



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

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

(11)



1-0049991

(51)^{2020.01} A61K 36/28

(13) B

(21) 1-2020-01714

(22) 20/09/2018

(86) PCT/IB2018/001191 20/09/2018

(87) WO/2019/058179 28/03/2019

(30) 62/562,293 22/09/2017 US

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/08/2020 389A

(73) EUROMED, S.A. (ES)

C/Rec de Dalt, 21-23 Pol. Ind. "Can Magarola" 08100 Mollet Del Vallès (Barcelona), Spain

(72) RULL PROUS, Santiago (ES); MULA DALTELL, Anna (ES); VILLAR GONZALEZ, Agustín (ES).

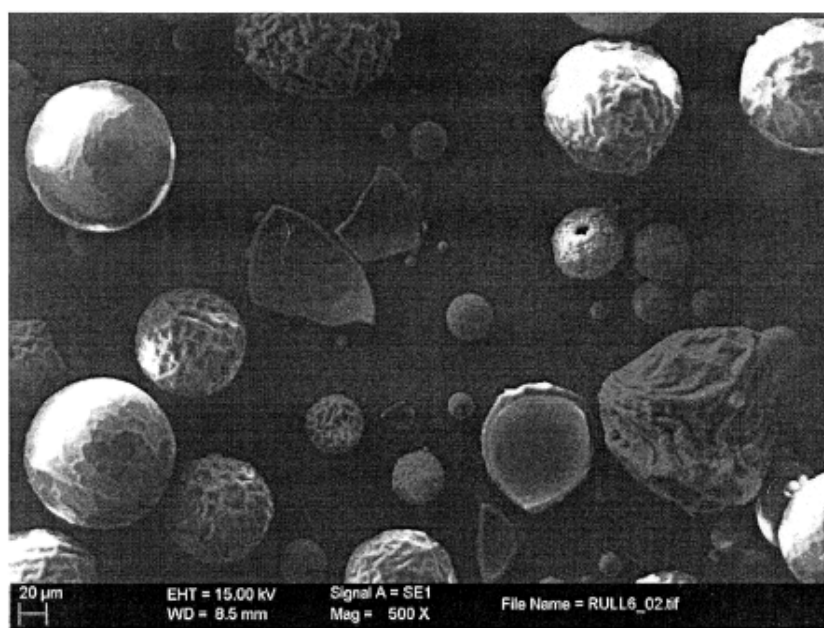
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ DỊCH CHIẾT QUẢ CÂY KẾ SỬA

(21) 1-2020-01714

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa làm dược chất. Phương pháp này bao gồm bước bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa dẫn đến gia tăng tốc độ giải phóng dược chất trong cây. Sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm thu được bằng phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa này.

Fig. 1: Hình ảnh quét hiển vi điện tử dịch chiết cây kế sữa làm dược chất



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dịch chiết cây kế sữa làm dược chất và phương pháp điều chế dịch chiết này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiệu quả của dược chất silymarin, được chiết từ quả cây kế sữa, để ngăn ngừa và điều trị nhiều loại bệnh lý rối loạn gan và túi mật khác nhau đã biết. Để điều chế chung dịch chiết cây kế sữa, thảo dược này (silymarin) được chiết, tinh chế và làm khô sau khi tẩy nhòn ban đầu quả cây kế sữa. Được biết rằng flavanolignan chứa trong thảo dược này rất ít hoặc hầu như không hòa tan trong nước. Đặc điểm về độ hòa tan này gây cản trở tốc độ giải phóng các hợp chất này và sinh khả dụng/khả năng hấp thụ của chúng vào trong cơ thể người hoặc động vật do đó là không thích hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế bộc lộ dịch chiết cây kế sữa làm dược chất thu được bằng quy trình sau:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhòn quả cây kế sữa;
 - (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;
 - (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhòn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhòn với dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;
 - (d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;
 - (e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;
 - (f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này;
- trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Theo một phương án, dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một

phương án, dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một phương án, dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một phương án, dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ. Theo một phương án, dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý lọc và làm khô và tùy ý nghiền nhỏ trước bước (d). Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách ép lạnh quả cây kể sữa. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa với dung môi hữu cơ. Theo một phương án, dung môi này là dung môi hydrocarbon. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách chiết với khí hoặc dịch tới hạn. Theo một phương án, chiết được thực hiện bằng cacbon dioxit tới hạn. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu thu được này (a) là nằm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kể sữa chưa được xử lý, trong đó còn lại 65-95% trọng lượng là quả cây kể sữa được tẩy nhờn. Theo một phương án, dung môi (b) là rượu. Theo một phương án, dung môi này là etanol. Theo một phương án, dung môi (c) là etyl axetat, etanol metanol, hoặc axeton. Theo một phương án, dung môi (c) là etyl axetat. Theo một phương án, dung môi yêu cầu bảo hộ (d) là rượu. Theo một phương án, dung môi này là etanol. Theo một phương án, khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng. Theo một phương án, khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng. Theo một phương án, sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 91% hoặc lớn hơn.

Sáng chế đề cập đến sản phẩm cây kể sữa chứa dịch chiết cây kể sữa và dầu. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa đã tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này. Theo một phương án, quả cây kể sữa được tẩy nhờn thu được bằng cách ép lạnh, nhờ đó loại bỏ dầu cây kể sữa. Theo một phương án, dầu này là dầu thực vật, dầu động vật, dầu mỏ, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các loại dầu này. Theo một phương án, dầu này là dầu thực vật, tinh dầu, dầu thảo mộc, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các loại dầu này. Theo một phương án, dầu này là dầu cây kể sữa. Theo một phương án, dầu cây kể sữa thu được bằng cách tẩy nhờn quả cây kể sữa. Theo một phương án, phương pháp tẩy nhờn là ép lạnh. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa được tẩy nhờn bằng etyl axetat, etanol, hoặc metanol, và sau đó loại bỏ dung môi này. Theo

một phương án, sản phẩm này thu được bằng cách gom dầu cây kế sữa với dịch chiết cây kế sữa được solvat hóa, và loại bỏ tất cả các dung môi.

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa khối lượng sản phẩm cho hiệu quả điều trị theo các quy trình bất kỳ được bộc lộ ở đây. Theo một phương án, được phẩm này chứa ít nhất một chất mang được dụng. Theo một phương án, được phẩm này là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc cốm, thuốc đạn, dung dịch, xirô, huyền phù, hoặc nhũ tương.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh gan, dạ dày hoặc túi mật trong đối tượng bằng cách dùng sản phẩm bất kỳ sáng chế đề cập đến. Theo một phương án, bệnh gan là hủy hoại gan do độc tố, rối loạn chức năng gan, suy gan cấp tính, hoại tử gan, chứng loạn dưỡng gan, chứng xơ gan, chứng xơ hóa gan, chứng gan to, chứng thoái hóa do gan nhiễm mỡ, chứng thiếu năng gan và chứng viêm gan. Theo một phương án, bệnh gan được chọn từ nhóm bao gồm bệnh sán lá, chứng viêm gan, bệnh viêm gan sán lá không do rượu (non-alcoholic steatohepatic-NASH) có kèm theo hoặc không kèm theo xơ hóa gan, chứng thoái hóa mỡ gan, bệnh gan nhiễm mỡ (fatty liver disease-FLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD), bệnh gan do rượu, hội chứng Alagille, chứng teo mật bẩm sinh, chứng loạn chuyển hóa cacbonhydrat bẩm sinh, sỏi mật, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ung thư gan, chứng thiếu hụt lipaza axit thể tiêu thể (lysosomal acid lipase deficiency-LALD), chứng loạn chứng chuyển hóa pocphirin, nhiễm độc gan do axetaminophen, hội chứng Reye, bệnh saccoit, bệnh tyrosin máu, bệnh Wilson, hội chứng Gilbert, chứng xơ gan và ống gan xơ hóa nguyên phát. Theo một phương án, chứng viêm gan là chứng viêm gan C. Theo một phương án, bệnh gan là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn, phương pháp này bao gồm:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhòn quả cây kế sữa;
- (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;
- (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhòn, trong đó dịch

chiết bỏ sung thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa được tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;

(d) hấp thụ dịch chiết bỏ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;

(e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này .

Theo một phương án, dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một phương án, dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một phương án, dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc. Theo một phương án, dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ. Theo một phương án, dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý lọc và làm khô và tùy ý nghiền nhỏ trước bước (d). Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách ép lạnh quả cây kể sữa. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa với dung môi hữu cơ. Theo một phương án, dung môi này là dung môi hydrocarbon. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách chiết bằng hoặc kết hợp với khí hoặc dịch tới hạn. Theo một phương án, chiết được thực hiện bằng cacbon dioxit tới hạn. Theo một phương án, dịch chiết cây kể sữa chứa dầu thu được này (a) là nằm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kể sữa chưa được xử lý, trong đó còn lại 65-95% trọng lượng là quả cây kể sữa được tẩy nhờn. Theo một phương án, dung môi (b) là rượu. Theo một phương án, dung môi này là etanol. Theo một phương án, dung môi (c) là etyl axetat, etanol hoặc metanol. Theo một phương án, dung môi (c) là etyl axetat. Theo một phương án, dung môi yêu cầu bảo hộ (d) là rượu. Theo một phương án, dung môi này là etanol. Theo một phương án, khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng. Phương pháp theo phương án 58, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng.

Sáng chế đề cập đến sản phẩm theo quy trình bất kỳ của sáng chế, trong đó

sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 91% hoặc lớn hơn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa đặc chứa dịch chiết cây kế sữa và dầu, trong đó bổ sung dầu này vào dịch chiết cây kế sữa này thu được sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin.

Theo một phương án, dầu được bắt nguồn từ nguồn thực vật, động vật hoặc hóa dầu. Theo một phương án, dầu được bắt nguồn từ thực vật. Theo một phương án, dầu được bắt nguồn từ trái cây, hạt hoặc rau. Theo một phương án, dầu được bắt nguồn từ quả cây kế sữa và/hoặc hạt cây kế sữa. Theo một phương án, tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 1,0% hoặc nhiều hơn. Theo một phương án, tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 5,0% hoặc nhiều hơn. Theo một phương án, tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 10,0% hoặc nhiều hơn. Theo một phương án, tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 20,0% hoặc nhiều hơn.

Mô tả văn tắt hình vẽ

FIG 1. thể hiện hình ảnh quét hiển vi điện tử của dịch chiết cây kế sữa làm được chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa, cụ thể là điều chế flavanolignan, có tốc độ giải phóng cao, và việc sử dụng chúng, đặc biệt là trong điều trị và ngăn ngừa các bệnh về gan. Sáng chế cũng mô tả sản phẩm được sản xuất bằng quy trình này, dịch chiết cây kế sữa được mô tả ở đây chứa hỗn hợp gồm các chất hóa học có trong tự nhiên, và nhiều chất đồng phân của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dịch chiết cây kế sữa có tốc độ giải phóng silymarin gia tăng. Trong một số trường hợp, dịch chiết được điều chế hầu như không chứa chất phụ gia, chất bổ sung, chất mang, hoặc chất làm ướt. Theo một phương án của sáng chế được mô tả ở đây, phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn, sử dụng chỉ các thành phần của quả cây kế sữa.

Thông thường, việc điều chế dịch chiết quả cây kế sữa trước hết cần loại bỏ phần dầu trong quả cây kế sữa. Trong một số quy trình điều chế, phần dầu này được loại bỏ hoặc được sử dụng làm dầu trong sản phẩm không liên quan, trong khi cây kế

sữa đã tẩy nhờn được rửa bằng các dung môi hữu cơ để chiết được chất silymarin. Sau đó thực hiện các bước rửa để tạo ra phần chiết rắn.

Trong sáng chế này, sáng chế đề cập đến, phần dầu có nguồn gốc từ tẩy nhờn quả cây kế sữa được bổ sung lại trong quy trình xử lý phần chiết rắn. Ngoài mong đợi, việc bổ sung từ 0,5-10% trọng lượng phần dầu vào phần chiết này tạo ra sản phẩm có các đặc điểm hòa tan vượt trội đáng kể. Sẽ không mong đợi rằng bổ sung dầu vào dịch chiết mà vẫn nguyên các thành phần chính của nó có độ hòa tan thấp sẽ làm gia tăng độ hòa tan này. Việc bổ sung dầu vào chất khác thường ảnh hưởng đến các đặc điểm kỵ nước đối với chất này. Cũng có thể được cho là bổ sung dầu ảnh hưởng bất lợi đến các đặc điểm vật lý của dịch chiết này bằng cách gia tăng độ bám dính hoặc giảm tính dễ chảy của bột được chiết. Tuy nhiên, không quan sát thấy hiện tượng này và phần chiết rắn có đặc điểm tạo công thức tuyệt vời.

Theo một phương án của sáng chế, dầu có thể được bổ sung trước, trong hoặc sau quy trình chiết cây kế sữa để tăng cường tốc độ giải phóng silymarin của dịch chiết này. Trong một số phương án, phần dầu được cung cấp bởi chính sự tẩy nhờn quả cây kế sữa. Theo các phương án bổ sung, dầu được cung cấp từ nguồn không liên quan đến quả cây kế sữa, như dầu thực vật, dầu động vật, dầu mỏ, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các loại dầu này. Trong một số trường hợp, dầu từ thực vật là dầu thực vật, tinh dầu, dầu bổ sung vào thảo dược, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các loại dầu này.

Các thuật ngữ và định nghĩa

Thuật ngữ “dung dịch” đề cập đến cả hai hỗn đồng nhất và/hoặc hỗn tạp gồm nguyên liệu và dung môi.

Thuật ngữ “dung môi hydrocarbon” đề cập đến các dung môi được xây dựng từ các nguyên tử hydro và cacbon. Các ví dụ về các dung môi bao gồm nhưng không bị giới hạn đến dung môi hoặc hỗn hợp dung môi bất kỳ chứa các C₅-C₁₁ alkan mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng như pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, hoặc C₆-C₁₀ aryl hoặc arylalkan như benzen, toluen, xylen hoặc etyl benzen. Thuật ngữ có thể cũng áp dụng cho các dung môi chứa các nguyên tử khác loại như oxy, nitơ và flo mà không có cực thấy rõ. Các ví dụ bao gồm nhưng không bị giới hạn đến diethyl ete, 1,4-diclorobenzen và metyl t-butyl ete.

Thuật ngữ “khí hoặc dịch lỏng tới hạn” đề cập đến chất ở nhiệt độ hoặc áp suất trên điểm tới hạn của nó, trong đó không phân biệt là pha lỏng hay pha khí. Nghĩa là, thuật ngữ “khí hoặc dịch lỏng tới hạn” là tương đương với “dịch lỏng tới hạn” và “khí giới hạn”. Hơn nữa, các thuật ngữ “dịch lỏng tới hạn” và “khí giới hạn” được sử dụng lẫn nhau và có nghĩa đề cập đến trạng thái vật lý tương tự của chất. Các ví dụ về chất có thể được sử dụng là khí hoặc dịch lỏng giới hạn bao gồm cacbon dioxit, nước, metan, etan, butan, propan, etylen, propen, buten, etanol, metanol, propanol, nitơ oxit và đinitơ.

Thuật ngữ "rượu" ưu tiên là bao gồm các rượu C_1 - C_4 , đặc biệt là bao gồm etanol, như có độ tinh khiết 99% hoặc thậm chí 99,5%.

Trong phạm vi của sáng chế, "silymarin" đề cập đến hỗn hợp chất chứa (ít nhất) bốn chất silibinin, silidianin, silicristin, và isosilbinin với các nồng độ khác nhau.

"Tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn" nghĩa là hoạt chất có độ hòa tan ít nhất là 90% trong dung dịch chứa nước.

Thuật ngữ “dầu” mô tả chất nhờn có thể chảy là dạng lỏng, hoặc có thể hóa lỏng dễ dàng, khi làm ấm, và có thể hòa tan trong ete nhưng không hòa tan trong nước. Các dầu có thể được mô tả là dầu động vật, thực vật hoặc dầu mỏ, tùy thuộc vào nguồn gốc của nó. Thuật ngữ này cũng bao gồm các axit béo chuỗi dài, các este, các rượu, hoặc các alkan. Ngoài ra, thuật ngữ này còn bao gồm các silicon, hydrocarbon, glucosit, glutamat, glyxerit, glyxeryl este và các sáp.

Thuật ngữ “chất bổ sung ăn kiêng” đề cập đến sản phẩm bổ sung cho chế độ ăn kiêng. Chất bổ sung ăn kiêng là khác với dược chất mà phải trải qua thử nghiệm chặt chẽ và được thông qua bởi FDA trước khi được bán. Trong một số trường hợp, các chất bổ sung ăn kiêng có thể được dán nhãn là có tác động đến bệnh hoặc tình trạng bệnh. Chất bổ sung ăn kiêng không được trình bày để sử dụng làm thức ăn thông thường hoặc vật phẩm được bán là thịt hoặc đồ ăn thường ngày. Chất bổ sung ăn kiêng thường được điều chỉnh để bổ sung, ví dụ, bổ sung vào khẩu phần ăn của cá nhân với một hoặc nhiều hơn thành phần đồ ăn.

Thuật ngữ “dịch chiết cây ké sữa làm dược chất” mô tả dịch chiết cây ké sữa thu được bằng quy trình trong đó dầu đã được bổ sung và cũng có tốc độ giải phóng

hoặc tốc độ hòa tan được tăng cường khi so với dịch chiết cây kể sữa thu được bằng quy trình không bao gồm bước bổ sung dầu.

Các thuật ngữ “khối lượng hữu hiệu” hoặc “khối lượng hữu hiệu để điều trị bệnh,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến khối lượng thích hợp của chất hoặc hợp chất được dùng mà sẽ làm thuyên giảm đến mức độ nhất định một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị. Kết quả có thể là làm giảm và/hoặc làm nhẹ bớt các dấu hiệu, các triệu chứng, hoặc nguyên nhân bệnh, hoặc sự thay đổi hệ sinh học mong muốn khác bất kỳ. Ví dụ, “khối lượng hữu hiệu” để sử dụng trong điều trị là khối lượng chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế đề cập đến cần để tạo ra sự thuyên giảm đáng kể có ý nghĩa lâm sàng các triệu chứng bệnh. Khối lượng “hữu hiệu” thích hợp trong từng trường hợp cá thể bất kỳ có thể được xác định sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu tăng liều.

Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” nghĩa là trường hợp hoặc hoàn cảnh được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc không xảy ra, và bản mô tả này bao gồm các tình huống trong đó trường hợp hoặc hoàn cảnh này xảy ra và tình huống trong đó trường hợp hoặc hoàn cảnh này không xảy ra.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “người bệnh” bao gồm các động vật có vú. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, người. Theo một phương án, động vật có vú là người.

Các thuật ngữ “để điều trị,” “việc điều trị” hoặc “điều trị,” như được sử dụng ở đây, bao gồm việc thuyên giảm, làm dịu bớt hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng gia tăng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, chặn đứng sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh này, làm dịu bớt bệnh hoặc tình trạng bệnh này, làm thoái triển bệnh hoặc tình trạng bệnh này, làm dịu bớt tình trạng sức khỏe gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh này, hoặc dùng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này trong phòng bệnh và/hoặc chữa bệnh.

Thuật ngữ “chất mang được dùng,” “tá được được dùng,” “chất mang chấp nhận về mặt sinh lý,” hoặc “tá được chấp nhận về mặt sinh lý” đề cập đến nguyên liệu, chế phẩm hoặc tá được được dùng, như chất độn lỏng hoặc chất độn rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc vật liệu bao nang. Theo một phương án, mỗi thành phần là

là “dược dụng” có nghĩa là tương thích hợp với các thành phần khác của chế phẩm dược và thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô hoặc cơ quan người và động vật không gây độc tính, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng, tính sinh miễn dịch quá mức, hoặc các vấn đề hoặc các phiền toái khác, tương xứng với tỷ lệ hữu ích/nguy cơ hợp lý. *See, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là sai số có thể chấp nhận được cho các giá trị cụ thể khi được xác định bởi chuyên gia trong ngành, phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc cách xác định giá trị này. Trong các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là trong 1, 2, 3, hoặc 4 độ lệch chuẩn. Trong các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” nghĩa là trong khoảng 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,05% giá trị hoặc giới hạn xác định.

Phương pháp điều chế và sản phẩm thu bởi quy trình

Được bộc lộ ở đây là các phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa bao gồm:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhờn quả cây kế sữa;
- (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;
- (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhờn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;
- (d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;
- (e) gom phần dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến là phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa, trong đó bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa thu được sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 1% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 2% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 5% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 10% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 15% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 20% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 30% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 50% hoặc lớn hơn.

Theo phương án khác sáng chế đề cập đến sản phẩm thể hiện tốc độ giải phóng silymarin tăng cường. Trong một số phương án, sản phẩm này được sản xuất từ quy trình bao gồm bước bổ sung dầu. Sản phẩm này được so sánh với sản phẩm thu được bằng quy trình không bao gồm bước bổ sung dầu. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 1% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 2% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 5% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 10% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 15% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 20% hoặc

lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 30% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, bổ sung dầu vào dịch chiết cây kế sữa tạo ra sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin 50% hoặc lớn hơn.

Sáng chế cũng đề cập đến dịch chiết cây kế sữa làm được chất được sản xuất bằng quy trình sau:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhờn quả cây kế sữa;
- (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;
- (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhờn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;
- (d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;
- (e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;
- (f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Trong một số phương án, dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc. Trong một số phương án, dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc. Trong một số phương án, dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc. Trong một số phương án, dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ. Trong một số phương án, dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý được lọc, và làm khô để tạo ra chất rắn, tùy ý nghiền chất rắn này trước bước (d).

Trong một số phương án, dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách ép lạnh quả cây kế sữa. Trong một số phương án, dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa với dung môi hữu cơ.

Trong một số phương án, dung môi (a) là dung môi hydrocarbon. Trong một số phương án, dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách chiết bằng hoặc

kết hợp với khí hoặc dịch tới hạn. Trong một số phương án, chiết được thực hiện bằng cacbon dioxid tới hạn. Trong một số phương án, dung môi (b) là rượu. Trong một số phương án, dung môi (b) là etanol. Trong một số phương án, dung môi (c) là etyl axetat, etanol, metanol hoặc axeton. Trong một số phương án, dung môi (c) là etyl axetat. Trong một số phương án, dung môi yêu cầu bảo hộ (d) là rượu. Trong một số phương án, dung môi này là etanol.

Trong một số phương án, khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng. Trong một số phương án, khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng.

Theo phương án khác, phương pháp điều chế dịch chiết cây kể sữa được mô tả theo phương pháp bao gồm:

- (a) Quả được tẩy dầu bằng cách ép lạnh cơ học hoặc rửa bằng các dung môi hydrocarbon hoặc các dịch tới hạn. Trong trường hợp trong đó các dung môi hydrocarbon được sử dụng, dung môi này được loại bỏ sau đó. Trong một số trường hợp, phần dầu được lọc hoặc cô đặc. Phần dầu phân tách thường nằm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kể sữa chưa được xử lý. Quả cây kể sữa được tẩy nhờn chứa phần trọng lượng còn lại.
- (b) Phần dầu từ (a) được kết hợp với dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch, các ví dụ không giới hạn về dung môi này bao gồm etanol, propanol, dietylete, hexan và etyl axetat. Dung dịch này tùy ý được cô đặc và/hoặc lọc.
- (c) Quả cây kể sữa được tẩy nhờn được rửa với dung môi hữu cơ, các ví dụ không giới hạn về dung môi hữu cơ bao gồm etyl axetat, etanol, axeton và metanol. Dung dịch thu được tùy ý chứa phần nước. Dung dịch này tùy ý được rửa bằng hexan dung môi không cực khác. Dung dịch này cũng tùy ý được cô đặc và/hoặc lọc. Làm khô dung dịch này, tùy ý dưới chân không kèm khuấy. Phần chiết thô thu được tùy ý được rửa bằng nước nóng và sấy khô, và/hoặc tùy ý nghiền.
- (d) Phần chiết thô thu được trong (c) được hòa tan lại trong dung môi hữu cơ, các ví dụ không giới hạn về dung môi này bao gồm các rượu như metanol, etanol, propanol và butanol. Dung dịch thu được tùy ý được cô đặc và/hoặc lọc.
- (e) Dung dịch (d) được gom với dung dịch (b), theo tỷ lệ sao cho sản phẩm cuối cùng của bước (f) chứa từ 0,5-10,0% trọng lượng của phần dầu thu được trong (a).

Dung dịch này tùy ý được cô đặc và/hoặc lọc.

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Theo phương án khác, dịch chiết cây kế sữa làm được chất được sản xuất bằng quy trình bao gồm:

(a) Quả được tẩy dầu bằng ép lạnh cơ học hoặc bằng cách rửa với các dung môi hydrocarbon hoặc các dịch tới hạn. Trong trường hợp trong đó các dung môi hydrocarbon được sử dụng, dung môi này được loại bỏ sau đó. Trong một số trường hợp, phần dầu được lọc hoặc cô đặc. Phần dầu được phân tách thường nằm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kế sữa chưa được xử lý. Quả cây kế sữa được tẩy nhờn chứa phần trọng lượng còn lại.

(b) Phần dầu từ (a) được gom với dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch, các ví dụ không giới hạn về dung môi này bao gồm etanol, propanol, dietylete, hexan và etyl axetat. Dung dịch này tùy ý được cô đặc và/hoặc lọc.

(c) Quả cây kế sữa được tẩy nhờn được rửa bằng dung môi hữu cơ, các ví dụ không giới hạn về dung môi này bao gồm etyl axetat, etanol, axeton và metanol. Dung dịch thu được tùy ý chứa các phần chứa nước. Dung dịch này tùy ý được rửa bằng hexan dung môi không cực khác. Dung dịch này cũng được tùy ý cô đặc và/hoặc lọc. Làm khô dung dịch này, tùy ý dưới chân không kèm khuấy. Phần chiết thô thu được tùy ý được rửa bằng nước nóng và sấy khô, và/hoặc tùy ý nghiền.

(d) Phần chiết thô thu được trong (c) được hòa tan lại trong dung môi hữu cơ, các ví dụ không giới hạn về dung môi này bao gồm các rượu như metanol, etanol, propanol và butanol. Dung dịch thu được tùy ý cô đặc và/hoặc lọc.

(e) Dung dịch (d) được gom với dung dịch (b), theo tỷ lệ sao cho sản phẩm cuối cùng của bước (f) chứa trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng của phần dầu thu được trong (a). Dung dịch này được tùy ý cô đặc và/hoặc lọc.

(f) Loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Trong một số phương án, chiết ở bước (c) được thực hiện ở 40-80 độ

Celsius. Theo phương án khác, chiết được thực hiện ở 50-70 độ Celsius.

Trong một số phương án, dung dịch bước (c) được làm khô ở nhiệt độ nhỏ hơn 60 độ Celsius. Theo phương án khác, làm khô dung dịch này ở nhiệt độ nhỏ hơn 40 độ Celsius.

Trong một số phương án, etanol được sử dụng trong bước (d) là etanol 96% hoặc cao hơn. Trong một số phương án, các dung dịch gom được cô đặc ở áp suất nằm trong khoảng từ 1-100 mbar.

Theo một phương án, phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa được mô tả theo phương pháp bao gồm:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách ép lạnh quả cây kế sữa;
- (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong etanol để tạo thành dung dịch;
- (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhờn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhờn bằng etyl axetat và sau đó loại bỏ dung môi này;
- (d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong etanol để tạo thành dung dịch;
- (e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 1,0-3,0% trọng lượng;
- (f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Theo một phương án, dịch chiết cây kế sữa làm được chất được sản xuất bằng quy trình sau bao gồm:

- (a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách ép lạnh quả cây kế sữa;
- (b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong etanol để tạo thành dung dịch;
- (c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhờn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhờn bằng etyl axetat và sau đó loại bỏ dung môi này;
- (d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong etanol để tạo thành dung dịch;

(e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 1,0-3,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Trong một số phương án của sáng chế, tốc độ giải phóng silymarin của dịch chiết cây kế sữa là 85% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn. Trong một số phương án, tốc độ giải phóng silymarin là 91% hoặc lớn hơn.

Trong một số phương án, khí và/hoặc dịch tới hạn được sử dụng để tẩy dầu quả cây kế sữa trong bước (a). Trong một số trường hợp, quả cây kế sữa được chặt, cán mỏng, xay hoặc nói cách khác nghiền thành hồ nhão. Hồ nhão này có thể được khuấy hoặc lắc mạnh trong sự có mặt của dịch tới hạn để dễ dàng tẩy dầu. Trong một số phương án, cacbon dioxide là khí giới hạn trong quy trình tẩy dầu. Theo các phương án khác, các ví dụ không giới hạn về khí hoặc dịch tới hạn bao gồm metan, etan, butan, propan, etylen, propen, buten, etanol, metanol, propanol, nước, nitơ oxit và đinitơ.

Trong một số phương án, các dung môi hydrocarbon được sử dụng để tẩy dầu quả cây kế sữa. Trong một số trường hợp, quả cây kế sữa được chặt, cán mỏng, xay hoặc nói cách khác nghiền thành hồ nhão. Hồ nhão này có thể được khuấy hoặc lắc mạnh trong sự có mặt của dung môi hydrocarbon để dễ dàng tẩy dầu. Các dung môi hydrocarbon bao gồm C₅-C₁₁ alkan mạch thẳng, phân nhánh hoặc vòng như pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, hoặc C₆-C₁₀ aryl hoặc arylalkan như benzen, toluen, xylen hoặc etyl benzen. Trong một số phương án, các dung môi hydrocarbon này chứa các nguyên tử khác loại như oxy, nitơ và flo trong đó phân tử này không có cực đáng kể, hoặc có momen hai cực dưới 2. Trong một số phương án, momen ba cực này là dưới 1,5. Các ví dụ bao gồm nhưng không bị giới hạn đến diethyl ete, 1,4-diclorobenzen và metyl t-butyl ete.

Trong một số phương án, chiết phần dầu thu được bằng cách ép lạnh. Trong

một số phương án, quy trình ép lạnh bao gồm chặt, cán mỏng, xay hoặc nghiền quả cây kể sữa thô. Quy trình này dẫn đến tạo thành hồ nhão bán rắn. Sau đó nguyên liệu này được ép cơ học để ép phần dầu tách ra khỏi nguyên liệu rắn. Trong một số phương án, phần này chuyển đến thiết bị lọc hoặc các thiết bị lọc. Trong một số phương án, không gia nhiệt bên ngoài cho quy trình này trong khi nghiền, ép hoặc lọc.

Trong một số phương án, phần dầu thu được bằng ép lạnh quả cây kể sữa được bổ sung lại vào phần chiết thu được bằng cách rửa quả cây kể sữa được tẩy nhờn. Bổ sung lại dầu cây kể sữa vào phần chiết này gia tăng tốc độ giải phóng silymarin trong sản phẩm cuối cùng. Theo các phương án khác, dầu thực vật không phải là dầu cây kể sữa được bổ sung để gia tăng tốc độ giải phóng silymarin. Sáng chế đề cập các ví dụ không giới hạn về dầu có nguồn gốc thực vật được sử dụng làm chất phụ gia như dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu oliu, dầu cọ, dầu lạc, dầu hạt cải dầu, dầu cây cải dầu, dầu rum, dầu vùng, dầu đỗ tương, dầu hướng dương, dầu hạnh nhân, dầu quả sồi, dầu brazil nut, dầu hạt điều, dầu hạt phi, dầu macadamia, dầu hạt mongongo, dầu hồ đào, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu cây óc chó, dầu hạt bưởi, dầu chanh, dầu cam, dầu cây bầu đắng, dầu cây bầu, dầu hạt bí nghệ, dầu hạt bí ngô, dầu hạt dưa hấu, dầu açaí, dầu hạt thìa là đen, dầu hạt lý chua đen, dầu hạt lưu ly, dầu lanh, dầu dền hạt, dầu quả mơ, dầu hạt táo, dầu argan, dầu bơ, dầu babasu, dầu ben, dầu hạt bơ xanh, dầu carob pod (dầu algaroba), bơ cacao đôi khi cũng được gọi là dầu theobroma, dầu ké đầu ngựa, dầu hướng dương, dầu cohune, tinh dầu hạt mùi, dầu hạt chà là, dầu dika, dầu cây gai dầu, dầu hạt nho, dầu gai dầu, dầu hạt bông gao, dầu hạt đay, dầu hạt bông, dầu lallemantia, dầu mafura, dầu marula, dầu hạt meadowfoam, dầu mù tạc, dầu hạt niger, dầu hạt nhục đậu khấu, dầu hạt okra, dầu hạt tía tô, dầu hạt quả hồng, dầu pequi, dầu hạt pili, dầu hạt lựu, dầu hạt anh túc, dầu pracaxi, dầu prune kernel, dầu diêm mạch, dầu ramtil, dầu cám gạo, dầu royle, dầu sacha inchi, dầu sapote, dầu seje, dầu hạt mỡ, dầu taramira, dầu hạt chè, dầu hạt hồ (hoặc dầu nut-sedge), dầu hạt thuốc lá, dầu hạt cà chua, dầu mầm lúa mỳ, dầu agar, dầu ajwain, dầu rễ cây bạch chỉ angelica, dầu hồi, dầu a ngùỵ asafoetida, tinh dầu húng quế, dầu bay, dầu cam bergamot, dầu hạt tiêu đen, dầu buchú, dầu bạch dương, dầu long não, tinh dầu hoa gai dầu, dầu quýt lai kim quất, tinh dầu calamansi, dầu

caraway, dầu hạt bạch đậu khấu cardamom, dầu hạt cà rốt, dầu cedar (hoặc dầu hoàng đàn), dầu cam cúc, dầu cây thủy xương bồ calamus, dầu quế, dầu chanh, dầu xả, dầu clary sage, dầu dừa, dầu cà phê, tinh dầu ngò rí coriander, dầu cúc tây costmary (dầu bible leaf), dầu rễ costus, dầu hạt mạn việt quất, dầu tiêu thất, dầu thì là Ai cập, dầu cây bách, dầu cypriol, dầu lá cà ri, dầu davana, dầu thảo mộc hương, dầu elemi, dầu bạch đàn, dầu hạt tiểu hồi, dầu cỏ ca ri, dầu fir, dầu nhũ hương, dầu riềng, dầu galbanum, dầu phong lữ, dầu gừng, dầu goldenrod, dầu helichrysum, dầu hạt hickory, dầu cải ngựa, dầu hoa nhài, dầu đỗ tùng, dầu oải hương, dầu trà trà, dầu tía tô đất melissa, dầu bạc hà, dầu chùm ngây, dầu mugwort, dầu một dược myrrh, dầu myrtle neem hoặc dầu cây neem, tinh dầu kinh giới cay, dầu orris, dầu mùi tây, dầu hoắc hương, tinh dầu tía tô perilla, dầu pennyroyal, dầu bạc hà cay, dầu thông, dầu hoa hồng, dầu tầm xuân, cây hương thảo rozamary, dầu gỗ hồng sắc, tinh dầu xô thơm, dầu gù hương, dầu savory, dầu cọ lùn, dầu ngũ vị tử, dầu bạc hà spearmint, dầu cây vân sam, tinh dầu hồi, dầu tarragon, dầu cây chè, tinh dầu cỏ xạ hương, dầu cỏ hương bài (dầu khus) và dầu cúc vạn diệp yarrow.

Trong một số phương án, các ví dụ về dầu có nguồn gốc từ động vật để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm nhưng không bị giới hạn đến dầu xương, dầu gan cá tuyết, dầu cá, mỡ ngỗng, dầu gan cá bơn lưỡi ngựa, mỡ lợn, dầu cá mòi dầu, dầu chân bò, dầu mỡ cừu, dầu cá hồi, dầu cá mòi, dầu cá mập, dầu lông và and dầu mỡ động vật. Trong một số phương án, các ví dụ về dầu có nguồn gốc từ hóa dầu để sử dụng trong phương pháp của sáng chế bao gồm nhưng không bị giới hạn đến dầu khoáng, dầu silicone, mỡ bôi trơn và hỗn hợp của các C₉-20 alkan.

Trong một số phương án, yêu cầu cho chiết xuất khô là hàm lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 35-70% trọng lượng silymarin, tỷ lệ silymarin chứa theo tỷ lệ sau từ 40-65% trọng lượng: silibinin A và B (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, C₂₅H₂₂O₁₀, MW 482,4); từ 10-20% trọng lượng isosilibinin A và B (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, C₂₅H₂₂O₁₀, MW 482,4); và từ 20-45% trọng lượng: ailidanin và silicristin (C₂₅H₂₂O₁₀, MW 482,4).

Sử dụng và dược phẩm

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa khối lượng hữu hiệu dịch chiết cây kể sữa được bộc lộ ở đây.

Trong một số phương án, dược phẩm chứa dịch chiết quả cây kế sữa được đề cập trong sáng chế được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa rối loạn chức năng gan và túi mật, cụ thể tổn thương gan do độc tố (gan nhiễm mỡ, nhiễm độc cồn), rối loạn chức năng gan như nhiễm độc nấm, suy gan cấp tính, hoại tử gan, chứng loạn dưỡng gan, bệnh gan, chứng xơ gan, chứng xơ hóa gan, chứng gan to, và chứng thoái hóa do gan nhiễm mỡ, chứng thiếu năng gan, và chứng viêm gan, cụ thể là chứng viêm gan C.

Trong một số phương án, dược phẩm chứa dịch chiết cây kế sữa sáng chế đề cập đến được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa các bệnh về gan như bệnh sán lá, chứng viêm gan, bệnh viêm gan sán lá không do rượu (NASH) có kèm theo hoặc không kèm theo xơ hóa gan, chứng thoái hóa mỡ gan, bệnh gan nhiễm mỡ (FLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan do rượu, hội chứng Alagille, chứng teo mật bẩm sinh, chứng loạn chuyển hóa cacbonhydrat bẩm sinh, sỏi mật, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ung thư gan, chứng thiếu hụt lipaza axit thể tiêu thể (LALD), chứng loạn chứng chuyển hóa porphirin, nhiễm độc gan do acetaminophen, hội chứng Reye, bệnh sáo, bệnh tyrosin máu, bệnh Wilson, hội chứng Gilbert, chứng xơ gan và ống gan xơ hóa nguyên phát.

Dịch chiết cây kế sữa theo sáng chế có thể được cung cấp ở dạng dược phẩm ở dạng liều đơn vị. Trong một số phương án, chế phẩm được trình bày ở dạng riêng rẽ, ví dụ các viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc đạn, và ống túi nang, hàm lượng hoạt chất của các dạng dược phẩm này thường tương ứng với một phần hoặc nhiều phần của liều dùng đơn. Các liều đơn vị có thể chứa, ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4 liều dùng đơn. Liều dùng đơn ưu tiên là chứa khối lượng hoạt chất mà được phân phối trong một liều dùng, và thường tương ứng với liều dùng hằng ngày hoặc một nửa, một phần ba hoặc một phần tư liều dùng hằng ngày.

Chất mang thích hợp được dùng, trợ, không độc được hiểu có nghĩa là chất pha loãng, chất độn rắn, bán rắn, hoặc lỏng, và các tá dược của chế phẩm cho tất cả các loại.

Viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc cốm, thuốc đạn, dung dịch, xirô, huyền phù, và nhũ tương được nêu rõ là dược phẩm được ưu tiên. Các viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và thuốc cốm có thể chứa hoạt chất hoặc

các hoạt chất ngoài chất mang thông thường, như a) chất làm đầy và chất độn, ví dụ tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannit, và axit silicic, b) chất gắn kết, ví dụ carboxymethylcelluloza, alginat, gelatin, và polyvinylpyrrolidon, c) chất giữ ẩm, ví dụ glyxerin, d) chất làm rắn, ví dụ thạch aga, canxi carbonat, và natri carbonat, e) chất làm chậm khả năng hòa tan, ví dụ paraffin, f) chất gia tăng sự hấp thụ, ví dụ các hợp chất ammoni bậc bốn g) chất làm ướt, ví dụ rượu xetyl và glyxerin mono stearat, h) các chất hút bám, ví dụ kaolin và bentonit, và i) chất làm trơn, ví dụ bột talc, canxi và magiê stearat, và polyetylen glycol rắn, hoặc hỗn hợp các chất nêu từ a) đến i).

Viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và thuốc cốm có thể được đề xuất với lớp phủ và lớp vỏ thông thường tùy ý chứa chất cản quang, và có thể cũng có chế phẩm sao cho chúng phân phối hoạt chất hoặc các hoạt chất chỉ trong đường ruột hoặc ưu tiên là ở các phần cụ thể của nó, tùy ý theo phương thức giải phóng chậm, trong đó chất polyme và sáp, ví dụ, có thể được sử dụng là hợp chất bao nang hóa.

Hoạt chất hoặc các hợp chất có thể cũng trình bày ở dạng vi nang hóa, tùy ý với một hoặc nhiều chất mang được đề cập trên đây.

Ngoài hoạt chất hoặc các hợp chất, thuốc đạn có thể cũng chứa chất mang hòa tan trong nước hoặc không hòa tan trong nước, ví dụ polyetylen glycol, chất béo, ví dụ bơ cacao, và các este cao (ví dụ, rượu C_{14} với axit béo C_{16}), hoặc hỗn hợp của các chất này.

Ngoài hoạt chất hoặc các hợp chất, các dung dịch và nhũ tương có thể chứa chất mang thông thường như dung môi, chất hòa tan, và chất nhũ hóa, ví dụ nước, rượu etyl, rượu isopropyl, etyl carbonat, etyl axetat, benzyl alcohol, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu, cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu oliu, dầu thầu dầu, và dầu vừng, glyxerin, glyxerin formal, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol, và este axit béo của sorbitan, hoặc hỗn hợp của các chất này.

Ngoài hoạt chất hoặc các hợp chất, huyền phù có thể chứa các chất mang thông thường như chất pha loãng dạng lỏng, ví dụ nước, rượu etyl, và propylen glycol, tác nhân tạo huyền phù, ví dụ rượu isostearyl được etoxy hóa, polyoxyetylen sorbit, và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch

aga, và gồm tragacanth, hoặc hỗn hợp của các hợp chất này. Các dạng chế phẩm ưu tiên có thể chứa thuốc nhuộm, chất bảo quản, và chất phụ gia gia tăng vị và hương, ví dụ tinh dầu bạc hà và tinh dầu khuynh diệp, và chất làm ngọt, ví dụ saccharin.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng chứa sản phẩm của một quy trình bất kỳ được mô tả ở đây. Trong một số phương án, chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc cốm, dung dịch, xirô, huyền phù hoặc nhũ tương. Trong một số phương án, chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng là để sử dụng để thay đổi chức năng gan. Trong một số phương án, chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa bệnh gan như bệnh sán lá, chứng viêm gan, bệnh viêm gan sán lá không do rượu (NASH) có kèm theo hoặc không kèm theo xơ hóa gan, chứng thoái hóa mỡ gan, bệnh gan nhiễm mỡ (FLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan do rượu, hội chứng Alagille, chứng teo mật bẩm sinh, chứng loạn chuyển hóa cacbonhydrat bẩm sinh, sỏi mật, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ung thư gan, chứng thiếu hụt lipaza axit thể tiêu thể (LALD), chứng loạn chứng chuyển hóa porphirin, nhiễm độc gan do acetaminophen, hội chứng Reye, bệnh sáo, bệnh tyrosin máu, bệnh Wilson, hội chứng Gilbert, chứng xơ gan và ống gan xơ hóa nguyên phát.

Các phương án bổ sung

Phương án 1: sáng chế đề cập đến dịch chiết cây kế sữa làm được chất thu được bằng quy trình sau:

(a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhờn quả cây kế sữa;

(b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;

(c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhờn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;

(d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;

(e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f)

nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này ;

trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn.

Phương án 2: sản phẩm của phương án 1, trong đó dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 3: sản phẩm của phương án 1 hoặc 2, trong đó dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 4: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-3, trong đó dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 5: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-4, trong đó dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ.

Phương án 6: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-5, trong đó dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý lọc và làm khô và tùy ý nghiền nhỏ trước bước (d).

Phương án 7: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-6, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách ép lạnh quả cây kế sữa.

Phương án 8: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-6, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa với dung môi hữu cơ.

Phương án 9: sản phẩm của phương án 8 trong đó dung môi này là dung môi hydrocarbon.

Phương án 10: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-6, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách chiết với khí hoặc dịch tới hạn.

Phương án 11: sản phẩm của phương án 10 trong đó chiết được thực hiện bằng cacbon dioxid tới hạn.

Phương án 12: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-11, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được này (a) là nằm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kế sữa chưa được xử lý, trong đó còn lại 65-95% trọng

lượng là quả cây kế sữa được tẩy nhờn.

Phương án 13: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-12, trong đó dung môi (b) là rượu.

Phương án 14: sản phẩm theo phương án 13, trong đó dung môi này là etanol.

Phương án 15: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-14, trong đó dung môi (c) là etyl axetat, etanol metanol, hoặc axeton.

Phương án 16: sản phẩm của phương án 15, trong đó dung môi (c) là etyl axetat.

Phương án 17: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-16, trong đó dung môi phương án (d) là rượu.

Phương án 18: sản phẩm của phương án 17, trong đó dung môi này là etanol.

Phương án 19: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-18, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng.

Phương án 20: sản phẩm của phương án 19, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng.

Phương án 21: sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-20, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 91% hoặc lớn hơn.

Phương án 22: sáng chế đề cập đến sản phẩm cây kế sữa chứa dịch chiết cây kế sữa và dầu.

Phương án 23: sản phẩm kế sữa của phương án 22, trong đó dịch chiết cây kế sữa thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa đã tẩy nhờn bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này.

Phương án 24: sản phẩm kế sữa của phương án 22 hoặc 23, trong đó quả cây kế sữa được tẩy nhờn thu được bằng cách ép lạnh, nhờ đó loại bỏ dầu cây kế sữa.

Phương án 25: sản phẩm kế sữa theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-24, trong đó dầu này là dầu thực vật, dầu động vật, dầu mỏ, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các loại dầu này.

Phương án 26: sản phẩm kế sữa theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-25, trong đó dầu này là dầu thực vật, tinh dầu, dầu thảo mộc, hoặc hỗn hợp

bất kỳ của các loại dầu này .

Phương án 27: sản phẩm kế sữa theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-26, trong đó dầu này là dầu cây kế sữa.

Phương án 28: sản phẩm kế sữa của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-27 trong đó dầu cây kế sữa thu được bằng cách tẩy nhòn quả cây kế sữa.

Phương án 29: sản phẩm kế sữa của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-28, trong đó phương pháp tẩy nhòn là ép lạnh.

Phương án 30: sản phẩm kế sữa của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-29, trong đó dịch chiết cây kế sữa thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhòn bằng etyl axetat, etanol, hoặc metanol, và sau đó loại bỏ dung môi này.

Phương án 31: sản phẩm kế sữa của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22-30, trong đó sản phẩm này thu được bằng cách gom dầu cây kế sữa với dịch chiết cây kế sữa được solvat hóa, và loại bỏ tất cả các dung môi.

Phương án 32: sáng chế đề cập đến được phẩm chứa khối lượng hữu hiệu để điều trị bệnh sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-31.

Phương án 33: được phẩm theo phương án 32 và ít nhất một chất mang được dụng.

Phương án 34: được phẩm theo phương án 32 trong đó được phẩm này là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc cốm, thuốc đạn, dung dịch, xirô, huyền phù, hoặc nhũ tương.

Phương án 35: sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh gan, dạ dày hoặc túi mật trong đối tượng bằng cách dùng sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-31.

Phương án 36: phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh gan theo phương án 35, trong đó bệnh gan là tổn thương gan do độc tố, rối loạn chức năng gan, suy gan cấp tính, hoại tử gan, chứng loạn dưỡng gan, chứng xơ gan, chứng xơ hóa gan, chứng gan to, chứng thoái hóa do gan nhiễm mỡ, chứng thiếu năng gan và chứng viêm gan.

Phương án 37: phương pháp theo phương án 35, trong đó bệnh gan được chọn từ nhóm bao gồm bệnh sán lá, chứng viêm gan, bệnh viêm gan sán lá không do

rượu (NASH) có kèm theo hoặc không kèm theo xơ hóa gan, chứng thoái hóa mỡ gan, bệnh gan nhiễm mỡ (FLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan do rượu, hội chứng Alagille, chứng teo mật bẩm sinh, chứng loạn chuyển hóa cacbonhydrat bẩm sinh, sỏi mật, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ung thư gan, chứng thiếu hụt lipaza axit thể tiêu thể (LALD), chứng loạn chứng chuyển hóa porphirin, nhiễm độc gan do acetaminophen, hội chứng Reye, bệnh sagoit, bệnh tyrosin máu, bệnh Wilson, bệnh Gilbert, chứng xơ gan và ống gan xơ hóa nguyên phát.

Phương án 38: phương pháp theo phương án 36, trong đó chứng viêm gan là chứng viêm gan C.

Phương án 39: phương pháp theo phương án 37, trong đó bệnh gan là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Phương án 40: sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kế sữa có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc lớn hơn, phương pháp này bao gồm:

(a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhón quả cây kế sữa;

(b) hấp thụ dịch chiết chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ để tạo thành dung dịch;

(c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhón, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhón bằng dung môi và sau đó loại bỏ dung môi này;

(d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi để tạo thành dung dịch;

(e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là nằm trong khoảng từ 0,5-10,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này.

Phương án 41: phương pháp theo phương án 40, trong đó dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 42: phương pháp theo phương án 40 hoặc 41, trong đó dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 43: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-42, trong đó dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc.

Phương án 44: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-43, trong đó dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ.

Phương án 45: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-44, trong đó dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý lọc và làm khô và tùy ý nghiền nhỏ trước bước (d).

Phương án 46: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-45, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách ép lạnh quả cây kế sữa.

Phương án 47: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-45, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa với dung môi hữu cơ.

Phương án 48: phương pháp theo phương án 47 trong đó dung môi này là dung môi hydrocarbon.

Phương án 49: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-45, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu (a) thu được bằng cách chiết bằng hoặc kết hợp với khí hoặc dịch tới hạn.

Phương án 50: phương pháp theo phương án 49 trong đó chiết được thực hiện bằng cacbon dioxit tới hạn.

Phương án 51: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-50, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được này (a) chiếm từ 5-35% trọng lượng quả cây kế sữa chưa được xử lý, trong đó còn lại 65-95% trọng lượng là quả cây kế sữa được tẩy nhờn.

Phương án 52: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-51, trong đó dung môi (b) là rượu.

Phương án 53: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-52, trong đó dung môi này là etanol.

Phương án 54: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-53, trong đó dung môi (c) là etyl axetat, etanol hoặc metanol.

Phương án 55: phương pháp theo phương án 54, trong đó dung môi (c) là etyl axetat.

Phương án 56: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-55, trong

đó dung môi phương án (d) là rượu.

Phương án 57: phương pháp theo phương án 56, trong đó dung môi này là etanol.

Phương án 58: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 40-57, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng.

Phương án 59: phương pháp theo phương án 58, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) là nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng.

Phương án 60: sáng chế đề cập đến sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 40-59, trong đó sản phẩm này có tốc độ giải phóng silymarin là 91% hoặc lớn hơn.

Phương án 61: sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dịch chiết cây kê sữa đặc chứa dịch chiết cây kê sữa và dầu, trong đó bổ sung dầu này vào dịch chiết cây kê sữa này dẫn đến sự gia tăng tốc độ giải phóng silymarin.

Phương án 62: phương pháp theo phương án 61, trong đó dầu có nguồn gốc từ thực vật, động vật hoặc hóa dầu.

Phương án 63: phương pháp theo phương án 61 hoặc 62, trong đó dầu được bắt nguồn từ thực vật.

Phương án 64: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-63, trong đó dầu được bắt nguồn từ quả, hạt hoặc rau.

Phương án 65: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-64, trong đó dầu được bắt nguồn từ quả cây kê sữa và/hoặc hạt.

Phương án 66: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-65, trong đó tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 1,0% hoặc nhiều hơn.

Phương án 67: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-66, trong đó tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 5,0% hoặc nhiều hơn.

Phương án 68: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-67, trong đó tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 10,0% hoặc nhiều hơn.

Phương án 69: phương pháp bất kỳ trong số các phương án từ 61-68, trong đó tốc độ giải phóng được cải thiện bởi 20,0% hoặc nhiều hơn.

Phương án 70: sáng chế đề cập đến là chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng chứa

sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-31.

Phương án 71: chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng theo phương án 70, trong đó chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, thuốc cốm, dung dịch, xirô, huyền phù hoặc nhũ tương.

Phương án 72: chế phẩm chất bổ sung ăn kiêng theo phương án 70 hoặc 71 để sử dụng làm thay đổi chức năng gan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Khả năng hòa tan của các chất đồng phân silymarin trong các sản phẩm kế thừa được xác định sử dụng thiết bị hòa tan tuân thủ theo các yêu cầu của Ph.Eur. và USP. Thiết bị hòa tan có cấu hình cánh và môi trường hòa tan là dung dịch đệm ở pH 7,5 (được tẩy dầu).

Phân chiết 1 được điều chế theo các bước trong đoạn [0034] trên không bổ sung phần dầu của các bước (a) và (b) trong bước (e). Phân chiết 2 được điều chế theo tất cả các bước từ (a) đến (f) trong đoạn [0034].

Mẫu	Thời gian hòa tan	Lượng silymarin được hòa tan theo%
Phân chiết 1	Sau 30 phút	>80,0%
Phân chiết 2	Sau 30 phút	>90,0%

Ví dụ 2

Phân tích sắc ký khí phân chiết 2 thu được hàm lượng axit béo là 3,8% trọng lượng. Phân tích sắc ký khí phân chiết 1 thu được hàm lượng axit béo là 1,0% trọng lượng.

Trong khi các phương án ưu tiên theo sáng chế đã được thể hiện và mô tả ở đây, sẽ hiển nhiên đối với chuyên gia trong ngành rằng các phương án này được cung cấp chỉ nhằm mục đích ví dụ. Một số biến đổi, sự thay đổi và sự thay thế sẽ có thể thực hiện bởi chuyên gia trong ngành không tách rời khỏi phạm vi sáng chế này. Nên được hiểu rằng nhiều sự thay đổi khác nhau đối với các phương án này của sáng chế được mô tả ở đây có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Phạm vi của sáng chế được xác định trong các yêu cầu bảo hộ đính kèm theo đây.

Ví dụ 3

Thử nghiệm lâm sàng 1

Người tham gia sẽ được phân nhóm ngẫu nhiên để nhận silymarin hoặc chất bổ sung vitamin. Người tham sẽ được chọn từ nhóm cá thể bị nhiễm chứng viêm gan C và sẽ nhận chất bổ sung này hằng ngày trong 18 tháng, với các mức đo thu được sau mỗi sáu tháng. Một viên chứa 210 mg silymarin sẽ được dùng hằng ngày. Các mức đo được đánh giá sẽ bao gồm: sự giữ lại trong nghiên cứu này, tuân thủ với nhiệm vụ nghiên cứu, các triệu chứng tự mô tả, các mức alanin aminotransferaza, các dấu chuẩn collagen huyết thanh, siêu âm ổ bụng, số lượng virus và độ thanh thải virus, và chất lượng cuộc sống.

Thử nghiệm lâm sàng 2

Nghiên cứu này sẽ là thử nghiệm đối chứng plaxebo mù đôi. Chúng tôi sẽ so sánh khoảng thời gian liệu pháp 4 tuần bằng các viên nén silymarin chứa 400 mg silymarin và chế phẩm vitamin liều thấp (plaxebo) được dùng hằng ngày và sau đó trong 8 tuần để đánh giá đáp ứng điều trị. Kết quả của thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên của chúng tôi là cải thiện các triệu chứng và dấu hiệu, sự hồi phục bình thường chức năng gan, thời gian để bình phục quay trở lại hoạt động bình thường, và cảm thấy khỏe mạnh. Huyết thanh thu được sạch sẽ được thử nghiệm kháng thể kháng-HAV IgM, kháng-HBc Igm, kháng-HBs, HBs Ag, kháng HCV, HCV-ARN, kháng-HDV IgM, kháng-HEV IgM, CMV và EBV và alanin aminotransferaza (ALT), AST, bilirubin tổng số và tuyệt đối.

Thử nghiệm lâm sàng 3

Nghiên cứu này sẽ là nghiên cứu xác định phân liều, ngẫu nhiên, đánh dấu mở. Sẽ có ba nhóm tương ứng với ba liều dùng IdB 1016 khác nhau: 314 mg, 624 mg, và 942 mg tid. Mỗi nhóm sẽ có 15 người bệnh được chẩn đoán mắc chứng viêm gan C mạn tính và sẽ được phân tầng với năm bệnh nhân ở giai đoạn xơ gan II (xơ tĩnh mạch cửa), năm bệnh nhân ở giai đoạn xơ gan III (xơ bắc cầu), và năm bệnh nhân ở giai đoạn xơ gan IV (xơ gan còn bù). Khoảng thời gian điều trị sẽ là 12 tuần. Người bệnh sẽ tiếp tục 4 nữa sau khi ngừng điều trị để đánh giá hiệu quả dôi dư của các thông số đo. Người bệnh sẽ được kiểm tra lâm sàng vào ngày 21 (sàng lọc), ngày 1 (bắt đầu điều trị), ngày 29, ngày 57, ngày 85 (kết thúc điều trị), và ngày 113 (sau khi hết hoàn toàn được chất).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế dịch chiết quả cây kế sữa có tốc độ giải phóng silymarin là 90% hoặc cao hơn, phương pháp này bao gồm:

(a) cung cấp dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được bằng cách tẩy nhòn quả cây kế sữa bằng cách ép lạnh hoặc bằng cách rửa bằng dung môi hydrocacbon hoặc dịch tới hạn;

(b) hấp thụ dịch chiết cây kế sữa chứa dầu này từ (a) trong dung môi hữu cơ được chọn từ etanol, propanol, dietylete, hexan hoặc etyl axetat để tạo thành dung dịch;

(c) cung cấp dịch chiết bổ sung từ quả cây kế sữa được tẩy nhòn, trong đó dịch chiết bổ sung thu được bằng cách rửa quả cây kế sữa được tẩy nhòn bằng dung môi được chọn từ etyl axetat, etanol, axeton hoặc metanol và sau đó loại bỏ dung môi này;

(d) hấp thụ dịch chiết bổ sung này từ (c) trong dung môi được chọn từ metanol, etanol, propanol hoặc butanol để tạo thành dung dịch;

(e) gom dung dịch (b), với dung dịch (d) để tạo thành dung dịch chiết gom được, sao cho khối lượng dịch chiết chứa dầu từ (a) trong sản phẩm cuối cùng (f) là từ 0,5-10,0% trọng lượng;

(f) loại bỏ dung môi của dung dịch chiết gom được (e) này thu được chất rắn và tùy ý nghiền nhỏ chất rắn này .

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch (b) được cô đặc và/hoặc lọc.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch (d) được cô đặc và/hoặc lọc.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch (e) được cô đặc và/hoặc lọc.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dịch chiết khô (c) và/hoặc (f) được nghiền nhỏ.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dịch chiết khô (c) được solvat hóa lại trong dung môi hữu cơ, tùy ý cô đặc và/hoặc tùy ý lọc và làm khô và tùy ý nghiền nhỏ trước bước (d).

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dịch chiết cây kế sữa chứa dầu thu được (a) này chiếm trong khoảng từ 5-35% trọng lượng quả cây kế sữa chưa được xử lý,

trong đó còn lại 65-95% trọng lượng là quả cây kể sữa được tẩy nhờn.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) nằm trong khoảng từ 0,5-6,0% trọng lượng.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó khối lượng dịch chiết chứa dầu trong (e) nằm trong khoảng từ 1-3% trọng lượng.

FIG.

Fig. 1: Hình ảnh quét hiển vi điện tử dịch chiết cây kế sữa làm dược chất

