



(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)



2-0004230

(51) **A61K 36/48; A61K 36/71; A61K 36/28**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2021-00586

(22) 29/12/2021

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/07/2023 424A

(73) Học viện Nông nghiệp Việt Nam (VN)

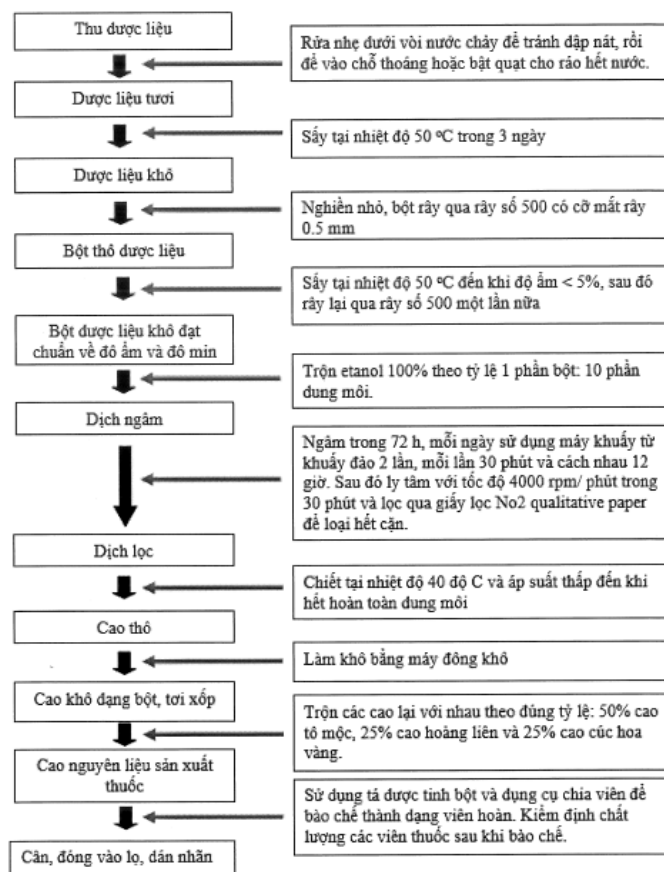
Thị Trần Trâu Quỳ, Huyện Gia Lâm, Thành Phố Hà Nội

(72) Nguyễn Thị Thanh Hà (VN); Nguyễn Thanh Hải (VN); Nguyễn Văn Thanh (VN).

(54) **CHẾ PHẨM DẠNG VIÊN HOÀN DÙNG ĐỂ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH TIÊU
CHẢY Ở LỢN**

(21) 2-2021-00586

(57) Giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn chứa cao dược liệu làm được chất với hàm lượng là 5% theo trọng lượng và tinh bột với hàm lượng là 95% theo trọng lượng, trong đó cao dược liệu chứa tô mộc với hàm lượng là 50%; hoàng liên với hàm lượng là 25% theo trọng lượng và hoa cúc với hàm lượng là 25% theo trọng lượng. Ngoài ra, giải pháp hữu ích còn đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm này.



Hình 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực thú y và chăn nuôi thú y. Cụ thể, giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Hiện tượng vi khuẩn kháng lại kháng sinh hiện đang trở thành vấn đề lớn trên toàn thế giới (WHO, 2014). Vì thế, việc nỗ lực tìm ra các chất kháng khuẩn mới nhằm thay thế kháng sinh là yêu cầu cấp thiết. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ảnh hưởng tiêu cực của việc lạm dụng kháng sinh trong chăn nuôi không chỉ dừng lại ở động vật, mà còn làm lây lan tính kháng thuốc sang hệ vi khuẩn gây bệnh cho người, tạo tồn dư có hại ảnh hưởng lên sức khỏe người tiêu thụ sản phẩm động vật và cả hệ vi sinh vật tự nhiên trong môi trường sinh thái. Ngoài ra, ngay đối với bản thân hoạt động chăn nuôi, việc dựa vào kháng sinh như là một giải pháp chủ yếu và duy nhất để phòng trị các bệnh nhiễm khuẩn cũng gây ra nhiều thiệt hại kinh tế. Cụ thể, các thuốc ngày càng kém tác dụng do vi khuẩn phát triển tính kháng, những tác dụng phụ gây ra bởi kháng sinh khiến động vật còi cọc, chậm lớn, năng suất kém, đồng thời việc khai thác các sản phẩm như sữa, trứng, v.v. cũng bị đình trệ lại, không chỉ trong mà còn cả sau thời gian điều trị, cho đến khi kháng sinh đã được đào thải hết ra khỏi cơ thể động vật.

Nhằm giảm bớt những khó khăn gây ra do việc phụ thuộc nhiều vào kháng sinh để khống chế các bệnh do vi khuẩn, đã có nhiều nhà nghiên cứu tập trung vào việc tìm cách khai thác các thảo cỏ truyền và ứng dụng chúng vào trong phòng trị bệnh cho động vật nuôi (Ahmed *et al.*, 2014; Sarkar *et al.*, 2006; Marques *et al.*, 2007; Cui *et al.*, 2014; Jongkon Saising *et al.*, 2017; Lai TN *et al.*, 2015; Limsuwan S *et al.*, 2011; Pinanong Naphatthalung *et al.*, 2017; Surasak Limsuwan *et al.*, 2012). Với nguồn gốc tự nhiên, được liệu thường được cho là an toàn, không chỉ đối với vật nuôi mà còn với cả người sử dụng sản phẩm động vật và hệ sinh thái. Đã có nhiều cây thuốc được chứng minh là có thể thay

thể cho vai trò của các thuốc kháng sinh và hóa dược, giúp tiềm năng của chúng ngày càng được đánh giá cao trong nền công nghiệp dược phẩm. Nhiều kết quả nghiên cứu trên vật nuôi cũng cho thấy việc sử dụng các thảo mộc có tác dụng kháng khuẩn mang lại hiệu quả tốt với tình trạng nhiễm khuẩn trên đường tiêu hoá, hô hấp, tiết niệu, v.v. của gia súc, gia cầm.

Bệnh tiêu chảy là một trong những bệnh phổ biến gây thiệt hại đáng kể cho ngành chăn nuôi, đặc biệt là chăn nuôi lợn. Bệnh xuất hiện ở khắp nơi trên thế giới, tỷ lệ mắc và chết cao, tập trung nhiều vào nhóm gia súc non. Hiện nay, liệu pháp sử dụng kháng sinh vẫn được coi là lựa chọn hàng đầu cho chứng tiêu chảy trên lợn, tuy nhiên, có một thực tế là hiệu quả của chúng đang ngày càng giảm theo thời gian, chủ yếu do sự gia tăng tính kháng trong các nhóm vi khuẩn gây bệnh. Vì thế, nhiều nghiên cứu đã và đang được tiến hành với mục tiêu đưa ra được các giải pháp mới thay thế, cải thiện hiệu quả điều trị và hạn chế các ảnh hưởng tiêu cực gây ra bởi việc dựa vào kháng sinh để khống chế bệnh tiêu chảy lợn. Trong số nhiều định hướng được tập trung tìm tòi, thì ứng dụng cây thuốc được đánh giá như là một hướng đi nhiều triển vọng, nhất là tại những quốc gia vốn có thế mạnh về ngành y học cổ truyền và sự đa dạng sinh học của những loại cây dược liệu như Việt Nam.

Về lĩnh vực điều trị tiêu chảy, các nghiên cứu cho thấy việc sử dụng các kháng sinh thực vật trong nuôi dưỡng và phòng trị bệnh cho lợn, đặc biệt là với hội chứng phân trắng ở lợn con cho hiệu quả điều trị cao (Bùi Thị Tho và Phạm Khắc Hiếu, 1995). Tác giả Nguyễn Văn Thanh và Nguyễn Thanh Hải (2014) cũng khẳng định dịch chiết cây mò hoa trắng tiêu diệt tốt vi khuẩn *Salmonella* trong điều kiện *in vitro* và cho kết quả điều trị cao trong điều kiện *in vivo* trên lợn con bị bệnh phân trắng. Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã sử dụng ethanol ở các nồng độ 35%, 70 %, axit axetic 5% và axeton 70% để chiết xuất phytoncid từ thân, lá và rễ cây mò hòa trắng. Kết quả cho thấy dịch chiết bằng ethanol nồng độ 35% cho hiệu quả tiêu diệt vi khuẩn và điều trị bệnh ở lợn cao nhất. Tương tự, theo các kết quả đạt được của Bùi Thị Tho và Nguyễn Thành Trung (2010) thì nếu dùng dịch chiết cây Xuân hoa để điều trị ở lợn con mắc tiêu chảy, tỷ lệ khỏi sẽ dao

động tùy theo các công thức bào chế đông y khác nhau, nhưng nhìn chung đều cho hiệu quả khả quan, với tỷ lệ khỏi bình quân đạt từ 87,51% đến 100%, và thời gian khỏi bình quân là 2,3 đến 3,08 ngày. Bên cạnh đó, việc sử dụng thảo dược cũng bước đầu cho thấy nó không chỉ có hiệu quả cao, mà còn ít bị kháng, thời gian phát sinh kháng chậm hơn so với nhóm thuốc hóa học trị liệu, và đồng thời nếu vi khuẩn có trở nên kháng thì cũng sẽ tái miễn cảm trở lại nhanh hơn so với các kháng sinh (Bùi Thị Tho, 2001). Cụ thể, các tác giả ghi nhận vi khuẩn *E.coli* kháng lại tỏi, hệ chậm hơn nhiều so với tetracyclin và neomycin (Bùi Thị Tho, 2001).

Tuy các thảo dược cổ truyền có nhiều ưu điểm, đặc biệt là trong bối cảnh chăn nuôi hướng nhiều đến tính an toàn và bền vững như hiện nay, nhưng thực tế là các ứng dụng của chúng trong chăn nuôi thú y Việt Nam vẫn còn nhiều hạn chế. Điều này một phần là do các phương pháp tiếp cận hay sử dụng với cây thuốc vẫn còn chủ yếu diễn ra theo hướng cổ truyền, ví dụ như: sắc uống, nấu cao..., nên nhìn chung gây bất tiện cho chủ động vật, bởi nguồn nguyên liệu không sẵn có và quá trình bào chế trước khi sử dụng mất nhiều thời gian. Đồng thời, hiệu quả của việc sử dụng cũng không thể chắc chắn bởi tác dụng tạo ra bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, cụ thể như quá trình thu hái xử lý dược liệu, quá trình chế biến thành thuốc, nhất là khi chúng được thực hiện ngay tại nhà bởi chủ động vật chứ chưa có sản phẩm sẵn có trên thị trường, được bào chế theo đúng quy trình chuẩn và tại các cơ sở đảm bảo yêu cầu, do những người có chuyên môn thực hiện. Điều này đã dẫn đến việc tác dụng của thuốc thảo dược không ổn định, không mang lại hiệu quả cao trong một số trường hợp và do đó khiến chủ gia súc có xu hướng quay trở lại sử dụng kháng sinh.

Xuất phát từ những lý do thực tiễn nêu trên, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu sản xuất thuốc phòng trị tiêu chảy cho lợn từ cây thuốc. Với nguồn thảo dược phong phú và đa dạng lên đến gần 4.000 loại cây có thể dùng làm thuốc trực tiếp hay để tách chiết một số hoạt chất bào chế thuốc thành phẩm, ngành dược liệu Việt Nam đã và đang có những bước tìm tòi nhằm sử dụng hiệu quả kho tài nguyên quý giá này. Trong các loại thảo dược phổ biến hiện nay, chúng tôi đặc biệt quan tâm đến tô mộc, hoàng liên và hoa

cúc, bởi đây là các dược liệu được sử dụng từ lâu trong y học cổ truyền cho mục đích đề nâng cao sức đề kháng và phòng trị bệnh tiêu chảy cho cả người lẫn động vật.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn chứa cao dược liệu chiếm 5% theo trọng lượng và tinh bột chiếm 95% theo trọng lượng,

trong đó cao dược liệu chứa tô mộc (*Caesalpinia sappan* L.) với hàm lượng là 50% theo trọng lượng; hoàng liên (*Coptis teeta*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng và cúc hoa vàng (*Chrysanthemum indicum*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng.

Theo một phương án khác, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm dạng viên hoàn nêu trên bao gồm các bước:

- (i) Thu dược liệu bao gồm tô mộc, hoàng liên và hoa cúc;
- (ii) Sấy dược liệu thu được ở bước (i) và nghiền thu bột dược liệu;
- (ii) chiết dược liệu với etanol thu dịch chiết;
- (iii) Cô quay loại bỏ dung môi tại áp suất thấp và tạo cao dược liệu; và
- (iv) Bào chế chế phẩm dạng viên hoàn bằng cách phối trộn cao dược liệu với tinh bột.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là sơ đồ mô hình hóa phương pháp bào chế thuốc hoàn phòng trị tiêu chảy lợn từ dược liệu.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết các phương án thực hiện cụ thể, tuy nhiên, các phương án này chỉ nhằm mục đích mô tả chi tiết giải pháp hữu ích, chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của giải pháp hữu ích.

Cây tô mộc còn có tên khác là gỗ vang, vang nhuộm, tô phượng (do mọc ở Tô Phượng, Trung Quốc), tên khoa học là *Caesalpinia sappan* L., thuộc họ Vang – *Caesalpinaceae*. Bộ phận dùng của cây là phần lõi gỗ có màu đỏ sẫm, phơi khô. Hoạt chất tập trung trong lõi gỗ thân và cành to. Tốt nhất nên lấy gỗ ở những cây trên 10 năm tuổi. Đông y dùng lõi gỗ đỏ sẫm, phơi khô, chế thành các dạng thuốc như ngâm kiệt, sắc đặc thành cao, dạng viên hoàn, dạng brommô tô mộc, dạng Glyxêrô tô mộc... Trong gỗ tô mộc có tanin, axit galic, sappanin, tinh dầu và brasilin, trong đó brasilin được coi là hoạt chất chính. Brasilin trong dung dịch kiềm cho màu đỏ. Brasilin khi bị oxy hóa sẽ chuyển thành brasilein có tác dụng sát khuẩn mạnh hơn. Ngoài brasilin, tanin trong gỗ tô mộc là hoạt chất phụ, tác dụng làm se niêm mạc, cầm máu, chống dịch thấm xuất.

Theo đông y, tô mộc có vị ngọt, không độc, có tác dụng hoạt huyết, thông kinh lạc, tán phong. Thuốc được dùng trị các bệnh cụ thể như:

- Vật nuôi sau đẻ bị viêm đường sinh dục mạn tính gây suy dinh dưỡng, phù thũng hay khi bị đánh đập, tổn thương phần mềm gây thâm tím.

- Gia súc bị viêm, chảy máu đường tiêu hóa, hô hấp... Trị hội chứng tiêu chảy ra máu do bị viêm dạ dày – ruột của lợn, viêm phổi. Thường kết hợp với ngũ bội tử sắc đặc cho uống tùy khối lượng. Với ấu súc nên dùng dạng glyxêrô tô mộc hay viên tô mộc.

- Dùng rửa vết thương nhiễm trùng, chảy nhiều mủ, nước bẩn: chế dạng brommô tô mộc, sẽ giúp vết thương mau lành.

- Với vi khuẩn: theo nghiên cứu của phòng Đông y thực nghiệm Viện Vi Trùng (1961) và Bộ môn Dược lý trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội (1977), nước sắc tô mộc có tác dụng kháng sinh mạnh với nhiều vi khuẩn. Với *Staphylococcus* chủng 209P vòng vô khuẩn 28 mm, *Staphylococcus pyogenes* 26 mm, *Salmonella typhi* 40 mm, *Salmonella sonnei* 20mm, *Salmonella dysenteriae* 26 mm, *Shigella flexneri* 40 mm, *Shigella shigella* 45 mm, *Bacillus subtilis* 20 mm. Ngoài ra, tô mộc còn có tác dụng với cả vi khuẩn uốn ván. Nồng độ tối thiểu tác dụng của tô mộc với các vi khuẩn gây bệnh thú y nhóm *Staphylococcus* là khoảng 55-70 µg/ 1ml; *Bacillus anthracis* là 85 µg/ 1ml và *Clostridium tetanin* là 100 µg/ 1ml (Bùi Thị Tho và Nguyễn Thị Thanh Hà, 2009).

Cơ chế kháng sinh của tô mộc được giải thích chủ yếu là do hoạt chất brasilin và brasilein quyết định. Cả 2 dạng phenol (brasilin) và quinoid (brasilein) của kháng sinh tô mộc đều có tác dụng kháng khuẩn, nhưng ở dạng quinoid tác dụng kháng khuẩn lại mạnh hơn, do nó là 1 trong 4 dẫn chất của chronon có tác dụng kháng sinh.

Bên cạnh việc cho tác dụng mạnh trên vi khuẩn, các chất kháng sinh từ tô mộc còn có nhiều ưu điểm, cụ thể như:

- Chịu được ánh sáng, nhiệt độ trong thời gian dài. Nhiệt độ chế biến có thể tới 100°C mà brasilin và brasilein vẫn không bị mất tác dụng. Vì vậy, trong lâm sàng có thể dùng tô mộc dưới nhiều dạng bào chế tùy điều kiện: ngâm kiệt, sắc đặc, chế cao, bột mà tác dụng trị bệnh nhiễm khuẩn vẫn đảm bảo, không bị mất hoạt tính.

- Không bị men trypsin và pepsin phá hủy, nên có thể sử dụng tốt theo đường uống. Điều này giúp việc bào chế đơn giản, hạ giá thành và phù hợp cho thú y.

- Brasilin và Brasilein tồn tại lâu trong cơ thể, ở trâu có thể tồn tại trong cơ thể tới 72 giờ sau khi uống.

- Thuốc an toàn, không độc. Chỉ số điều trị lớn, liều độc trên đại gia súc tới hàng trăm lần. Trâu có thể uống 1 lần 1 kg gỗ tô mộc/ con dưới dạng nước sắc đặc mà vẫn chưa có biểu hiện trúng độc. Trong khi đó liều điều trị chỉ có 50 g/con/ngày.

Như vậy, các chất kháng khuẩn trong tô mộc không chỉ có tác dụng tốt trên vi khuẩn mà còn bền vững, có sinh khả dụng cao và an toàn. Điều này khiến tô mộc được coi là một dược liệu rất ưu việt và thường xuyên được lựa chọn cho mục đích điều trị các bệnh có liên quan đến nhiễm khuẩn, bao gồm cả bệnh tiêu chảy.

Cây hoàng liên còn có tên khác: chi liên, vượng thảo, vận liên, xuyên nhĩ liên; tên khoa học là *Coptis teeta* Wall, họ: Ranunculaceae. Bộ phận sử dụng làm dược liệu của cây là củ.

Đặc điểm: Cây hoàng liên là loài cây mọc hoang ở khu vực vùng núi, thuộc loài cây thân thảo, sống lâu năm, thân thấp chừng 30 cm. Lá cây có cuống dài khoảng từ 8 – 20 cm, mọc trực tiếp từ phần gốc. Mỗi phiến lá có 3 – 5 lá chét, chia thành nhiều thùy xẻ sâu,

mép lá có hình răng cưa, màu xanh mướt. Rễ hoàng liên thuộc loại rễ chùm, hình trụ dài, có màu vàng nhạt hoặc màu nâu. Khi cây trưởng thành, rễ sẽ phát triển thành củ tựa như chân gà. Theo đông y, hoàng liên có tác dụng an thần, giải độc, chữa nôn mửa, kiết lị, thương hàn, v.v.. Các nghiên cứu của Học viện Y học cổ truyền đã chỉ ra trong cây hoàng liên có chứa nhiều hoạt chất tốt cho sức khỏe. Điển hình có thể kể đến như berberin, alkaloid, etanol, palmatin, columbamine, coptisine, v.v.. Đặc biệt, hoạt chất berberin chiếm đến 5,56 – 7,25% trong hoàng liên có tác dụng ức chế nhiều loại vi khuẩn, giúp kháng viêm hiệu quả.

Cúc hoa vàng có tên khác là kim cúc, dã cúc, cam cúc, khổ ý, hoàng cúc, bióc kim (Tày); tên khoa học là *Chrysanthemum indicum* L; họ Asteraceae (Cúc). Cây có đặc điểm là cây thảo, sống hàng năm hay sống dai, cao 20 – 50 cm; thân mọc thẳng, nhẵn, có khía dọc; lá mọc so le, hình bầu dục, chia nhiều thùy sâu, mép có răng cưa nhọn không đều, mặt trên màu lục đen sẫm, mặt dưới nhạt, cuống lá ngắn, có tai ở gốc. Cụm hoa mọc thành đầu trên một cuống dài ở ngọn thân hoặc kẽ lá, đường kính 1-1,5 cm, tổng bao lá bắc là những vảy thuôn dài, mép khô, hoa ở ngoài hình lưỡi nhỏ màu vàng, hoa ở giữa hình ống, không có mào lông, tràng hoa hình ống ngắn hơn tràng hình lưỡi, có thùy tam giác nhọn và cũng có màu vàng, quả bế. Mùa hoa quả của cây là tháng 10 đến tháng 1 năm sau. Cúc hoa vàng có nguồn gốc ở vùng Đông Á: Trung Quốc và Nhật Bản, được trồng làm thuốc và làm cảnh ở Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản, Việt Nam, Lào, Thái Lan và Ấn Độ. Bộ phận được sử dụng làm dược liệu của cây là hoa thu hái vào đầu tháng 10 đến tháng 1 – 2 năm sau.

Các phương thức cổ truyền của đông y khi sử dụng thảo dược thường là dùng phương pháp là hòa với nước nóng thành dạng chè dược liệu để bồi bổ sức khỏe, hoặc nếu cần dùng đến liều cao hơn để trị bệnh thì sẽ sắc đặc thành dạng thuốc sắc theo thang hay đun lâu hơn để cô thành dạng cao lỏng hay cao đặc. Vì thế, dung môi dùng cho các quá trình bào chế cổ truyền thường là nước. Điều này khiến dược tính của thành phẩm sau bào chế có thể không cao, bởi khả năng tan hòa tan của nhiều hoạt chất chính như brazilin trong tô mộc, berberin trong hoàng liên, hay apigenin trong cúc hoa vàng vào là

kém trong nước. Để khắc phục nhược điểm này, chúng tôi đã thử nghiệm với các dung môi hữu cơ khác nhau, và kết quả cho thấy etanol là dung môi tốt nhất để tạo dạng cao dùng làm nguyên liệu đầu vào sản xuất thuốc. Do đó, etanol được sử dụng cho quá trình chiết xuất dược liệu trong công thức bào chế của chúng tôi.

Vì dược chất chính là cao dược liệu nên chúng tôi lựa chọn dạng viên hoàn của đông y để bào chế. Thuốc hoàn (pilula) là dạng thuốc rắn, hình cầu, được bào chế dưới dạng bột hoặc cao dược liệu trộn với các loại tá dược thích hợp. Với thú y, thuốc hoàn thường để sử dụng theo đường trộn vào thức ăn hoặc nước uống. Về hình dạng, thuốc hoàn gần giống với viên tròn. So với một số dạng thuốc bào chế theo dược học cổ truyền, viên hoàn là dạng đã được chia liều, dễ sử dụng và vận chuyển. Nhiều viên hoàn bào chế với các tá dược như siro, mật ong... có thể che dấu mùi vị dược liệu, khiến thuốc trở nên thơm ngon và được ưa dùng.

Theo một phương án, giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn chứa cao dược liệu chiếm 5% theo trọng lượng và tinh bột chiếm 95% theo trọng lượng,

trong đó cao dược liệu chứa tô mộc (*Caesalpinia sappan* L.) với hàm lượng là 50% theo trọng lượng; hoàng liên (*Coptis teeta*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng và cúc hoa vàng (*Chrysanthemum indicum*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng.

Theo một phương án khác, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm dạng viên hoàn nêu trên bao gồm các bước:

a) Thu dược liệu

Dược liệu bao gồm tô mộc, hoàng liên và cúc hoa vàng được thu theo đúng mùa vụ và bộ phận, sau đó rửa nhẹ dưới vòi nước chảy để tránh dập nát, rồi để vào chỗ thoáng hoặc bật quạt cho ráo hết nước.

b) Sấy nguyên liệu

Các nguyên liệu đã ráo nước được sấy sơ bộ tại nhiệt độ 50°C trong 3 ngày. Dược liệu đã khô bớt nước sau đó được thái mỏng, nghiền nhỏ, rây qua rây số 500 có cỡ mắt

rây 0,5 mm để thu lấy bột thô. Bột thô lại được tiếp tục sấy tại nhiệt độ 50°C cho đến khi đạt độ ẩm < 5%, rồi tiếp tục rây lại qua rây số 500 một lần nữa. Sản phẩm thu được sẽ là bột được liệu đạt chuẩn về độ ẩm và độ mịn.

c) Ngâm và lọc dịch chiết

Bột được liệu được trộn với etanol 100% theo tỷ lệ 1 phần bột: 10 phần dung môi, ngâm trong 72 giờ, mỗi ngày sử dụng máy khuấy từ khuấy đảo 2 lần, mỗi lần 30 phút và cách nhau 12 giờ. Dịch ngâm sau đó ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong 30 phút và lọc qua giấy lọc để loại hết cặn.

d) Cô quay loại bỏ dung môi tại áp suất thấp và tạo cao được liệu

Dịch lọc thu được đem đi cô quay tại nhiệt độ 40°C và áp suất thấp cho đến khi loại hết hoàn toàn dung môi. Sở dĩ chúng tôi lựa chọn nhiệt độ này là do đây là nhiệt độ ít gây ảnh hưởng đến các chất có hoạt tính sinh học trong thực vật. Cao thu được sau khi loại bỏ dung môi thường có tính chất mềm và dính, nên để tạo thuận tiện cho việc trộn vào tá dược sau này, chúng tôi tiếp tục làm khô cao đến dạng bột tơi xốp, sử dụng hệ thống đông khô để hạn chế tối đa ảnh hưởng của nhiệt độ lên được tính của cao được liệu.

e) Bào chế thuốc viên

Trong quá trình thử nghiệm, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ cao thảo dược/tá dược tinh bột bằng 1/19 là tốt nhất để thực hiện quá trình chia viên trong bào chế. Như vậy, hàm lượng được chất chính trong mỗi viên thuốc hoàn sẽ là 5% (cứ 10 g chế phẩm sẽ có 0,5 g cao nguyên liệu).

Việc bào chế thuốc được thực hiện theo phương pháp chia viên, được mô tả trong Giáo trình Dược liệu học thú y (Bùi Thị Tho và Nguyễn Thị Thanh Hà, 2009, trang 39-40) và Giáo trình Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc từ dược liệu (Bộ môn Bào chế, Đại học Dược Hà Nội, 2017; trang 17 đến 25). Nguyên tắc của phương pháp chia viên là tạo khối dẻo từ bột được chất và tá dược rồi chia tiếp thành viên có khối lượng quy định.

Việc bào chế được thực hiện bằng hệ thống khuôn dùng tạo viên thuốc hoàn chuyên dụng trong đông y.

Quy trình bào chế qua các bước như sau:

* Tạo khối dẻo: Trộn bột kép gồm cao dược liệu và tá dược độn tinh bột theo đúng tỷ lệ trong cối, rồi phối hợp với tá dược dính để tạo thành dạng khối dẻo. Do là quy mô phòng thí nghiệm nên chúng tôi tiến hành nghiền trộn trong cối sứ. Sau khi nghiền trộn xong, tiếp tục để yên cho khối dẻo ổn định trong khoảng 30 phút. Mục đích của bước này là nhằm để các thành phần trong công thức bào chế trương nở vào thành phần nước của tá dược hồ tinh bột.

* Chia viên: Việc chia viên hoàn được thực hiện bằng bàn chia viên. Dụng cụ tạo con lăn được sử dụng để tạo thành các con lăn có đường kính 8 mm, sau đó những con lăn này được đặt lên khuôn chia viên thủ công để bàn chia viên lăn qua và vo nguyên liệu từ dạng con lăn thành các viên thuốc hoàn có hình tròn.

* Sấy: Các viên thuốc hoàn được đem sấy ở nhiệt độ 50°C trong 120 phút, sau đó đóng vào lọ hoặc các túi nilon và bảo quản ở nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

e) Đánh giá chất lượng của viên thuốc sau bào chế

Từ các kết quả về lựa chọn tá dược độn, tá dược dính và tỷ lệ cao dược liệu/tá dược, chúng tôi đã xác định được công thức bào chế thích hợp nhất là sử dụng tá dược độn là tinh bột trộn với cao dược liệu theo tỷ lệ 1 phần cao 19 phần tá dược, sau đó kết hợp với tá dược dính là hồ tinh bột để tạo thành khối dẻo phù hợp cho quá trình chia viên. Để chắc chắn là công thức này phù hợp, chúng tôi đã tiến hành bào chế thử nghiệm thành các lô thuốc với những viên thuốc hoàn chính và đánh giá lại chất lượng của các lô đó.

Cụ thể, chất lượng của thuốc hoàn sau bào chế được chúng tôi kiểm chứng theo những chỉ tiêu sau

(1) Chỉ tiêu cảm quan: Hoàn phải tròn, đều, đồng nhất về hình dạng, màu sắc, có mùi đặc trưng của dược liệu.

(2) Chỉ tiêu độ ẩm: chỉ tiêu chất lượng về độ ẩm của thuốc hoàn được quy định theo như sách Dược điển Việt Nam IV, trong đó quy định viên hoàn được phép có hàm ẩm cao hơn so với các dạng viên khác. Cụ thể, hoàn mật ong: không quá 15%; thủy hoàn: không

quá 12%; hồ hoàn: không quá 9%. Vì trong công thức bào chế chúng tôi sử dụng dạng hồ hoàn nên áp dụng tiêu chuẩn không quá 9% cho độ ẩm của thuốc.

(3) Chỉ tiêu độ rã: Dạng hồ hoàn yêu cầu không quá 2 giờ là viên thuốc phải rã hoàn toàn.

(4) Chỉ tiêu độ đồng đều về khối lượng (Quy định theo tiêu chuẩn Việt Nam, Giáo trình Kiểm nghiệm thuốc. Mục: Kiểm nghiệm thuốc có nguồn gốc dược liệu; phần 3.4. Kiểm nghiệm thuốc hoàn. Trang 360-362).

Đối với hoàn uống theo viên: Cân 10 viên, xác định khối lượng từng viên. Sự chênh lệch khối lượng của từng viên so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn như ở bảng dưới (Bảng 1), trong đó, không được có quá 2 viên vượt giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn cho phép.

Bảng 1. Giới hạn cho phép độ đồng đều khối lượng đối với hoàn uống theo số viên

Khối lượng trung bình 1 viên	Giới hạn cho phép
Từ 0,05g đến 1,5 g	$\pm 12\%$
Trên 1,5 g đến 5g	$\pm 10 \%$
Trên 5,0 g đến 9,0 g	$\pm 7\%$
Trên 9,0 g	$\pm 5\%$

Vì trong nghiên cứu này, thuốc được bào chế thành dạng 0,5 g/viên; nên giới hạn cho phép là $\pm 12\%$.

Chỉ các thuốc đạt tiêu chuẩn mới được chuyển sang bước tiếp theo.

f) Đóng vào lọ, dán nhãn

Thuốc được đóng vào các lọ thủy tinh và bảo quản ở nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng trực tiếp

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích.

Ví dụ 1: Sản xuất 4000 viên thuốc thuộc chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn.

Với khối lượng 1 viên hoàn là 0,5 g thì tổng lượng nguyên liệu cần ban đầu để chia thành 4000 viên là 2000 g. Tuy nhiên, do hao hụt trong quá trình sản xuất và chia viên, nên tổng lượng nguyên liệu ban đầu này sẽ được tăng lên 5% là 2100 g. Theo đó, lượng dược chất chính gồm phối trộn của 3 loại cao chiếm tỷ lệ 5% sẽ là 105 g và lượng tá dược tinh bột là 1995 g.

Đầu tiên, tiến hành phối trộn 3 loại cao với tỷ lệ là 52,5 g cao tô mộc trộn với 26,25 g cao hoàng liên và 26,25 g cao cúc hoa vàng, thu được tổng số 105 g cao tổng số. Lượng cao này tiếp đó được đem trộn đều với 1995 g tinh bột để tạo dạng bột kếp đồng đều, kết hợp với thêm lượng hồ tinh bột vừa đủ để tạo được dạng khối dẻo. Sau khi khối dẻo đã ổn định thì dùng dụng cụ tạo con lăn có đường kính 8 mm và bàn chia viên chuyên dụng để tạo thành các viên thuốc hoàn có đường kính 8 mm. Các viên thuốc hoàn được đem sấy ở nhiệt độ 50 °C trong 120 phút đến khô, rồi đóng vào lọ thủy tinh với lượng là 100 viên/ lọ; được tổng số 20 lọ. Chất lượng thuốc hoàn đảm bảo các chỉ tiêu về cảm quan, độ ẩm, độ rã, độ đồng đều về khối lượng.

Ví dụ 2: Thử nghiệm chứng minh tác dụng phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn của viên hoàn thu được ở ví dụ 1.

+ Đánh giá khả năng phòng bệnh tiêu chảy ở lợn: lợn con 1 tháng tuổi, khỏe mạnh, được tiêm phòng đầy đủ các vacxin theo đúng lịch được chia thành các lô 40 con, gồm lô đối chứng và lô bổ sung viên hoàn thu được ở ví dụ 1 với liều 0,5 g/kgP (tương đương với 1 viên hoàn/kgP). Tỷ lệ lợn mắc tiêu chảy trong thời gian 4 tuần kể từ khi bổ sung được quan sát và so sánh giữa các lô để đánh giá tác dụng phòng bệnh.

+ Đánh giá khả năng điều trị bệnh: lợn con 1 tháng tuổi bị mắc tiêu chảy tự nhiên được chia thành các lô 20 con, gồm lô đối chứng âm không sử dụng thuốc, các lô thí nghiệm sử dụng viên hoàn với liều 2,5 g/kgP (tương đương với 5 viên hoàn/kgP) và lô đối chứng dương sử dụng kháng sinh với liều theo đúng khuyến cáo của nhà sản xuất.

Chế phẩm kháng sinh chúng tôi sử dụng là chế phẩm có tên “Đặc trị tiêu chảy” của công ty thuốc thú y RTD, trong đó có chứa kháng sinh với hàm lượng 5g oxytetracyclin và 3,675g neomycin trên mỗi 100 g thuốc. Cách sử dụng là theo hướng dẫn của nhà sản xuất, cụ thể là bằng cách trộn vào thức ăn với liều là 10 g/30 kg thể trọng. Việc điều trị với kháng sinh được tiến hành trong thời gian 5 ngày liên tiếp, còn với viên hoàn có thể tới 7 ngày liên tiếp, trong đó tỷ lệ lợn khỏi tiêu chảy trong các lô được ghi chép lại để đánh giá và so sánh hiệu quả điều trị bệnh.

Kết quả phòng bệnh phân trắng lợn con của viên hoàn với liều 0,5 g/kgP (tương đương với 1 viên hoàn/kgP) được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Kết quả phòng bệnh phân trắng lợn con của chế phẩm được liệu với liều 0,5 g/kgP.

		Số con theo dõi	Số con mắc bệnh	Tỷ lệ mắc
Đối chứng	Không bổ sung	40	8	20,0%
Thí nghiệm với thảo dược	Có bổ sung	40	1	2,5%

Kết quả điều trị bệnh tiêu chảy lợn con của chế phẩm được liệu với liều 2,5 g/kgP (tương đương với 5 viên/kgP) và kháng sinh được chúng tôi thể hiện ở bảng 3. Kết quả được đánh giá sau 5 ngày và 7 ngày sử dụng thuốc liên tục. Khi đó các lợn không còn biểu hiện tiêu chảy được tính là khỏi bệnh, và các lợn vẫn tiêu chảy được tính là không khỏi.

Bảng 3. Kết quả điều trị bệnh phân trắng lợn con của chế phẩm được liệu liều 2,5 g/kgP và chế phẩm kháng sinh với liều 10 g/30 kgP.

	Số con theo dõi	Số con khỏi bệnh sau 5	Tỷ lệ	Số con khỏi bệnh sau 7	Tỷ lệ
--	-----------------	------------------------	-------	------------------------	-------

		ngày		ngày	
Đối chứng	20	0	0 %	0	0 %
Thí nghiệm với thảo độc	20	18	90 %	20	100 %
Thí nghiệm với kháng sinh	20	20	100 %	20	Không theo dõi

Từ bảng 2 và 3 chúng tôi nhận thấy việc sử dụng chế phẩm dạng viên hoàn cho tác dụng tốt trong cả việc phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn. Khi sử dụng trộn vào thức ăn với hàm lượng 0,5 g/kgP, lợn chỉ mắc tiêu chảy với tỷ lệ 2,5%, thấp hơn nhiều so với lô không bổ sung là 20% (Bảng 2). Với tác dụng điều trị, khi được sử dụng với hàm lượng 2,5 g/kgP, chế phẩm cũng có hiệu quả điều trị lên tới 90% sau 5 ngày điều trị và 100% sau 7 ngày điều trị. Tuy tác dụng này là kém hơn so với kháng sinh về tiêu chí thời gian điều trị (vì kháng sinh có tỷ lệ khỏi là 100% sau 5 ngày), nhưng chế phẩm được liệu lại có các ưu điểm khác về tính an toàn, ít tác dụng phụ, hạn chế tồn dư và hạn chế ảnh hưởng tiêu cực lên môi trường.

Từ các thí nghiệm và kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy chế phẩm được liệu bào chế từ tô mộc, hoàng liên và cúc hoa vàng đem lại hiệu quả cao cho cả việc phòng và điều trị bệnh tiêu chảy trên lợn. Vì thế, nếu cân nhắc đến tính an toàn, chủ chăn nuôi sẽ có xu hướng sử dụng chế phẩm có nguồn gốc hoàn toàn tự nhiên này để phòng và trị bệnh. Điều này không chỉ hạn chế tác dụng phụ trên cơ thể động vật mà còn tạo ra ý nghĩa tích cực trong việc hạn chế ảnh hưởng tồn dư lên con người, khi đối tượng sử dụng thuốc là nhóm vật nuôi dùng làm thực phẩm như lợn.

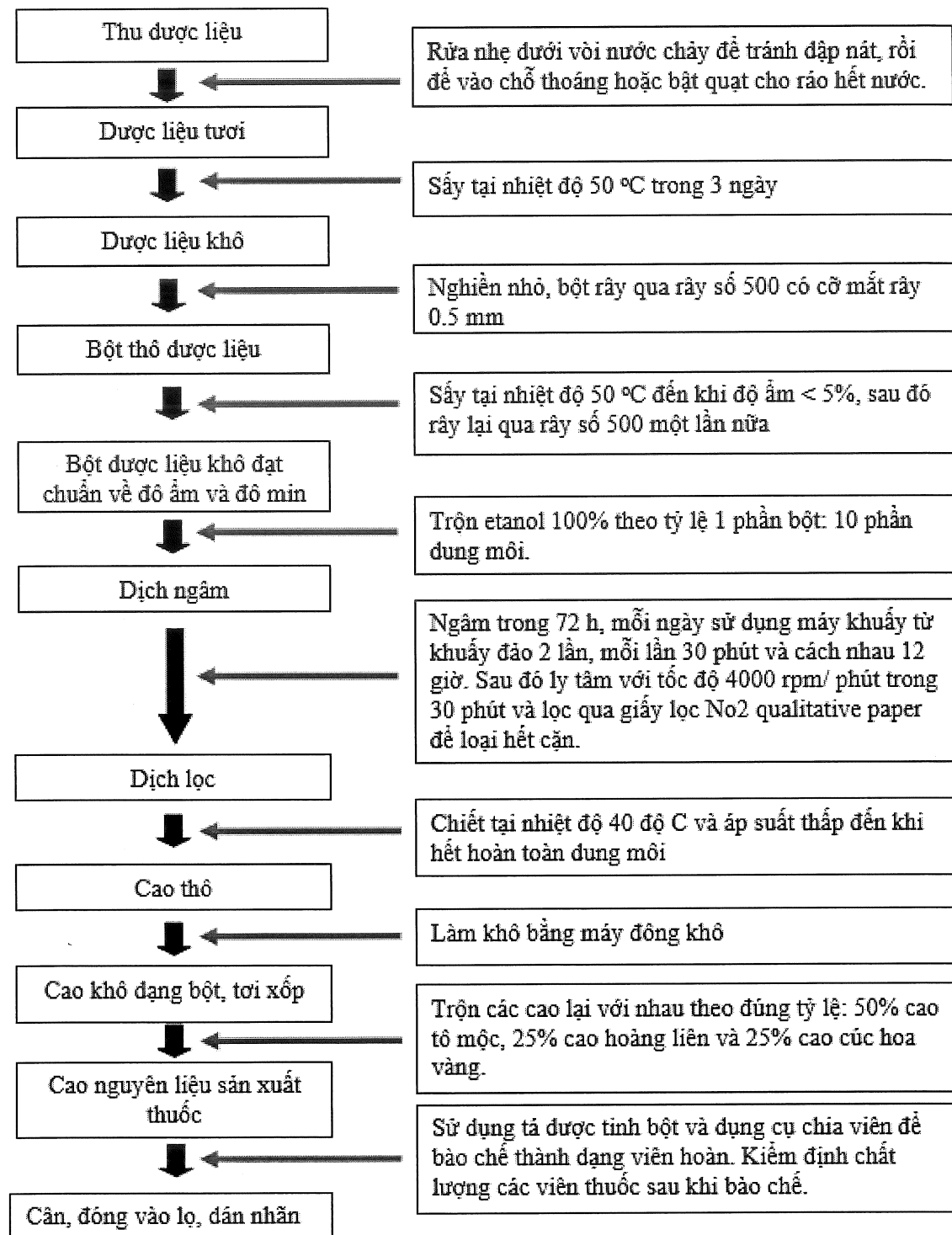
Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Giải pháp giúp chuyển các dược liệu truyền thống gồm tô mộc, hoàng liên và cúc hoa vàng của đông y thành một chế phẩm hiệu quả cao và tiện sử dụng trong phòng trị

bệnh tiêu chảy cho lợn. Dạng viên hoàn được bào chế ở dạng sẵn sàng sử dụng ngay và định liều rõ ràng, nên giúp hạn chế được các nhược điểm của đông y truyền thống, theo đó yêu cầu các quá trình bào chế phức tạp được thực hiện bởi chính người sử dụng như sắc cao hay cô đặc. Bên cạnh đó, chúng tôi sử dụng dung môi là etanol chứ không phải nước nóng nên hiệu quả chiết xuất lấy các thành phần có hoạt tính trong dược liệu, cụ thể như brazilin trong tô mộc, berberin trong hoàng liên và apigenin trong cúc là tốt hơn, nên chế phẩm có hoạt tính dược lý cao hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng viên hoàn dùng để phòng và điều trị bệnh tiêu chảy ở lợn chứa cao dược liệu chiếm 5% theo trọng lượng và tinh bột chiếm 95% theo trọng lượng, trong đó cao dược liệu chứa tô mộc (*Caesalpinia sappan* L.) với hàm lượng là 50% theo trọng lượng; hoàng liên (*Coptis teeta*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng và cúc hoa vàng (*Chrysanthemum indicum*) với hàm lượng là 25% theo trọng lượng.



Hình 1