



(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)



2-0003981

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

(13) **Y**

(21) 2-2023-00104

(22) 07/03/2023

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/05/2023 422A

(71) **TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI (VN)**

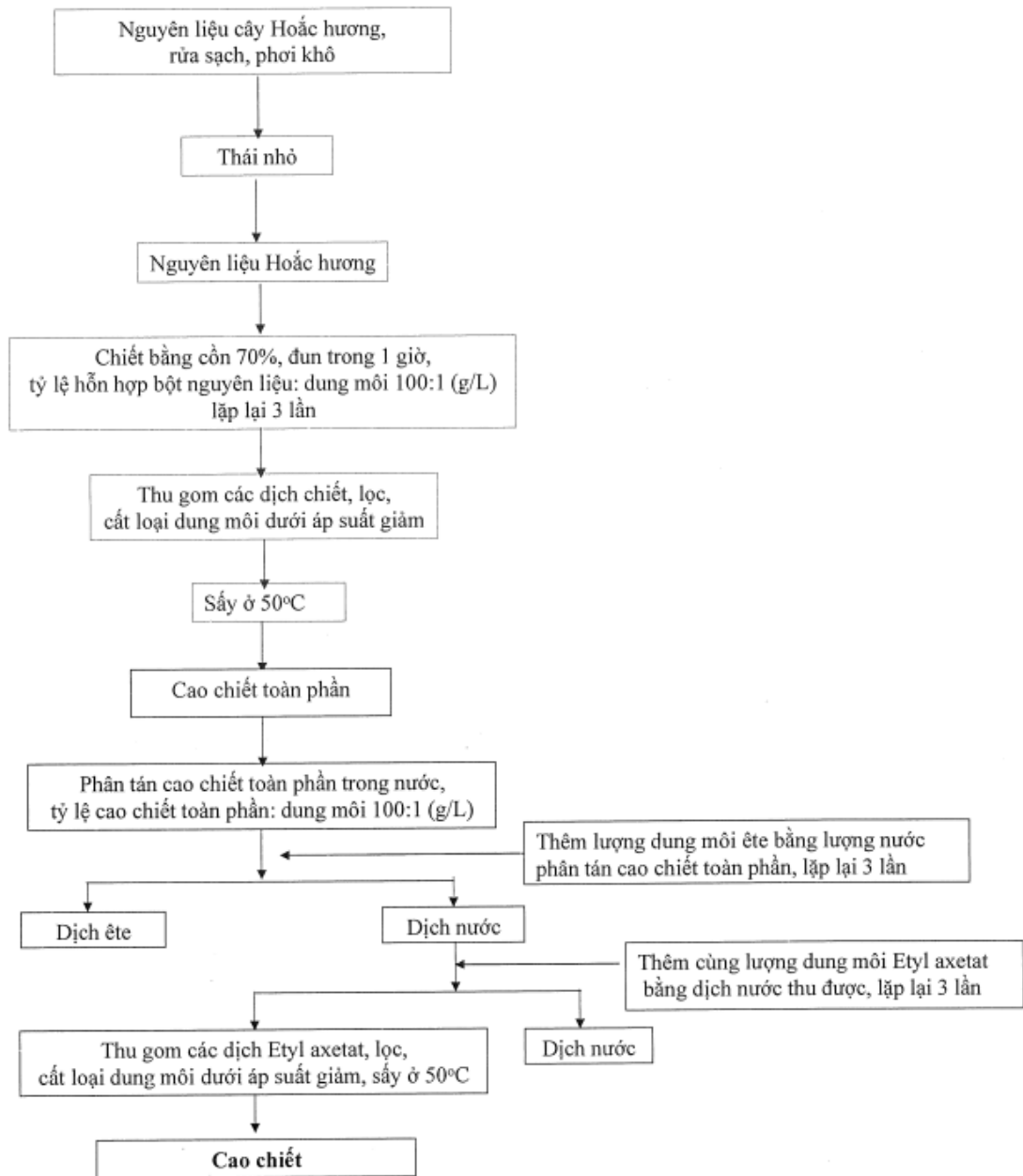
Nhà Y1, 2 Phạm Văn Đồng, Cầu Giấy, Hà Nội

(72) **BÙI THANH TÙNG (VN); ĐỖ THỊ HỒNG KHÁNH (VN); NGUYỄN THỊ THÚY (VN).**

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CAO CHIẾT CÂY HOẮC HƯƠNG (POGOSTEMON
CABLIN (BLANCO) BENTH.) DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT**

(21) 2-2023-00104

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) có tác dụng điều trị bệnh gút.



Hình 1. Sơ đồ điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) có tác dụng phòng ngừa và điều trị bệnh gút.

Tình trạng kỹ thuật giải pháp hữu ích

Gút là bệnh rối loạn chuyển hóa liên quan đến tình trạng tăng axit máu, biểu hiện bởi các cơn viêm khớp cấp tái diễn lặp đi lặp lại liên quan đến tinh thể urat kết tinh, bệnh thận do gút, sỏi thận, sự lắng đọng của natri urat (tophi) ở sụn, gân, màng hoạt dịch và những mô khác của cơ thể. Tăng axit uric máu được xác định khi nồng độ axit uric máu trên 0,42 mmol/L đối với nam và trên 0,36 mmol/L đối với nữ. Nguyên nhân gây tăng axit uric máu có thể do tăng sản xuất, giảm thải trừ axit uric hoặc cả hai. Khi nồng độ axit uric tăng cao bão hòa urat trong máu, dịch bão hòa urat đến các khớp và mô mềm, các tinh thể urat không hòa tan kết tinh thành các tinh thể lắng đọng tại các tổ chức, đặc biệt là dịch khớp, sụn, gân, xương, tổ chức dưới da, nhu mô thận, đài bể thận. Sự lắng đọng tinh thể urat lâu dần sẽ tạo thành các hạt, u cục gọi là các hạt tophi, khi các hạt tophi vỡ sẽ gây ra cơn gút cấp với biểu hiện sưng, nóng, đỏ, đau. Xanthin oxidaza là một enzym có vai trò quan trọng trong việc hình thành axit uric. Enzym này có vai trò xúc tác cho phản ứng chuyển hypoxanthin và xanthin thành sản phẩm là axit uric. Các thuốc như allopurinol và febuxostat được sử dụng trong điều trị bệnh gút. Allopurinol làm giảm tổng hợp axit uric thông qua ức chế enzym xanthin oxidaza. Cả allopurinol và chất chuyển hóa của allopurinol là alloxanthin đều có tác dụng này. Allopurinol được sử dụng chính trong điều trị gút mạn tính, tăng axit uric máu do hóa trị liệu, điều trị sỏi calci oxalat thận tái phát trên bệnh nhân có sự tăng thải axit uric qua thận. Tác dụng không mong muốn của

allopurinol như gây kích ứng đường tiêu hóa, độc với gan và dị ứng với da. Ngoài ra allopurinol có thể gây cơn gút cấp ở giai đoạn đầu. Febuxostat cũng là một thuốc được dùng để điều trị bệnh gút. Febuxostat gắn với kênh hẹp dẫn đến cofactor molybden của enzym xanthin oxidaza làm che khuất vị trí gắn của cơ chất từ đó ức chế hoạt động của enzym xanthin oxidaza. Febuxostat được dùng điều trị dài hạn tăng axit uric mạn tính trên bệnh nhân gút. Febuxostat là lựa chọn thứ hai sau allopurinol khi mà những liệu pháp gây tăng thải trừ không thể sử dụng được trên những bệnh nhân mắc các bệnh thận mạn tính, sỏi thận hoặc bệnh nhân đã xác định gút do tăng tạo axit uric. Tuy nhiên, febuxostat cũng có các tác dụng phụ như tăng enzym gan, tăng áp lực máu, đau đầu, buồn nôn, khó chịu dạ dày, đầy hơi, tiêu chảy, dị ứng, xơ vữa động mạch. Hiện nay, dược liệu đang trở thành một xu hướng được sử dụng rộng rãi. Theo kinh nghiệm dân gian, cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) có thể dùng để kháng khuẩn, giảm căng thẳng, làm lành vết thương và trị sẹo mụn, tác dụng chống tiêu chảy. Tuy nhiên, phương pháp điều chế cao chiết của cây này dùng để điều trị bệnh gút thì chưa được mô tả.

Bản chất của kỹ thuật giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là để giải quyết vấn đề nêu trên. Do đó, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) dùng để điều trị bệnh gút.

Giải pháp hữu ích này mô tả cao chiết có tác dụng điều trị bệnh gút. Cao chiết này có tác dụng ức chế enzym xanthin oxidaza và làm giảm lượng axit uric máu, qua đó phòng ngừa và điều trị bệnh gút.

Cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) được điều chế theo các bước sau:

- bước 1) chuẩn bị nguyên liệu;
- bước 2) chiết nguyên liệu;

- bước 3) tạo cao chiết;

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1. Sơ đồ điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.).

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích của quy trình điều chế cao chiết dùng để điều trị bệnh gút gồm các bước như sau:

- bước 1) chuẩn bị nguyên liệu cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) rửa sạch, phơi khô đến độ ẩm dưới 13%, sau đó thái nhỏ đến kích cỡ nhỏ hơn 2 cm thì thu được nguyên liệu, đều đạt tiêu chuẩn vệ sinh an toàn thực phẩm;
- bước 2) chiết nguyên liệu bằng cồn 10%-90%, tốt hơn nếu cồn 70%, đun trong khoảng thời gian từ 1-3 giờ, tốt hơn nếu đun trong 1 giờ theo tỷ lệ nguyên liệu:dung môi 100:1 (g/L), trong đó, việc chiết này được lặp lại 3 lần. Gộp các dịch chiết, lọc qua giấy lọc, gộp dịch lọc và thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, sấy khô ở 50°C thu được cao chiết toàn phần.
- bước 3) cao chiết toàn phần được phân tán vào nước cất theo tỷ lệ cao chiết toàn phần: nước 100:1 (g/L). Sau đó, thêm cùng một lượng thể tích dung môi ête vào, để lắng, tách lớp và thu lấy phần dung môi nước, lặp lại 3 lần. Tiếp đó, thêm cùng một lượng thể tích dung môi etyl axetat vào phần nước thu được, để lắng, tách lớp và thu lấy phần dung môi etyl axetat, quá trình này lặp lại 3 lần, sau đó gộp các dịch etyl axetat thu được, lọc qua giấy lọc, và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, sấy khô ở 50°C thu được sản phẩm cao chiết.

Cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) thuộc loại cây thảo, sống lâu năm, cao 30-60cm, toàn cây đều có lông. Lá mọc đối, chéo chữ thập, phiến lá hình trứng, mép có răng cưa. Hoa tự mọc thành bông ở kẽ lá hay đầu cành, màu hồng tím nhạt. Cây được trồng nhiều ở miền Bắc nước ta như ở các tỉnh Hưng Yên, Ninh Bình. Bộ phận dùng của cây Hoắc hương là lá hoặc toàn cây (trừ gốc rễ). Cây được thu hái vào mùa hạ lúc cây đang tươi tốt, cắt phần trên mặt đất hay hái lá bánh tẻ,

đem phơi nắng nhẹ cho khô. Hoắc hương có mùi thơm đặc biệt, vị hơi đắng và cay. Dược liệu Hoắc hương có tác dụng giải cảm, chống nôn, kích thích tiêu hóa. Dùng chữa các chứng bệnh: nôn mửa, đau bụng, ỉa chảy, ăn không tiêu cảm mạo, trúng nắng, nhức đầu, sổ mũi, đau mắt. Nghiên cứu về thành phần hóa học của cây Hoắc hương cho thấy có chứa các hợp chất thuộc nhóm terpenoit, phytosterol, flavonoit, alkaloit, glycosit... Nghiên cứu tác dụng dược lý cho thấy Hoắc hương có nhiều tác dụng quan trọng như chống oxy hóa, giảm đau, chống viêm, chống kết tập tiểu cầu, chống huyết khối, chống trầm cảm, chống nôn, tiêu sợi huyết và gây độc tế bào.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

1. Điều chế chứa cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth).

Nguyên liệu thu hái để sử dụng theo giải pháp hữu ích được thu hái ở Hưng Yên, Việt Nam. Cao chiết được điều chế như sau:

Thu hái lá của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.), rửa sạch, phơi khô đến độ ẩm dưới 13%, sau đó thái nhỏ đến kích cỡ nhỏ hơn 2 cm thì thu được nguyên liệu riêng rẽ của dược liệu, đều đạt tiêu chuẩn vệ sinh an toàn thực phẩm. Chiết 500g nguyên liệu này bằng cồn 70%, đun trong 1 giờ theo tỷ lệ nguyên liệu:dung môi 500 (g):5(L), lặp lại 3 lần. Thu gom các dịch chiết, lọc và lấy phần dịch lọc; cất loại dung môi dưới áp suất giảm rồi sấy trong tủ sấy ở 50°C tới khối lượng không đổi, thu được 48 gam cao toàn phần. Cao chiết toàn phần được phân tán vào 500 ml nước cất. Sau đó, thêm 500 ml dung môi ête vào, để tách lớp và thu lấy phần dung môi nước, lặp lại 3 lần. Tiếp đó, thêm 500 ml dung môi etyl axetat vào phần nước thu được, để tách lớp và thu lấy phần dung môi etyl axetat, lặp lại 3 lần. Tiến hành cô quay dưới áp suất giảm loại bỏ toàn bộ dung môi etyl axetat, rồi sấy trong tủ sấy ở 50°C tới khối lượng không đổi, thu được 28 gam cao chiết.

2. Tác dụng dược lý

Đánh giá tác dụng ức chế enzyme xanthin oxidaza in vitro của cao chiết

Cao chiết và allopurinol được pha loãng trong dung dịch đệm phosphate (50 mM, pH 7,5) để được các nồng độ khác nhau. Hỗn hợp phản ứng được tiến hành trên đĩa 96 giếng, gồm: 20 μ L dung dịch chứa xanthin oxidaza 0,05 U/ml, 140 μ L dung dịch đệm phosphate 50 mM và 20 μ L dung dịch cần thử được ủ ở 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 20 μ L xanthin 0,5 mM và ủ tiếp ở 25°C trong 30 phút. 20 μ L dung dịch HCl 0.5 M được thêm vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đem đo độ hấp thụ bằng máy đo quang phổ ở bước sóng 295 nm. Mẫu chứng được tiến hành tương tự nhưng dung dịch thử được thay bằng dung dịch đệm.

Bảng 1: Tác dụng (I%) ức chế enzyme xanthin oxidaza của cao chiết và allopurinol.

Mẫu nghiên cứu	IC ₅₀ (μ g/mL)
Cao chiết Hoắc hương	96,39 $\pm$ 2,56
Allopurinol	1,08 $\pm$ 0,09

Tác dụng ức chế enzyme XO của cao chiết và allopurinol được thể hiện ở bảng 1. Kết quả cho thấy cao chiết Hoắc hương có tác dụng ức chế enzyme xanthin oxidaza với giá trị IC₅₀ là 96.39 $\pm$ 2.56 μ g/mL.

Đánh giá tác dụng hạ axit uric máu in vivo của cao chiết

Chuột nhắt trắng, chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 $\pm$ 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Trường Đại học Y Dược, ĐHQGHN.

Gây mô hình tăng axit uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 300 mg/kg. Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất liên tục 4 ngày; ngày 5 tiêm màng bụng NaCl 0,9%.

Lô 2 (chứng bệnh lý): uống nước cất liên tục 4 ngày; ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg, pha kali oxonat trong dung môi CMC-Na 0,5%, với thể tích tiêm 0,1 mL/10g thể trọng chuột.) và 1 giờ sau cho uống nước cất.

Lô 3 (thuốc đối chứng): uống nước cất liên tục 4 ngày; ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống allopurinol (liều 10 mg/kg).

Lô 4: cho uống cao chiết Hoắc hương 100 mg/kg thể trọng một lần vào buổi sáng trong 4 ngày liên tục; ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống cao chiết.

Lô 5: cho uống cao chiết Hoắc hương 300 mg/kg thể trọng một lần vào buổi sáng trong 4 ngày liên tục; ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống cao chiết.

Tiến hành lấy máu đuôi chuột sau 1 giờ khi đã hoàn thành cho chuột tiêm và uống nước/cao chiết như thiết kế thí nghiệm. Sau khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được đưa vào trong lồng hứng nước tiểu riêng. Nước tiểu của từng chuột được thu trong khoảng thời gian 5 giờ, ly tâm lấy dịch trong để định lượng nồng độ axit uric. Vào thời điểm kết thúc thí nghiệm, lấy máu chuột ở tất cả các lô, ly tâm lấy huyết thanh để định lượng nồng độ axit uric.

Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean: Sai số chuẩn của giá trị trung bình) và được xử lý thống kê bằng phần mềm SigmaPlot 10.0 theo phép kiểm One-way ANOVA và Tukey test với độ tin cậy lớn hơn 95% ($p < 0,05$).

Kết quả

Bảng 2. Kết quả tác dụng hạ axit uric máu của cao chiết Hoắc hương

Lô thử nghiệm (n =10)	Hàm lượng axit uric (mg/dL) (TB $\pm$ SEM) trong huyết thanh	Hàm lượng axit uric (mg/dL) (TB $\pm$ SEM) trong nước tiểu
Chứng sinh lý	1,15 $\pm$ 0,17	2,25 $\pm$ 0,27
Chứng bệnh lý	1,62 $\pm$ 0,24*	3,72 $\pm$ 0,25*
Allopurinol liều 10 mg/kg	1,04 $\pm$ 0,12 [#]	1,83 $\pm$ 0,26 [#]
Cao chiết Hoắc hương liều 100 mg/kg	1,18 $\pm$ 0,27 [#]	2,54 $\pm$ 0,31 [#]
Cao chiết Hoắc hương liều 300 mg/kg	1,12 $\pm$ 0,25 [#]	2,36 $\pm$ 0,22 [#]

* Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh lý; [#] Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng bệnh lý;

Kết quả ở bảng 2 cho thấy lượng axit uric máu tăng 0,47 mg/dL do kali oxonat (từ 1,15 $\pm$ 0,17 mg/dL lên 1,62 $\pm$ 0,24 mg/dL), và do được uống cao chiết Hoắc hương liều 100 mg/kg trong giải pháp hữu ích này, hàm lượng axit uric đã giảm xuống 1,18 $\pm$ 0,27 mg/dL, với liều cao chiết Hoắc hương liều 300 mg/kg giảm xuống còn 1,12 $\pm$ 0,25 mg/dL, gần tương đương với tác dụng của chứng dương Allopurinol (1,04 $\pm$ 0,12 mg/dL).

Ngoài ra, kết quả ở bảng 2 cũng cho thấy lượng axit uric nước tiểu tăng 1,47 mg/dL do kali oxonat (từ 2,25 $\pm$ 0,27 mg/dL lên 3,72 $\pm$ 0,25* mg/dL), và do được uống cao chiết Hoắc hương liều 100 mg/kg trong giải pháp hữu ích này, hàm lượng axit uric đã giảm xuống 2,54 $\pm$ 0,3 mg/dL, với liều cao chiết Hoắc hương liều 300 mg/kg giảm xuống còn 2,36 $\pm$ 0,22 mg/dL, gần tương đương với tác dụng của chứng dương allopurinol (1,83 $\pm$ 0,26 mg/dL). Kết quả cho thấy trên mô hình chuột nhắt tăng axit uric cấp, cao chiết cây Hoắc hương liều 100 mg/kg và 300 mg/kg có khả

năng dự phòng sự gia tăng nồng độ axit uric máu, đồng thời gia tăng thải trừ axit uric qua nước tiểu.

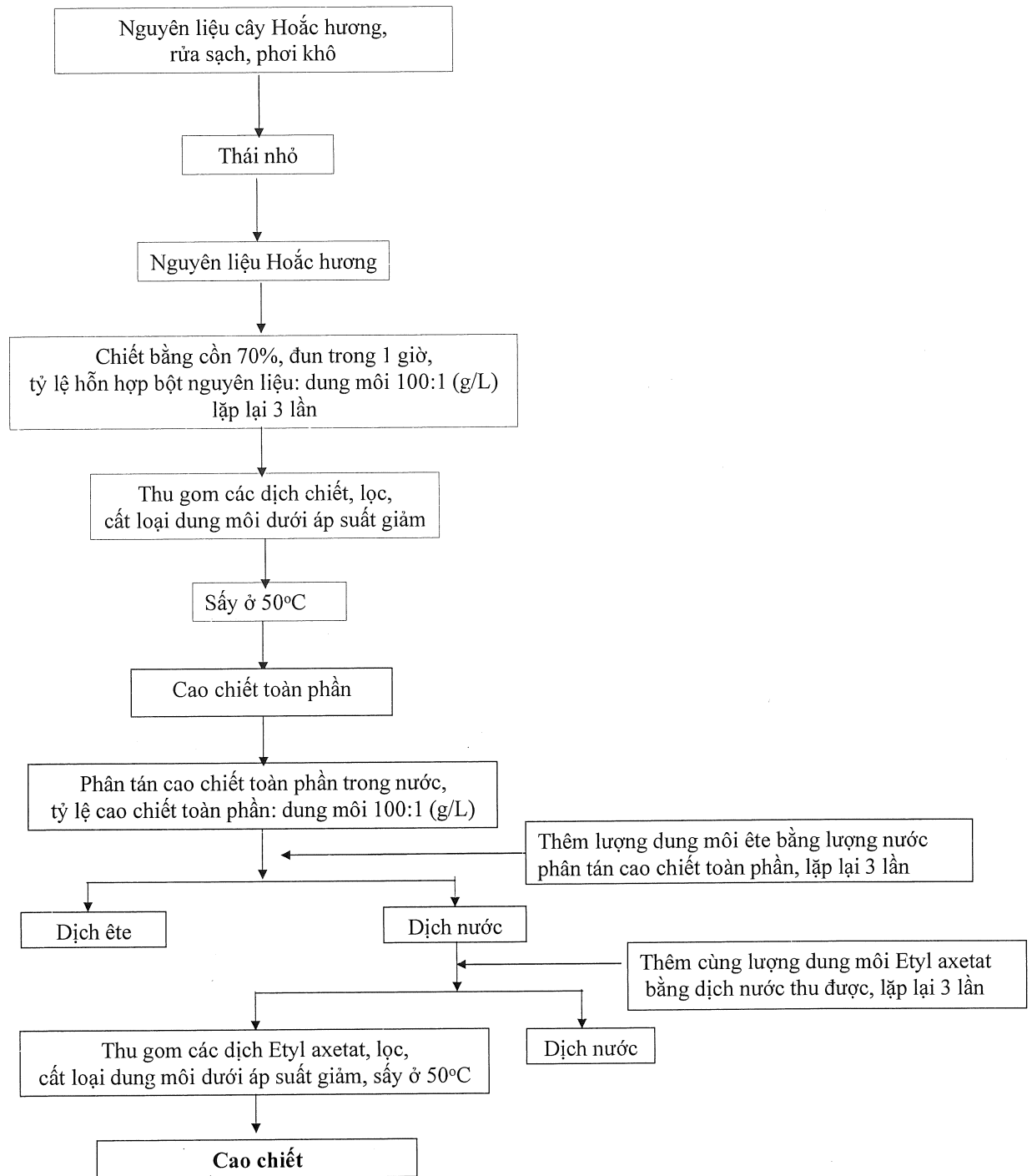
Những lợi ích có thể đạt được

Giải pháp hữu ích đã tìm ra phương pháp điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) để phát huy được tác dụng điều trị bệnh gút từ cây Hoắc hương. Cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) với liều 100 mg/kg liều 300 mg/kg và có tác dụng điều trị bệnh gút trên mô hình do kali oxonat gây gút ở chuột nhắt trắng. Tác dụng ấy thể hiện thông qua khả năng dự phòng sự gia tăng nồng độ axit uric máu, đồng thời gia tăng thải trừ axit uric qua nước tiểu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) được tiến hành như sau:

- bước 1) thu hái nguyên liệu cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.), phơi khô, nghiền nhỏ thu được nguyên liệu;;
- bước 2) chiết nguyên liệu bằng bằng cồn 10%-90%, tốt hơn nếu bằng cồn 70%, đun trong khoảng thời gian từ 1-3 giờ, tốt hơn nếu đun trong 1 giờ theo tỷ lệ nguyên liệu : dung môi là 100:1 (g/L), trong đó, việc chiết này được lặp lại 3 lần; gộp các dịch chiết, lọc qua giấy lọc, gộp dịch lọc và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, sấy khô ở 50°C thu được cao chiết toàn phần;
- bước 3) tạo cao chiết: cao chiết toàn phần ở bước 2 được phân tán vào nước cất theo tỷ lệ cao toàn phần : nước là 100:1 (g/L), sau đó, thêm cùng một lượng thể tích dung môi ête vào, để tách lớp và thu lấy phần dung môi nước, lặp lại 3 lần; tiếp đó, thêm cùng một lượng thể tích dung môi etyl axetat vào phần nước thu được, để tách lớp và thu lấy phần dung môi etyl axetat, quá trình này lặp lại 3 lần, sau đó gộp các dịch etyl axetat thu được, lọc qua giấy lọc, và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, sấy khô ở 50°C thu được sản phẩm cao chiết.



Hình 1. Sơ đồ điều chế cao chiết của cây Hoắc hương (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.)