



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0042896

(51)^{2020.01} A61K 9/20; A61K 47/38; A61K 31/365; (13) B
A61K 47/36

(21) 1-2021-01893

(22) 29/09/2019

(86) PCT/CN2019/108918 29/09/2019

(87) WO 2020/073844 16/04/2020

(30) 201811165409.3 08/10/2018 CN

(45) 27/01/2025 442

(43) 26/07/2021 400

(73) CHENGDU BAIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

Liu Tai Avenue No. 433, Chengdu National Cross-Straits Science And Technology
Industrial Development Park, Wenjiang District, Chengdu, Sichuan 611130, China

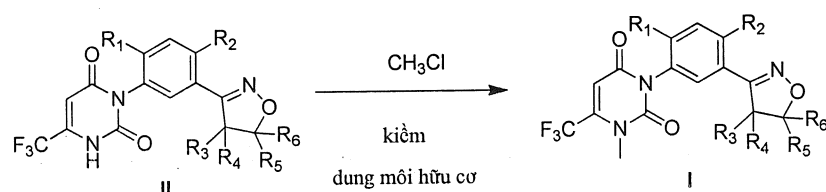
(72) CHEN, Yan (CN); YANG, Yong (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Vàng (GINTASSET CO., LTD.)

(54) VIÊN NHỎ GIỌT CHỨA TERPEN LACTON TỪ CÂY BẠCH QUẢ LÀM
THÀNH PHẦN HOẠT TÍNH VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ VIÊN NÀY

(21) 1-2021-01839

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa, phương pháp này bao gồm bước: tiến hành phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I; và phương trình phản ứng là như sau:



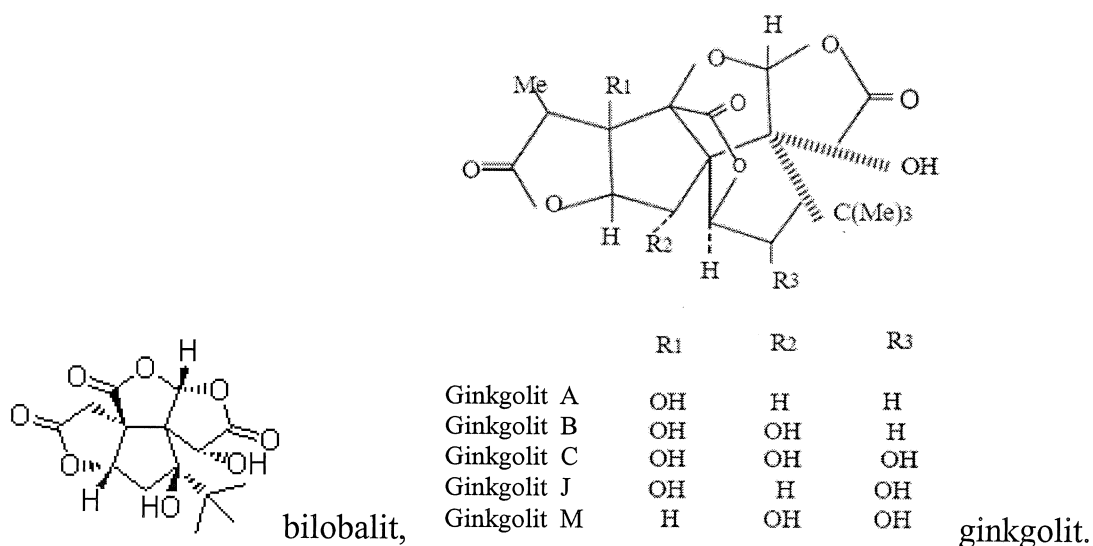
Sự định nghĩa của mỗi nhóm trong công thức trên đây được mô tả trong phần mô tả. Phương pháp điều chế theo sáng chế có thể tránh được sự tổn hại có thể có trong quá trình sử dụng iodometan, phương pháp này an toàn và thân thiện với môi trường, có chi phí thấp và hàm lượng sản phẩm cao, thích hợp để công nghiệp hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc về lĩnh vực dược phẩm, và cụ thể là đề cập đến viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính và phương pháp bào chế viên này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Terpen lacton từ cây bạch quả là các hợp chất terpenoit, chủ yếu bao gồm ginkgolit A, ginkgolit B, ginkgolit C, ginkgolit M, ginkgolit J và bilobalit, cấu trúc hóa học của chúng là như sau:



Các kết quả nghiên cứu dược lý cho thấy rằng terpen lacton từ cây bạch quả là chất đối kháng thụ thể PAF tự nhiên của người, chất đối kháng chọn lọc và hiệu nghiệm đối với thụ thể glyxin (glycine receptor: GlyR), và chất đối kháng thụ thể benzodiazepin ngoại vi. Do đó, terpen lacton từ cây bạch quả có thể có hiệu quả trong việc điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể nêu trên, và có các hiệu quả dược lý như mở rộng mạch vành, cải thiện sự tuần hoàn não, ức chế sự kết tụ tiểu cầu, phòng ngừa bệnh vữa xơ động mạch, đối kháng sự gia tăng tính thấm qua mạch, và làm giảm sự co thắt cơ trơn. Terpen lacton từ cây bạch quả có tác dụng bảo vệ chống lại các tổn thương do thiếu máu cục bộ ở tim và não và tạo ra sự bảo vệ đối với hệ thần kinh trung ương, có tác dụng chống lão hóa, chống sốc, chống dị

ứng, kháng khuẩn, kháng viêm, kháng u, chống tình trạng thải bỏ khi ghép cơ quan, v.v., và cũng có một số hiệu quả nhất định đối sự tổn thương gan và thận.

Tóm lại, terpen lacton từ cây bạch quả có triển vọng ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Tuy nhiên, terpen lacton từ cây bạch quả là dược chất có độ tan trong nước kém với độ sinh khả dụng để hấp thu trong cơ thể thấp, điều này làm cho khó phát triển dược chất ở mức độ nhất định. Phần lớn các sản phẩm chứa terpen lacton từ cây bạch quả hiện nay ở dạng dùng qua đường miệng và dạng tiêm, trong đó dạng dùng qua đường miệng thông thường có độ sinh khả dụng bị hạn chế, làm ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng của dược chất. Viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả được bộc lộ trong những năm gần đây giải quyết được một phần vấn đề về độ tan của dược chất, nhưng vẫn còn vấn đề kỹ thuật cần giải quyết là tỷ lệ hòa tan bị hạn chế. Ví dụ, trên thực tế, Bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN 101422456B bộc lộ phương pháp bào chế viên nhỏ giọt chứa ginkgolit và phương pháp phát hiện chất lượng của nó, trong đó vấn đề kỹ thuật của dạng bào chế viên nhỏ giọt chứa ginkgolit và việc nhận biết và xác định hàm lượng của thành phần hoạt tính đã được giải quyết. Tuy nhiên, vấn đề về tỷ lệ hòa tan của dược chất không được đề cập trong tài liệu này. Ví dụ khác là đơn sáng chế Trung Quốc số CN 106924197A bộc lộ viên nhỏ giọt chứa ginkgolit và phương pháp bào chế viên này, trong đó hiện tượng lão hóa của dạng bào chế viên nhỏ giọt được giải quyết bằng cách tối ưu hóa dạng bào chế của sản phẩm viên nhỏ giọt nhưng vẫn còn vấn đề kỹ thuật về tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính bị hạn chế và độ sinh khả dụng thấp.

Ngoài ra, dạng bào chế của sản phẩm viên nhỏ giọt là đặc biệt, vì thế cần nghiên cứu tính tương hợp của các tá dược của nó và phương pháp bào chế trên cơ sở đặc tính vốn có của terpen lacton từ cây bạch quả.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết các vấn đề kỹ thuật nêu trên, sáng chế đề xuất viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính và phương pháp bào chế viên này. Viên nhỏ giọt này có thể được hòa tan nhanh chóng và có độ sinh khả dụng tốt.

Sáng chế đề xuất các giải pháp kỹ thuật sau đây để giải quyết các vấn đề kỹ

thuật nêu trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính, trong đó viên nhỏ giọt này chứa chất độn có cấu trúc phân tử cứng và/hoặc chất độn có bề mặt mềm và xốp.

Terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế có thể ở dạng chất chiết của cây bạch quả *ginkgo biloba*, hoặc hợp chất monome có độ tinh khiết cao hoặc chế phẩm chứa hợp chất này.

Tốt hơn nếu chất độn có cấu trúc phân tử cứng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, canxi hydro phosphat, canxi dihydro phosphat, canxi cacbonat, canxi sulfat dihydrat, lactoza, manitol, xenluloza lactoza, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Tốt hơn nếu xenluloza vi tinh thể có mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,21 g/cm³ đến 0,42 g/cm³.

Theo một phương án cụ thể, xenluloza vi tinh thể là một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50, xenluloza vi tinh thể UF711, và xenluloza vi tinh thể PH302.

Tốt hơn nếu chất độn có bề mặt mềm và xốp được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, manitol, xenluloza lactoza, hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Tốt hơn nữa nếu lactoza và manitol được điều chế bằng cách sấy phun.

Tốt hơn nếu viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15 phần trọng lượng, chất nền với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 40 phần trọng lượng, và chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 phần trọng lượng.

Chất độn nêu trên là chất độn có cấu trúc phân tử cứng và/hoặc chất độn có bề mặt mềm và xốp như được xác định trên đây.

Tốt hơn nếu chất nền là PEG, polyvinylpyrrolidon, polyoxyetylen stearat, poloxame, dầu thực vật hydro hóa, sáp côn trùng, glyxeryl monostearat và/hoặc gelatin.

Viên nhỏ giọt của sáng chế còn chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 phần trọng lượng.

Tốt hơn nếu chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat-

80, lexitin và carbome.

Tốt hơn nữa nếu chất hoạt động bề mặt là polysorbat-80.

Viên nhỏ giọt của sáng chế còn chứa chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5 phần trọng lượng.

Tốt hơn nếu chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm natri carboxymetyl xenluloza, tinh bột khô, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang và natri carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang.

Tốt hơn nữa nếu chất gây rã là natri carboxymetyl xenluloza.

Tốt hơn nếu chất độn là hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và lactoza.

Tốt hơn nếu tỷ lệ trọng lượng của xenluloza vi tinh thể với lactoza là (4-1): (1-4).

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế viên nhỏ giọt, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau:

a) nghiền đồng thời hoặc trộn lẫn terpen lacton từ cây bạch quả và chất độn để thu được bột mịn;

b) trộn lẫn chất nền với các thành phần còn lại và gia nhiệt chúng để làm nóng chảy, cho thêm bột mịn thu được từ bước a) vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp; và

c) nhỏ giọt hỗn hợp thu được từ bước b) bằng thiết bị nhỏ giọt, và làm nguội bằng sản phẩm ngưng tụ để thu được viên nhỏ giọt.

Tốt hơn nếu việc nghiền trong bước a) là nghiền bằng sự va đập của chất khí và/hoặc nghiền bằng lực cắt cơ học.

Tốt hơn nữa nếu bước nghiền bằng sự va đập của chất khí được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,8MPa.

Theo sáng chế, terpen lacton từ cây bạch quả và chất độn được nghiền với nhau, điều này có lợi hơn cho sự hòa tan nhanh chóng của terpen lacton từ cây bạch quả. So với các giải pháp đã biết, giải pháp theo sáng chế có các ưu điểm sau đây: terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính của viên nhỏ giọt được bộc lộ trong sáng chế được hòa tan nhanh chóng. Các kết quả thử nghiệm trên động vật cho thấy rằng terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính của viên nhỏ

giọt được bọc lộ trong sáng chế có thể đi vào dòng máu nhanh chóng, nhờ đó có tác dụng nhanh hơn và đạt được hiệu quả điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện đường cong tỷ lệ hòa tan của terpen lacton từ cây bạch quả (ở độ pH = 1,0);

Fig.2 thể hiện đường cong tỷ lệ hòa tan của terpen lacton từ cây bạch quả (ở độ pH = 2,5);

Fig.3 thể hiện đường cong nồng độ được chất theo thời gian của terpen lacton từ cây bạch quả (ở thỏ).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các nguyên liệu và thiết bị được nêu trong các phương án của sáng chế đều là các sản phẩm đã biết và có bán trên thị trường.

Bằng cách chọn lọc chất độn và các chất phụ trợ khác, viên nhỏ giọt của sáng chế khắc phục được nhược điểm của các giải pháp đã biết. Tỷ lệ hòa tan của terpen lacton từ cây bạch quả được tăng lên đáng kể. Các thử nghiệm trên động vật sau đó đã khẳng định thêm được rằng viên nhỏ giọt được bào chế với terpen lacton từ cây bạch quả nêu trên có thể đạt được nồng độ tối đa trong máu nhanh hơn so với viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả được bào chế theo dạng bào chế và phương pháp thông thường, nghĩa là Tmax xuất hiện sớm hơn. Các tác giả sáng chế đã quan sát được rằng viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác cũng có thể có các hiệu quả có lợi nêu trên.

Để thể hiện đơn giản và trực tiếp các hiệu quả có lợi nêu trên, dạng bào chế, đường cong tỷ lệ hòa tan và đường cong nồng độ theo thời gian chỉ được thể hiện đối với viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính theo các phương án của sáng chế. Không nên hiểu rằng các thành phần hoạt tính của viên nhỏ giọt của sáng chế chỉ chứa terpen lacton từ cây bạch quả. Cần hiểu rằng thành phần hoạt tính của viên nhỏ giọt của sáng chế chứa ít nhất là terpen lacton từ cây bạch quả.

Terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế có thể là chất chiết từ cây bạch quả *ginkgo biloba*, hoặc hợp chất monome có độ tinh khiết cao hoặc chế phẩm chứa chất này.

Terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế có thể được tách ra và tinh chế bằng công nghệ hiện có, đặc biệt là phương pháp chiết bằng dung môi, phương pháp chiết bằng cột, phương pháp chiết bằng dung môi-chiết bằng cột, phương pháp chiết siêu tới hạn, và phương pháp tinh chế bằng cách sắc ký hoặc sắc ký cột. Tốt hơn nếu terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế thu được bằng phương pháp được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO2013159412A1.

Terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế cũng có thể mua được trên thị trường.

Các chất độn, còn được gọi là chất pha loãng, được sử dụng chủ yếu để làm tăng trọng lượng và thể tích của viên nén trong các giải pháp đã biết, và các chất phụ trợ tạo điều kiện thuận lợi cho việc ép theo khuôn và chia nhỏ liều dùng. Các chất độn phổ biến dùng cho sản phẩm dạng rắn bao gồm tinh bột, tinh bột ép được, bột đường, lactoza, xenluloza vi tinh thể, các muối vô cơ, chất hấp thụ, và rượu đường, v.v..

Khi được sử dụng trong sáng chế, thuật ngữ “mật độ khối”, còn được gọi là “mật độ thể tích”, để chỉ trọng lượng trên một thể tích đơn vị về mặt vi mô.

Chất độn trong sáng chế để chỉ chất độn có cấu trúc phân tử cứng, tốt hơn là một hoặc nhiều chất trong số xenluloza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, canxi hydro phosphat, canxi dihydro phosphat, canxi cacbonat, canxi sulfat dihydrat, lactoza, manitol, xenluloza lactoza. Cụ thể, xenluloza vi tinh thể có mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,21 g/cm³ đến 0,42 g/cm³. Tốt hơn nếu xenluloza vi tinh thể là một hoặc nhiều chất trong số xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50, xenluloza vi tinh thể UF711, và xenluloza vi tinh thể PH302.

Chất độn của sáng chế còn để chỉ chất độn có bề mặt mềm và xốp, tốt hơn là một hoặc nhiều chất trong số lactoza, manitol, và xenluloza lactoza, các chất này có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng kỹ thuật hiện có, như lactoza và manitol được điều chế bằng phương pháp sấy phun. Chính terpen lacton từ cây bạch quả khó được hòa tan trong nước. Bằng cách phân tán chất này trên bề mặt mềm và

xốp của chất độn, khi được phẩm tiếp xúc với, ví dụ, dịch tiêu hóa, chất độn này được hòa tan nhanh chóng, tạo ra terpen lacton từ cây bạch quả được phân tán ở mức cao, nhờ đó đạt được hiệu quả có lợi là làm tăng tỷ lệ hòa tan của terpen lacton từ cây bạch quả.

Đã phát hiện được trong sáng chế là khi hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và lactoza với tỷ lệ trọng lượng là (4-1) : (1-4) được sử dụng làm chất độn, ginkgolit có tỷ lệ hòa tan *in vitro* nhanh nhất và giá trị Tmax nhỏ nhất.

Các ví dụ về xenluloza vi tinh thể có mật độ khối riêng bao gồm UF711, UF702, và dòng sản phẩm PH được mua từ công ty Asahi Kasei Chemicals Corporation, và xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50 được mua từ công ty J. RETTENMAIER & SÖHNE GROUP. Theo một số phương án, chất độn của sáng chế có thể là chất độn có cấu trúc phân tử cứng như xenluloza vi tinh thể UF711 (có mật độ khối bằng 0,22 g/cm³) (ví dụ 7), xenluloza vi tinh thể UF702 (có mật độ khối bằng 0,29 g/cm³) (dạng bào chế 2), xenluloza vi tinh thể PH101 (có mật độ khối bằng 0,29 g/cm³) (dạng bào chế 3), xenluloza vi tinh thể PH103 (mật độ khối bằng 0,31 g/cm³) (dạng bào chế 4), xenluloza vi tinh thể PH-F20JP (có mật độ khối bằng 0,23 g/cm³) (dạng bào chế 5), xenluloza vi tinh thể PH302 (có mật độ khối bằng 0,42 g/cm³) (ví dụ 1), xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50 (có mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,37 g/cm³) (ví dụ 5), xenluloza vi tinh thể KG802 (có mật độ khối bằng 0,21 g/cm³) (dạng bào chế 3), cũng có thể là chất độn có bề mặt mềm và xốp như lactoza (ví dụ 2, ví dụ 8, v.v.), manitol (ví dụ 6), các muối vô cơ có cấu trúc phân tử cứng như canxi hydro phosphat (ví dụ 4), canxi dihydro phosphat và canxi cacbonat (dạng bào chế 4), và canxi sulfat dihydrat (dạng bào chế 5), và có thể là các chất độn khác có cấu trúc phân tử cứng và bề mặt mềm và xốp như xenluloza lactoza (các dạng bào chế 1 và 2). Theo một phương án cụ thể, chất độn cũng có thể là hỗn hợp của một hoặc nhiều chất độn nêu trên (như ví dụ 7, ví dụ 8, và ví dụ 9).

Viên nhỏ giọt của sáng chế cũng có thể chứa chất nền, như PEG, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyoxyetylen stearat, poloxame, dầu thực vật hydro hóa, sáp côn trùng, glyxeryl monostearat hoặc gelatin, v.v..

Viên nhỏ giọt của sáng chế cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt, như

polysorbat-80, lexitin hoặc carbome.

Viên nhỏ giọt của sáng chế cũng có thể chứa chất gây rã, như natri carboxymetyl xenluloza (CMC-Na), tinh bột khô, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp (L-HPC), polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang (PVP được tạo liên kết ngang), và croscarmelloza natri (CCNa).

Trong phương pháp bào chế viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính, sản phẩm ngưng tụ được sử dụng có thể là sản phẩm ngưng tụ dạng lỏng như nước, etanol với nồng độ khác nhau, hoặc sản phẩm ngưng tụ dạng dầu như parafin lỏng, simethicon, dầu thực vật, gasolin hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các dạng bào chế của viên nhỏ giọt có hiệu quả kỹ thuật (tỷ lệ hòa tan hoặc giá trị Tmax *in vitro*) tương đương hoặc gần bằng các giá trị này của các ví dụ từ 1 đến 9 được liệt kê dưới đây. Xenluloza vi tinh thể như UF711, UF702, dòng sản phẩm PH được mua từ công ty Asahi Kasei Chemicals Corporation được sử dụng làm các ví dụ.

Dạng bào chế 1

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza lactoza	1 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,01 kg
tinh bột khô	0,01 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 2

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza lactoza	0,05 kg
xenluloza vi tinh thể UF702	0,05 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 3

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza vi tinh thể PH101	0,5 kg
xenluloza vi tinh thể KG802	0,5 kg
canxi hydro phosphat	0,1 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,4 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 4

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
lactoza	0,7 kg
xenluloza vi tinh thể PH103	0,2 kg
canxi dihydro phosphat	0,1 kg
canxi cacbonat	0,1 kg
polyetylen glycol 6000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 5

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
canxi sulfat dihydrat	0,6 kg
xenluloza vi tinh thể PH-F20JP	1,4 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp	0,25 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 6

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
canxi dihydro phosphat	0,5 kg

polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
natri carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang	0,1 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 7

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
manitol	2 kg
polyetylen glycol 4000	2,8 kg
polyetylen glycol 6000	1,2 kg
polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang	0,01 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Dạng bào chế 8

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
lactosa	0,5 kg
xenluloza lactosa	0,7 kg
polyetylen glycol 4000	2,0 kg
natri carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang	0,05 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, nội dung đã nêu trên đây của sáng chế sẽ được mô tả thêm qua các phương án được ưu tiên. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể sau đây. Toàn bộ các kỹ thuật được thực hiện dựa trên nội dung của sáng chế nêu trên vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các nguyên liệu và thiết bị được sử dụng trong các ví dụ sau đây đều là các sản phẩm đã biết và có bán trên thị trường. Xenluloza vi tinh thể PH-302 có mật độ khối bằng 0,42 g/cm³ và UF711 có mật độ khối bằng 0,22 g/cm³ trong các ví dụ từ 1 đến 9 sau đây được mua từ công ty Asahi Kasei Chemicals Corporation, và xenluloza vi tinh thể được silic hóa là sản phẩm

SMCC 50 có mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,37 g/cm³ được mua từ công ty JRS (J. RETTENMAIER & SÖHNE GROUP).

Ví dụ 1

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza vi tinh thể PH302	1 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 1 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 1 kg xenluloza vi tinh thể PH302 trong máy trộn kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,5MPa để thu được bột mịn có đường kính d₉₀ nhỏ hơn 20 µm. 3 kg polyetylen glycol 4000 và 0,2 kg polysorbat-80 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ bột mịn vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ hai. Hỗn hợp thứ hai này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 52 mg.

Trong quy trình bào chế của ví dụ 1, terpen lacton từ cây bạch quả và chất độn xenluloza vi tinh thể được nghiền cùng nhau sao cho cỡ hạt của nguyên liệu được giảm đi bằng cách nghiền, điều này có lợi cho sự hòa tan nhanh chóng terpen lacton từ cây bạch quả.

Ví dụ 2

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
lactoza	1 kg
polyetylen glycol 6000	3 kg

polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Lactoza được sử dụng trong dạng bào chế này được điều chế bằng cách sấy phun.

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. Terpen lacton từ cây bạch quả được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,5 MPa để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 50 μm . 1 kg bột mịn terpen lacton từ cây bạch quả được trộn kỹ với 1 kg lactoza sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ nhất. 3 kg polyetylen glycol 6000 và 0,2 kg polysorbat-80 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ nhất vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ hai. Hỗn hợp thứ hai này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 52 mg.

Ví dụ 3

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	0,5 kg
metylxenluloza	1 kg
polyetylen glycol 400	0,2 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	50000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 0,5 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 1 kg metylxenluloza trong máy trộn kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp thứ nhất. Hỗn hợp thứ nhất này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,6 MPa để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 20 μm . Bột mịn này được trộn kỹ với 0,2 kg

polyetylen glycol 400 sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ hai. 3 kg polyetylen glycol 4000 và 0,2 kg polysorbat-80 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ hai vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ ba. Hỗn hợp thứ ba này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong simethicon 100# ở nhiệt độ 15°C để thu được 50000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 98 mg.

Ví dụ 4

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	15 kg
canxi hydro phosphat	0,6 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	150000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 15 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 0,6 kg canxi hydro phosphat trong máy trộn kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,8 MPa để thu được bột mịn có đường kính d₉₀ nhỏ hơn 20 µm. Bột mịn này được trộn kỹ với 0,2 kg polysorbat-80 sao cho chúng tiếp xúc với nhau để thu được hỗn hợp thứ hai. 3 kg polyetylen glycol 4000 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ hai vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ ba. Hỗn hợp thứ ba này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,2mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong simethicon 100# ở nhiệt độ 15°C để thu được 150000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 125,3 mg.

Ví dụ 5

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
-------------------------------	------

xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50	0,5 kg
metylxenluloza	0,1 kg
polyetylen glycol 400	0,2 kg
polyetylen glycol 4000	3 kg
hydroxypropyl metylxenluloza K4	0,1 kg
polysorbat-80	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 1 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 0,5 kg xenluloza vi tinh thể được silic hóa SMCC 50 và 0,1 kg metylxenluloza trong máy trộn kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,5 MPa để thu được bột mịn có đường kính d₉₀ nhỏ hơn 20 µm. Bột mịn này được trộn kỹ với 0,2 kg polyetylen glycol 400 sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ hai. 3 kg polyetylen glycol 4000, 0,1 kg hydroxypropyl metylxenluloza K4 và 0,2 kg polysorbat-80 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ hai vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ ba. Hỗn hợp thứ ba này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 51 mg.

Ví dụ 6

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
manitol	1 kg
polyetylen glycol 6000	3 kg
lexithin	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Manitol được sử dụng trong dạng bào chế được điều chế bằng cách sấy phun.

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60

mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. Terpen lacton từ cây bạch quả được nghiền bằng máy nghiền mịn thông dụng để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 50 μm . 1 kg bột mịn terpen lacton từ cây bạch quả được trộn kỹ với 1 kg manitol sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ nhất. 3 kg polyetylen glycol 6000 và 0,2 kg lexithin được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ nhất vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ hai. Hỗn hợp thứ hai này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 52 mg.

Ví dụ 7

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza vi tinh thể UF711	0,8 kg
canxi hydro phosphat	0,2 kg
polyetylen glycol 4000	2,8 kg
polyetylen glycol 6000	0,4 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. Terpen lacton từ cây bạch quả, 0,8 kg xenluloza vi tinh thể UF711 và 0,2 kg canxi hydro phosphat được nghiền bằng máy nghiền mịn thông dụng để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 50 μm . 2,8 kg polyetylen glycol 4000 và 0,4 kg polyetylen glycol 6000 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ bột mịn vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 52 mg.

Ví dụ 8

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza vi tinh thể PH302	0,6 kg
lactoza	0,4 kg
polyetylen glycol 4000	2,8 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 1 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 0,6 kg xenluloza vi tinh thể PH302 trong máy trộn kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,5 MPa để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 20 μm . Bột mịn này được trộn kỹ với 0,4 kg lactoza sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ hai. 2,8 kg polyetylen glycol 4000 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ hai vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ ba. Hỗn hợp thứ ba này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 48 mg.

Ví dụ 9

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
xenluloza vi tinh thể PH302	0,4 kg
lactoza	0,6 kg
polyetylen glycol 4000	2,7 kg
polysorbat-80	0,1 kg
CMC-Na	0,2 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 1 kg terpen lacton từ cây bạch quả được trộn với 0,4 kg xenluloza vi tinh thể PH302 trong máy trộn

kiểu thùng trong 10 phút để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền dùng tia phun ở áp suất không khí bằng 0,5 MPa để thu được bột mịn có đường kính d_{90} nhỏ hơn 20 μm . Bột mịn này được trộn kỹ với 0,6 kg lactoza sao cho chúng tiếp xúc đều với nhau để thu được hỗn hợp thứ hai. 2,7 kg polyetylen glycol 4000 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ hỗn hợp thứ hai cùng với 0,1 kg polysorbat-80 và 0,2 kg CMC-Na vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp thứ ba. Sau khi khuấy đều, hỗn hợp thứ ba này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và sau đó được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 50 mg.

Ví dụ so sánh 1 (nghĩa là ví dụ 4 của đơn sáng chế Trung Quốc số CN 106924197A)

Dạng bào chế:

terpen lacton từ cây bạch quả	1 kg
polyetylen glycol 4000	1,75 kg
polyetylen glycol 6000	1,75 kg
polysorbat-80	0,1 kg
CMC-Na	0,5 kg
được bào chế thành	100000 viên nhỏ giọt

Quy trình bào chế: terpen lacton từ cây bạch quả được cho đi qua rây cỡ 60 mesh, và các chất phụ trợ khác được cho đi qua cỡ rây 100 mesh. 3 kg polyetylen glycol 4000 và 1 kg polyetylen glycol 6000 được gia nhiệt để làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, và sau đó cho thêm từ từ bột mịn terpen lacton từ cây bạch quả vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được nhỏ giọt bằng thiết bị nhỏ giọt loại 2,4 mm, và được làm lạnh và ép theo khuôn trong parafin lỏng ở nhiệt độ 15°C để thu được 100000 viên nhỏ giọt, mỗi viên có trọng lượng 51 mg.

Xác định hàm lượng: hàm lượng được xác định bằng phương pháp HPLC theo Dược điển “Pharmacopoeia 2010”, và các kết quả cho thấy rằng hàm lượng của ginkgolit A, ginkgolit B, ginkgolit C và bilobalit trong mỗi viên lần lượt bằng 2,5

mg, 1,0 mg, 1,5 mg, và 5,0 mg.

Các hiệu quả có lợi của sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ thử nghiệm sau đây.

Ví dụ thử nghiệm 1

Các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ 1, 3, 7, 9 trên đây, và ví dụ so sánh 1 được chọn để tiến hành thử nghiệm hòa tan *in vitro* trong dung dịch axit clohydric có độ pH = 1,0 (độ pH trong dạ dày trước khi ăn). Các mẫu được lấy ở thời điểm 3 phút, 6 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút, và 30 phút tương ứng để vẽ đường cong tỷ lệ hòa tan, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 và trên Fig.1. Lượng hòa tan để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của tổng lượng ginkgolit A, ginkgolit B, ginkgolit C, ginkgolit M, ginkgolit J và bilobalit.

Bảng 1: Thử nghiệm hòa tan các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế trong dung dịch axit clohydric có độ pH = 1,0

Tỷ lệ hòa tan tích lũy (%)	Thời gian (phút)						
	3	6	10	15	20	25	30
Ví dụ 1	61,4	73,1	90,5	92,2	91,6	91,1	91,8
Ví dụ 3	60,3	75,6	84,7	93,2	96,6	96,1	97
Ví dụ 5	56,1	73,2	85,6	92,6	96,8	96,4	97,1
Ví dụ 7	53,3	75,2	89,7	94,5	95,2	95,4	96,8
Ví dụ 8	64,6	79,5	90,2	93,2	95,4	96,8	98,3
Ví dụ 9	68,7	82,4	92,4	95,5	97,1	97,7	98,6
Ví dụ so sánh 1	39,7	68,5	79,6	89,6	92,4	93,3	95,1

Các kết quả thử nghiệm trên đây cho thấy rằng các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ của sáng chế có tỷ lệ hòa tan nhanh hơn viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được theo dạng bào chế và phương pháp thông thường (ví dụ so sánh 1, nghĩa là ví dụ 4 của tài liệu CN 106924197A) trong thử nghiệm hòa tan *in vitro*. Trong thử nghiệm này, đã bất ngờ phát hiện được rằng các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong ví dụ 8 và ví dụ 9 bằng cách sử dụng hai loại chất độn (xenluloza vi tinh thể

và lactoza) có tỷ lệ hòa tan *in vitro* nhanh hơn đáng kể so với các viên thu được trong ví dụ 1, ví dụ 3, ví dụ 5, và ví dụ 7, điều này cho thấy hiệu quả kỹ thuật bất ngờ.

Ví dụ thử nghiệm 2

Các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ 2, 4, 8, và 9 trên đây, và ví dụ so sánh 1 được chọn để tiến hành thử nghiệm hòa tan *in vitro* trong dung dịch đệm phosphat có độ pH = 2,5 (nghĩa là độ pH trong dạ dày sau khi ăn). Các mẫu được lấy ở các thời điểm 3 phút, 6 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút, và 30 phút tương ứng để vẽ đường cong tỷ lệ hòa tan, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 và trên Fig.2. Lượng hòa tan để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của tổng lượng ginkgolit A, ginkgolit B, ginkgolit C, ginkgolit M, ginkgolit J và bilobalit.

Bảng 2: Thử nghiệm hòa tan các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả của sáng chế trong dung dịch đệm phosphat có độ pH = 2,5

Tỷ lệ hòa tan tích lũy (%)	Thời gian (phút)						
	3	6	10	15	20	25	30
Ví dụ 2	61,8	78,6	90,6	94,1	95,5	95,2	96
Ví dụ 4	51,4	67,7	84,2	93,6	95,4	94,8	95,1
Ví dụ 6	61,5	67,4	77,9	87,1	93,2	93,5	94,8
Ví dụ 8	78,8	84,2	91,4	93,6	94,5	96,8	98,1
Ví dụ 9	87,6	92,2	94,3	96,1	96,4	97,8	98,5
Ví dụ so sánh 1	36,5	52,4	64,4	73,6	86,8	91,4	92

Các kết quả thử nghiệm trên đây cho thấy rằng các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ của sáng chế có tỷ lệ hòa tan nhanh hơn viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được theo dạng bào chế và phương pháp thông thường (ví dụ so sánh 1, nghĩa là ví dụ 4 của tài liệu CN 106924197A) trong thử nghiệm hòa tan *in vitro*. Trong thử nghiệm này, đã bất ngờ phát hiện được rằng các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong ví dụ 8 và ví dụ 9 bằng cách sử dụng hai loại chất độn (xenluloza vi tinh thể

và lactoza) có tỷ lệ hòa tan *in vitro* nhanh hơn đáng kể so với các viên thu được trong ví dụ 2, ví dụ 4 và ví dụ 6, điều này cho thấy hiệu quả kỹ thuật bất ngờ.

Ví dụ thử nghiệm 3

Các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong ví dụ 1 (bằng cách sử dụng chỉ một loại chất độn có cấu trúc phân tử cứng, nghĩa là xenluloza vi tinh thể làm chất độn), ví dụ 2 (bằng cách sử dụng chỉ một loại chất độn có bề mặt mềm và xốp, nghĩa là lactoza, làm chất độn), ví dụ 8 (bằng cách sử dụng hai loại chất độn, nghĩa là xenluloza vi tinh thể và lactoza), ví dụ 9 (bằng cách sử dụng xenluloza vi tinh thể, lactoza, chất gây rã và chất hoạt động bề mặt), và ví dụ so sánh 1 (không có chất độn) được sử dụng cho các con thỏ bằng ống xông vào dạ dày với liều 500mg/kg. Sau khi sử dụng viên nhỏ giọt, các mẫu máu được lấy trực tiếp vào ống nghiệm lấy máu EDTA-Monovette (công ty Saaster) ở thời điểm 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, và 8 giờ, và được ly tâm để thu được mẫu huyết tương. Cho 30µl huyết tương vào 500µl tetrahydrofuran, 30µl dung dịch I.S. (180 ng/ml) và 50µl axit clohydric 2M đối với mỗi ống nghiệm, và sau đó được trộn kỹ để thu được hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được xoay tròn trong 20 giây, và sau đó được ly tâm ở tốc độ 3700 g trong 10 phút để thu được dịch nổi bề mặt và chất kết tủa. Chuyển 830µl dịch nổi bề mặt vào cột chiết Extrelut®, và sau đó tiến hành chiết với 6ml metyl tert-butyl ete để thu được chất chiết, và chất chiết này được làm khô bằng cách làm bay hơi trong môi trường khí nitơ để thu được phần cặn. Phần cặn này được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa metanol/nước theo tỷ lệ thể tích 50/50 (axit formic 0,1%) và được xoay tròn, sau đó được cho vào máy tạo sóng siêu âm để xử lý trong 15 phút, và sau đó được ly tâm lại ở tốc độ 3700 g trong 10 phút để thu được dịch nổi bề mặt, dịch này được chuyển vào ống đựng mẫu HPLC và được phân tích. Đường cong nồng độ theo thời gian được vẽ bằng cách sử dụng nồng độ bilobalit (có hàm lượng cao nhất) trong máu. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3, Bảng 4 và trên Fig.3.

Bảng 3: Nồng độ được chất của các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả theo sáng chế ở thỏ ở các thời điểm khác nhau

Nồng độ dược chất trong máu (ng/ml)	Thời gian (phút)					
	0	5	10	15	20	30
Ví dụ 1	0	15,55	40,28	77,83	91,82	121,82
Ví dụ 2	0	10,94	35,64	86,70	115,47	106,94
Ví dụ 8	0	13,72	60,48	120,72	118,34	113,28
Ví dụ 9	0	22,68	86,41	125,64	120,18	109,61
Ví dụ so sánh 1	0	5,87	10,09	16,48	24,44	80,71
Nồng độ dược chất trong máu (ng/ml)	Thời gian (phút)					
	45	60	90	120	240	480
Ví dụ 1	104,87	83,23	74,78	58,28	46,54	30,87
Ví dụ 2	88,53	76,70	70,38	62,39	38,70	22,90
Ví dụ 8	95,07	84,94	66,74	60,21	43,18	29,96
Ví dụ 9	100,32	83,59	61,28	54,83	44,66	27,75
Ví dụ so sánh 1	106,18	98,41	84,65	71,33	42,15	25,69

Bảng 4: Nồng độ đỉnh và thời gian đạt được nồng độ đỉnh của các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả theo sáng chế ở thỏ

Chỉ số phát hiện	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 1
Tmax (phút)	30	20	15	15	45
Cmax (ng/ml)	121,82	115,47	120,72	125,64	106,18

Nồng độ đỉnh (Cmax) và thời gian (Tmax) để đạt được nồng độ đỉnh để chỉ nồng độ cao nhất của dược chất trong huyết tương sau khi sử dụng dược chất ngoài mạch máu và thời gian để đạt được nồng độ cao nhất của dược chất, và thể hiện mức độ và tốc độ hấp thụ dược chất tương ứng.

Các kết quả thử nghiệm trên đây cho thấy rằng so với viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được theo dạng bào chế và phương pháp thông thường (ví dụ so sánh 1, nghĩa là ví dụ 4 của tài liệu CN 106924197A), các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ của sáng chế đạt được nồng độ dược chất trong máu cao nhất nhanh hơn, thời gian Tmax để đạt được nồng độ đỉnh sớm hơn, và giá trị nồng độ đỉnh Cmax là cao hơn trong các thử

nghiệm trên động vật. Do đó, terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính của các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả được bộc lộ theo sáng chế để được hấp thu hơn và có thể có hiệu quả của dược chất nhanh hơn.

So với ví dụ 1 và ví dụ 2, các viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả thu được trong các ví dụ 8 và 9 bằng cách sử dụng hai loại chất độn (xenluloza vi tinh thể và lactoza) có giá trị Tmax sớm hơn đáng kể, điều này cho thấy hiệu quả kỹ thuật bất ngờ. Giá trị Cmax của ví dụ 9 là cao hơn đáng kể so với giá trị Cmax của ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ 8, và là phương án được ưu tiên nhất.

Tóm lại, sáng chế đề xuất viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả và phương pháp bào chế viên này. Viên nhỏ giọt này có thể được hòa tan *in vivo* và *in vitro* nhanh hơn và đi vào dòng máu nhanh hơn, do đó đạt được hiệu quả điều trị nhanh hơn.

Nội dung trên đây chỉ là các phương án được ưu tiên của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thay đổi các phương án cụ thể và phạm vi của sáng chế theo khái niệm của sáng chế. Nội dung của bản mô tả này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nhỏ giọt chứa terpen lacton từ cây bạch quả làm thành phần hoạt tính, khác biệt ở chỗ, viên nhỏ giọt này chứa terpen lacton từ cây bạch quả với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15 phần trọng lượng, chất nền với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 40 phần trọng lượng, và chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 phần trọng lượng; chất nền là PEG; chất độn là chất độn có cấu trúc phân tử cứng và/hoặc chất độn có bề mặt mềm và xốp, trong đó chất độn có cấu trúc phân tử cứng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, methyl xenluloza, etyl xenluloza, canxi hydro phosphat, canxi dihydro phosphat, canxi cacbonat, canxi sulfat dihydrat, lactoza, manitol, xenluloza lactoza, và hỗn hợp bất kỳ của chúng, và xenluloza vi tinh thể có mật độ khối nằm trong khoảng từ $0,21 \text{ g/cm}^3$ đến $0,42 \text{ g/cm}^3$; chất độn có bề mặt mềm và xốp được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, manitol, xenluloza lactoza, hỗn hợp bất kỳ của chúng.
2. Viên nhỏ giọt theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, viên nhỏ giọt này còn chứa chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat-80, lexitin và carbome, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 phần trọng lượng.
3. Viên nhỏ giọt theo điểm 2, khác biệt ở chỗ, viên nhỏ giọt này còn chứa chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm natri carboxymetyl xenluloza, tinh bột khô, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang và natri carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5 phần trọng lượng.
4. Viên nhỏ giọt theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, chất độn là hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và lactoza.
5. Viên nhỏ giọt theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, tỷ lệ trọng lượng của xenluloza vi tinh thể với lactoza là (4-1):(1-4).
6. Phương pháp bào chế viên nhỏ giọt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ, phương pháp này bao gồm các bước sau:

- a) nghiền đồng thời hoặc trộn lẫn terpen lacton từ cây bạch quả và chất độn để thu được bột mịn;
 - b) trộn lẫn chất nền với các thành phần còn lại và gia nhiệt chúng để làm nóng chảy, cho thêm bột mịn thu được từ bước a) vào đó trong khi khuấy để thu được hỗn hợp; và
 - c) nhỏ giọt hỗn hợp thu được từ bước b) bằng thiết bị nhỏ giọt, và làm nguội bằng sản phẩm ngưng tụ để thu được viên nhỏ giọt.
7. Phương pháp theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, việc nghiền trong bước a) là nghiền bằng sự va đập của chất khí và/hoặc nghiền bằng lực cắt cơ học.
8. Phương pháp theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, bước nghiền bằng sự va đập của chất khí được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,8MPa.

1/3

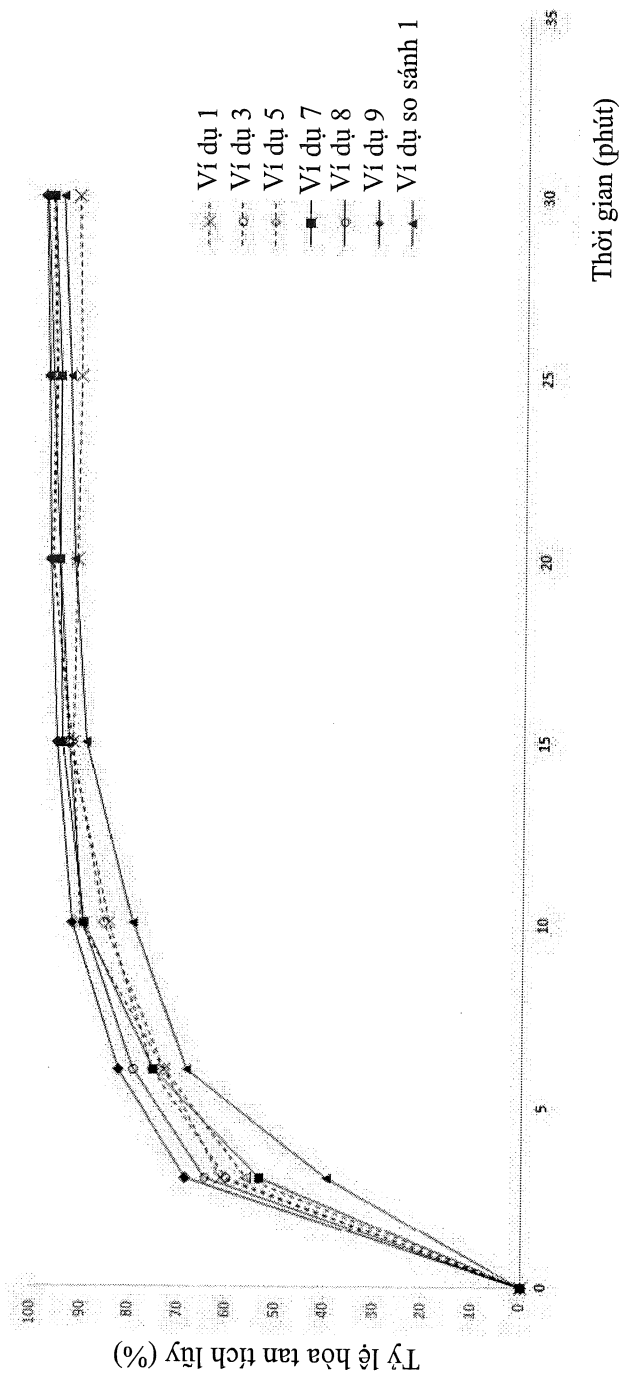


Fig.1

2/3

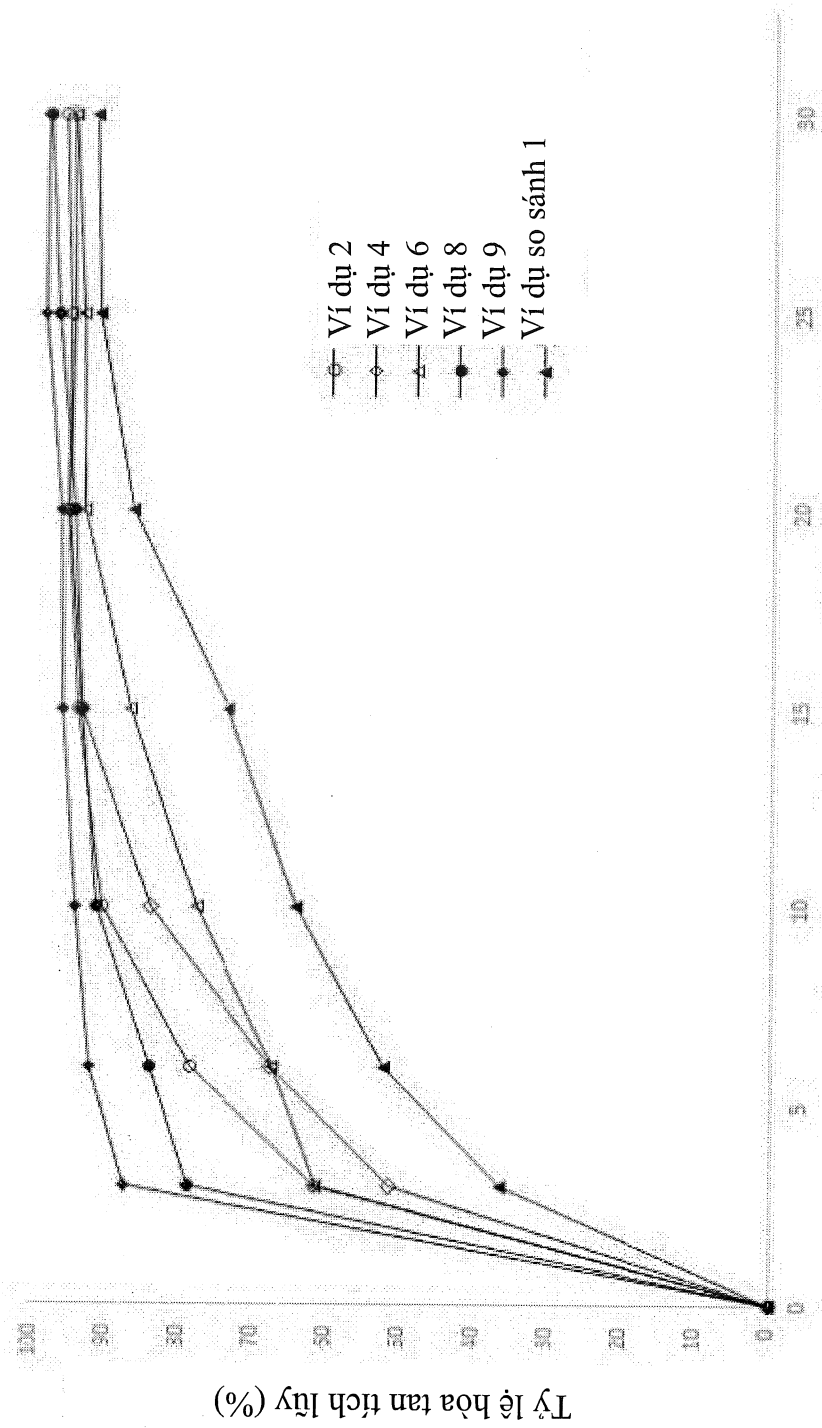


Fig.2

3/3

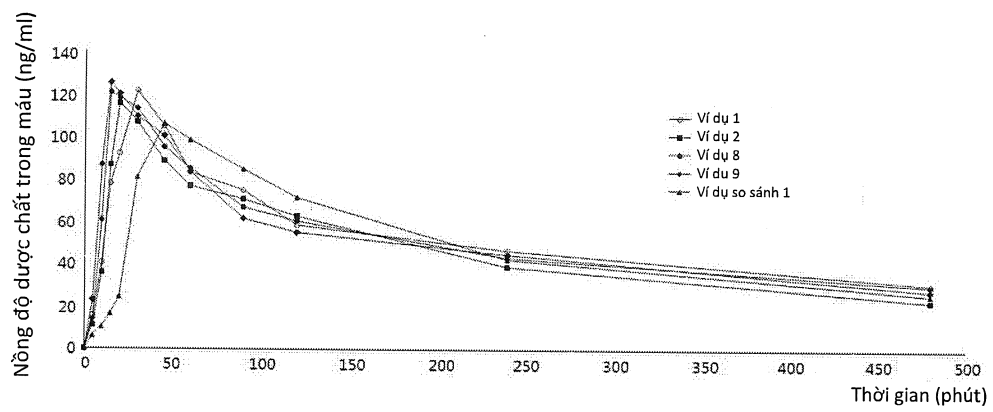


Fig.3