



(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) 
1-0020375

(51)⁷ **A61K 36/8888, 36/78, 36/752, 36/736, (13) B**
36/634, 36/54, 36/539, 36/535, 36/484,
36/31, 36/284, 36/28, 36/076, 9/02,
9/08, 9/12, 9/14, 9/20, 9/48, A61P
11/06, 11/08, 11/10, 11/12, 11/14, 29/00

(21) 1-2012-00238

(22) 30.06.2009

(86) PCT/CN2009/072537 30.06.2009

(87) WO2011/000150 06.01.2011

(45) 25.02.2019 371

(43) 25.05.2012 290

(73) Hebei Yiling Medicine Research Institute Co., Ltd. (CN)
No. 238 Tianshan Street, New High-Tec Development Area, Shijiazhuang, Hebei
050035, China

(72) WU, Yiling (CN), ZHANG, Yongfeng (CN), XU, Honghui (CN), LI, Xiaoyan (CN),
JI, Xueli (CN), WU, Xiaoli (CN), WANG, Chao (CN), LI, Yunpeng (CN), WANG,
Meng (CN)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **DUỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM PHẾ QUẢN**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm được bào chế từ các nguyên liệu sau: Trần bì, bán hạ, rễ tử uyển, khoản đông hoa, bạch linh, bạch truật, khổ hạnh nhân, tô tử, bạch giới tử, hoàng cầm, quế chi, la bạch tử, liên kiều, diếp cá và cam thảo. Dược phẩm theo sáng chế đóng vai trò quan trọng trong việc tiêu đờm để làm giảm ho, làm thuyên giảm bệnh hen, cũng như chống viêm và có tác dụng trị liệu tốt đối với bệnh viêm phế quản.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc cổ truyền Trung Quốc, cụ thể là đề cập đến được phẩm dùng để điều trị bệnh viêm phế quản và phương pháp bào chế được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm phế quản là bệnh viêm ở màng nhầy của khí quản và phế quản do nhiễm vi khuẩn và virus hoặc bị kích thích bởi các tác nhân vật lý và hóa học. Thông thường, bệnh này có triệu chứng chính là ho, khạc đờm, khó chịu hoặc đau ở vùng dưới xương ức, thở hỗn hển và các triệu chứng phổ biến thường đi kèm chứng cảm lạnh. Trước đây, bệnh viêm phế quản được chia thành hai loại: bệnh viêm khí - phế quản cấp tính và bệnh viêm phế quản mạn tính. Bệnh viêm phế quản mạn tính là bệnh viêm phế quản thường kéo dài trong thời gian lâu hơn hai tháng và tác động lên người bệnh trong hai năm liên tục hoặc kéo dài ba tháng liên tiếp trong một năm và gây viêm màng nhầy và các mô ngoại biên của màng nhầy. Hầu hết bệnh nhân là người lớn và thường bị mắc bệnh vào mùa xuân và mùa đông. Bệnh viêm phế quản thuộc nhóm “ho”, “ứ đờm”, “hội chứng hen”, v.v trong thuốc cổ truyền Trung Quốc.

Bệnh viêm phế quản mạn tính được dùng để chỉ chứng viêm mạn tính, không đặc hiệu trên màng nhầy của khí quản và phế quản cũng như mô ngoại biên của chúng với đặc trưng lâm sàng là ho, khạc đờm hoặc tiến triển mạn tính kèm theo thở hỗn hển và tái phát nhiều lần. Nếu bệnh tiến triển chậm, bệnh thường biến chứng thành bệnh phổi tràn khí gây tắc nghẽn, thậm chí tắc nghẽn gây huyết áp cao hoặc bệnh tim. Theo kết quả thống kê khảo sát từng phần thông thường vào năm 1973 ở Trung Quốc, tỷ lệ mắc bệnh viêm phế quản mạn tính chiếm khoảng 3,82% và tăng theo độ tuổi và chiếm khoảng 15% ở người trên 50 tuổi. Theo kết quả thống kê khảo sát chung từng phần vào năm 1992 ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ mắc bệnh viêm phế quản mạn tính chiếm khoảng 3,2%.

Nguyên nhân gây viêm phế quản mạn tính rất phức tạp. Ngoài các yếu tố như môi trường, khí hậu, di truyền, hút thuốc, v.v., thì việc nhiễm virus và vi khuẩn là các yếu tố cực kỳ quan trọng. Ngoài những yếu tố gây bệnh nêu trên, các yếu tố bên trong

cơ thể cũng là nguyên nhân gây viêm phế quản mạn tính, như rối loạn chức năng dây thần kinh tự trị có thể dẫn đến tăng chức năng dây thần kinh đối giao cảm, khiến cho đáp ứng của đường hô hấp ở cá nhân này nhạy cảm hơn so với người bình thường. Vì vậy, một tác nhân kích thích yếu không gây ảnh hưởng cho người bình thường nhưng có thể gây co rút và co thắt phế quản, làm tăng tiết và phát triển các triệu chứng như ho, khạc đờm, thở hỗn hển, v.v. Hiện nay, phương pháp điều trị trên cơ sở tây y tập trung chủ yếu vào việc kiểm soát nhiễm khuẩn, tiêu đờm và giảm ho, trong khi đó nó lại không có hiệu quả trong việc điều chỉnh rối loạn chức năng do các yếu tố bên trong. Sau thời gian chịu đựng giai đoạn cấp tính trong vài ngày, nhiều bệnh nhân thường hạ sốt, ớn lạnh và có đờm vàng, nhầy dính. Tuy nhiên, các triệu chứng như ho, khạc đờm và thở hỗn hển không giảm và lượng nước bọt tăng đáng kể. Ngoài ra, việc sử dụng lâu dài với lượng lớn các chất kháng sinh phổ rộng kết hợp với glucocorticoid còn gây nhiễm khuẩn thứ cấp ở bệnh viện. Đã có nhiều nghiên cứu cho thấy rằng việc điều trị bệnh viêm phế quản mạn tính bằng y học cổ truyền Trung Quốc với tỷ lệ thích hợp ở các giai đoạn khác nhau là tối ưu về hiệu quả điều trị cũng như kinh tế.

Việc điều trị bệnh có lịch sử lâu dài trong nền y học cổ truyền Trung Quốc. Nhiều thế hệ bác sĩ đã không ngừng tìm kiếm nguyên lý, phương pháp, đơn thuốc và thuốc để điều trị ho bằng thuốc cổ truyền Trung Quốc. Việc điều trị bằng thuốc cổ truyền Trung Quốc tập trung vào nguyên lý điều trị đồng thời chính yếu và thứ yếu. Việc phân biệt và điều trị hội chứng được tiến hành ở các giai đoạn khác nhau mà được phân loại theo mức độ tiến triển của bệnh như giai đoạn yếu tố gây bệnh bên ngoài tấn công phổi, giai đoạn đờm đục làm tắc phổi, giai đoạn ứ đọng *qi* và ứ máu và giai đoạn chiếm ưu thế cao hơn *qi*-thiết yếu của tác nhân gây bệnh. Dựa trên kết quả nghiên cứu dược lý đã khẳng định rằng việc điều trị bệnh viêm phế quản mạn tính bằng thuốc cổ truyền Trung Quốc có nhiều tác dụng, như giảm ho, tiêu đờm, làm dịu chứng khó thở và chống viêm. Kết quả khảo sát lâm sàng đã chứng tỏ rằng việc điều trị bằng thuốc cổ truyền Trung Quốc có thể làm dịu đáng kể các triệu chứng như ho, khạc đờm, chứng khó thở và các triệu chứng tương tự, đồng thời có ít phản ứng dị ứng hơn so với thuốc tây. Vì hầu hết bệnh nhân có thể chuyển sang giai đoạn thuyên giảm bệnh viêm phế quản mạn tính trong quá trình điều trị, nên tần suất sử dụng thuốc kháng sinh có thể giảm, khiến cho thể trạng của bệnh nhân được tăng cường và khoảng thời gian giữa các thời điểm tái phát cấp tính lâu hơn, nhờ đó cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Vì vậy, vẫn cần nhu cầu về thuốc cổ truyền Trung Quốc mới dùng để điều trị bệnh viêm phế quản, cụ thể là bệnh viêm phế quản mạn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đáp ứng các nhu cầu nêu trên, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản và phương pháp bào chế được phẩm này. Được phẩm theo sáng chế được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì (CITRI RETICULATAE) 94 – 156	Bán hạ (PINELLIAE RHIZOMA) 94 – 156	Tử uyển (ASTERIS RADIX ET) 94 – 156	Khoản đông hoa (FARFARAE FLOS) 94 - 156
Bạch linh (PORIA) 94 – 156	Bạch truật (ATRACTYLODIS MACROCEPHALA E RHIZOMA) 94 – 156	Khổ hạnh nhân (ARMENIACAE SEMEN AMARUM) 78 – 130	Tô tử (PERILLAE FRUCTUS) 78 - 130
Bạch giới tử (SINAPIS SEMEN) 78 – 130	La bạc tử (RAPHANI SEMEN) 78 – 130	Quế chi (CIN NAMONI RAMULUS) 46 - 78	Hoàng cầm (SCUTELLARIA E RADIX) 94 – 156
Liên kiều (FORSYTHIAE FRUCTUS) 94 – 156	Diếp cá (HOUTTUYNIAE HERBA) 225-391	và Cam thảo (GLYCYRRHIZAE RADIX ET RHIZOMA) 31-53	

(Lưu ý: các tên Latin của dược liệu trên đây là theo Dược điển Trung Quốc, 1/2010).

Tốt hơn là, được phẩm theo sáng chế được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì 94	Bán hạ 156	Tử uyển 94	Khoản đông hoa 156
Bạch linh 94	Bạch truật 156	Khổ hạnh nhân 78	Tô tử 130
Bạch giới tử 78	La bạc tử 130	Quế chi 46	Hoàng cầm 94
Liên kiều 156	Diếp cá 391	và Cam thảo 31	

Tốt hơn nữa là được phẩm theo sáng chế được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì 156	Bán hạ 94	Tử uyển 156	Khoản đông hoa
-------------	-----------	-------------	----------------

Bạch linh 156	Bạch truật 94	Khổ hạnh nhân 130	94 Tô tử 78
Bạch giới tử 130	La bạc tử 78	Quế chi 78	Hoàng cầm 156
Liên kiều 94	Diếp cá 225	và Cam thảo 53	

Theo cách khác, dược phẩm này có thể được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì 125	Bán hạ 125	Tử uyển 125	Khoản đông hoa 125
Bạch linh 125	Bạch truật 125	Khổ hạnh nhân 104	Tô tử 104
Bạch giới tử 104	La bạc tử 104	Quế chi 62	Hoàng cầm 125
Liên kiều 125	Diếp cá 313	và Cam thảo 42	

Theo cách khác, dược phẩm này có thể được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì 98	Bán hạ 98	Tử uyển 104	Khoản đông hoa 104
Bạch linh 144	Bạch truật 148	Khổ hạnh nhân 85	Tô tử 85
Bạch giới tử 125	La bạc tử 128	Quế chi 75	Hoàng cầm 151
Liên kiều 149	Diếp cá 377	Cam thảo 49	

Theo cách khác, dược phẩm này có thể được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần theo khối lượng như sau:

Trần bì 147	Bán hạ 152	Tử uyển 149	Khoản đông hoa 140
Bạch linh 105	Bạch truật 105	Khổ hạnh nhân 81	Tô tử 81
Bạch giới tử 125	La bạc tử 125	Quế chi 74	Hoàng cầm 149
Liên kiều 105	Diếp cá 276	Cam thảo 45	

Trong số các dược liệu được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu bán hạ là bán hạ PRAEPARATUM CUM ALUMINE, tốt hơn nếu bạch truật là bạch truật TOSTUM CUM MELLE ET FURFURE (tên Latin theo Tiêu chuẩn về thảo dược Trung Quốc của tỉnh Sơn Tây, tháng 2, 2008), tốt hơn nếu khổ hạnh nhân là khổ hạnh

nhân TOSTUM (tên Latin theo Tiêu chuẩn về thảo dược Trung Quốc của tỉnh Sơn Tây, tháng 2, 2008) và tốt hơn nếu hoàng cầm có dạng miếng.

Bán hạ và trần bì trong dược phẩm theo sáng chế là dược liệu chính. Bán hạ có vị cay, tính ấm và đi vào các kênh lá lách, dạ dày và phổi. Do có tính ấm, khô và có khả năng loại ẩm bằng cách làm khô, tiêu đờm, và thể hiện tác dụng giáng nên bán hạ là dược liệu chính để tiêu đờm và đẩy dòng trào ngược *qi* và bán hạ cũng có tác dụng giảm ho. Bán hạ được mô tả là “có tác dụng để hướng ẩm đờm ở phổi và dạ dày đi xuống, hấp thụ *qi* và làm dịu bệnh hen” (Yi Xue Zhong Zhong Can Xi Lu). Yao Xing Lun mô tả rằng bán hạ có tác dụng “làm loãng đờm, giáng *qi* phổi, tăng cảm giác thèm ăn và tăng sinh lực cho lá lách và tiêu đờm và cảm giác giãn lồng ngực”. Trần bì có vị cay và đắng, tính ấm, hoạt động như dược liệu cần thiết cho hệ thống *qi* của kênh phổi và lá lách và dùng để điều hòa *qi*, kích hoạt lá lách, loại bỏ ẩm và tiêu đờm. Vì trần bì có mùi thơm, và có khả năng di chuyển và điều khiển *qi* giáng xuống, nên nó có cả tác dụng điều hòa *qi* lẫn loại ẩm bằng cách làm khô, vì thế tăng sinh lực cho lá lách *qi* nhờ đó diệt trừ căn nguyên sinh đờm. Do khả năng điều hòa *qi*, làm khô ẩm, tiêu đờm và đẩy lùi dòng trào ngược, nên bán hạ và trần bì được sử dụng đồng thời dưới dạng các dược liệu chính (thuốc chính) đóng vai trò chủ yếu trong toàn bộ đơn thuốc này.

Tử uyển, khoản đông hoa, bạch truật, bạch linh và khỗ hạnh nhân trong dược phẩm theo sáng chế là các dược liệu bổ trợ. Tử uyển có tính ấm và ẩm, vị đắng và có tác dụng thanh lọc. Nó có tác dụng tiêu đờm và làm giảm ho. Ấn phẩm Herbal của ShenNong mô tả rằng Tử uyển “chủ yếu để điều trị ho đi kèm chứng khó thở và ứ đọng *qi* ở ngực do lạnh và nóng”. Khoản đông hoa có thể làm ẩm phổi và hướng *qi* xuống dưới, làm giảm ho và tiêu đờm. Ben Jing Feng Yuan mô tả vắn tắt rằng nó có chức năng “làm ẩm phổi và tiêu đờm, giảm ho và làm dịu bệnh hen”. Tử uyển và khoản đông hoa được sử dụng nhờ khả năng tương sinh lẫn nhau của chúng và là dược liệu tốt để điều trị bệnh ho mạn tính và chứng khó thở kéo dài. Hai thảo dược này đều có đặc tính “ấm nhưng không khô, ẩm nhưng không nhờn”, có chức năng đặc biệt trong việc làm ẩm và làm ẩm *qi* phổi, giảm ho và tiêu đờm, do vậy *qi* phổi được làm ẩm và chức năng lọc và giáng của phổi được phục hồi, nhờ đó đờm không bị tích tụ trong phổi. Đồng thời, các đặc tính ấm và ẩm của hai dược liệu này có thể loại bỏ các tác động bất lợi của việc tổn thương *yin* do dư thừa dược liệu có tính ấm và khô trong đơn thuốc. Bạch truật có vị

ngọt và đắng, tính âm. Nó có thể được sử dụng để hỗ trợ *qi* và tăng sinh lực cho lá lách, cũng như loại ẩm bằng cách làm khô đồng thời lợi tiểu. Trong Zhen Zhu Nang, bạch truật được mô tả là có tác dụng tốt trong việc “loại bỏ ẩm, lợi *qi*, làm loãng đờm và lợi tiểu”. Bạch linh có tác dụng tăng sinh lực cho lá lách, gồm cả lợi tiểu và loại bỏ ẩm và vì thế đặc trị ho do ẩm-đờm, như được ghi chép trong Shi Bu Zhai Yi Shu: “Bạch linh là dược liệu chính để trị đờm. Bạch linh có thể làm giảm việc giữ nước, do bản chất của đờm là nước; và cũng có thể làm giảm việc giữ ẩm, vì sự dịch chuyển đờm mang theo ẩm”. Khi kết hợp bạch truật với bạch linh sẽ làm tăng sinh lực cho lá lách, loại ẩm bằng cách làm khô và tiêu đờm, vì thế nguyên nhân chính và nguyên nhân phụ gây bệnh được điều trị đồng thời, vì vậy ẩm bị loại bỏ và lá lách được tăng cường sinh lực, nhờ đó không thể tạo ra đờm. Khổ hạnh nhân có vị đắng, tính âm nhẹ và có tác dụng thanh lọc do có tính đắng, giáng *qi*, giảm ho và làm dịu chứng khó thở. Việc khuấy-đun nóng (nghĩa là khổ hạnh nhân), không chỉ làm giảm độc tính của khổ hạnh nhân mà còn củng cố chức năng làm ẩm ruột để làm dịu chứng táo bón. Ben Cao Bian Du mô tả rằng “Tất cả các quả hạch đều có tác dụng giáng, trong đó hạt mơ đặc biệt có tác dụng giáng *qi* dẫn tới loãng đờm và giảm ho và làm ẩm thêm ruột già...”. Yao Xing Lun cũng mô tả rằng khổ hạnh nhân “chủ yếu có tác dụng với chứng ho kết hợp chứng khó thở”. Các dược liệu nêu trên tác động cùng nhau dưới dạng dược liệu hỗ trợ nhằm hỗ trợ cho dược liệu chính trong việc tăng sinh lực cho lá lách, khử ẩm và đẩy dòng trào ngược *qi* xuống dưới, để tiêu đờm, làm giảm ho và bệnh hen.

Tô tử, la bạc tử, bạch giới tử, quế chi, hoàng cầm, liên kiều và diếp cá trong dược phẩm theo sáng chế là các dược liệu hỗ trợ. Tô tử có vị cay, tính âm và có chức năng giáng *qi*, loãng đờm, làm giảm ho và hen. Ri Hua Zi Ben Cao mô tả tô tử có thể “làm giảm ho, làm ẩm tim và phổi và khử đờm-*qi*”. La bạc tử có vị cay và ngọt, tính bình, đi vào các kênh lá lách, dạ dày và phổi và có chức năng giáng *qi*, loãng đờm, giảm sự tích tụ và tắc nghẽn do đờm và thở hỗn hển đi kèm ho. Trong tài liệu tóm lược thảo dược học mô tả rằng nó có thể “điều khiển *qi* đi xuống dưới để làm dịu chứng khó thở và trị đờm”. Bạch giới tử có vị cay, tính âm và đi vào kênh phổi. Bạch giới tử có chức năng điều hòa *qi* với vị cay, làm ẩm phổi, tiêu đờm và khử đờm trong các kênh và các kênh phụ. Bạch giới tử được sử dụng cùng với tô tử và la bạc tử để chống lại việc tích tụ đờm và ứ đọng *qi*, để tiêu tan đờm bằng cách phân tán *qi* và làm trơn các kênh phụ và hỗ trợ bán hạ để đẩy dòng trào ngược *qi* đi xuống và khử đờm. Quế chi có vị cay, ngọt và tính

âm. Nói cách khác, với vị cay để phân tán và tính ấm khi đi qua các kênh, quế chỉ có khả năng tác động đến bề mặt cơ thể, làm dịu triệu chứng bên ngoài và nhờ đó, đẩy các yếu tố gây bệnh ra xa và làm trơn láng các kênh phụ. Nói cách khác, nó có thể làm *yang-qi* trong ngực đi qua các kênh do có tính ấm, do đó có tác dụng làm ấm và tiêu nước và ẩm ứ đọng. Quế chỉ cùng với bạch linh và bạch truật có thể làm ấm và thúc đẩy *yang* trong lá lách, vì thế khử ẩm và cả lợi tiểu. Hoàng cầm có vị đắng và tính hàn, đi vào kênh phổi và có chức năng thanh nhiệt, loại ẩm bằng cách làm khô và thanh lọc khí nóng để thải độc. Hoàng cầm đặc biệt cho hiệu quả thanh nhiệt phổi, Đan Xi mô tả rằng “vì hoàng cầm được dùng để tiêu đờm, nó có thể được sử dụng để tiêu tan khí nóng”. Liên kiều có vị đắng và tính hàn. Nó có thể làm dịu cơ và bề mặt, và thanh nhiệt ứ đọng bên trong và “có khả năng thăng và nổi và phân tán, có thể làm dịu các hội chứng bên ngoài thông qua cơ, thanh nhiệt và đánh gió, khiến cho nó là thuốc chính để điều trị bệnh do yếu tố gây bệnh do gió-nhiệt” (Yi Xue Zhong Zhong Can Xi Lu). Tác dụng thanh nhiệt và thải độc của liên kiều được sử dụng trong đơn thuốc để giải nhiệt độc trong các kênh phụ. Diếp cá có vị cay và tính hàn nhẹ, đi vào các kênh phổi, có chức năng thanh nhiệt, thải độc và tiêu mủ. Nó đặc biệt cho hiệu quả trong việc loại bỏ khí nóng gây bệnh cho phổi và là dược liệu chính để điều trị chứng nhiệt trong phổi. Hoàng cầm, liên kiều và diếp cá được sử dụng đồng thời trong đơn thuốc có thể thanh nhiệt cho phổi và loại bỏ nhiệt độc bị ứ đọng trong các kênh phụ và ngăn đờm đục do nhiệt.

Cam thảo trong dược phẩm theo sáng chế là thuốc dẫn. Cam thảo được sử dụng nhằm hai mục đích ở dạng thô vì hai lý do. Mục đích thứ nhất là cam thảo được sử dụng làm dược liệu hỗ trợ nhằm tăng sinh lực cho lá lách và bổ sung *qi*, cũng như làm ấm phổi và làm giảm ho. Mục đích thứ hai là cam thảo được sử dụng làm dược liệu dẫn để điều phối tính chất của các dược liệu trong đơn thuốc, vì thế điều biến các đặc tính của thuốc.

Như đã nêu trên, toàn bộ đơn thuốc của dược phẩm theo sáng chế có đặc trưng là điều trị đồng thời yếu tố gây bệnh bên ngoài và nguồn gốc gây bệnh bên trong, đồng thời có tác dụng thanh lọc và củng cố, và có tính ấm mà không khô và có kết hợp được tác dụng điều hòa *qi*, tăng sinh lực cho lá lách, tiêu ẩm, tiêu đờm, giáng *qi*, làm giảm ho và hen, thải độc và các tác dụng tương tự. Do việc tăng sinh lực cho lá lách sẽ ngăn chặn việc tạo đờm, và tiêu đờm, khiến thông *qi* tự nhiên trong phổi, giảm ho và chứng khó

thở. Tất cả các dược liệu trong đơn thuốc nêu trên đều có tác dụng điều hòa *qi*, tiêu âm, tiêu đờm và làm giảm ho.

Dựa trên sáng chế và kết hợp với kiến thức thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thay thế các thành phần cụ thể trong dược phẩm theo sáng chế bằng các dược liệu Trung Quốc có tác dụng giống hoặc tương tự như các thành phần được thay thế trong dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp bào chế thông thường trong lĩnh vực. Ví dụ, các dược liệu khác nhau trong dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo Tiêu chuẩn Bào chế dược liệu đông y Trung Quốc hoặc từ điển Y học cổ truyền Trung Quốc.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế tốt hơn là bằng phương pháp sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, bổ sung nước với thể tích gấp từ 8 đến 12 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và chưng cất hỗn hợp trong thời gian từ 3 đến 7 giờ để chiết tinh dầu và thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) trong vật chứa, chiết phần thảo dược còn lại trong bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong thời gian từ 1 đến 3 giờ, trong đó nước được bổ sung với lượng gấp từ 7 đến 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp từ 5 đến 9 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước chiết và lọc nước chiết này, sau đó kết hợp dịch lọc với dung dịch nước thu được sau khi chưng cất, rồi cô hỗn hợp dung dịch thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, chiết hỗn hợp này hai lần bằng dung dịch etanol có nồng độ từ 40% đến 70% với lượng gấp từ 5 đến 7 lần dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong khoảng thời gian từ 1 đến 3

giờ và lần thứ hai trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ; gom chất chiết và lọc chất chiết này; thu hồi etanol trong dịch lọc và cô phần còn lại thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C; và kết hợp bột nhão trong suốt này với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) tạo thành các hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế.

Dạng liều lượng của dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang cứng, viên nén, bột, chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cốm thuốc, xirô, thuốc đạn, gel, phun xịt hoặc tiêm.

Dạng liều lượng của thuốc theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng liều lượng dược dụng thông thường bằng phương pháp bào chế thông thường trong lĩnh vực này, ví dụ, quy trình bào chế được mô tả trong *Pharmaceutics of Chinese Medicine*, Fan Biting (Editor), December, 1997 (tái bản lần thứ nhất), Shanghai Scientific & Technical Publishers.

Khi bào chế các dược phẩm khác nhau theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể bổ sung các tá dược dược dụng khác nhau, ví dụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất độn, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo hỗn dịch, chất kết dính, chất tạo ngọt, chất điều hương vị, chất bảo quản, chất tạo khung thuốc hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, phụ thuộc vào dạng liều lượng khác nhau của dược phẩm của sáng chế và phụ thuộc vào kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, tinh bột đã gelatin hóa trước, lactoza, manitol, chitin, xenluloza vi tinh thể, sucroza hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, tinh bột đã gelatin hóa trước, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl tinh bột, polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang, hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp, natri carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất làm trơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, natri lauryl sulfat, đá talc, silic oxit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất tạo hỗn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyvinylpyrrolidon, xenluloza vi tinh thể, sucroza, aga, hydroxypropylmetyl xenluloza hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất kết dính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột nhão,

polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metylxenluloza hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất tạo ngọt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri sacarin, aspartam, sucroza, natri xyclamat, axit glyxyhetinic hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất điều hương vị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tạo ngọt và các tinh chất khác hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paraben, axit benzoic, natri benzoat, axit asorbic và muối của chúng, benzalkoni bromua, clohexidin axetat, dầu bạch đàn hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chất tạo khung thuốc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PEG6000, PEG4000, sáp côn trùng hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Để bào chế dạng liều lượng nêu trên theo y học cổ truyền Trung Quốc, các nguyên liệu phụ trợ khác mà có tính dược dụng (ví dụ như các nguyên liệu phụ trợ dùng cho các dạng liều lượng khác nhau được nêu trong *Pharmaceutics of Chinese Medicine*, Fan Biting (Editor), December, 1997 (tái bản lần thứ nhất) Shanghai Scientific & Technical Publishers) có thể được thêm vào khi bào chế các dạng liều lượng đó.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng phương pháp sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, bổ sung nước với lượng gấp từ 8 đến 12 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), chưng cất hỗn hợp trong thời gian từ 4 đến 6 giờ để chiết tinh dầu và thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) bằng vật chứa; chiết phần thảo dược còn lại thu được trong bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong thời gian từ 1 đến 3 giờ, trong đó lượng nước gấp từ 7 đến 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp từ 5 đến 9 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước chiết và lọc hỗn hợp này, kết hợp dịch lọc và dung dịch nước thu được sau khi chưng cất này và cô hỗn hợp dung dịch thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, chiết hai lần bằng dung dịch ethanol có nồng độ từ 40% đến 70% với lượng gấp từ 5 đến 7 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong thời gian từ 1 đến 3 giờ và lần thứ hai trong thời gian từ 1 đến 2 giờ; gom chất chiết và lọc chất chiết này; thu hồi ethanol trong dịch lọc và cô đặc phần còn lại thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C và kết hợp bột nhão trong suốt với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) tạo hạt bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) với bột mịn thu được trong bước (1) làm nguyên liệu cơ bản, và hoàn thiện hạt tạo thành để sử dụng sau này;

(6) cung cấp nguyên liệu (phần theo khối lượng) để bào chế viên nén như sau:

hạt thu được trong bước (5) 340-600 đioxit silic dạng keo 1,8-3,5

magie stearat 1,8-3,5

(7) bổ sung các tinh dầu thu được trong bước (2) vào đioxit silic dạng keo và tạo viên nén bằng quy trình bào chế thông thường để thu được dược phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên khác, dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng phương pháp sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, bổ sung nước với lượng gấp 9 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và chưng cất hỗn hợp trong 5 giờ để thu được dịch chiết tinh dầu và thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dung dịch nước thu được trong bước (2) trong vật chứa, chiết phần thảo dược còn lại thu được trong bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong 4 giờ, trong đó lượng nước gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 7 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước

chiết và lọc, kết hợp dịch lọc với dung dịch nước thu được sau khi chưng cất và cô hỗn hợp dung dịch thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,17 được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với lượng gấp 6 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong thời gian 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ; gom chất chiết và lọc hỗn hợp; thu hồi etanol trong dịch lọc, cô phần còn lại thành bột nhão trong suốt còn lại có tỷ trọng tương đối là 1,17 được xác định ở nhiệt độ 60°C và kết hợp bột nhão trong suốt này với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) tạo hạt bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) với bột mịn thu được trong bước (1) làm nguyên liệu cơ bản và hoàn thiện hạt tạo thành để sử dụng sau này;

(6) cung cấp nguyên liệu (phần theo khối lượng) để bào chế viên nén như sau:

hạt thu được trong bước (5) 470	điôxit silic dạng keo 2,4
magie stearat 2,4	

(7) bổ sung tinh dầu thu được trong bước (2) vào điôxit silic dạng keo và tạo viên nén bằng quy trình bào chế thông thường để thu được dược phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế thu được dựa trên thuyết điều trị bệnh của y học cổ truyền Trung Quốc kết hợp với nghiên cứu y học hiện đại dựa trên nguyên nhân gây bệnh và các yếu tố gây bệnh viêm phế quản, cũng như sau nhiều năm khảo sát lâm sàng. Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng điều hòa *qi*, loại ẩm bằng cách làm khô, tiêu đờm và giảm ho và có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh viêm phế quản, cụ thể là có hiệu quả vượt trội trong việc điều trị bệnh viêm phế quản mạn tính.

Kết quả thực nghiệm đã thể hiện rằng dược phẩm theo sáng chế có tác dụng giảm ho, tiêu đờm, làm thuyên giảm bệnh hen và chống viêm, cụ thể là có hiệu quả vượt trội trong điều trị bệnh viêm phế quản mạn tính. Hơn nữa, trên thực nghiệm dược phẩm theo sáng chế cho thấy an toàn và không gây tác dụng phụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được minh họa cụ thể bằng các ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau, tuy nhiên nên hiểu là các ví dụ này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế dạng viên nén của dược phẩm theo sáng chế (tạm thời được đặt tên là viên nén Lian Hua Man Zhi)

Đơn thuốc:

Trần bì 94g	Bán hạ 156g	Tử uyển 94g	Khoản đông hoa 156g
Bạch linh 94g	Bạch truật 156g	Khổ hạnh nhân 78g	Tô tử 130 g
Bạch giới tử 78g	La bạc tử 130 g	Quế chi 46g	Hoàng cầm 94g
Liên kiều 156g	Diếp cá 391 g	và Cam thảo 31 g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên thuốc nêu trên và nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết trong 6 giờ để thu được tinh dầu, tinh dầu này được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước đã chưng cất thu được trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1,5 giờ, trong đó lượng nước gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại và lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc, dịch lọc này được cô để thu được bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,17 được xác ở định nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với thể tích (ml) gấp 7 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; thu hồi etanol trong dịch lọc và dịch lọc này được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối

là 1,17 được xác định ở nhiệt độ 60°C, mà được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) với bột mịn thu được trong bước (1) làm nguyên liệu cơ bản, bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được tạo hạt và được hoàn thiện để sử dụng sau này;

(6) cân nguyên liệu thô được sử dụng cho viên nén theo các phần khối lượng sau:

hạt thu được trong bước (5)	455	đioxit silic dạng keo	2,2
magie stearat	2,2		

(7) tinh dầu thu được trong bước (2) được thêm vào đioxit silic dạng keo và bào chế viên nén theo quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 2: Bào chế dạng viên nang của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 156g	Bán hạ 94g	Tử uyển 156g	Khoản đông hoa 94g
Bạch linh 156g	Bạch truật 94g	Khổ hạnh nhân 130g	Tô tử 78g
Bạch giới tử 130g	La bặc tử 78g	Quế chi 78g	Hoàng cầm 156g
Liên kiều 94g	Diếp cá 225g	và Cam thảo 53g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 9 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 5 giờ, tinh dầu này được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước đã chưng cất thu được trong bước (2) được thu hồi bằng bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1,5 giờ, trong đó lượng nước gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 6 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết

được gom lại, được lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,16 được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với thể tích (ml) gấp 5 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1,5 giờ; các chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi, và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,16 được xác định ở nhiệt độ 60°C và được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) viên nang được bào chế bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 3: Bào chế dạng bột của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 125 g	Bán hạ 125 g	Tử uyển 125 g	Khoản đông hoa 125 g
Bạch linh 125 g	Bạch truật 125 g	Khô hạnh nhân 104g	Tô tử 104g
Bạch giới tử 104g	La bạc tử 104g	Quế chi 62g	Hoàng cầm 125 g
Liên kiều 125 g	Diếp cá 313 g	và Cam thảo 42g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 9 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong thời gian 5 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1,5 giờ, trong đó lượng nước gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp 6 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các

nước chiết được gom, được lọc, sau đó dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,16 được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với thể tích (ml) gấp 5 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong thời gian 2 giờ và lần thứ hai trong thời gian 1,5 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; thu hồi etanol trong dịch lọc và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,16 được xác định ở nhiệt độ 60°C, mà được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) bột này được bào chế bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 4: Bào chế dạng lỏng dùng qua đường miệng của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 98g	Bán hạ 98g	Tử uyển 104g	Khoản đông hoa 104g
Bạch linh 144g	Bạch truật 148g	Khô hạnh nhân 85 g	Tô tử 85g
Bạch giới tử 125 g	La bạc tử 128g	Quế chi 75g	Hoàng cầm 151g
Liên kiều 149g	Diếp cá 377 g	và Cam thảo 49g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 3 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1 giờ, trong đó lượng nước gấp 7 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 5 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết

được gom rồi lọc, sau đó dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol có nồng độ từ 40% đến 70% với thể tích (ml) gấp 5 lần theo khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 1 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ; chất chiết được gom lại và lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành dạng lỏng dùng qua đường miệng bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 5: Bào chế dạng viên nang mềm của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 147 g	Bán hạ 152g	Tử uyển 149g	Khoản đông hoa 140 g
Bạch linh 105 g	Bạch truật 105 g	Khổ hạnh nhân 81 g	Tô tử 81 g
Bạch giới tử 125 g	La bạc tử 125 g	Quế chi 74g	Hoàng cầm 149g
Liên kiều 105 g	Diếp cá 276g	và Cam thảo 45 g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 12 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 7 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 3 giờ, trong đó lượng

nước được bổ sung gấp 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp 9 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại, được lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên rồi chiết hai lần bằng dung dịch etanol có nồng độ từ 40% đến 70% với thể tích (ml) gấp 7 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ; chất chiết được gom lại và lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành viên nang mềm bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 6: Bào chế dạng viên tròn của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 98g	Bán hạ 148g	Tử uyển 148g	Khoản đông hoa 105 g
Bạch linh 102g	Bạch truật 139g	Khổ hạnh nhân 139g	Tô tử 87 g
Bạch giới tử 87 g	La bạc tử 115 g	Quế chi 115 g	Hoàng cầm 120 g
Liên kiều 118g	Diếp cá 250 g	và Cam thảo 49g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 5 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong

bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 2 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 7 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại và lọc, sau đó dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với thể tích (ml) gấp 6 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1,5 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành viên tròn bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 7: Bào chế dạng cồn thuốc của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 148 g	Bán hạ 105 g	Tử uyển 105 g	Khoản đông hoa 145 g
Bạch linh 145 g	Bạch truật 114g	Khô hạnh nhân 117 g	Tô tử 125 g
Bạch giới tử 125 g	La bạc tử 86g	Quế chi 57 g	Hoàng cầm 144 g
Liên kiều 144 g	Diếp cá 250 g	và Cam thảo 33 g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 4giờ, tinh dầu được

thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1,5 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 6 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại và lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp này được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 65% với thể tích gấp 5 lần (ml) khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 1 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ; các chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành cốm thuốc bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 8: Bào chế dạng siro của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 99g	Bán hạ 105 g	Tử uyển 115 g	Khoản đông hoa 126g
Bạch linh 137 g	Bạch truật 145 g	Khô hạnh nhân 126g	Tô tử 117 g
Bạch giới tử 105 g	La bạc tử 94g	Quế chi 60 g	Hoàng cầm 126g
Liên kiều 119g	Diếp cá 300 g	và Cam thảo 39g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc

nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 9 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 6 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 3 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại, được lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 55% với thể tích gấp 7 lần (ml) khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong thời gian 2,5 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ; chất chiết được gom lại và lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, mà được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành xirô bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 9: Bào chế dạng thuốc đạn của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 145 g	Bán hạ 137 g	Tử uyển 126g	Khoản đông hoa 115 g
Bạch linh 105 g	Bạch truật 99g	Khổ hạnh nhân 94g	Tô tử 105g
Bạch giới tử 117 g	La bạc tử 126g	Quế chi 69g	Hoàng cầm 119g
Liên kiều 126g	Diếp cá 325 g	và Cam thảo 44g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 5 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 1,5 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được thu gom, được lọc, sau đó dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 45% với thể tích (ml) gấp 6,5 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 2 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành thuốc đạn bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 10: Bào chế dạng gel của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 94g	Bán hạ 125 g	Tử uyển 119g	Khoản đông hoa 123 g
Bạch linh 135 g	Bạch truật 128g	Khô hạnh nhân 115 g	Tô tử 108g
Bạch giới tử 110 g	La bạc tử 130 g	Quế chi 66g	Hoàng cầm 120 g

Liên kiều 128g Diệp cá 290 g và Cam thảo 53 g.

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 5 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 2,5 giờ, trong đó lượng nước gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại và lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bặc tử, tử uyên, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 50% với thể tích (ml) gấp 6,5 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1,5 giờ; chất chiết được gom lại và lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi, dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, mà được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành gel bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 11: Bào chế dạng phun xịt của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 138g	Bán hạ 144g	Tử uyên 105 g	Khoản đông hoa 120 g
--------------	-------------	---------------	-------------------------

Bạch linh 131 g	Bạch truật 156g	Khổ hạnh nhân 122g	Tô tử 84g
Bạch giới tử 119g	La bặc tử 95 g	Quế chi 51 g	Hoàng cầm 95 g
Liên kiều 155 g	Điệp cá 225 g	và Cam thảo 32g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 4 giờ, tinh dầu được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 2 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại và lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bặc tử, tử uyển, điệp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 55% với thể tích (ml) gấp 6 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi, dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành chế phẩm phun xịt bằng quy trình bào chế thông thường.

Ví dụ 12: Bào chế dạng thuốc tiêm của dược phẩm theo sáng chế

Đơn thuốc:

Trần bì 154g	Bán hạ 95 g	Tử uyển 149g	Khoản đông hoa 106g
Bạch linh 112g	Bạch truật 137 g	Khổ hạnh nhân 121 g	Tô tử 109g
Bạch giới tử 110 g	La bạc tử 115 g	Quế chi 58g	Hoàng cầm 135 g
Liên kiều 124g	Diếp cá 294g	và Cam thảo 44g.	

Phương pháp bào chế:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên, sau đó bổ sung nước với lượng gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và tiến hành chưng cất để chiết tinh dầu trong 4 giờ, tinh dầu này được thu hồi để sử dụng sau này;

(3) dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) được thu hồi trong bình chứa khác, phần thảo dược còn lại cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều được chiết hai lần bằng nước, mỗi lần trong 2 giờ, trong đó lượng nước được bổ sung gấp 8 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 8 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, các nước chiết được gom lại, được lọc, dung dịch nước đã chưng cất nêu trên được thêm vào dịch lọc và hỗn hợp được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo khối lượng được kê trong đơn thuốc nêu trên và được chiết hai lần bằng dung dịch etanol 55% với thể tích (ml) gấp 6 lần khối lượng (g) dược liệu, lần thứ nhất trong 3 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ; chất chiết được gom lại và được lọc; etanol trong dịch lọc được thu hồi và dịch lọc được cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C, mà được kết hợp với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau.

Bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) được bào chế thành dạng thuốc tiêm bằng

quy trình bào chế thông thường.

Tất cả các dược phẩm theo sáng chế được dùng trong ví dụ thử nghiệm dược lý và thử nghiệm độc tính dưới đây (được gọi là “thuốc theo sáng chế”) được bào chế bằng quy trình nêu trong ví dụ 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm tác dụng giảm ho của thuốc theo sáng chế

1. Tác dụng giảm ho đối với chứng ho do dung dịch nước amoniac gây ra ở chuột nhắt

1.1. Nguyên liệu thử nghiệm

1.1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế, 6,25g thuốc thô/g (nghĩa là 1g thuốc được bào chế từ 6,25g thuốc thô), do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. Ltd. cung cấp, số lô: 060501 và được pha loãng đến nồng độ yêu cầu bằng nước cất trong thử nghiệm.

(2) Viên nén Cloperastin Hydroclorua (CHT), làm mẫu thuốc tây y đối chứng dương, 10mg/viên nén, được sản xuất bởi Beijing Shuguang Pharmaceutical Co., Ltd. số lô: 060619 và hạn sử dụng đến 6/2008.

(3) Viên nang Gui Long Ke Chuan Ning (GLKCNC) làm mẫu đối chứng dương cho thuốc y học cổ truyền Trung Quốc, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột cho mỗi viên tròn), được sản xuất bởi Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd., số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến 12/2007.

1.1.2. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột nhắt Kunming loại II với số lượng các con đực và cái bằng nhau, có cân nặng trung bình là $19,90 \pm 0,66$ g, được Viện khoa học động vật thử nghiệm (Institute of Laboratory Animal Science), Học viện Khoa học y khoa Trung Quốc (Chinese Academy of Medical Sciences) cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2000-0006.

1.1.3. Thức ăn cho động vật thử nghiệm và thành phần dinh dưỡng:

Thức ăn cho chuột, được sản xuất bởi Beijing Ke Ao Xie Li Feed Co., Ltd., số giấy phép: Jing Animal (2000) số 015. Thành phần thiết yếu [Beijing Nutrition & Health

Inspection File (1997) No.083]: độ ẩm $\leq 9,5\%$, tro $\leq 7,8\%$, protein $\geq 7,8\%$, chất béo $\geq 4,3\%$, xơ thô $\leq 11,0\%$, lysin $\geq 1,39\%$, metionin + xystein: 0,3-0,54%, canxi: 1,0%, phospho: 0,54%, axit folic: 21,1mg/kg, vitamin A $\geq 11,4$ /kg, vitamin D ≥ 98 ug/kg, các vitamin B: 24,11-164mg/kg, calo: 4,62 thermin/kg.

1.1.4. Điều kiện nuôi nhốt động vật thử nghiệm:

Dụng cụ nuôi nhốt tạo môi trường có rào chắn do Trung tâm động vật thí nghiệm (Laboratory Animal Center), bệnh viện Xiyuan, Học viện thuốc y học cổ truyền Trung Quốc (Chinese Academy of Traditional Chinese medicine), số giấy phép: SCXK (Jing) 2003-0808. Nhiệt độ môi trường: 22-24°C, độ ẩm tương đối: 45-60%.

1.1.5. Chất phản ứng:

Amoni hydroxit, được Beijing Century Red Star Chemical Co., Ltd. sản xuất. Số lô: 20060310.

1.2. Quy trình thử nghiệm

60 con chuột nhắt khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau: (1) nhóm đối chứng trống được cấp nước cất (25ml/kg); (2) nhóm CHT (12mg/kg); (3) nhóm GLKCNC (2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 3g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 6g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 12g thuốc thô/kg). Chuột nhắt được cấp qua đường dạ dày ngày một lần (q.d.) với thể tích bằng 25ml/kg trong ba ngày liên tiếp. Mỗi con chuột được đặt trong cốc mở dung tích 500ml có chứa nút bông trong 30 phút sau lần cấp cuối cùng. 0,2ml dung dịch nước amoniac được hút bằng xylanh 1ml và phun vào nút bông. Sau đó, cốc mở này được úp nhanh xuống. Chuột được quan sát để ghi nhận khoảng thời gian ủ bệnh ho và số lần ho trong vòng 3 phút. So sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t.

1.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1: Tác dụng giảm ho ở chuột nhắt

Nhóm	Số động vật thử nghiệm	Liều lượng	Khoảng thời gian ủ (giờ)	Số lần ho (lần /3 phút)
	(n)	(/kg)	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)
Nhóm đối chứng	10	25ml	60,10 $\pm$ 11,70	44,80 $\pm$ 9,10
Nhóm CHT	10	12mg	118,30 $\pm$ 27,23***	28,40 $\pm$ 9,75**
Nhóm liều lượng L	10	3g	68,90 $\pm$ 21,44	40,80 $\pm$ 8,27
Nhóm liều lượng M	10	6g	79,60 $\pm$ 22,24*	36,00 $\pm$ 9,33*
Nhóm liều lượng H	10	12g	94,80 $\pm$ 22,27***	31,50 $\pm$ 5,99**
Nhóm GLKCNC	10	2g	85,40 $\pm$ 17,03**	35,20 $\pm$ 7,60*

Lưu ý: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Từ bảng 1 có thể thấy rằng cả thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình và liều lượng cao cũng như mẫu thuốc dùng làm đối chứng dương đều kéo dài đáng kể thời gian ủ bệnh ho do dung dịch nước amoniac gây ra ở chuột nhắt và giảm số lần ho và có khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng trống (P<0,05, P<0,01, P<0,001).

1.4. Tóm tắt

Kết quả trên đây thể hiện rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả đáng kể trong việc kéo dài khoảng thời gian ủ bệnh ho do dung dịch nước amoniac gây ra và giảm số lần ho ở chuột nhắt.

2. Tác dụng giảm ho đối với chứng ho do axit xitric gây ra ở chuột nhắt

2.1. Nguyên liệu thử nghiệm

2.1.1 Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. cung cấp, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột mỗi viên tròn), được Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến 12/2007.

(3) CHT là thuốc tây y làm đối chứng, 10 mg/viên nén, do Beijing Shuguang Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, ngày sản xuất: 200606; số lô: 060619; hạn sử dụng 6/2008.

2.1.2. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột lang thuần chủng loại I bao gồm số lượng các con đực và cái bằng nhau với cân nặng trung bình là $206,65 \pm 6,92\text{g}$, được Trung tâm nhân giống động vật Keyu Bắc kinh cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2002-0005.

2.1.3. Chất phản ứng:

Axit xitric, do Beijing Chemical Plant sản xuất, số lô: 960904.

2.1.4. Thiết bị:

Bơm không khí, vật chứa thủy tinh hình chuông dung tích 4l và ống phun thủy tinh.

2.2. Quy trình thử nghiệm

Các con chuột lang được nhốt riêng lẻ vào vật chứa hình chuông dung tích 4l được đóng kín trước khi thử nghiệm và dung dịch axit xitric nồng độ 17,5% được phun vào trong 1 phút ở áp suất 400 mmHg qua ống phun thủy tinh. Các con chuột lang này được sàng lọc theo số lần ho được ghi lại trong vòng 5 phút. Các con chuột lang có số lần ho ít hơn 10 bị loại và các con đủ điều kiện được chọn để sử dụng cho thử nghiệm. 60 con chuột lang đủ điều kiện đã sàng lọc có số lượng các con đực và các con cái bằng nhau được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau: (1) nhóm đối chứng trống được cấp nước cất (5ml/kg); (2) nhóm CHT (7 mg/kg); (3) nhóm GLKCNC (1,2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 1,75 thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 3,5 g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 7g thuốc thô/kg), trong đó mỗi con chuột thử nghiệm được cấp trong dạ dày ngày một lần (ngày một lần) với thể tích 5ml/kg trong ba ngày liên tiếp, trong khi các con chuột thử nghiệm ở nhóm đối chứng được cấp nước muối sinh lý với lượng tương đương. Mỗi con chuột lang được đưa vào vật chứa hình chuông dung tích 4l được bịt kín trong 30 phút sau khi sử dụng lần cuối và axit xitric 17,5% được phun vào trong thời gian 1 phút ở áp suất 600mmHg qua ống phun thủy tinh. Các con chuột lang này được quan sát để thời gian ủ bệnh ho và số lần ho trong 5 phút. So sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t.

2.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: Tác dụng giảm ho ở chuột lang ($\bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Số động vật thử nghiệm	Liều lượng	Khoảng thời gian ủ	Số lần ho
	(n)	(g/kg)	(giờ)	(lần/5phút)
Nhóm đối chứng	10	5ml	86,60±40,07	13,80±4,83
Nhóm CHT	10	7mg	196,80±66,22***	6,10±3,57***
Nhóm GLKCNC	10	1,2	152,00±47,56**	6,90±4,20**
Nhóm liều lượng L	10	1,75	109,30±35,14	9,30±2,63*
Nhóm liều lượng M	10	3,5	138,70±44,87*	8,20±2,15**
Nhóm liều lượng H	10	7,0	181,00±58,73***	7,50±3,27**

Lưu ý: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Kết quả thử nghiệm chứng tỏ rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao và trung bình kéo dài đáng kể khoảng thời gian ủ bệnh ho và giảm số lần ho và có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001). Thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp cũng có tác dụng đáng kể trong việc giảm số lần ho (P<0,05), trong khi không có hiệu quả rõ rệt trong việc kéo dài khoảng thời gian ủ bệnh ho.

2.4. Tóm tắt

Kết quả được mô tả trên đây thể hiện rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả kéo dài đáng kể khoảng thời gian ủ bệnh ho và giảm số lần ho.

3. Kết luận:

Các kết quả thử nghiệm trên đã thể hiện rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả kéo dài đáng kể khoảng thời gian ủ bệnh ho do dung dịch amoniac hoặc axit xitric gây ra và làm giảm số lần ho ở chuột nhắt, điều này gợi ý rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng giảm ho.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm tác dụng tiêu đờm của thuốc theo sáng chế

1. Tác dụng lên lượng nước bọt tiết ra ở chuột nhắt được xác định bằng phenol đỏ

1.1. Nguyên liệu thử nghiệm

1.1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling

Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột cho mỗi viên tròn), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Mucosolvan là thuốc tây y làm đối chứng, 30mg/viên nén, một sản phẩm của Boehringer Ingelheim Int. Ltd. German, số lô: 206362, số lô phân phối: 030307.

1.1.2. Chất phản ứng:

(1) Phenol đỏ, 25g/chai, do Beijing Chemical Plant sản xuất, số lô: 20006017.

(2) NaOH, từ Beijing Chemical Reagents Company, số lô: 060901.

1.1.3. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột nhắt SPF ICR đều bao gồm các con đực và các con cái với cân nặng trung bình $19,02 \pm 1,2$ g, được cung cấp bởi Vital River Laboratory Animals Technology Co., Ltd., Beijing và số giấy phép: SCXK (Jing) 2002-0003.

1.1.4. Thiết bị:

Quang phổ kế vùng UV-khả kiến, loại: UV-120-02 do Shimadzu Corporation, Nhật Bản cung cấp.

1.2. Quy trình thử nghiệm

60 con chuột nhắt khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau: (1) nhóm đối chứng trống được sử dụng nước cất (25ml/kg); (2) nhóm mucosolvan (16 mg/kg); (3) nhóm GLKCNC (2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 3g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 6g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 12g thuốc thô/kg). Mỗi con chuột được cấp trong dạ dày ngày một lần với thể tích bằng 25ml/kg trong ba ngày liên tiếp. Các con chuột nhắt này bị dễ nhện đói nhưng được uống nước tùy thích trước khi thử nghiệm. Sau lần sử dụng cuối cùng, mỗi con chuột được tiêm dung dịch nước muối sinh lý chứa 5% phenol đỏ với liều lượng 500mg/kg. 30 phút sau, các con chuột này bị giết và được cố định ở vị trí lưng. Phần da cổ được rạch ra và khí quản

được tách riêng. Rạch một lỗ nhỏ trên khí quản đã tách rời và luồn kim tiêm đầu tù loại 7 ở độ sâu 0,3cm vào khí quản qua lỗ này, sau đó được làm kín bằng cách khâu bằng chỉ. Đường hô hấp được rửa ba lần bằng 0,5ml dung dịch nước muối sinh lý được hút trong ống tiêm 1ml và dịch rửa được hút vào ống thử nghiệm. Bước này được lặp lại 3 lần. 0,1ml NaOH 1mol/L được thêm vào dịch rửa trong ống nêu trên, cho phép dịch lỏng này có tính bazơ. Giá trị mật độ quang (OD) của dịch rửa đo được bằng quang phổ kế vùng UV-khả kiến UV-120-02 ở chiều dài bước sóng 546nm, trong đó nồng độ phenol đỏ trong dịch rửa ($\mu\text{g/ml}$) được tính trên cơ sở đường cong chuẩn của phenol đỏ. So sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t.

1.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 3.

Bảng 3: Tác dụng lên lượng phenol đỏ được tiết ra từ chuột nhắt ($\bar{X} \pm \text{SD}$)

Nhóm	Liều lượng	Động vật thử nghiệm	Lượng phenol đỏ được tiết ra
	(/kg)	(n)	($\mu\text{g/ml}$)
Nhóm đối chứng	25ml	10	0,507 $\pm$ 0,105
Nhóm GLKCNC	2g	10	1,136 $\pm$ 0,422***
Nhóm mucosolvan	16mg	10	1,538 $\pm$ 0,486***
Nhóm liều lượng H	12g	10	1,292 $\pm$ 0,683**
Nhóm liều lượng M	6g	10	1,018 $\pm$ 0,605*
Nhóm liều lượng L	3g	10	0,650 $\pm$ 0,384

Lưu ý: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Từ bảng 3 có thể thấy rằng cả liều lượng cao và trung bình của thuốc theo sáng chế cũng như mẫu thuốc đối chứng dương đều làm tăng tiết đáng kể và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001).

1.4. Tóm tắt

Kết quả nêu trên đây gợi ý rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả trong việc làm tăng tiết nước bọt đáng kể ở chuột nhắt khi đo được bằng phenol đỏ.

2. Tác dụng lên lượng nước bọt tiết ra ở chuột cống được xác định bằng mao quản

2.1. Nguyên liệu thử nghiệm

2.1.1 Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế được thử nghiệm, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột mỗi viên tròn), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Mucosolvan là thuốc tây y làm đối chứng, 30mg/viên nén, sản phẩm của Boehringer Ingelheim Int. Ltd. German, số lô: 206362, số lô phân phối: 030307.

2.1.2 Động vật thử nghiệm:

60 con chuột nhắt SPF Wistar đều bao gồm các con đực và con cái với cân nặng trung bình $174,38 \pm 7,64\text{g}$, do Viện khoa học về động vật thử nghiệm, Học viện y khoa Trung Quốc cung cấp và số giấy phép: SCXK (Jing) 2000-0006.

2.2 Quy trình thử nghiệm

60 con chuột cống khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau: (1) nhóm đối chứng trống được sử dụng nước cất (10ml/kg); (2) nhóm mucosolvan (11mg /kg); (3) nhóm GLKCNC (1,5g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 2g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 4g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 8g thuốc thô/kg). Trong thử nghiệm này, mỗi con chuột được gây tê trong màng bụng bằng cloral hydrat nồng độ 3,5% (10ml/kg), được đặt nằm xuống theo chiều ngang lưng và được cố định. Phần da cổ được rạch ra và khí quản được tách riêng, trên đó mở một lỗ bằng kim tiêm tại trung điểm của mép dưới của sụn tuyến giáp giữa hai sụn. Một đoạn ống mao dẫn thủy tinh với chiều dài 5cm và đường kính bên trong bằng 0,8mm được luồn qua lỗ này theo cách sao cho ống mao dẫn thủy tinh này chỉ tiếp xúc với thành trong của khí quản. Khi ống mao dẫn thủy tinh đầy nước bọt, ngay lập tức được thay cái khác. Lượng nước bọt trong ống mao dẫn này được xác định trong 1 giờ trước khi dùng thuốc theo sáng chế. Một giờ sau, các con chuột trong nhóm thử nghiệm được sử dụng thuốc qua đường tá tràng với thể tích 10ml/kg, trong khi các con chuột trong nhóm đối chứng được cấp

nước muối sinh lý với lượng tương đương. Tất cả các con chuột đều được quan sát lượng nước bọt tiết ra trung bình trong mỗi giờ ở thời điểm 1 hoặc 2 giờ sau khi dùng. So sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t với lượng tiết trung bình trong 1 giờ trước khi sử dụng thuốc là giá trị chuẩn.

2.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 4.

Bảng 4: Mức độ ảnh hưởng tới lượng nước bọt tiết ra ở chuột cống đo được bằng ống mao dẫn ($\bar{X} \pm SD$, n=10)

Nhóm	Liều lượng		Lượng tiết ra (cm)	
	(/kg)	1 giờ trước khi dùng	1 giờ sau khi dùng	2 giờ sau khi dùng
Nhóm đối chứng trống	10ml	2,54±0,97	2,92±1,13	2,57±0,98
		Khác biệt	0,38±0,67	0,03±0,64
		Tỷ lệ thay đổi (%)	18,40±30,05	3,56±27,60
Nhóm mucosolvan	11mg	2,75±1,08	8,76±2,51***	8,50±1,79***
		Khác biệt	6,01±1,56***	5,75±1,64***
		Tỷ lệ thay đổi (%)	238,05±77,76	67,48±11,94
Nhóm liều lượng L	2g	2,89±0,81	4,02±0,88*	3,15±0,89
		Khác biệt	1.13±0,77*	0,26±0,81
		Tỷ lệ thay đổi (%)	45,11±35,21	12,25±27,55
Nhóm liều lượng M	4g	2,87±0,58	4,87±0,61***	4,10±1,01**
		Khác biệt	2,00±0,45***	1,23±0,76**
		Tỷ lệ thay đổi (%)	73,82±25,84	27,83±14,75*
Nhóm liều lượng H	8g	2,54±0,48	5,00±0,65***	4,37±0,79***
		Khác biệt	2,46±0,81***	1,83±0,60***
		Tỷ lệ thay đổi (%)	103,98±49,49***	74,08±26,71
Nhóm GLKCNC	11g	2,53±0,70	4,36±2,04	5,28±1,73***
		Khác biệt	2,01±1,64**	2,93±1,44***

		Tỷ lệ thay đổi (%)	87,31±62,42	132,80±76,71
--	--	--------------------	-------------	--------------

Lưu ý: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Từ bảng 4 có thể thấy rằng thuốc theo sáng chế ở các liều lượng cao, trung bình và thấp cũng như mẫu thuốc đối chứng dương đều làm hệ hô hấp của chuột cống tăng tiết đáng kể và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001).

2.4. Tóm tắt

Kết quả được mô tả trên đây gợi ý rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả đáng kể trong việc làm cho hệ hô hấp của chuột cống tăng tiết nước bọt.

3. Kết luận:

Hai nghiên cứu trên đã khẳng định rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng tiêu đờm.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm tác dụng làm giảm chứng khó thở của thuốc theo sáng chế

1. Tác dụng làm giảm chứng khó thở của thuốc theo sáng chế đối với chứng thở hỗn hển do histamin và axetylcholin gây ra ở chuột lang

1.1. Nguyên liệu thử nghiệm

1.1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Aminophyllin là thuốc tây y làm đối chứng, 0,1g/viên nén, sản phẩm của Beijing Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd, số lô: 20061202.

1.1.2. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột lang trắng thuần chủng loại I đều bao gồm các con đực và cái với cân nặng trung bình là $198,55 \pm 6,30\text{g}$, trung tâm nhân giống động vật Keyu Bắc Kinh, Số giấy phép: SCXK (Jing) 2002-0005.

1.1.3. Chất phản ứng:

(1) Axetylcholin clorua, 1g/chai, từ Beijing Chemical Reagents Company sản xuất, số lô: 060211.

(2) Histamin phosphat, 5g/chai, từ Viện khoa học sinh học Thượng Hải, Học viện khoa học Trung Quốc, Số sản xuất. 1702.

1.1.4. Thiết bị:

Thiết bị gây bệnh hen, máy nén khí, máy phun mù thủy tinh và vật chứa thủy tinh hình chuông dung tích 4l.

1.2. Quy trình thử nghiệm

Các con chuột lang khỏe mạnh đều bao gồm các con đực và cái đã được sàng lọc từ trước. Các con chuột lang này được đặt riêng biệt trong vật chứa hình chuông dung tích 4l và được phun hỗn hợp chất lỏng gồm axetylcholin clorua 2% và histamin phosphat 0,1% với thể tích bằng nhau ở áp suất 400mmHg trong 20 giây. Sau khi phun, các chuột lang này được quan sát khoảng thời gian ủ chứng co giật do hen (thời gian trôi qua cho đến khi xuất hiện chứng co giật do hen sau khi ngừng phun) trong vòng 6 phút. Các chuột lang có khoảng thời gian ủ chứng co giật do hen dài hơn 120 giây sẽ không được chọn. 60 con chuột lang đã sàng lọc được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau với 10 con mỗi nhóm: (1) nhóm đối chứng được cấp nước cất (5ml/kg); (2) nhóm aminophylin (0,05 g/kg); (3) nhóm GLKCNC (1,2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 1,75g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 3,5 g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 7g thuốc thô/kg). Các con chuột trong nhóm thử nghiệm được cấp trong dạ dày ngày một lần với thể tích 5ml/kg trong ba ngày liên tiếp, trong khi các con chuột trong nhóm đối chứng được cấp nước muối sinh lý với lượng tương đương. Thử nghiệm gây bệnh hen được tiến hành trong 30 phút sau lần dùng cuối cùng. Các con chuột lang này được đặt riêng biệt trong vật chứa hình chuông dung tích 4l và được phun hỗn hợp

lòng gồm axetylcholin clorua 2% và histamin phosphat 0,1% với thể tích bằng nhau ở áp suất 400 mmHg trong 20 giây. Sau đó, chuột lang được quan sát khoảng thời gian ủ chứng co giật do hen (còn được gọi là khoảng thời gian ủ bệnh hen) trong vòng 6 phút, nghĩa là thời gian trôi qua cho đến khi chứng co giật do hen xuất hiện và khoảng thời gian chuột lang ngã xuống sau khi ngừng phun. Khoảng thời gian ủ dài hơn 6 phút được đếm là 360 giây. Kết quả thử nghiệm được so sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t.

1.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 5.

Bảng 5: Tác dụng lên chứng khó thở của chuột lang do histamin và axetylcholin gây ra
(n=10, $\bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Liều lượng (g/kg)	Khoảng thời gian ủ (giây)	Thời gian ngã quy (giây)
Nhóm đối chứng	5ml	68,6 $\pm$ 42,2	129,4 $\pm$ 49,5
Nhóm aminophylin	0,05	228,0 $\pm$ 43,3***	358,5 $\pm$ 3,4***
Nhóm liều lượng L	1,75	94,7 $\pm$ 29,6	215,4 $\pm$ 53,8**
Nhóm liều lượng M	3,5	116,0 $\pm$ 30,9*	242,2 $\pm$ 64,2***
Nhóm liều lượng H	7	145,8 $\pm$ 45,5**	266,5 $\pm$ 58,2***
Nhóm GLKCNC	1,2mg	123,3 $\pm$ 37,0**	215,1 $\pm$ 110,2*

Lưu ý: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Quan sát kết quả từ bảng 5 cho thấy rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình và liều lượng cao có thể kéo dài đáng kể khoảng thời gian ủ bệnh và làm chậm thời điểm xuất hiện hiện tượng ngã quy của chuột lang do bệnh hen gây ra bởi axetylcholin clorua và histamin phosphat so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001). Thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp có thể làm chậm thời điểm xuất hiện hiện tượng ngã quy so với nhóm đối chứng (P<0,05).

1.4. Tóm tắt

Kết quả thử nghiệm trên đây thể hiện rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng làm giảm chứng khó thở đối với bệnh hen ở chuột lang do axetyl-cholin clorua và histamin phosphat gây ra.

2. Tác dụng lên chứng co thắt phế quản do lòng trắng trứng gây ra ở chuột lang

2.1. Nguyên liệu thử nghiệm

2.1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế cần thử, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501, sử dụng bột chiết của chúng và pha loãng đến nồng độ yêu cầu trong thử nghiệm này.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột cho mỗi viên tròn), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; ngày sản xuất: 2006/01/01; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Aminophyllin là thuốc tây y làm đối chứng, 0,1g/viên nén, sản phẩm của Beijing Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd, số lô: 20061202.

2.1.2. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột lang trắng thuần chủng loại I đều bao gồm các con đực và các con cái với cân nặng trung bình là $222,33 \pm 20,0\text{g}$, do trung tâm nhân giống động vật Keyu Bắc Kinh cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2002-0005.

2.1.3. Chất phản ứng:

(1) Kháng nguyên: lòng trắng trứng, 50g/chai, từ Sigma, Cat: A5253, do Beijing Xin Hui Ze Ao Science and Technology Co., Ltd đóng gói.

(2) Chất phù trợ: vacxin ho gà, 30 tỷ đơn vị/ml, 2ml/ống thuốc tiêm, do Trung tâm kiểm soát các sản phẩm dược phẩm và sinh học cung cấp, số lô: 04-1.

2.1.4. Thiết bị:

Thiết bị gây bệnh hen, máy nén khí, máy phun mù thủy tinh và vật chứa thủy tinh hình chuông dung tích 4l.

2.2. Quy trình thử nghiệm

Thử nghiệm được tiến hành trong hai giai đoạn. Đầu tiên, các con chuột lang này được làm nhay. 60 con chuột lang trắng, khỏe mạnh và thuần chủng được chọn và mỗi con được tiêm 4 mg lòng trắng trứng (0,1ml dung dịch nước muối sinh lý chứa 4% lòng trắng trứng) vào cơ ở chân sau và đồng thời được tiêm trong màng bụng vacxin ho gà

với lượng 2×10^{10} vi khuẩn, để làm nhảy. Các con chuột đã làm nhảy này được sử dụng trong thử nghiệm ở thời điểm 14 ngày sau khi tiêm. Thứ hai, các con chuột thử nghiệm ở ngày thứ 10 sau khi làm nhảy được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau với 10 con chuột cho mỗi nhóm: (1) nhóm đối chứng trống được sử dụng nước cất (5ml/kg); (2) nhóm aminophyllin (0,05g/kg); (3) nhóm GLKCNC (1,2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 1,75g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 3,5g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 7g thuốc thô/kg). Các con chuột ở nhóm thử nghiệm được cấp trong dạ dày ngày một lần với thể tích bằng 5ml/kg liên tục trong năm ngày, trong khi các con ở nhóm trống được sử dụng dung dịch nước muối sinh lý với thể tích tương đương. Các con chuột lang này được đặt riêng rẽ trong vật chứa hình chuông dung tích 4l được bịt kín trong 30 phút sau khi sử dụng lần cuối và được phun dung dịch chứa 5% lòng trắng trứng ở áp suất không đổi 400mmHg trong nửa phút. Các chuột lang sau khi phun được quan sát để ghi lại khoảng thời gian ủ chứng co giật do hen và số chuột thử nghiệm có biểu hiện khó thở, co giật và ngã quỵ cũng như chết trong vòng 6 phút (360 giây). Với các con chuột không có biểu hiện khó thở, và không co giật và ngã quỵ trong vòng 6 phút, thời gian ủ bệnh của chúng được tính là 360 giây. Kết quả thử nghiệm được so sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t. Số lượng cá thể chuột bị chết được đánh giá bằng kiểm định bình phương chi.

2.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 6.

Bảng 6: Tác dụng lên chứng co thắt phế quản dị ứng do lòng trắng trứng gây ra ở chuột lang ($n=10, \bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Liều lượng	Khoảng thời gian ủ bệnh	Thời gian xuất hiện chứng khó thở	Thời gian xuất hiện chứng co giật và ngã quỵ	Số lượng chuột bị chết
	(g/kg)	(giây)	(giây)	(giây)	
Nhóm đối chứng trống	5ml	51,30±13,51	73,70±25,72	101,50±40,07	9
Nhóm aminophyllin	0,05	330,00±51,69 ***	352,50±23,72 ***	360,00±0,00** *	0***

Nhóm liều lượng L	1,75	105,20±46,30 **	142,90±72,30 *	196,80±111,64 *	5
Nhóm liều lượng M	3,5	123,50±43,90 ***	167,60±51,53 ***	249,60±97,03* **	3*
Nhóm liều lượng H	7	188,50±77,64 ***	257,00±96,84 ***	306,00±85,04* **	2*
Nhóm GLKCNC	1,2mg	84,60±32,17* *	165,80±78,91 **	255,00±103,57 ***	3*

Lưu ý: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Từ bảng 6 có thể thấy rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình và liều lượng thấp cũng như mẫu thuốc đối chứng dương đều có thể kéo dài khoảng thời gian ủ bệnh hen, làm chậm thời gian xuất hiện chứng khó thở, co giật và ngã quỵ và giảm số lượng chuột thử nghiệm bị chết và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001).

2.4. Tóm tắt

Kết quả thử nghiệm nêu trên thể hiện rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp và trung bình có thể kéo dài khoảng thời gian ủ chứng co thắt phế quản dị ứng và kéo dài thời gian xuất hiện chứng khó thở, co giật và ngã quỵ. Đồng thời cũng có thể giảm số lượng chuột thử nghiệm bị chết, vì thế giảm đáng kể con co thắt phế quản dị ứng do lòng trắng trứng gây ra.

3. Kết luận

Hai nghiên cứu trên đã cho thấy rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng làm giảm chứng khó thở.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm tác dụng chống viêm của thuốc theo sáng chế

1. Tác dụng lên tỷ lệ sưng tai do xylen gây ra ở chuột nhắt

1.1. Nguyên liệu thử nghiệm

1.1.1. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột nhắt đực Kunming loại II có cân nặng trung bình là $19,77 \pm 0,91$ g, do trại nhân giống của Viện khoa học về động vật thử nghiệm, Học viện y khoa Trung Quốc cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2000-0006.

1.1.2. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế cần thử, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột cho mỗi viên tròn), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Viên nén aspirin có lớp bao tan trong ruột là thuốc tây y làm đối chứng, 0,3 g/viên nén, do Yantai the Second Pharmaceutical Factory sản xuất), số lô: 011102. Thuốc này được pha chế với nước cất đến nồng độ yêu cầu cho thử nghiệm này.

1.2. Quy trình thử nghiệm

60 con chuột nhắt khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau với 10 con mỗi nhóm: (1) nhóm đối chứng sử dụng dung dịch nước muối sinh lý (25ml/kg); (2) nhóm Aspirin (0,2g/kg); (3) nhóm GLKCNC (2g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 3g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 6g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 12g thuốc thô/kg). Các con chuột trong nhóm thử nghiệm được cấp trong dạ dày ngày một lần với thể tích 25ml/kg trong ba ngày liên tiếp, trong khi các con chuột trong nhóm trống được sử dụng dung dịch nước muối sinh lý với thể tích tương đương. Vào ngày thứ 3 sau khi dùng, nhỏ 0,1ml xylen vào tai phải của mỗi con chuột trong 30 phút. 15 phút sau, chuột bị giết bằng cách bẻ khớp. Đục các lỗ bằng dụng cụ đục lỗ có đường kính 6mm ở cùng vị trí trên tai ngoài phải và trái. Các mẫu tai trái và phải lấy ra được cân tương ứng trên cân điện tử. Tỷ lệ sưng tai ở mỗi con chuột được tính bằng cách lấy khối lượng của mẫu tai trái trừ đi khối lượng của mẫu tai phải. So sánh tỷ lệ sưng tai giữa các nhóm bằng kiểm định t.

1.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 7.

Bảng 7: Tác dụng của thuốc theo sáng chế lên tỷ lệ sưng của tai do xylen gây ra ở chuột ($n=10, \bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Liều lượng	Số lượng động vật thử nghiệm	Mức độ sưng
	(g/kg)		(mg)
Nhóm đối chứng trống	25ml/kg	10	7,50±2,07
Nhóm Aspirin	0,2	10	3,50±0,71***
Nhóm GLKCNC	2	10	4,80±1,87**
Nhóm liều lượng L	3	10	6,20±2,25
Nhóm liều lượng M	6	10	5,30±1,77*
Nhóm liều lượng H	12	10	5,00±1,25**

Lưu ý: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Như được thể hiện trên bảng 7, tai phải của chuột nhắt ở nhóm đối chứng sưng to với độ dày tăng và có sự khác biệt rõ rệt giữa các mẫu lấy ra từ tai phải và tai trái. Thuốc theo sáng chế với liều lượng cao và trung bình cũng như mẫu thuốc đối chứng dương đều có tác dụng ức chế đáng kể chứng viêm tai do xylen gây ra ở chuột nhắt khi tỷ lệ sưng của tai phải ở chuột nhắt giảm đáng kể và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01), trong khi thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp không thể hiện tác dụng ức chế rõ rệt tình trạng sưng này và không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Kết quả thử nghiệm thể hiện rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình và cao có tác dụng chống viêm tốt hơn trên mô hình chuột bị sưng tai do xylen gây ra.

1.4. Tóm tắt

Kết quả thử nghiệm thể hiện rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình và liều lượng cao có tác dụng chống viêm đáng kể trên mô hình chuột bị sưng tai do xylen gây ra.

2. Tác dụng lên vết sưng ở gan bàn chân chuột do caragenan gây ra

2.1. Nguyên liệu thử nghiệm

2.1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế cần thử, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling

Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

(3) Viên nén aspirin có lớp bao tan trong ruột là thuốc tây y làm đối chứng, 0,3 g/viên nén, được Yantai the Second Pharmaceutical Factory sản xuất), số lô: 011102.

Thuốc được mô tả trên đây được pha chế đến nồng độ yêu cầu với nước cất trong thử nghiệm này.

(4) Caragenan, từ SIGMA, số lô: 117H0151, được pha chế đến nồng độ yêu cầu dùng cho thử nghiệm này.

2.1.2. Động vật thử nghiệm:

60 con chuột cống Wistar loại I có cân nặng trung bình là $157,05 \pm 8,49\text{g}$, do Viện khoa học về động vật thử nghiệm, Học viện y khoa Trung Quốc cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2000-0006.

2.2 Quy trình thử nghiệm

60 con chuột cống khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau: (1) nhóm đối chứng trống được sử dụng nước cất (10ml/kg); (2) nhóm Aspirin (150 mg/kg); (3) nhóm GLKCNC (1,5 g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 2g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 4g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 8g thuốc thô/kg). Thể tích của chân sau bên trái của mỗi con chuột được xác định bằng phương pháp khuếch đại ống mao dẫn sẽ được sử dụng làm giá trị trước khi dùng. Các con chuột ở nhóm thử nghiệm được sử dụng trong dạ dày ngày một lần với thể tích bằng 10ml/mg trong ba ngày liên tiếp, trong khi các con chuột ở nhóm đối chứng được sử dụng trong dạ dày dung dịch nước muối sinh lý với thể tích tương đương. Mỗi con chuột được gây viêm bằng cách tiêm dưới da 0,05ml caragenan nồng độ 1% vào gan bàn chân trái của chuột trong 30 phút sau khi dùng lần cuối. Thể tích (ml) của chân sau bên trái của mỗi con chuột được xác định ở các thời điểm 0,5, 1, 2, 4 và 6 giờ sau khi gây viêm. So sánh

giữa các nhóm được tiến hành dựa trên sự khác biệt giữa thể tích chân trái trước và sau khi gây viêm bằng kiểm định t.

2.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8: Tác dụng lên vết sưng ở gan bàn chân chuột do caragenan gây ra (n=10, $\bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Liều lượng	Trước khi viêm			Thay đổi thể tích chân sau khi gây viêm (ml)		
	(g/kg)	Thể tích chân (ml)	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Nhóm đối chứng		0,96±0,03	1,30±0,06	1,37±0,04	1,42±0,04	1,42±0,05	1,42±0,04
		Khác biệt	0,35±0,07	0,41±0,05	0,46±0,05	0,46±0,07	0,46±0,05
		Tỷ lệ sưng (%)	36,60±8,62	43,25±6,48	48,47±6,41	48,32±8,27	48,26±6,22
Nhóm Aspirin	0,15	0,98±0,03	1,19±0,04	1,23±0,04	1,27±0,02	1,30±0,04	1,24±0,03
		Khác biệt	0,21±0,05***	0,25±0,03***	0,29±0,03***	0,32±0,04**	0,26±0,04**
		Tỷ lệ sưng (%)	21,4±5,49***	25,4±3,87***	29,7±4,00***	32,80±4,78***	26,26±3,95**
		Tỷ lệ ức chế (%)	41,53	41,19	38,63	32,11	45,59
Nhóm GLKC NC	1,5	0,98±0,04	1,25±0,06	1,31±0,04	1,36±0,04	1,37±0,06	1,31±0,06
		Khác biệt	0,27±0,06*	0,33±0,04***	0,38±0,04***	0,29±0,05**	0,33±0,06*
		Tỷ lệ sưng (%)	27,29±6,41*	33,2±4,27***	38,61±5,29**	39,85±6,84*	33,72±6,88**
		Tỷ lệ ức chế (%)	25,41	23,06	20,35	17,52	30,13
Nhóm liều lượng L	2	0,98±0,03	1,23±0,03	1,30±0,03	1,33±0,03	1,40±0,02	1,35±0,02
		Khác biệt	0,25±0,03**	0,32±0,03***	0,35±0,02***	0,29±0,07**	0,38±0,04**

		Tỷ lệ sưng (%)	25,85±3, 70**	33,0±3,70 ***	36,2±3,20 ***	43,48±4,27	38,49±5,10* *
		Tỷ lệ ức chế (%)	29,35	23,66	25,16	10,03	20,25
Nhóm liều lượng M	4	0,98±0, 04	1,16±0,0 5	1,24±0,04	1,29±0,04	1,33±0,03	1,27±0,03
		Khác biệt	0,23±0,0 3***	0,27±0,03 ***	0,32±0,02 ***	0,36±0,02* **	0,28±0,02** *
		Tỷ lệ sưng (%)	24,0±2,8 2***	28,4±2,57 ***	32,8±2,08 ***	37,18±2,99 ***	28,86±2,53* **
		Tỷ lệ ức chế (%)	34,26	34,31	32,31	23,06	40,19
Nhóm liều lượng H	8	0,97±0, 04	1,14±0,0 3	1,21±0,02	1,25±0,04	1,30±0,03	1,24±0,03
		Khác biệt	0,23±0,0 4***	0,30±0,07 ***	0,36±0,06 ***	0,2±0,11** *	0,35±0,10**
		Tỷ lệ sưng (%)	22,9±4,2 1***	31,04±7,8 1**	36,53±7,2 8**	41,33±10,1 7	35,44±11,02 ***
		Tỷ lệ ức chế (%)	37,32	28,24	24,63	14,46	26,57

Lưu ý: *P<0,05; ** P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Như được thể hiện trên bảng 8, thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp, trung bình và cao cũng như mẫu thuốc đối chứng dương có tác dụng ức chế đáng kể vết sưng trên chân chuột ở mỗi thời điểm 0,5, 1, 2, 4 và 6 giờ sau khi gây viêm và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001).

2.4. Tóm tắt

Các kết quả trên gợi ý rằng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp, trung bình và cao có hiệu quả đáng kể trong việc ức chế chứng viêm gây phồng gan bàn chân chuột do caragenan gây ra.

3. Tác dụng lên u hạt do nút bông gây ra ở chuột cống

3.1. Nguyên liệu thử nghiệm

3.1.1. Động vật thử nghiệm

60 con chuột nhắt Wistar loại II đều bao gồm các con đực và cái có cân nặng trung bình là $132,37 \pm 6,31$ g, do Viện khoa học về động vật thử nghiệm, Học viện y

khoa Trung Quốc cung cấp và số giấy phép: SCXK (Jing) 2000-0006.

3.1.2. Thuốc

(1) Thuốc theo sáng chế được thử nghiệm, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060501.

(2) GLKCNC là thuốc y học cổ truyền Trung Quốc làm đối chứng, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; số lô: 060112.

(3) Viên nén aspirin có lớp bao tan trong ruột là thuốc tây y làm đối chứng, 0,3g/viên nén, được Yantai the Second Pharmaceutical Factory Second sản xuất), số lô: 051102. Thuốc này được pha chế đến nồng độ cần cho thử nghiệm này với nước cất.

(4) Ampixilin natri dạng tiêm (ASI), 0,5g/chai, được North China Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: F0111207.

3.2. Quy trình thử nghiệm

60 con chuột cống khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm sau với 10 con mỗi nhóm: (1) nhóm đối chứng trống được sử dụng nước cất (10ml/kg); (2) nhóm Aspirin (150mg/kg); (3) nhóm GLKCNC (1,5g thuốc thô/kg); (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp (nhóm liều lượng L, 2g thuốc thô/kg); (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng trung bình (nhóm liều lượng M, 4g thuốc thô/kg); (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế với liều lượng cao (nhóm liều lượng H, 8g thuốc thô/kg). Trong thử nghiệm này, chuột được tiêm trong màng bụng với cloral hydrat 3,5%, phần nách được cạo sạch lông và vị trí lưng được cố định. Phần da nách được tẩy trùng bình thường và sau đó được rạch để tạo ra một vết rạch. Thông qua vết rạch này, một nút bông nhỏ đã được cân (khoảng 30mg mỗi nút), đã được hấp khử trùng và thấm ampicilin natri nồng độ 1mg/0,1ml, và sau đó làm khô trong lò ở nhiệt độ 50°C, được cấy lần lượt vào nách trái và phải. Cho chuột dùng thuốc trong thời gian 2 giờ sau khi phẫu thuật. Các con chuột trong nhóm thử nghiệm được sử dụng trong dạ dày ngày một lần với thể tích 10ml/kg liên tục trong bảy ngày, trong khi các con chuột trong nhóm đối chứng được sử dụng nước muối sinh lý với lượng tương đương. Các con chuột thử nghiệm bị giết bằng cách bẻ khớp cổ trong 7 ngày sau khi sử dụng thuốc. Các nút bông được lấy ra để cân khối lượng ướt của chúng bằng cân điện tử và sau đó để vào lò ở

nhiệt độ 60°C trong 12 giờ, sau đó cân khối lượng khô của chúng. Khối lượng ướt và khô trung bình của u hạt sau viêm cho mỗi nhóm được tính, bằng cách lấy khối lượng ban đầu của nút bông trừ đi và so sánh giữa các nhóm bằng kiểm định t.

3.3. Kết quả thử nghiệm

Kết quả được nêu trong bảng 9.

Bảng 9: Tác dụng lên u hạt do nút bông gây ra ở chuột cống ($\bar{X} \pm SD$)

Nhóm	Liều lượng	Số lượng động vật thử nghiệm	Khối lượng ướt	Khối lượng khô
	(g/kg)	(n)	(mg)	(mg)
Nhóm trống	25ml/kg	10	611,95±68,09	129,65±11,48
Nhóm Aspirin	0,15	10	457,85±50,01***	99,20±10,16***
Nhóm GLKCNC	1,5	10	493,65±47,91***	111,40±8,02**
Nhóm liều lượng L	2	10	511,90±51,34**	117,45±10,02*
Nhóm liều lượng M	4	10	457,75±47,40***	106,20±13,78**
Nhóm liều lượng H	8	10	430,90±47,90***	102,65±12,27***

Lưu ý: *P<0,05; ** P<0,01; ***P<0,001, so với nhóm đối chứng.

Như được thể hiện trên bảng 9, thuốc theo sáng chế với liều lượng thấp, trung bình và cao cũng như mẫu thuốc đối chứng dương đều có thể ức chế rõ rệt khối lượng ướt và khô của u hạt do nút bông gây ra và thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng (P<0,05, P<0,01, P<0,001). Các kết quả thể hiện rằng liều lượng thấp, trung bình và cao của thuốc theo sáng chế có hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế u hạt trên mô hình chuột bị viêm do nút bông gây ra.

3.4. Tóm tắt

Kết quả thử nghiệm thể hiện rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng chống viêm tốt hơn trên mô hình viêm u hạt do nút bông gây ra ở chuột.

4. Kết luận:

Ba thử nghiệm nêu trên đã khẳng định rằng thuốc theo sáng chế có tác dụng chống viêm.

Ví dụ thử nghiệm 5: Tác dụng của thuốc theo sáng chế đối với bệnh viêm phế quản mạn tính ở động vật thử nghiệm

1. Nguyên liệu thử nghiệm

1.1. Thuốc:

(1) Thuốc theo sáng chế, 6,25g thuốc thô/g, do Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số lô: 060401, được sử dụng ở dạng bột chiết của chúng trong thử nghiệm.

(2) GLKCNC, 1g thuốc thô/viên tròn (0,3g bột cho mỗi viên tròn), do Shanxi Guilong Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, số phê chuẩn: số phê chuẩn SFDA Z-11; ngày sản xuất: 2006.01.01; số lô sản phẩm: 060112; hạn sử dụng đến tháng 12/2007.

1.2. Động vật thử nghiệm:

100 con chuột nhắt SPF KM khỏe mạnh, đều bao gồm các con đực và các con cái với cân nặng từ 18 đến 20g, do Viện khoa học về động vật thử nghiệm, Học viện y khoa Trung Quốc cung cấp, số giấy phép: SCXK (Jing) 2004-0001.

1.3. Thiết bị:

Hộp nhựa có kích thước 40x30x22(cm).

Máy đếm γ trong thử nghiệm miễn dịch phóng xạ SN-6110 (có bộ phận dò), do Hesuo Rihuan Photoelectric Instrument Co., Ltd. sản xuất.

1.4. Chất phản ứng:

Bộ kit thử nghiệm miễn dịch phóng xạ Interleukin-6 (IL-6RIA KIT), số lô sản phẩm: IF₁ 501, do Tianjin Nine Tripods Medical & Bioengineering Co., Ltd. sản xuất.

2. Quy trình thử nghiệm

Sao chép mô hình động vật: Trước thử nghiệm, các con chuột nhắt được bố trí đều nhau vào trong hộp nhựa (kích thước 40x30x22cm). Mỗi hộp đều có lỗ thông hơi và được nối với ống ba ngày mà một đầu nối với xy lanh dung tích 50ml và một đầu được nối với điều thuốc lá đang cháy (thuốc lá này là loại thuốc lá không đầu lọc Qian Men, do Shanghai Cigarette Factory). Thông qua ống ba vôi, khói thuốc lá được bơm liên tục vào hộp qua xy lanh. Các con chuột thử nghiệm được bơm khói hai lần trong

ngày vào buổi sáng và buổi chiều mỗi lần 30 phút bằng hai liều thuốc lá. 6 tuần sau khi tiến hành thử nghiệm, một số con chuột nhất được chọn ngẫu nhiên và giết. Phổi của chuột sau khi giết được lấy ra ngay lập tức, cố định trong formalin 10% và nhuộm HE. Sau đó, các thương tổn như viêm thâm nhiễm vào phế quản, bong tróc tế bào biểu mô, v.v. được phát hiện bằng cách quan sát mô bệnh học dưới kính hiển vi, chuột nhất sau khi ngừng khói được phân chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm với 15 con cho mỗi nhóm vào tuần thứ 8: (1) nhóm đối chứng thông thường (nước cất 25ml/kg); (2) nhóm mẫu (nước cất 25ml/kg + bị hun khói); (3) nhóm GLKCNC (2g thuốc thô/kg) thuốc dương tính + hun khói; (4) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế (3g thuốc thô/kg) + hun khói; (5) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế (6g thuốc thô/kg) + hun khói; (6) nhóm sử dụng thuốc theo sáng chế (12g thuốc thô/kg) + hun khói. Các con chuột thử nghiệm thuộc nhóm dùng thuốc được sử dụng trong dạ dày ngày một lần với thể tích bằng 25ml/kg liên tục trong bốn tuần. Các con chuột thử nghiệm trong nhóm đối chứng và nhóm mẫu được sử dụng trong dạ dày dung dịch nước muối sinh lý với thể tích tương đương. Trong khi sử dụng, các con chuột ở nhóm sử dụng thuốc được hun khói (theo quy trình tương tự ở trên đây) trong thời gian 11 tuần. Trong quá trình thử nghiệm này, các con chuột được quan sát hàng ngày biểu hiện bên ngoài, chế độ ăn uống và số con bị chết. 11 tuần sau, các con chuột trong các nhóm được lấy máu ở xoang hốc mắt. Huyết thanh của mỗi mẫu được tách ra và ly tâm ở vận tốc 3000 vòng/phút trong 5 phút. Dịch nổi trên bề mặt được thu gom để xác định nồng độ interleukin-6. Đáp ứng viêm và hệ thống phòng vệ chống nhiễm khuẩn trong cơ thể chuột nhất được quan sát bằng cách xác định nồng độ interleukin-6. Sau đó, các con chuột bị giết. Ngay lập tức phổi được lấy ra, được cố định trong formalin 10%, làm tiêu bản mô học, nhuộm HE và được quan sát sự thay đổi bệnh học. (1) Mỗi tiêu bản được quan sát mức độ thâm nhiễm của tế bào gây viêm vào vùng ngoại vi bao quanh phế quản và tiểu phế quản của các phân thùy trong phổi và chia làm ba mức độ: +, ++ và +++, theo tỷ lệ diện tích của phế quản và tiểu phế quản bị thâm nhiễm tế bào viêm ở các phân thùy tính trên toàn bộ tiêu bản và số đếm của các tế bào viêm. (2) Mỗi tiêu bản được đánh giá bằng cách quan sát mức độ bong tróc của các tế bào biểu mô khỏi màng nhầy phế quản và chia làm ba mức độ: -, + và ++. (3) 10 tiểu phế quản trên mỗi tiêu bản được quan sát ngẫu nhiên và lần lượt đánh giá mức độ tiết bên trong mỗi lòng cuống tiểu phế quản và mức độ tăng sản dạng nhú của các tế bào biểu mô niêm mạc dưới dạng bốn mức độ: -, +, ++ và +++. (4) Tỷ lệ của diện tích thành

niêm mạc so với tổng diện tích của tiểu phế quản: 10 tiểu phế quản từ mỗi con chuột được quan sát với cùng độ phóng đại ở khoảng cách cố định của ảnh bằng hệ phân tích hình ảnh bệnh học đa màu (MPIAS-500) và tổng diện tích và diện tích lòng trong của mỗi tiểu phế quản được mô tả, từ đó diện tích thành niêm mạc của tiểu phế quản được tính toán. Vì vậy, mức độ tăng sản của các tế bào biểu mô niêm mạc của tiểu phế quản được phản ánh bằng giá trị trung bình của các tỷ lệ giữa diện tích thành niêm mạc so với tổng diện tích của tiểu phế quản.

3. Cho điểm sự thay đổi bệnh học và xử lý thống kê

(1) Tiến hành quan sát bệnh học trên mẫu bệnh viêm phế quản mạn tính về các chỉ số thể hiện sự thâm nhiễm gây viêm vào niêm mạc phế quản, mức độ tiết của phế quản, mức độ bong tróc của tế bào biểu mô phế quản và mức độ tăng sản của các tế bào biểu mô niêm mạc, với mỗi chỉ số được cho điểm dưới dạng bán định lượng: “-” là 0; “+” là 1 điểm; “++” là 2 điểm; và “+++” là 3 điểm.

(2) Kết quả thử nghiệm được so sánh cặp đôi giữa các giá trị trung bình của các nhóm bằng kiểm định t.

4. Kết quả thử nghiệm:

4.1. Biểu hiện bên ngoài và chết

Biểu hiện bên ngoài: Liên quan đến khía cạnh khí sắc, hoạt động và chế độ ăn uống, chuột bị hun khói trong nhóm mẫu thấp hơn không đáng kể so với nhóm đối chứng chuẩn và các con chuột trong nhóm thử nghiệm và trong nhóm GLKCNC không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng chuẩn. Trong quá trình hun khói và hun khói đồng thời dùng thuốc, không quan sát thấy chuột ở nhóm riêng biệt bị chết.

4.2. Ảnh hưởng đến nồng độ interleukin-6

Kết quả được nêu trong bảng 10.

Bảng 10: Ảnh hưởng đến nồng độ interleukin-6 ở chuột nhắt bị bệnh viêm phế quản mạn tính do hun khói

Nhóm	Số lượng động vật thử nghiệm	Liều lượng	Giá trị interleukin-6 đo được ($\bar{X} \pm SD$)
	(n)	(g/kg)	(Pg/ml)
Nhóm đối chứng	15	25ml	83,65±13,37

Nhóm mẫu	15	25ml	122,27±16,57 ^{△△△}
Nhóm GLKCNC	15	2	90,12±9,68 ^{***}
Nhóm liều lượng L	15	3	104,12±16,92 ^{**}
Nhóm liều lượng M	15	6	99,07±14,36 ^{***}
Nhóm liều lượng H	15	12	105,68±9,98 ^{**}

Lưu ý: ^{△△△}P<0,001, so với nhóm đối chứng; ^{**}P<0,01; ^{***}P<0,001, so với nhóm mẫu.

Từ bảng 10 có thể thấy rằng nồng độ interleukin-6 đo được từ nhóm mẫu bị hun khói cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (P<0,001) và các giá trị đo được của nồng độ interleukin-6 từ nhóm điều trị cộng với hun khói nhỏ hơn đáng kể so với nhóm mẫu bị hun khói (P<0,01, P<0,001). Điều này cho thấy rằng nồng độ *in vivo* của interleukin-6 ở các con chuột nhắt trong các nhóm sử dụng thuốc đã giảm đáng kể, điều này gợi ý rằng đã có sự ức chế đáp ứng viêm và hệ thống phòng vệ chống nhiễm khuẩn của chuột nhắt.

4.3. Sự thay đổi hình thái học bệnh lý

Quan sát dưới kính hiển vi quang học:

(1) Nhóm đối chứng chuẩn: cấu trúc túi phổi sạch, biểu mô niêm mạc của phế quản và tiểu phế quản tại các phân thùy khác nhau còn nguyên, lượng dịch tiết ra trong lòng khí quản ít, mức độ tăng sản biểu mô niêm mạc của phế quản không rõ rệt và có rất ít tế bào viêm thâm nhiễm xung quanh phế quản và các mạch nhỏ.

(2) Nhóm mẫu: cấu trúc của túi phổi khá sạch, có tình trạng tế bào viêm thâm nhiễm vào ngoại biên của phế quản và tiểu phế quản của các phân thùy khác nhau ở các mức độ khác nhau, có thể quan sát thấy biểu mô niêm mạc ở phế quản bị thoái hóa, hoại tử và bong tróc với các mức độ khác nhau, nhiều dịch tiết và xuất huyết xuất hiện trong lòng mạch của phế quản, và một phần biểu mô niêm mạc của phế quản có hiện tượng tăng sản dạng nhú.

(3) Nhóm hun khói + GLKCNC: cấu trúc của túi phổi khá sạch, có thể quan sát thấy tình trạng thâm nhiễm vừa phải của tế bào viêm ở phần ngoại biên của phế quản và tiểu phế quản của các phân thùy khác nhau, biểu mô niêm mạc ở phế quản giảm đáng

kể việc thoái hóa, hoại tử và bong tróc so với nhóm mẫu, lượng dịch tiết trong lòng mạch của phế quản giảm đáng kể so với nhóm mẫu, tăng sản dạng nhú biểu mô niêm mạc giảm đáng kể so với nhóm mẫu.

(4) Nhóm hun khói + dùng thuốc theo sáng chế: cấu trúc của túi phổi khá sạch, mức độ viêm khác nhau ở phế quản và tiểu phế quản tại các phân thùy khác nhau nhỏ hơn đáng kể so với nhóm mẫu, mức độ bong tróc biểu mô niêm mạc giảm đáng kể, giảm đáng kể việc tiết dịch trong lòng mạch so với nhóm mẫu và giảm đáng kể chứng tăng sản biểu mô.

Bảng 11: Tác dụng của thuốc theo sáng chế đến tình trạng thâm nhiễm ở phế quản (n=15)

Nhóm	Liều lượng	Mức độ			Điểm số bệnh học ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	+	++	+++	
Nhóm đối chứng chuẩn	25ml	14	1	0	1,07 $\pm$ 0,26
Nhóm mẫu	25ml	5	8	2	1,80 $\pm$ 0,68 $\Delta\Delta\Delta$
Thuốc theo sáng chế	3	12	2	1	1,27 $\pm$ 0,59*
Thuốc theo sáng chế	6	13	2	0	1,13 $\pm$ 0,35**
Thuốc theo sáng chế	12	14	1	0	1,07 $\pm$ 0,26**
Nhóm GLKCNC	2	11	4	0	1,27 $\pm$ 0,46*

Lưu ý: $\Delta\Delta\Delta P < 0,001$, so với nhóm đối chứng; ** $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, so với nhóm mẫu; “+” biểu thị diện tích của phế quản và tiểu phế quản tại các phân thùy khác nhau bị thâm nhiễm bởi các tế bào viêm trong phổi nhỏ hơn 1/3 tổng diện tích tiêu bản và các tế bào viêm ít hơn; “++” biểu thị diện tích của phế quản và tiểu phế quản tại các phân thùy khác nhau bị thâm nhiễm bởi các tế bào viêm trong phổi nằm trong khoảng từ 1/3 đến 2/3 tổng diện tích tiêu bản và các tế bào viêm nhiều hơn; “+++” biểu thị diện tích của phế quản và tiểu phế quản tại các phân thùy khác nhau bị thâm nhiễm bởi tế bào viêm nhiều hơn 2/3 tổng diện tích của tiêu bản và có các tế bào viêm nhiều hơn nhiều.

Từ bảng 11 có thể thấy rằng các tế bào viêm thâm nhiễm vào niêm mạc phế quản ở nhóm mẫu tăng lên với sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng chuẩn ($P < 0,01$). Hiện tượng thâm nhiễm của tế bào viêm ở nhóm chỉ sử dụng thuốc làm giảm đáng kể so với nhóm đối chứng chuẩn và có sự khác biệt có ý nghĩa ($P < 0,05$, $P < 0,01$).

Bảng 12: Tác dụng của thuốc theo sáng chế đối với sự bong tróc biểu mô niêm mạc trong phế quản (n=15)

Nhóm	Liều lượng	Mức độ			Điểm số bệnh học ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	-	+	++	
Nhóm đối chứng chuẩn	25ml	12	3	0	0,20±0,41
Nhóm mẫu	25ml	1	10	4	1,20±0,56 ^{△△△}
Thuốc theo sáng chế	3	9	4	2	0,53±0,74*
Thuốc theo sáng chế	6	9	6	0	0,40±0,51***
Thuốc theo sáng chế	12	8	6	1	0,53±0,64**
Nhóm GLKCNC	2	5	10	0	0,67±0,49*

Lưu ý: $P < 0,001$, so với nhóm đối chứng chuẩn; ** $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, so với nhóm mẫu; “-” biểu thị tình trạng bình thường; “+” biểu thị nhỏ hơn 1/3 biểu mô niêm mạc phế quản bị bong tróc trong lòng ống phế quản và ít hơn một nửa diện tích phế quản trong tổng diện tích được phát hiện bong tróc; “++” biểu thị diện tích nhiều hơn 1/3 biểu mô niêm mạc phế quản bị bong tróc trong lòng ống phế quản và nhiều hơn một nửa diện tích phế quản phát hiện thấy có sự bong tróc.

Từ bảng 12 có thể thấy rằng việc bong tróc của các tế bào biểu mô phế quản ở nhóm mẫu nhiều hơn đáng kể so với nhóm đối chứng chuẩn ($P < 0,001$); việc bong tróc các tế bào biểu mô phế quản ở nhóm chỉ sử dụng thuốc giảm đáng kể so với nhóm mẫu ($P < 0,001$, $P < 0,01$, $P < 0,05$).

Bảng 13: Tác động của thuốc theo sáng chế đối với việc bài tiết trong lòng ống phế quản (n=15)

Nhóm	Liều lượng	Mức độ				Điểm số bệnh học ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	-	+	++	+++	
Nhóm đối chứng chuẩn	25ml	61	25	19	45	1,32±0,57
Nhóm mẫu	25ml	20	49	9	72	1,89±0,39 ^{△△}
Thuốc theo sáng chế	3	60	32	14	44	1,28±0,33***
Thuốc theo sáng chế	6	70	24	10	46	1,21±0,51***
Thuốc theo sáng chế	12	64	28	16	42	1,24±0,41***
Nhóm GLKCNC	2	67	37	12	34	1,09±0,53***

Lưu ý: ^{△△} $P < 0,01$, so với nhóm đối chứng chuẩn; *** $P < 0,001$, so với nhóm mẫu; “-” biểu thị tình trạng bình thường; “+” biểu thị thể tích bài tiết trong lòng ống phế quản bằng 1/3 thể tích lòng ống phế quản; “++” biểu thị thể tích bài tiết trong lòng ống tiểu

phế quản từ 1/3 đến 2/3 thể tích lòng ống phế quản; “+++” biểu thị thể tích bài tiết trong lòng ống tiểu phế quản nhiều hơn 2/3 thể tích lòng ống phế quản.

Từ bảng 13 có thể thấy rằng lượng dịch tiết và xuất huyết từ lòng ống phế quản ở nhóm mẫu nhiều hơn so với nhóm đối chứng chuẩn với sự khác biệt đáng kể ($P<0,001$); và so với nhóm mẫu, lượng bài tiết trong lòng ống phế quản ở nhóm liều riêng rẽ của thuốc theo sáng chế giảm đáng kể với sự khác biệt đáng kể ($P<0,001$, $P<0,01$, $P<0,05$).

Bảng 14: Tác động của thuốc theo sáng chế lên sự tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc trong tiểu phế quản (n=15)

Nhóm	Liều lượng	Mức độ				Điểm số bệnh học ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	-	+	++	+++	
Nhóm đối chứng chuẩn	25ml	140	10	0	0	0,07 $\pm$ 0,10
Nhóm mẫu	25ml	74	60	14	2	0,63 $\pm$ 0,32 $\Delta\Delta\Delta$
Thuốc theo sáng chế	3	116	26	8	0	0,28 $\pm$ 0,18**
Thuốc theo sáng chế	6	134	16	0	0	0,11 $\pm$ 0,11***
Thuốc theo sáng chế	12	123	25	2	0	0,19 $\pm$ 0,15***
Nhóm GLKCNC	2	124	26	0	0	0,17 $\pm$ 0,16***

Lưu ý: $\Delta\Delta\Delta P<0,001$, so với nhóm đối chứng chuẩn; ** $P<0,01$, *** $P<0,001$, so với nhóm mẫu; “-” biểu thị tình trạng bình thường; “+” biểu thị diện tích tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc trong phế quản nhỏ hơn 1/3 tổng diện tích của phế quản với phạm vi hẹp; “++” biểu thị diện tích tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc ở phế quản với lượng từ 1/3 đến 2/3 tổng diện tích của lòng phế quản với mức độ lớn hơn; biểu thị thể tích bài tiết từ trong lòng ống tiểu phế quản nằm trong khoảng từ 1/3 và 2/3 tổng diện tích của lòng phế quản; “+++” biểu thị diện tích tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc ở phế quản bằng 2/3 tổng diện tích của lòng ống phế quản với mức độ lớn hơn rất nhiều.

Từ bảng 14 có thể thấy rằng việc tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc của phế quản ở nhóm mẫu là cao hơn nhóm đối chứng chuẩn với sự khác biệt đáng kể ($P<0,001$); và so với nhóm mẫu, việc tăng sản dạng nhú của biểu mô niêm mạc của phế quản ở nhóm sử dụng thuốc riêng lẻ theo sáng chế là thấp hơn đáng kể ở nhóm mẫu ($P<0,01$, $P<0,001$).

Bảng 15: Tác dụng của thuốc theo sáng chế lên tỷ lệ giữa diện tích thành/tổng diện tích tiểu phế quản (n=15)

Nhóm	Liều lượng	Điều trị + hun khói ($\bar{X} \pm SD$)		
	(g/kg)	Tổng diện tích tiểu phế quản (μm^2)	Diện tích trong lòng ống tiểu phế quản (μm^2)	Diện tích thành/tổng diện tích của niêm mạc tiểu phế quản (μm^2)
Nhóm đối chứng	25ml	25949,0 $\pm$ 13661,8	13661,8 $\pm$ 4250,6	0,481 $\pm$ 0,063
Nhóm mẫu	25ml	38135,2 $\pm$ 12560,8	11311,0 $\pm$ 5776,4	0,715 $\pm$ 0,055 $\Delta\Delta\Delta$
Thuốc theo sáng chế	3	28092,1 $\pm$ 7694,7	13924,1 $\pm$ 4017,3	0,517 $\pm$ 0,056***
Thuốc theo sáng chế	6	28993,8 $\pm$ 9738,5	12680,5 $\pm$ 3926,5	0,554 $\pm$ 0,090***
Thuốc theo sáng chế	12	38553,5 $\pm$ 13752,5	18559,2 $\pm$ 5799,7	0,513 $\pm$ 0,104***
Nhóm GLKCNC	2	31143,4 $\pm$ 5667,7	14963,2 $\pm$ 4993,2	0,5332 $\pm$ 0,107** *

Lưu ý: diện tích thành niêm mạc tiểu phế quản = tổng diện tích niêm mạc tiểu phế quản - diện tích của lòng ống tiểu phế quản; $P < 0,001$, với nhóm đối chứng; *** $P < 0,001$, so với nhóm mẫu.

Từ bảng 15 có thể thấy rằng diện tích thành niêm mạc tiểu phế quản ở nhóm mẫu lớn hơn nhóm đối chứng với sự khác biệt có ý nghĩa ($P < 0,001$); và diện tích thành niêm mạc tiểu phế quản ở các nhóm sử dụng thuốc đơn lẻ nhỏ hơn đáng kể nhóm mẫu ($P < 0,001$). Điều này thể hiện rằng tất cả liều lượng thuốc theo sáng chế ở nhóm liều đơn lẻ có thể làm giảm chứng tăng sản các tế bào biểu mô tiểu phế quản, mở rộng diện tích trong lòng ống tiểu phế quản và tăng thể tích thông khí.

5. Kết luận

Mô hình chuột bị viêm phế quản mạn tính do một tác nhân kích thích đơn lẻ là thuốc lá gây ra đã được thiết lập. Trong cùng một điều kiện như nhóm mẫu, chuột nhắt ở nhóm thử nghiệm thuốc theo sáng chế được cấp trong dạ dày. Kết quả thử nghiệm thể hiện khí sắc, hoạt động và chế độ ăn uống của chuột nhắt ở nhóm thử nghiệm thuốc theo sáng chế vượt trội hơn so với nhóm mẫu và tương tự với nhóm đối chứng. Thuốc theo sáng chế làm giảm đáng kể nồng độ interleukin-6 *in vivo* ở chuột nhắt, mà gây ức chế đáp ứng viêm và hệ thống phòng vệ chống nhiễm khuẩn ở cơ thể chuột. Khi quan sát

dưới kính hiển vi, mức độ viêm ở niêm mạc phế quản, lượng dịch tiết ra từ phế quản, mức độ bong tróc và hiện tượng tăng sản các tế bào biểu mô phế quản ở chuột nhất của nhóm thử nghiệm đã giảm ở các mức độ khác nhau so với nhóm mẫu, với sự khác biệt có ý nghĩa.

Từ kết quả thử nghiệm, có thể thấy rằng thuốc theo sáng chế có thể cải thiện các thay đổi bệnh lý khác nhau của bệnh viêm phế quản mạn tính do việc hít phải khói thuốc thụ động ở chuột nhất, điều này gợi ý rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả tốt trong việc điều trị bệnh viêm phế quản mạn tính.

Ví dụ thử nghiệm 6: Đánh giá độc tính của thuốc theo sáng chế

1. Thử nghiệm độc tính cấp tính (Thử nghiệm liều lượng đối đa)

Thử nghiệm độc tính cấp tính trên chuột nhất được thực hiện đối với thuốc theo sáng chế. Do giá trị LD₅₀ không xác định được, nên thử nghiệm xác định liều lượng đối đa được tiến hành để thay thế. Chuột nhất được sử dụng trong dạ dày ở thể tích đối đa với nồng độ tối đa. Kết quả cho thấy khi chuột nhất được sử dụng liều lượng đối đa 243g thuốc thô/kg gấp 378 lần liều lượng lâm sàng (liều lượng lâm sàng là 45g thuốc thô/người/ngày, với một người có cân nặng 70kg), không quan sát thấy có phản ứng bất lợi hoặc chết. Các con chuột bị giết ở thời điểm kết thúc thử nghiệm và không quan sát thấy có sự bất thường ở các cơ quan khi quan sát bằng mắt thường.

2. Thử nghiệm độc tính lâu dài

120 con chuột cống WiStar được sử dụng cho thử nghiệm này, được chia thành nhóm đối chứng và nhóm thử nghiệm của thuốc theo sáng chế với liều lượng 8g, 16g và 32g thuốc thô/kg, gấp 12,5, 25 và 50 lần liều lượng lâm sàng (45g thuốc thô/người/ngày) tương ứng và được cấp trong dạ dày liên tục trong 24 tuần. Các con chuột thử nghiệm được quan sát tác dụng của thuốc theo sáng chế ở các chỉ số khác nhau. Kết quả thử nghiệm thể hiện rằng liều lượng của thuốc theo sáng chế không ảnh hưởng rõ rệt đến chỉ số về cân nặng, mức tiêu thụ thức ăn, huyết đồ ngoại vi, điện tâm đồ và cơ quan; PT ở chuột cống trong nhóm liều lượng thấp trong 12 tuần sau khi dùng cũng như nhóm liều lượng cao, trung bình và thấp trong 24 tuần sau khi dùng thấp hơn so với nhóm đối chứng, có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê do độ lệch chuẩn thấp của các giá trị đo được và không có ý nghĩa về mặt sinh lý; và trong khoảng thời gian phục hồi (bỏ

thuốc trong 4 tuần), PT và APTT ở nhóm thử nghiệm không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Trong số các giá trị đo được cho 12 chỉ số sinh hóa máu, giá trị GLU của nhóm liều lượng thấp trong 12 tuần sau khi dùng cao hơn nhóm đối chứng ($P<0,05$) nhưng vẫn nằm trong khoảng giá trị bình thường đối với chỉ số sinh lý. Các giá trị AST, TP và CRE ở nhóm liều lượng thấp cũng như các giá trị ALP và TP ở nhóm liều lượng trung bình trong 12 tuần sau khi dùng thấp hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$), nhưng các chỉ số này vẫn nằm trong khoảng giá trị bình thường. Sau khi dùng trong thời gian 24 tuần, các giá trị của AST, TP và CRE của nhóm liều lượng trung bình và cao thấp hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$, $P<0,01$) và các giá trị ALB và BUN của nhóm liều lượng cao thấp hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$, $P<0,01$), nhưng các chỉ số này vẫn nằm trong khoảng giá trị bình thường. Trong khoảng thời gian phục hồi, giá trị BiLi của nhóm liều lượng thấp cao hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$) và các giá trị CRE và BUN của nhóm liều lượng thấp thấp hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$, $P<0,01$) và các chỉ số này vẫn nằm trong khoảng giá trị bình thường. Các chỉ số còn lại không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Trong xét nghiệm bệnh học, không phát hiện thấy có sự thay đổi bệnh lý rõ rệt ở các cơ quan do việc sử dụng thuốc theo sáng chế.

3. Tóm tắt

Trong thử nghiệm độc tính cấp tính (thử nghiệm liều lượng đối đa) và thử nghiệm độc tính lâu dài, các chỉ số khác nhau trong ở nhóm thử nghiệm không thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Trong xét nghiệm bệnh học, không thấy có sự thay đổi bệnh lý ở các cơ quan khi sử dụng thuốc theo sáng chế.

Từ kết quả trên đây, thuốc theo sáng chế có tác dụng giảm ho, tiêu đờm, làm giảm chứng khó thở và kháng viêm và cho hiệu quả điều trị bệnh viêm phế quản, cụ thể là có hiệu quả mỹ mãn đối với bệnh viêm phế quản mạn tính.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 94 - 156	Bán hạ 94 - 156	Tử uyển 94 - 156	Khoản đông hoa 94 - 156
Bạch linh 94 - 156	Bạch truật 94 - 156	Khổ hạnh nhân 78 - 130	Tô tử 78-130
Bạch giới tử 78 - 130	La bạch tử 78-130	Quế chi 46 - 78	Hoàng cầm 94 - 156
Liên kiều 94 - 156	Diếp cá 225-391	và Cam thảo 31-53	

2. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 94	Bán hạ 156	Tử uyển 94	Khoản đông hoa 156
Bạch linh 94	Bạch truật 156	Khổ hạnh nhân 78	Tô tử 130
Bạch giới tử 78	La bạch tử 130	Quế chi 46	Hoàng cầm 94
Liên kiều 156	Diếp cá 391	và Cam thảo 31	

3. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 156	Bán hạ 94	Tử uyển 156	Khoản đông hoa 94
Bạch linh 156	Bạch truật 94	Khổ hạnh nhân 130	Tô tử 78
Bạch giới tử 130	La bạch tử 78	Quế chi 78	Hoàng cầm 156
Liên kiều 94	Diếp cá 225	và Cam thảo 53	

4. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 125	Bán hạ 125	Tử uyển 125	Khoản đông hoa 125
Bạch linh 125	Bạch truật 125	Khổ hạnh nhân 104	Tô tử 104
Bạch giới tử 104	La bạch tử 104	Quế chi 62	Hoàng cầm 125

Liên kiều 125 Diếp cá 313 và Cam thảo 42

5. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 98	Bán hạ 98	Tử uyển 104	Khoản đông hoa 104
Bạch linh 144	Bạch truật 148	Khổ hạnh nhân 85	Tô tử 85
Bạch giới tử 125	La bặc tử 128	Quế chi 75	Hoàng cầm 151

Liên kiều 149 Diếp cá 377 và Cam thảo 49

6. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu với lượng tính theo phần khối lượng như sau:

Trần bì 147	Bán hạ 152	Tử uyển 149	Khoản đông hoa 140
Bạch linh 105	Bạch truật 105	Khổ hạnh nhân 81	Tô tử 81
Bạch giới tử 125	La bặc tử 125	Quế chi 74	Hoàng cầm 149

Liên kiều 105 Diếp cá 276 và Cam thảo 45

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, bán hạ là bán hạ PRAEPARATUM CUM ALUMINE, bạch truật là bạch truật TOSTUM CUM MELLE ET FURFURE, khổ hạnh nhân là khổ hạnh nhân TOSTUM và hoàng cầm có dạng miếng.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được bào chế theo các bước sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, bổ sung nước với lượng gấp từ 8 đến 12 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) và chưng cất hỗn hợp trong thời gian từ 3 đến 7 giờ để chiết tinh dầu, thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) trong vật chứa, chiết phần thảo dược còn lại thu được từ bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong thời gian từ 1

đến 3 giờ, trong đó lượng nước gấp từ 7 đến 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và gấp từ 5 đến 9 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước chiết và lọc hỗn hợp, kết hợp dịch lọc với dung dịch nước thu được sau khi chưng cất và cô thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, chiết hai lần trong dung dịch ethanol có nồng độ từ 40% đến 70% với lượng gấp từ 5 đến 7 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong thời gian từ 1 đến 3 giờ và lần thứ hai trong thời gian từ 1 đến 2 giờ; gom các chất chiết và lọc hỗn hợp; thu hồi ethanol trong dịch lọc, cô phần còn lại thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C và kết hợp bột nhão trong suốt này với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

bột mịn thu được trong bước (1), tinh dầu thu được trong bước (2) và bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) tạo thành các hoạt chất có trong dược phẩm này.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này ở dạng liều lượng là viên nang cứng, viên nén, bột, chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xirô, thuốc đạn, gel, dạng phun xịt hoặc tiêm.

10. Dược phẩm theo điểm 9, khác biệt ở chỗ, dạng viên nén của dược phẩm này được bào chế theo các bước sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, bổ sung nước với lượng gấp từ 8 đến 12 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), chưng cất hỗn hợp trong thời gian từ 4 đến 6 giờ để chiết tinh dầu và thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) trong vật

chứa, chiết phần thảo dược còn lại từ bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong thời gian từ 1 đến 3 giờ, trong đó lượng nước gấp từ 7 đến 11 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và từ 5 đến 9 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước chiết và lọc hỗn hợp, kết hợp dịch lọc với dung dịch nước thu được sau khi chưng cất và cô đặc thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khổ hạnh nhân sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, chiết hai lần bằng dung dịch etanol có nồng độ từ 40% đến 70% với lượng gấp từ 5 đến 7 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong thời gian từ 1 đến 3 giờ và lần thứ hai trong thời gian từ 1 đến 2 giờ; gom các chất chiết và lọc hỗn hợp; thu hồi etanol trong dịch lọc, cô đặc phần còn lại thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là từ 1,15 đến 1,20 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C và kết hợp bột nhão trong suốt với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) tạo hạt bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) với bột mịn thu được trong bước (1) là nguyên liệu cơ bản và hoàn thiện hạt tạo thành để sử dụng sau này;

(6) cung cấp nguyên liệu theo các phần theo khối lượng để bào chế viên nén như sau:

hạt thu được trong bước (5)	360 - 600	đioxit silic dạng keo	1,8 - 3,2
magie stearat	1,8 - 3,2		

(7) tạo viên nén bằng quy trình bào chế thông thường để thu được dược phẩm dạng viên nén.

11. Dược phẩm theo điểm 10, khác biệt ở chỗ, dạng viên nén của dược phẩm này được bào chế theo các bước sau:

(1) cân hoàng cầm sạch, đã chọn theo phần được kê trong đơn thuốc nêu trên và nghiền chúng thành bột mịn để sử dụng sau này;

(2) cân trần bì và quế chi sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc

nêu trên, bổ sung nước với lượng gấp 9 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), chưng cất hỗn hợp trong thời gian 5 giờ để chiết tinh dầu và thu gom tinh dầu để sử dụng sau này;

(3) thu gom dung dịch nước thu được sau khi chưng cất trong bước (2) trong vật chứa, chiết phần thảo dược còn lại từ bước (2) cùng với bạch truật, bạch linh, cam thảo, khoản đông hoa và liên kiều hai lần bằng nước, mỗi lần trong 4 giờ, trong đó lượng nước gấp 10 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần đầu tiên và 7 lần tính theo thể tích/khối lượng (ml/g) trong lần thứ hai; sau đó, gom các nước chiết và lọc hỗn hợp, kết hợp dịch lọc với dung dịch nước thu được sau khi chưng cất và cô đặc thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,17 được xác định ở nhiệt độ 60°C để sử dụng sau này;

(4) cân bán hạ, tô tử, bạch giới tử, la bạc tử, tử uyển, diếp cá và khô hạnh nhân sạch, đã chọn theo các phần được kê trong đơn thuốc nêu trên, và chiết hai lần bằng dung dịch etanol 60% với lượng gấp 6 lần khối lượng dược liệu tính theo thể tích/khối lượng (ml/g), lần thứ nhất trong 2 giờ và lần thứ hai trong 1 giờ; gom chất chiết và lọc hỗn hợp; thu hồi etanol trong dịch lọc, cô đặc phần còn lại thành bột nhão trong suốt có tỷ trọng tương đối là 1,17 khi được xác định ở nhiệt độ 60°C và kết hợp bột nhão trong suốt này với bột nhão trong suốt thu được trong bước (3) để sử dụng sau này;

(5) tạo hạt bột nhão trong suốt đã kết hợp thu được trong bước (4) với bột mịn thu được trong bước (1) là nguyên liệu cơ bản và hoàn thiện hạt tạo thành để sử dụng sau này;

(6) cung cấp nguyên liệu theo các phần theo khối lượng để bào chế viên nén như sau:

hạt thu được trong bước (5) 470 đioxit silic dạng keo 2,4
magie stearat 2,4;

(7) bổ sung tinh dầu thu được trong bước (2) vào đioxit silic dạng keo và tạo viên nén bằng quy trình bào chế thông thường để thu được dạng viên nén của dược phẩm này.

12. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm phế quản theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, bệnh viêm phế quản là bệnh viêm phế quản mạn tính.