm hương (*Agarwood*): 0,3 - 9
- tá dược: 5 - 12.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này bao gồm các thành phần có tỷ lệ theo % khối lượng sau:

- hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*): 30 - 60
- cao thăng ma (*Rhisoma cimicifugae foetidae*): 0,7 - 10
- cao bạch thược (*Radix paeoniae alba*): 0,7 - 10
- cao cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*): 0,7 - 10
- cao cát căn (*Radix puerariae*): 0,7 - 7
- cao kim ngân hoa (*Flos lonicerae*): 0,7 - 7
- cao huyền sâm (*Radix scrophulariae*): 0,7 - 7
- cao liên kiều (*Radix scrophulariae*): 0,7 - 7
- cao hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*): 0,5 - 10
- cao phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*): 0,5 - 10
- cao bạch truật (*Atractylodes macrocephala*): 0,5 - 10
- sữa non của bò (*Colostrum*): 20 - 40
- tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*): 1 - 15
- tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*): 1 - 15
- tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*): 1 - 10
- tinh dầu quế (*Cinnamomum*): 0,5 - 8
- tinh dầu trầm hương (*Agarwood*): 0,5 - 8
- tá dược: 7 - 10.

5. Quy trình sản xuất chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này được sản xuất theo quy trình gồm các công đoạn sau:

- chuẩn bị hỗn hợp dầu tỏi (*Allium stivum*) và dầu đậu nành (*Glycine max*) bằng cách bóc vỏ củ tỏi (*Allium stivum*), rửa sạch để ráo nước, sau đó xay nhỏ chuyển vào nồi chiết, bổ sung dầu đậu nành theo tỷ lệ dầu tỏi là 1:1 (theo trọng lượng), duy trì chiết ở nhiệt độ từ 50 đến 60°C trong khoảng 2 giờ, sau đó để nguội, vắt thu phần dịch bỏ phần bã, sau đó bổ sung axit benzoic tỷ lệ 0,2%, khuấy đều để lắng thu được hỗn hợp dầu tỏi - dầu đậu nành dạng lỏng;
- chuẩn bị cao dược liệu bằng cách chiết riêng từng thành phần bao gồm thăng ma (*Rhizoma cimicifugae foetidae*), bạch thược (*Radix paeoniae alba*), cam thảo (*Radix glycyrrhiza uralensis*), cát căn (*Radix puerariae*), kim ngân hoa (*Flos lonicerae*), huyền sâm (*Radix scrophulariae*), liên kiều (*Radix scrophulariae*), hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*), phòng phong (*Saphoshnikovia divaricata*) và bạch truật (*Atractylodes macrocephala*) bằng nước hai lần ở nhiệt độ sôi, mỗi lần chiết trong 3 giờ, phần dịch chiết được cô cạn, bổ sung chất bảo quản natribenzoat và sấy khô đến hàm lượng ẩm khoảng 5% thu được cao khô, sau đó nghiền mịn và rây qua rây có kích thước lỗ 0,125mm thu được cao thăng ma, bạch thược, cam thảo, cát căn, kim ngân hoa, huyền sâm, liên kiều, hoàng kỳ, phòng phong và bạch truật dạng bột mịn;
- thu chế phẩm để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đường hô hấp do virus bằng cách phối trộn cao thăng ma, cao bạch thược, cao cam thảo, cao cát căn, cao kim ngân hoa, cao huyền sâm, cao liên kiều, cao hoàng kỳ, cao phòng phong và cao bạch truật rồi trộn đều, sau đó bổ sung hỗn hợp dầu tỏi-dầu đậu nành, sữa non của bò (*Colostrum*) rồi trộn đều trong 30 phút, cuối cùng bổ sung tinh dầu bạc hà (*Mentha arvensis L*), tinh dầu khuynh diệp (*Eucalyptus sp*), tinh dầu hồi (*Illicium verum Hook*), tinh dầu quế (*Cinnamomum*) và tinh dầu trầm hương (*Agarwood*), trộn đều, sau đó bổ sung tá dược được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, glyxerin, sorbitol, lexithin, dầu cọ, sáp ong, vitamin E, aspartam, phẩm màu thực phẩm, titandioxyt, hương cam, vanilin, hương sữa rồi xay nhũ hóa bằng máy xay keo và dịch rây qua rây có kích thước 0,125mm, thu được chế phẩm dạng dịch keo.