



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0022176

(51)⁷ **A61K 36/8888**, 35/64, 36/16, 36/17, (13) **B**
36/28, 36/428, 36/535, 36/539, 36/605,
36/634, 36/71, 36/736, 36/78, 9/00,
9/08, 9/14, 9/20, 9/48, A61P 11/06

(21)	1-2012-00068	(22)	09.07.2009
(86)	PCT/CN2009/000781	(87)	WO2011/003221
(45)	25.11.2019 380	(43)	25.05.2012 290
(73)	HEBEI YILING MEDICINE RESEARCH INSTITUTE CO., LTD. (CN) No. 238 Tianshan Street Shijiazhuang Hebei 050035, China		
(72)	WU, Yiling (CN), LIU, Minyan (CN), XU, Honghui (CN)		
(74)	Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)		

(54) **THUỐC ĐÔNG Y ĐỂ ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ THUỐC ĐÔNG Y NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc đông y để điều trị hen phế quản và phương pháp bào chế thuốc đông y này. Thuốc đông y được bào chế từ các dược liệu thô tinh khiết bao gồm ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, hoàng cầm, hạnh nhân, bán hạ, tô tử, khoản đông khoa và v.v.. Thuốc đông y có hiệu quả trong điều trị hen phế quản.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc đông y để điều trị hen phế quản và phương pháp bào chế thuốc đông y nói trên và sáng chế thuộc lĩnh vực đông y Trung Quốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hen phế quản (sau đây gọi tắt là “hen”), là bệnh phổi mạn tính. Hiện nay, khoảng 200 triệu người trên toàn thế giới bị bệnh hen và có khoảng 20 triệu bệnh nhân hen ở Trung Quốc. Số liệu từ 5 thành phố lớn của Trung Quốc cho thấy tỷ lệ mắc hen ở học sinh từ 3 đến 14 tuổi là từ 3% đến 5%. Nói chung, tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em được cho là cao hơn tỷ lệ này ở người lớn, và gần như là tương tự ở nam giới và nữ giới trưởng thành. Khoảng 40% bệnh nhân có tiền sử gia đình. Một khảo sát cho thấy 33% bệnh nhân hen cần nằm viện hoặc điều trị cấp cứu vì hen trong năm qua, 58% bệnh nhân bị mất thời gian làm việc do hen, 79% bệnh nhân hen không thể hoạt động thể thao và hoạt động giải trí bình thường, 63% bệnh nhân hen phải thay đổi thói quen sinh hoạt, 68% bệnh nhân hen bị rối loạn giấc ngủ do hen và 74% bệnh nhân hen không thể thực hiện công việc lao động tay chân bình thường. Hen là bệnh của xã hội hiện đại. Tỷ lệ mắc bệnh sẽ không giảm với sự cải thiện sức khỏe và tiêu chuẩn sống của con người. Thay vào đó, tỷ lệ mắc hen vẫn tiếp tục tăng.

Trong 20 năm qua, con người đã cố gắng tìm kiếm phương pháp ngăn ngừa và điều trị hen hiệu quả, đây là mục tiêu của sự khám phá không mệt mỏi của bác sĩ. Ở Trung Quốc cũng như các nước khác, thuốc tây thường được sử dụng để điều trị bệnh này thuộc các nhóm sau: corticosteroid dạng xông hít, chất chủ vận β_2 , dược chất chống tiết cholin dùng qua đường xông hít, theophyllin, chất đối kháng leukotrien, chất đối kháng của các chất gây viêm khác và chất đối kháng xytokin, chất ức chế tế bào tạo bạch cầu ưa axit tủy xương, và liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị ứng và liệu pháp gen. Trong vài năm gần đây, các thuốc này đã có được một số hiệu quả về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, mục tiêu chính của các thuốc này là làm giảm nhẹ viêm phế quản

và các triệu chứng của viêm phế quản. Các thuốc này vẫn không giải quyết được vấn đề lo ngại bởi các bác sĩ hô hấp đó là giảm tần suất và kiểm soát lâu dài triệu chứng lâm sàng. Ngoài ra, còn rất nhiều vấn đề trong điều trị bệnh nhân hen, như độ dài của quá trình điều trị, khi nào có thể giảm liều lượng, giảm liều lượng như thế nào, khi nào bệnh nhân có thể dừng dùng thuốc, phương pháp hoặc chế độ điều trị nào có thể đạt được mục tiêu kiểm soát hen, và phương pháp nào là hiệu quả và an toàn hơn cho bệnh nhân hen. Các vấn đề này không chỉ thách thức nhà lâm sàng, mà còn tạo ra nhiều trở ngại đối với quá trình điều trị bệnh nhân hiện nay. Trong khi đó, một số tác dụng phụ không mong muốn của thuốc tây đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến quá trình điều trị bệnh nhân hiện nay. Theo một khảo sát, gần một nửa bệnh nhân hen ở Trung quốc không thể đạt được khả năng kiểm soát hen lý tưởng, và hầu hết bệnh nhân hen ở tầng lớp trung lưu và vùng nông thôn thậm chí còn không thể kiểm soát bệnh của mình một cách hiệu quả. Sẽ còn rất lâu nữa mới có thể đạt được mục tiêu cải thiện hiệu quả của phương pháp và thuốc ngăn ngừa và điều trị hen.

Thuốc đông y Trung quốc đã có lịch sử hàng nghìn năm trong việc ngăn ngừa và điều trị hen phế quản. Bác sĩ thời xưa đã khám phá ra nguyên tắc điều trị, phương pháp điều trị, toa thuốc và thuốc để chữa hen, và đã khám phá ra rất nhiều bài thuốc hiệu quả. Các nghiên cứu dược lý đã chỉ ra rằng điều trị hen bằng thuốc đông y Trung quốc có tác dụng toàn diện trong việc điều hòa hệ miễn dịch, chống dị ứng, giảm hen, ngừa ho, long đờm, kháng viêm và v.v.. Thuốc đông y Trung quốc có thể giảm viêm đường khí quản và giảm tình trạng tăng đáp ứng của đường khí quản. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng việc điều trị bằng thuốc đông y Trung quốc có ít tác dụng phụ không mong muốn hơn so với thuốc tây và có thể làm giảm một cách đáng kể triệu chứng như thở khò khè, co thắt ngực, ho, đờm và v.v.. Hầu hết bệnh nhân có thể đi vào giai đoạn thuyên giảm của hen trong giai đoạn điều trị, hoặc giảm liều lượng hocmon, và cải thiện chất lượng cuộc sống của mình.

Quá trình sắc thuốc Dingchuan, được đề cập trong tài liệu "She Sheng Zhong Miao Fang" (sách đông y Trung quốc), có thành phần là ma hoàng nướng mật ong, bạch quả sao, dâu tằm, hoàng cầm, hạnh nhân, bán hạ, tô tử, xích thược, giun đất,

thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều. Đây là một bài thuốc nổi tiếng để điều trị hen. Thử nghiệm đã chỉ ra rằng bài thuốc sắc Dingchuan có tác dụng bảo vệ trên mẫu hen thử nghiệm được kích thích bởi chế phẩm xit histamin và axetyl cholin clorua, và có thể kháng quá trình co cơ trơn khí quản phân lập do histamin gây ra ở chuột lang [Li, zhengmu et al., pharmacology research of Dingchuan decoction in treating bronchial asthma. Traditional Chinese Medicinal Materials. 1999,22 (8):411]. Nó còn có thể kích thích quá trình tiết phenol đỏ trong đường hô hấp của chuột. Kết quả này chứng minh rằng, từ quan điểm dược học, bài thuốc sắc Dingchuan có tác dụng đáng hài lòng trong việc giảm hen và long đờm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Thuốc đông y Trung quốc theo sáng chế được tạo ra từ thảo dược hoàn toàn tự nhiên, và bao gồm ma hoàng, dâu tằm, hoàng cầm, hạnh nhân, bán hạ, tô tử, khoản đông khoa và v.v.. Thuốc này sẽ làm giảm đáng kể các triệu chứng của hen phế quản, như thở khò khè, co thắt ngực, ho, hồi hộp đánh trống ngực, và tác dụng của thuốc đông y này rõ ràng là tốt hơn so với bài thuốc sắc Dingchuan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến thuốc đông y để điều trị hen phế quản.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế thuốc đông y để điều trị hen phế quản.

Thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần dược liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng (Herba Ephedrae) 40-90 phần, dâu tằm (Cortex Mori) 136-300 phần, giun đất (Lumbricus) 146-300 phần, bạch quả (Semen Ginkgo) 46-151 phần, khoản đông khoa (Flos Farfarae) 46-151 phần, bán hạ (Rhizoma Pinelliae) 46-151 phần, tô tử (Fructus Perillae) 46-151 phần, xích thược (Radix Paeoniae Rubra) 146-300 phần, hạnh nhân (Semen Armeniacae Amarum) 46-151 phần, hoàng cầm (Radix Scutellariae) 46-151 phần, thuyền thoái (Periostracum Cicadae) 46-151 phần, ngư tinh thảo (Herba Houttuyniae) 146-300 phần, thiên hoa phấn (Radix Trichosanthis) 146-300 phần, và

liên kiều (Fructus Forsythiae) 46-151 phần.

Theo một phương án khác, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần dược liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 77-88 phần, dâu tằm 136-165 phần, giun đất 255-300 phần, bạch quả 46-65 phần, khoản đông khoa 110-151 phần, bán hạ 46-65 phần, tô tử 105-151 phần, xích thược 146-165 phần, hạnh nhân 46-65 phần, hoàng cầm 103-151 phần, thuyền thoái 46-65 phần, ngư tinh thảo 255-300 phần, thiên hoa phấn 255-300 phần và liên kiều 103-151 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần dược liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 50-76 phần, dâu tằm 166-253 phần, giun đất 166-253 phần, bạch quả 66-101 phần, khoản đông khoa 66-101 phần, bán hạ 66-101 phần, tô tử 66-101 phần, xích thược 166-253 phần, hạnh nhân 66-101 phần, hoàng cầm 66-101 phần, thuyền thoái 66-101 phần, ngư tinh thảo 166-253 phần, thiên hoa phấn 166-253 phần, và liên kiều 66-101 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần dược liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 50 phần, dâu tằm 253 phần, giun đất 166 phần, bạch quả 66 phần, khoản đông khoa 101 phần, bán hạ 101 phần, tô tử 66 phần, xích thược 166 phần, hạnh nhân 101 phần, hoàng cầm 66 phần, thuyền thoái 66 phần, ngư tinh thảo 253 phần, thiên hoa phấn 253 phần, và liên kiều 66 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần dược liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 76 phần, dâu tằm 166 phần, giun đất 253 phần, bạch quả 101 phần, khoản đông khoa 66 phần, bán hạ 66 phần, tô tử 101 phần, xích thược 253 phần, hạnh nhân 66 phần, hoàng cầm 101 phần, thuyền thoái 101 phần, ngư tinh thảo 166 phần, thiên hoa phấn 166 phần, và liên kiều 101 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần được liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 70 phần, dâu tằm 241 phần, giun đất 245 phần, bạch quả 98 phần, khoản đông khoa 94 phần, bán hạ 95 phần, tô tử 94 phần, xích thược 230 phần, hạnh nhân 92 phần, hoàng cầm 91 phần, thuyền thoái 97 phần, ngư tinh thảo 237 phần, thiên hoa phấn 231 phần, và liên kiều 91 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần được liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 63 phần, dâu tằm 210 phần, giun đất 210 phần, bạch quả 84 phần, khoản đông khoa 84 phần, bán hạ 84 phần, tô tử 84 phần, xích thược 210 phần, hạnh nhân 84 phần, hoàng cầm 84 phần, thuyền thoái 84 phần, ngư tinh thảo 210 phần, thiên hoa phấn 210 phần, và liên kiều 84 phần.

Tốt hơn nếu, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ các thành phần được liệu thô sau theo trọng lượng:

ma hoàng 61 phần, dâu tằm 198 phần, giun đất 223 phần, bạch quả 78 phần, khoản đông khoa 92 phần, bán hạ 73 phần, tô tử 85 phần, xích thược 188 phần, hạnh nhân 87 phần, hoàng cầm 88 phần, thuyền thoái 79 phần, ngư tinh thảo 221 phần, thiên hoa phấn 218 phần, và liên kiều 81 phần.

Tốt hơn nếu, dược liệu thô trong thuốc đông y theo sáng chế là: ma hoàng là ma hoàng nướng mật ong, bạch quả là bạch quả sao khô, bán hạ là bán hạ được xử lý phèn, tô tử là tô tử sao khô, và hạnh nhân là hạnh nhân sao khô.

Dược liệu thô theo sáng chế có thể được tạo ra nhờ dược liệu đông y Trung quốc có cùng hoặc chức năng tương tự, và những nguyên liệu này có thể được xử lý theo tài liệu: "National Standard of traditional Chinese medicine Processing" hoặc "Great Dictionary of traditional Chinese medicine".

Thuốc đông y theo sáng chế được bào chế từ dược liệu thô, và “được bào chế” có thể được hiểu là một quy trình bất kỳ được sử dụng trong bào chế thuốc đông y

Trung quốc, như bào chế thuốc đông y sau khi đã nghiền trực tiếp hoặc cô đặc dịch chiết từ phương pháp chiết dung môi thường quy. Phương pháp bào chế cũng có thể bao gồm phương pháp tinh chế bổ trợ sau khi chiết bằng dung môi thường quy, như tinh chế qua cột nhựa lọc hiển vi.

Hơn nữa, thuốc đông y theo sáng chế có thể được bào chế ở các dạng liều khác nhau, bao gồm viên nang, viên nén, bột, dịch lỏng dùng qua đường uống, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel và thuốc xịt.

Tốt hơn nữa, thuốc đông y theo sáng chế được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp sau:

- a) lấy hoàng cầm và 1/3 - 3/4 lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 đến 10 lần lượng etanol 50 đến 80%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 đến 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol từ dung dịch chiết ở áp suất giảm, và cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 – 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 7 - 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 đến 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp dịch sắc, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo;
- d) trộn bột mịn trong bước a) với hỗn hợp dịch chiết trong bước c) để thu được thuốc đông y. Thuốc đông y còn có thể được bào chế thành các dạng liều được sử dụng trên lâm sàng, bao gồm viên nang, viên nén, bột, dịch lỏng dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel và thuốc xịt, bằng các quy trình thông thường.

Như được sử dụng ở đây, “thêm X lần lượng” dung môi dùng để chỉ tỷ lệ trọng lượng/thể tích, chẳng hạn, “thêm 6-8 lần lượng dung môi vào dược liệu thô” dùng để chỉ thêm 6 đến 8l dung môi vào 1 kilogam dược liệu thô.

Để thu được dạng liều mong muốn, cần phải thêm các tá dược được dụng trong khi bào chế các dạng liều này, như chất nhồi, chất phân tán, chất trơn, chất phân tán, chất liên kết, chất điều vị, hương liệu, chất bảo quản, v.v.. Chất nhồi bao gồm tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, lactoza, manitol, chitosan, xenluloza vi tinh thể, sucroza, v.v.. Chất phân tán bao gồm tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl tinh bột, polyvinylpyrrolidon liên kết chéo, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri carboxymetyl xenluloza liên kết chéo, v.v.. Chất trơn bao gồm magie stearat, natri lauryl sulfat, hoạt thạch, silic oxit, v.v... Chất phân tán bao gồm polyvinyl pyrrolidon, xenluloza vi tinh thể, sucroza, thạch trắng, hydroxypropyl metyl xenluloza, v.v.. Chất liên kết bao gồm tinh bột, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metyl xenluloza, v.v.. Chất điều vị bao gồm sacarin, aspartam, sucroza, natri xyclamat-, axit glyxyrrhetinic, v.v.. Hương liệu bao gồm chất điều vị và hương vị khác nhau. Chất bảo quản bao gồm: nipagin, axit benzoic, natri benzoat, axit sorbic và muối của nó, benzalkoni bromua, clohexidin axetat, dầu khuynh diệp, v.v..

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dạng liều thuốc đông y dạng viên nén. Phương pháp này bao gồm các bước sau đây:

- a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ theo tỷ lệ, thêm 6-10 lần lượng etanol 50 đến 80%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 đến 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol từ dung dịch chiết ở áp suất giảm, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều

theo công thức bào chế, thêm 7- 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 đến 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp sắc, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo;

d) Trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua màng lọc sau khi sấy khô, để yên; và

e) bào chế hạt cốm trong bước d) thành dạng liệu viên nén bằng các quy trình thông thường.

Tốt hơn là, phương pháp bào chế dạng liệu thuốc đông y dạng viên nén bao gồm các bước sau đây:

a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ theo tỷ lệ, thêm 8 lần lượng ethanol 60%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1,5 giờ mỗi lần, thu hồi ethanol từ dung dịch chiết ở áp suất giảm, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế thêm 9 lần lượng nước, sắc hai lần, 2 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết trong bước b) để sử dụng tiếp theo;

d) trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua màng lọc sau khi sấy khô, để yên; và;

e) bào chế hạt cốm trong bước d) thành dạng liệu viên nén bằng các quy trình thông

thường.

Theo tổng trọng lượng của dược liệu thô của thuốc đông y theo sáng chế, liều lượng của thuốc đông y là 15 đến 30g/ngày, và có thể được sử dụng một lần một ngày hoặc 2 đến 4 lần hàng ngày; tốt hơn là liều lượng thuốc đông y là 22g/ngày, và được uống ba lần một ngày.

Để khẳng định hoạt tính của thuốc đông y theo sáng chế (sau đây là “thuốc đông y theo sáng chế”), dạng liều thuốc đông y dạng viên nén theo sáng chế được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1 được nghiền thành bột, và các thử nghiệm dược lý được tiến hành để chứng minh tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế đối với hen phế quản. Tương tự, tác dụng điều trị của phần dược động lực học cơ bản của viên nén được so sánh với bài thuốc sắc Dingchuan, được bào chế theo phương pháp đã biết: thêm 9g mỗi dược liệu gồm có ma hoàng, khoản đông khoa, hạnh nhân và bán hạ, 12 gam bạch quả (sao vàng), 6 gam mỗi dược liệu sau tô tử, dâu tằm và hoàng cầm, và 3 gam Cam thảo vào nước và sắc các thành phần để thu được bài thuốc sắc Dingchuan. [Ha, xiaobo và Xiao, xian. Talking about Dingchuan decotion, KAI JUAN YOU YI.QIU YI WEN YAO, 2001 (11):21.] Thử nghiệm đã khẳng định rằng thuốc đông y theo sáng chế có hiệu quả về mặt điều trị hơn so với bài thuốc sắc Dingchuan trong điều trị hen.

Đã khẳng định được rằng thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng điều trị tốt đối với hen phế quản nhờ giảm hen và ho, tiêu đờm, chống viêm và v.v.. Hen phế quản là bệnh phổi mạn tính thường gặp. Thuốc đông y theo sáng chế có độ an toàn cao, đóng vai trò điều tiết, và điều trị cả triệu chứng và nguyên nhân của bệnh. Thuốc đông y này không chỉ tránh được các tác dụng phụ đi kèm với thuốc tây, mà còn điều trị các bệnh mạn tính trong một giai đoạn dài. Kết quả thử nghiệm độc tính cấp tính chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế không có tác dụng gây độc đáng kể nào ở chuột, được sử dụng trong dạ dày với 254,4 dược chất thô/kg ở nồng độ đỉnh 3 lần/ngày, và được theo dõi liên tục trong 14 ngày. Liều lượng này là tương đương với 687,57 lần của liều lâm sàng dành cho người. Kết quả thử nghiệm của thử nghiệm độc tính kéo dài ở chuột cũng chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế không có tác dụng gây độc đáng kể

ở chuột sử dụng liều 22g, 11g, và 5,5g dược chất thô/kg trong một giai đoạn dài (26 tuần).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm 1: thử nghiệm chống hen

I. Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên phản ứng giai đoạn sớm của hen phế quản

1. Vật liệu thử nghiệm

1.1 Động vật: chuột nang Hartley khỏe mạnh trắng hoàn toàn với trọng lượng là 200 ± 25 g, một nửa đực và một nửa cái, mua từ Trung tâm động vật thực nghiệm (Experimental Animal Center) của Viện kiểm định Quốc Gia về thuốc đông y và sinh phẩm (National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products). Số giấy phép là SCXK (BJ)2002-0010.

1.2 Dược chất và hóa chất:

(1) Dược chất thử nghiệm: Thuốc đông y theo sáng chế, số mề: 20060801, được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. 1 gam thành phẩm tương ứng với 4,5g dược chất thô. Liều lâm sàng cho người của dược chất là 22g dược chất thô/ngày. Dược chất được kết hợp với 0,5% CMC – Na (natri carboxymetyl xenluloza) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

(2) Dược chất đối chứng dương: viên nén aminophylin thích hợp để điều trị hen phế quản và tràn khí tắc phổi được sản xuất bởi Peking Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd., số mề: 20061103.

(3) bài thuốc sắc Dingchuan: được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Liều cho người là 69g dược chất thô/ngày. Thuốc được kết hợp với 0,5% CMC–Na (natri xenluloza glycolat) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng. Như được sử dụng ở đây, “.....g dược chất thô/ngày” dùng để chỉ liều lượng của dược liệu thô trong một ngày.

(4) Ovalbumin: Sản phẩm của Sigma Company.

(5) Acecolex: Sản phẩm của Sigma Company.

1.3 Thiết bị: Thiết bị bay hơi y tế Yadu, mẫu YC-Y800B, được sản xuất bởi Beijing Yadu Technology Co., Ltd.

2. Phương pháp và kết quả

1. Phân nhóm và sử dụng thuốc trên động vật:

Sau khi phân nhóm, 80 chuột nang được cho vào chuồng thủy tinh hữu cơ kín khí (4L) trong chuồng. Một dung dịch gây hen (hỗn hợp đẳng trương của 2% acecolex và 0,1% histamin phosphat) được phun và xịt vào chuồng thủy tinh bằng máy phun siêu âm ở tốc độ 15 giây/lần, trong đó thể tích phun là 4ml/phút và đường kính hạt phun là 1 đến 5 μ m. Sau khi phun, giai đoạn tiềm tàng của triệu chứng co giật thở khò khè của chuột nang trong 6 phút được theo dõi. Chuột nang có giai đoạn tiềm tàng co giật thở khò khè quá 120 giây được loại ra khỏi thử nghiệm. 66 chuột nang đủ tiêu chuẩn được chọn và chia ngẫu nhiên vào 6 nhóm: nhóm hen, nhóm dùng aminophylin, nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan, nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế liều thấp, trung bình và cao. Nhóm bị hen được dùng trong dạ dày một thể tích dung môi tương tự; nhóm dùng aminophylin được sử dụng vào dạ dày aminophylin liều 0,06g/kg (tương ứng với 7 lần liều lâm sàng của người); nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan được sử dụng vào dạ dày 8,1g/kg thuốc sắc (tương ứng với 7 lần liều lâm sàng của người); nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế liều thấp, trung bình và cao được sử dụng vào dạ dày thuốc đông y với liều 5,1g/kg, 2,6g/kg, và 1,3g/kg (tương ứng với 14, 7 và 3,5 lần liều lâm sàng của người). Mỗi nhóm được dùng thuốc tương ứng trong 4 ngày liên tục. Thử nghiệm bắt đầu 1 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng.

2. Tác dụng chống hen lên trình tự hen được kích thích do được chất ở chuột nang

Động vật trong mỗi nhóm được cho vào bình thủy tinh hữu cơ kín khí và hen được gây ra bằng phương pháp nêu trên. Sau khi phun, giai đoạn ẩn của co giật do hen ở chuột nang được quan sát trong 6 phút. Nếu không có co giật do hen, giai đoạn ẩn

được coi là 6 phút. Phân tích thống kê phương sai và thử nghiệm t được tiến hành bằng SPSS 10,0. Kết quả chỉ ra rằng sự kéo dài đáng kể giai đoạn ẩn của hen được kích thích bởi acecolex và histamin phosphat quan sát được ở chuột nang trong nhóm dùng liều cao và trung bình thuốc đông y theo sáng chế. Nhóm được sử dụng liều thấp thuốc đông y theo sáng chế cũng chỉ ra một số tác dụng lên việc kéo dài giai đoạn ẩn của hen ở chuột nang, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bị hen. Tham khảo bảng 1-1.

Bảng 1-1: Tác dụng chống hen của thuốc đông y theo sáng chế lên tình trạng hen gây ra do được chất ở chuột nang ($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	Liều	Số lượng động vật	Độ trễ của hen	
			Khò khè	Suy
Nhóm bị hen	—	12	24,6±9,0	40,8±14,5
Nhóm dùng aminophyllin	0,06g/kg	12	38,3±13,0**	74,3±36,0**
Nhóm dùng bài thuốc sắc	8,1 g/kg	12	33,9±9,1*	50,3±18,3
Nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế: liều cao, trung bình và thấp	5,1g/kg	10	42,2±11,5**	81,3±38,1**
	2,6 g/kg	10	37,7±16,9*	57,1±21,9*
	1,3 g/kg	10	31,6±12,5	47,3±17,8

Chú ý: so với nhóm bị hen,* p<0,05,** p<0,01.

Sau khi thở trong hỗn hợp lỏng histamin và acecolex, sẽ gây hen ở chuột nang bình thường. Thuốc đông y theo sáng chế với liều cao và liều trung bình (5,1g/kg và 2,6g/kg) có thể kéo dài đáng kể thời gian biểu hiện của triệu chứng thở khò khè và suy ở chuột nang bị hen (lần lượt p<0,05 và p<0,01). Sau khi kích thích bằng Ovalbumin (OVA), chuột nang sẽ tạo ra kháng thể kháng OVA IgE, kháng thể này sẽ kết hợp với dưỡng bào. Khi kháng nguyên OVA được hít vào, quá trình khử bạch cầu hạt sẽ bị kích thích do sự kết hợp của OVA và IgE trên bề mặt tế bào, và cơn hen sẽ bị kích thích do dự giải phóng chất trung gian gây viêm. Việc sử dụng liều cao và trung bình (lần lượt là 5,1g/kg và 2,6g/kg) thuốc đông y theo sáng chế có thể kéo dài đáng kể độ trễ của cơn hen ở chuột nang. Ngoài ra, thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng chống hen tốt

hơn tác dụng của bài thuốc sắc Dingchuan.

II. Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên phản ứng pha muộn của hen phế quản

1. Phân nhóm và dùng thuốc trên động vật: 60 chuột nang trắng thuần khỏe mạnh được phân nhóm ngẫu nhiên vào 6 nhóm: Nhóm bị hen, nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế liều thấp, trung bình và cao (5,1g/kg, 2,6 g/kg, và 1,3 g/kg), nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan (8,1g/kg), và nhóm đối chứng dương dùng Aminophyllin (sử dụng Aminophyllin trong dạ dày liều 0,06g/kg). Động vật trong nhóm bị hen được sử dụng dung môi với thể tích tương tự. Chuột nang được sử dụng trong dạ dày các liều tương ứng trong 3 ngày trước khi kích thích hen, và sau đó 4 ngày liên tục.

2. Tác dụng chống hen của thuốc đông y theo sáng chế lên tình trạng hen được kích thích bởi OVA ở chuột nang: Chuột nang trong mỗi nhóm được kích thích bằng cách tiêm trong tĩnh mạch 0,2ml dung dịch muối sinh lý OVA 4% vào tĩnh mạch chân sau và tiêm vào phúc mạc ổ bụng 0,2ml nhôm hydroxit 4%. Chuột nang được kích thích một lần nữa bằng phương pháp tương tự vào ngày thứ 7. Một giờ sau lần tiêm cuối cùng, hen được kích thích bằng cách xịt dung dịch kích thích hen được phun bằng máy siêu âm trong 6 phút. Dung dịch kích thích cơn hen là dung dịch muối sinh lý OVA 2%, và tốc độ không dưới 4ml/phút. Độ trễ của cơn co thắt do hen ở chuột nang được quan sát trong 6 phút. Nếu không có cơn co thắt do hen, độ trễ được coi là 6 phút. Kết quả được phân tích sử dụng phân tích phương sai và thử nghiệm T. Tất cả các phân tích được tiến hành sử dụng SPSS 10,0. Kết quả chỉ ra rằng sự kéo dài đáng kể độ trễ của cơn hen ở chuột nang được kích thích bằng OVA quan sát được ở nhóm sử dụng liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế. Nhóm sử dụng liều thấp cũng chỉ ra một số tác dụng kéo dài độ trễ của cơn hen, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bị hen. Tham khảo bảng 1-2.

Bảng 1-2: Tác dụng về độ trễ của con hen được kích thích bằng OVA ở chuột nang
($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	Liều lượng (ml/kg)	số lượng	Độ trễ của con hen	
			Khò khè	Suy
Nhóm bị hen	-	10	62,4±24,2	104,2±53,1
Nhóm dùng aminophylin	0,06g/kg	10	163,2±89,1**	238,0±76,9**
Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan	8,1 g/kg	10	86,5±30,7*	154,5±60,0*
Nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế: liều cao, trung bình và thấp	5,1g/kg	10	166,6±87,0**	206,6±99,2*
	2,6 g/kg	10	118,0±62,6*	167,6±77,6*
	1,3 g/kg	10	71,7±26,3	110,2±41,0

Chú ý: So với nhóm bị hen, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Mẫu thử nghiệm viêm khí quản gây ra chủ yếu do sự thâm nhiễm bạch cầu ưa axit (EOS) có thể được tạo ra nhờ kích thích chuột nang bằng OVA và phun OVA lên động vật. Kiểu động vật này được gọi là mẫu chuột nang bị hen phế quản dị ứng. Thử nghiệm này chỉ ra rằng chuột nang dùng liều lượng cao và trung bình (5,1g/kg và 2,6g/kg) thuốc đông y theo sáng chế có độ trễ con hen được kéo dài đáng kể, và số lượng EOS giảm trong máu toàn phần ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Điều này cho thấy liều lượng cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng làm chậm con hen phế quản ở chuột nang tốt hơn so với tác dụng của bài thuốc sắc Dingchuan.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm giảm ho, tiêu đờm và chống viêm

I. Thử nghiệm tác dụng giảm ho của thuốc đông y theo sáng chế

1. Vật liệu thử nghiệm

1.1 Động vật thử nghiệm

72 chuột KM khỏe mạnh, nửa đực và nửa cái, có trọng lượng cơ thể là 18 đến 20g, được mua từ Beijing Vital River Experimental animal Technical Co. Ltd, số chứng nhận: SCXK (BJ)2002-0003. Chuột được đánh dấu bằng axit picric 5% và nhốt trong chuồng 5 con/chuồng. Chuột được nuôi tại Phòng thí nghiệm dược lý

(Pharmacological Laboratory) của Viện nghiên cứu thuốc đông y (Pharmaceutical Research Institute) tại Đại học y dược Hà Bắc (Hebei Medical University), trong môi trường 12 giờ chiếu sáng/ngày, nhiệt độ từ 20 đến 23°C, và độ ẩm tương đối từ 40 đến 60%. Chuột được cho ăn đồ ăn ngũ cốc nguyên hạt lấy từ Trung tâm động vật thực nghiệm của tỉnh Hà Bắc (Hebei Province) và uống nước không hạn chế. Chuột được bắt đầu chế độ ăn và môi trường sống trong 3 ngày.

1.2 Dược chất thử nghiệm

Thuốc đông y theo sáng chế: 1 gam bột khô tương ứng với 4,5g dược chất thô. Liều lâm sàng cho người của thuốc là 22g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,37g dược chất thô/kg thể trọng (thể trọng chuẩn 60kg). Thuốc đông y theo sáng chế, số mề: 20060801, được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Thuốc được kết hợp với 0,5% CMC – Na (natri carboxymetyl xenluloza) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

Bài thuốc sắc Dingchuan: được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Liều cho người là 69g dược chất thô/ngày. Thuốc đông y được kết hợp với 0,5% CMC–Na (natri xenluloza glycolat) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

Dung dịch hợp chất Codein Phosphat: 0,9mg/ml, Hong Kong Aomei Pharmaceutical Factory, số mề: 060115.

1.3 Hoạt chất thử nghiệm

Axit sulfuric cô đặc: tinh khiết ở mức độ phân tích, Beijing Chemical Factory, số mề: 20020809.

2. Phương pháp thử nghiệm

2.1 Nguyên lý chia liều lượng

Liều lượng lâm sàng của thuốc đông y theo sáng chế là 22g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,37g dược chất thô/kg thể trọng (thể trọng chuẩn 60kg). Liều lượng được

dùng cho chuột là liều gấp 5, 10, và 20 lần liều lượng lâm sàng, nghĩa là, chuột được dùng 1,85g, 3,7g, và 7,4g được chất thô/kg/ngày (liều lượng thấp, cao, trung bình). Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan được dùng 11,5g được chất thô/kg/ngày, gấp 10 lần liều lâm sàng. Nhóm đối chứng và nhóm đối chứng dương được tách riêng biệt.

2.2 Đường dùng và liều lượng

Từ 9:00 đến 10:00 hàng ngày, chuột được dùng trong dạ dày thuốc tương ứng với nhóm và theo đường dùng qua đường miệng được khuyến cáo trong lâm sàng. Dùng trong 5 ngày liên tục với lượng 0,1ml/10g thể trọng.

2.3 Liều lượng sử dụng và phân nhóm

Theo quy tắc phân liều nói trên, chuột được chia thành 5 nhóm sau, bảng 2-1:

Bảng 2-1 Nhóm và liều lượng sử dụng trong thử nghiệm giảm ho ở chuột bằng thuốc đông y theo sáng chế

Nhóm	Số lượng	Liều lượng (g được chất thô /kg,d)	Tương quan với liều lượng lâm sàng của người (lần)
Nhóm đối chứng	12	--	--
Nhóm dùng dung dịch codein phosphat	12	0,03	10
Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan	12	11,5	10
Nhóm sử dụng thuốc đông y theo sáng chế nhóm: liều thấp, trung bình và cao	12	1,85	5
	12	3,70	10
	12	7,40	20

2.4 Quy trình thử nghiệm

2.4.1 Tạo lưu huỳnh dioxit: lấy bình nón 250ml có van mở bên cạnh được nối với bóng bằng ống cao su; bình nón được đổ natri hydrosulfit; cố định buret lên nắp chai, và đổ vào buret axit sulfuric đặc; mở piston của buret để cho axit sulfuric đặc chảy

xuống; hơi lưu huỳnh dioxit được tạo ra và khí được bơm vào bóng, giữ bóng bằng kẹp cầm máu; lấy 4 đến 10ml khí bằng bơm tiêm trước khi sử dụng.

2.4.2 Chuột KM được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm, 12 con một nhóm với nửa đực và nửa cái. Các nhóm bao gồm nhóm đối chứng, nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan, nhóm dùng codein phosphat, nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế liều thấp, trung bình và cao. Tất cả các nhóm được dùng vào dạ dày thuốc tương ứng ở liều 0,1ml/10g thể trọng trong 5 ngày liên tục. Nhóm đối chứng được sử dụng 0,5%CMC-Na. 0,5 giờ sau lần dùng cuối cùng, chuột trong mỗi nhóm sẽ được cho vào các lọ 250ml được phun lưu huỳnh dioxit. Độ trễ (thời gian từ lúc phun lưu huỳnh dioxit đến lúc xảy ra ho) và tần suất của cơn ho được quan sát trong 2 phút. Cơn ho điển hình ở chuột cho thấy quá trình co rút bụng và miệng há rộng đồng thời, và đôi khi đi kèm với tiếng ho. Mức độ giảm ho được tính sử dụng công thức sau:

Mức độ giảm ho (%) = (thời gian ho của nhóm dùng thuốc tương ứng/thời gian ho của nhóm đối chứng) $\times$ 100%.

3. Phương pháp thống kê

Số liệu thử nghiệm được phân tích bằng SPSS 11.5. Kết quả thống kê được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{x} \pm s$); sự khác biệt giữa các nhóm được thực hiện bằng phân tích phương sai một yếu tố.

4. Kết quả thử nghiệm

Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên hiện tượng ho do lưu huỳnh dioxit gây ra được quan sát và chỉ ra trong bảng 2.2. Kết quả cho thấy độ trễ của cơn ho được kích thích ở chuột trong nhóm đối chứng là $19,58 \pm 8,17$ giây và tần suất ho trong 2 phút là $69,25 \pm 26,93$ lần. Độ trễ của cơn ho ở chuột trong nhóm dùng liều thấp, trung bình và cao của thuốc đông y theo sáng chế nhóm lần lượt là $54,58 \pm 35,57$ giây, $57,67 \pm 30,53$ giây và $73,50 \pm 37,81$ giây. Độ dài của thời gian chờ trong các nhóm này được kéo dài đáng kể so với độ trễ của nhóm đối chứng ($P < 0,05$ hoặc $P < 0,01$); tần suất ho trong 2 phút lần lượt là $27,42 \pm 22,86$ lần, $27,08 \pm 17,17$ lần và $11,92 \pm 19,44$ lần.

Tần suất ho cũng giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($P < 0,01$).

Bảng 2-2 Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên tình trạng ho được kích thích bằng lưu huỳnh dioxit ($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	Liều (g được chất	Số lượng (n)	Thể trọng (g)	Độ trễ cơn ho (giây)	Tần suất ho (n)
Nhóm đối chứng	--	12	26,0±2,6	19,58±8,17	69,25±26,93
Nhóm codein phosphat	0,03	12	25,8±1,8	48,83±22,93*	23,00±18,46**
Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan	11,5	12	26,1±2,3	54,42±39,72	28,34±20,19**
Liều thấp	1,85	12	26,8±2,2	54,58±35,57	27,42±22,86**
Liều trung bình	3,70	12	26,3±2,4	57,67±30,53*	27,08±17,17**
Liều cao	7,40	12	26,9±2,6	73,50±37,81**	11,92±19,44**

Chú ý: So với nhóm đối chứng* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

Có thể thấy rằng độ trễ của cơn ho và tần suất ho của nhóm được dùng liều lượng trung bình và cao của thuốc đông y theo sáng chế được kéo dài đáng kể so với nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan ($P < 0,05$). Điều này chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng đáng kể trong việc giảm ho, và tác dụng của thuốc đông y tốt hơn bài thuốc sắc Dingchuan.

(2) Thử nghiệm tác dụng tiêu đờm của thuốc đông y theo sáng chế

1. Vật liệu thử nghiệm

1.1 Động vật thử nghiệm

72 chuột KM khỏe mạnh, nửa đực và nửa cái, có thể trọng 18 đến 20g, được mua từ Beijing Vital River Experimental animal Technical Co. Ltd, số chứng nhận: SCXK (BJ)2002-0003. Chuột được đánh dấu bằng axit picric 5% và nhốt trong chuồng 5 con/chuồng. Chuột được nuôi tại Phòng thí nghiệm dược lý (Pharmacological

Laboratory) của Viện nghiên cứu thuốc đông y (Pharmaceutical Research Institute) tại Đại học y dược Hà Bắc (Hebei Medical University), trong môi trường 12 giờ chiếu sáng/ngày, nhiệt độ từ 20 đến 23°C, và độ ẩm tương đối từ 40 đến 60%. Chuột được cho ăn đồ ăn ngũ cốc nguyên hạt lấy từ Trung tâm động vật thử nghiệm (Experimental Animal Center) của tỉnh Hà bắc (Hebei Province) và uống nước không hạn chế. Chuột được bắt đầu chế độ ăn và môi trường sống trong 3 ngày.

1.2 Dược chất thử nghiệm

Thuốc đông y theo sáng chế: 1 gam bột khô tương ứng với 4,5g dược chất thô. Liều lâm sàng cho người là 22g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,37g dược chất thô/kg thể trọng (thể trọng chuẩn 60kg). Thuốc đông y theo sáng chế, số mề: 20060801, được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Dược chất được kết hợp với 0,5% CMC – Na (natri carboxymetyl xenluloza) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

Bài thuốc sắc Dingchuan: được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Liều cho người là 69g dược chất thô/ngày. Dược chất được kết hợp với 0,5% CMC–Na (natri xenluloza glycolat) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

Amoni clorua: 30mg/viên nén, thu được từ Xinan Pharmaceutical Co., Ltd, số mề: 66050005.

2. Phương pháp thử nghiệm

2.1 Nguyên lý chia liều lượng

Liều lượng lâm sàng của thuốc đông y theo sáng chế là 22g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,37g dược chất thô/kg thể trọng (thể trọng chuẩn 60kg). Liều lượng được dùng cho chuột là liều gấp 5, 10, và 20 lần liều lượng lâm sàng, nghĩa là, chuột được dùng 1,85g, 3,7g, và 7,4g dược chất thô/kg/ngày (liều lượng thấp, cao, trung bình). Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan được dùng 11,5g dược chất thô/kg/ngày, gấp 10 lần liều lâm sàng. Nhóm đối chứng và nhóm đối chứng dương được tách riêng biệt.

2.2 Đường dùng và liều lượng

Từ 9:00 đến 10:00 hàng ngày, chuột được dùng trong dạ dày thuốc tương ứng với nhóm và theo đường dùng qua đường miệng được khuyến cáo trong lâm sàng. Dùng trong 5 ngày liên tục với lượng 0,1ml/10g thể trọng.

2.3 Liều lượng sử dụng và phân nhóm

Theo quy tắc phân liều nói trên, chuột được chia thành 5 nhóm sau, bảng 2-3:

Bảng 2-3 Nhóm và liều lượng sử dụng trong thử nghiệm tiêu đờm ở chuột bằng thuốc đông y theo sáng chế

Nhóm	Số lượng	Liều lượng (g được chất thô /kg,d)	Tương quan với liều lượng lâm sàng của người (lần)
Nhóm đối chứng	12	--	--
Nhóm dùng dung dịch codein phosphat	12	1,00	10
Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan	12	11,5	10
Nhóm sử dụng thuốc đông y theo sáng chế nhóm: liều thấp,	12	1,85	5
trung bình	12	3,70	10
cao	12	7,40	20

2.4 Quy trình thử nghiệm

Chuột KM được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm, 12 con một nhóm với nửa đực và nửa cái. Các nhóm bao gồm nhóm đối chứng, nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan, nhóm dùng codein phosphat, nhóm dùng thuốc đông y theo sáng chế liều thấp, trung bình và cao. Tất cả các nhóm được dùng vào dạ dày tương ứng ở liều 0,1ml/10g thể trọng trong 5 ngày liên tục. Nhóm đối chứng được sử dụng 0,5%CMC-Na. 0,5 giờ sau khi sử dụng thuốc lần cuối cùng, chuột trong mỗi nhóm (sau khi nhịn đói 16 giờ) được

tiêm vào phúc mạc ổ bụng phenol đỏ 0,1ml(5mg)/10g thể trọng. 0,5 giờ sau khi tiêm, chuột được giết. Mô quanh các cơ quan được lột ra để bộc lộ khí quản và cắt khí quản ở giữa sụn giáp và nhánh khí quản; cho khí quản vào ống nghiệm chứa 2ml dung dịch muối sinh lý sau đó thêm 0,1ml (hoặc 1 đến 2 giọt) natri hydroxit, sau đó trộn đều; giá trị OD được đo bằng thiết bị đo đánh dấu enzym 540nm, và phenol đỏ được sử dụng tạo ra đường cong chuẩn và tính lượng phenol đỏ theo đường cong ($\mu\text{g/ml}$), và so sánh với nhóm đối chứng.

3. Phương pháp thống kê

Số liệu thử nghiệm được phân tích bằng SPSS 11.5. Kết quả thống kê được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{x} \pm s$); sự khác biệt giữa các nhóm được thực hiện bằng phân tích phương sai một yếu tố.

3. Kết quả thử nghiệm

Tác dụng tiêu đờm của thuốc đông y theo sáng chế được quan sát sử dụng phương pháp phenol đỏ khí quản. Kết quả được nêu trong bảng 2.4, chỉ ra rằng hàm lượng phenol đỏ trong khí quản của chuột trong nhóm đối chứng là $0,43 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$, hàm lượng phenol đỏ trong khí quản của chuột trong nhóm dùng liều thấp, trung bình và cao của thuốc đông y theo sáng chế lần lượt là $0,82 \pm 0,34 \mu\text{g/ml}$, $1,23 \pm 0,31 \mu\text{g/ml}$ và $1,48 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$.

Bảng 2-4 Kết quả thử nghiệm tác dụng tiêu đờm của thuốc đông y theo sáng chế
($\bar{x} \pm s$)

Nhóm	Liều (g dược chất thô/g)	Tương quan với liều của người (lần)	Số lượng	Hàm lượng phenol đỏ trong khí quản
Nhóm đối chứng	--	--	12	$0,43 \pm 0,12$
Nhóm amoni clorua	1,00	10	12	$1,41 \pm 0,41^{**}$
nhóm bài thuốc sắc Dingchuan	11,5	10	12	$0,89 \pm 0,37^{**}$

Liều thấp	1,85	5	12	0,82±0,34**
Liều trung bình	3,70	10	12	1,23±0,31**
Liều cao	7,40	20	12	1,48±0,61**

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

Sự gia tăng đáng kể hàm lượng phenol được quan sát ở nhóm sử dụng thuốc đông y theo sáng chế nhóm, so với nhóm đối chứng và nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan (P < 0,01 hoặc P < 0,05). Điều này chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng tiêu viêm có ý nghĩa thống kê, và tác dụng của nó tốt hơn so với bài thuốc sắc Dingchuan.

(3) Tác dụng chống viêm của thuốc đông y theo sáng chế

1 Vật liệu thử nghiệm

1.1 Động vật: chuột SD, nửa đực và nửa cái, với thể trọng 160 đến 180g, được mua từ Beijing Vital River Experimental animal Technical Co. Ltd, số chứng nhận: SCXK (BJ)2002-0003.

1.2 Dược chất thử nghiệm

(1) Thuốc đông y theo sáng chế: 1 gam bột khô tương ứng với 4,5g dược chất thô. Liều lâm sàng cho người của thuốc là 22g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,37g dược chất thô/kg thể trọng (thể trọng chuẩn 60kg). Thuốc đông y theo sáng chế, số mề: 20060801, được cung cấp bởi Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd. Dược chất được kết hợp với 0,5% CMC – Na (natri carboxymetyl xenluloza) để tạo ra dung dịch có nồng độ cần thiết trước khi sử dụng.

(2) Dược chất đối chứng dương: viên nén Dexametason được sản xuất bởi Tianjin Tianyao Pharmaceutical Co., Ltd, số mề: 20060711. Số giấy phép: guo yao zhun zi H12020686. Dược chất được kết hợp với 0,5% CMC trước khi sử dụng.

(3) Carrageenin: Sản phẩm của Sigma Company. Một ngày trước khi sử dụng, thuốc được nghiền thành bột mịn, kết hợp với dung dịch muối sinh lý pha tiêm để tạo ra hỗn

dịch đồng nhất 1%, và bảo quản trong tủ lạnh 4°C.

1.3 Thiết bị: thiết bị đo thể tích bàn chân chuột (độ khô).

2. Phương pháp và kết quả

2.1 Nhóm và dùng thuốc: 60 chuột được chia nhóm ngẫu nhiên thành 6 nhóm: nhóm đối chứng (được dùng trong dạ dày 0,5% CMC), nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan (được dùng trong dạ dày 8,7mg/kg tương đương với 7,5 lần liều lâm sàng cho người), nhóm đối chứng dương (được dùng trong dạ dày dexametason 0,1mg/kg tương đương với 7,5 lần liều lâm sàng của người), nhóm sử dụng liều cao, trung bình và thấp của thuốc đông y theo sáng chế (được dùng trong dạ dày lần lượt 5,6g/kg, 2,8g/kg và 1,4g/kg; tương đương với 15, 7,5, 3,75 lần liều lâm sàng cho người); mỗi nhóm 10 con. Thuốc được sử dụng trong ba ngày liên tục, và mẫu nghiên cứu được tạo ra 60 phút sau lần dùng thuốc cuối cùng.

2.2 Phương pháp đo độ sưng chân: theo tài liệu tham khảo [Chen, Qi. chief editor. Study Methodology of Pharmacology of Chinese Traditional Medicine, People's Health Publishing House, 1993, 364p], thể tích của bàn chân trái sau của chuột được xác định và ghi lại trước mỗi lần dùng thuốc; 60 phút sau khi dùng thuốc lần cuối cùng, hỗn dịch carrageenin 1% được tiêm dưới da với hàm lượng 0,1ml/chuột vào chân trái phía sau của chuột, sau đó được đo và ghi lại thể tích của chân trái phía sau hàng giờ, và được đo 6 lần liên tục. Đo kết quả và tính mức độ sưng và mức độ ức chế theo công thức sau:

Mức độ sưng (%) = $(\text{thể tích của chân sau khi viêm} - \text{thể tích của chân trước khi viêm}) / \text{thể tích của chân trước khi viêm} \times 100\%$

Mức độ ức chế (%) = $(\text{mức độ sưng trung bình của nhóm đối chứng} - \text{mức độ sưng trung bình của nhóm dùng thuốc}) / \text{mức độ sưng trung bình của nhóm đối chứng} \times 100\%$

Phân tích thống kê phương sai và thử nghiệm T được tiến hành sử dụng SPSS 10,0

2.3 Kết quả thử nghiệm tác dụng chống viêm của thuốc đông y theo sáng chế được nêu trong bảng 2-5. Hiện tượng sưng chân ở chuột được kích thích bằng thuốc tiêm carrageenin bị ức chế đáng kể bằng cách tiêm thuốc đông y theo sáng chế bằng các liều 5,6g/kg và 2,8g/kg. Một giờ sau khi tạo mẫu hình động vật, mức độ ức chế khác một cách đáng kể so với nhóm đối chứng, và tác dụng ức chế kéo dài trong 6 giờ ($p<0,05$ và $p<0,01$). Kết quả chỉ ra rằng liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế ức chế đáng kể hiện tượng sưng chân được kích thích bằng cách tiêm carrageenin ở chuột. Liều 5,6g/kg và 2,8g/kg của thuốc đông y theo sáng chế cũng ức chế đáng kể sự hình thành u hạt ở chuột, so với nhóm đối chứng ($p<0,01$ và $p<0,05$). Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế tốt hơn so với bài thuốc sắc Dingchuan.

Bảng 2-5. Tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên mức độ sưng chân

Nhóm	Liều (g được chất thô/kg)	Số lượng	Mức độ sưng (%)					
			1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	6 giờ
Nhóm đối chứng	—	10	47,6±13,4	67,2±16,3	94,1±28,4	120,8±31, 1	117,9±24, 7	110,6±30, 1
Nhóm dùng dexametason	0,1 mg/kg	10	29,1±16,4* (38,85%)	31,4±15,2 ** (53,22%)	34,6±13,8* * (63,20%)	42,0±15,7 ** (65,25%)	45,5±19,3 ** (61,35%)	54,7±25,2 ** (50,53%)
Nhóm dùng bài thuốc sắc Dingchuan	8,7	10	45,3±16,5 (4,83%)	51,9±26,3 (22,77%)	66,9±21,8* (28,91%)	89,8±27,8 * (25,67%)	93,2±23,7 * (20,95%)	110,1±25, 2 (0,45%)
Nhóm sử dụng thuốc đông y theo sáng chế	5,6	10	44,1±18,4 (7,38%)	49,3±14,9 * (26,61%)	65,7±23,5* (30,15%)	76,3±33,5 ** (36,85%)	83,4±22,1 ** (29,23%)	103,2±30, 1 (6,75%)
	2,8	10	41,6±17,6 (12,58%)	50,2±13,4 * (25,38%)	66,7±23,1* (29,15%)	77,7±24,8 ** (35,63 %)	93,3±25,3 * (20,88%)	106,5±24, 3 (3,77%)
	1,4	10	42,3±16,9 (11,16%)	52,0±25,7 (27,76%)	68,6±27,6 (27,09%)	92,8±33,1 * (26,03%)	95,3±31,4 (19,10%)	110,8±23, 9 (-0,17%)

Chú ý: So với nhóm đối chứng, * $p<0,05$, ** $p<0,01$. (Số trong ngoặc là mức độ ức chế sưng)

3. Kết luận: Thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng ức chế viêm tốt, và tác dụng tốt

hơn so với bài thuốc sắc Dingchuan.

Hen phế quản là một bệnh viêm mạn tính do nhiều tế bào và thành phần tế bào gây ra. Bệnh này có thể gây tăng động đường khí quản bao gồm thở khò khè, ngạt, co thắt ngực và cơn ho kéo dài. Bệnh căn có liên quan đến dị ứng cơ địa. Đồng thời, bệnh căn của một số bệnh nhân chưa được xác định. Việc điều trị triệu chứng và điều trị bệnh căn đều được sử dụng. Vì thảo dược có tác dụng toàn diện, nên chúng có các ưu điểm vượt trội trong điều trị hen phế quản. Do đó, nghiên cứu dược động lực học của thuốc đông y theo sáng chế dựa trên tác dụng của giảm ho, giảm hen, giải nhiệt và tiêu đờm, và tập trung vào cải thiện các triệu chứng bằng cách tiêu đờm, giảm ho và chống viêm. Đồng thời, các nghiên cứu này cũng cho thấy tác dụng của thuốc đông y theo sáng chế lên các cơ chế có liên quan như phản ứng dị ứng, khử hạt dưỡng bào, điều hòa miễn dịch và v.v. để đánh giá toàn diện tác dụng điều trị và cơ chế điều trị của thuốc đông y.

Nghiên cứu dược động lực học chỉ ra rằng liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế có thể kéo dài đáng kể thời gian có biểu hiện thở khò khè và suy hô hấp ở chuột nang bị được kích thích bằng hỗn hợp histamin và axetylcholin clorua, và cũng có thể kéo dài đáng kể độ trễ cơn hơn ở chuột nang bị hen do OVA. Đối với phản ứng pha muộn của hen do OVA, liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế có thể kéo dài đáng kể độ trễ của cơn hen cuối cùng do OVA, giảm tỷ lệ bạch cầu ưa axit trong máu toàn phần và trong dịch rửa phế nang. Ngoài ra, liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế có thể ức chế quá trình sản xuất Leukotrien B4 trong dịch rửa phế nang. Mô bệnh học của phế nang cho thấy liều thấp, trung bình và cao của thuốc đông y theo sáng chế đều có thể giảm số lượng bạch cầu ưa axit trong thành phế quản và cải thiện tổn thương bệnh học gây ra do viêm mô phế quản phổi. Kết quả này chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng điều trị đáng kể lên cả phản ứng pha muộn và phản ứng giai đoạn sớm của hen phế quản, và có tác dụng ức chế đáng kể lên quá trình sản xuất tế bào viêm và chất trung gian gây viêm tương đương.

Thử nghiệm động vật giảm ho, tiêu đờm, chống viêm và v.v. được sử dụng để quan sát triệu chứng lâm sàng có liên quan và mức độ cải thiện triệu chứng của thuốc đông y theo sáng chế. Kết quả này cho thấy liều cao, trung bình và thấp của thuốc đông y theo sáng chế có thể kéo dài đáng kể thời gian chậm biểu hiện cơn ho ở chuột được kích thích bằng lưu huỳnh dioxit và giảm tần suất ho ở chuột. Kết quả thử nghiệm phenol đỏ trong khí quản cho thấy liều cao, trung bình và thấp thuốc đông y theo sáng chế có thể tăng đáng kể quá trình tiết phenol đỏ trong khí quản của chuột. Kết quả thử nghiệm chống viêm cho thấy liều cao và trung bình của thuốc đông y theo sáng chế có thể ức chế đáng kể mức độ sưng chân ở chuột bằng cách tiêm carrageenin và sự hình thành u hạt ở chuột. Một giờ sau khi tạo ra mẫu động vật thử nghiệm, so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa được thấy trong nhóm sử dụng thuốc đông y theo sáng chế, và sự khác biệt kéo dài trong 6 giờ. Các kết quả nêu trên chỉ ra rằng thuốc đông y theo sáng chế có tác dụng giảm ho, tiêu đờm và chống viêm có ý nghĩa thống kê, và có tác dụng hỗ trợ tốt lên sự cải thiện triệu chứng của hen.

Quy trình bào chế thuốc đông y theo sáng chế được minh họa thông qua các ví dụ sau đây, nhưng không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ

Ví dụ 1

Quy trình bào chế thuốc đông y dạng viên nén theo sáng chế (tên tạm thời: viên nén giảm hen LIAN HUA):

Công thức:

ma hoàng (nướng mật ong) 63g, dâu tằm 210g, giun đất 210g,

bạch quả 84g, khoản đông khoa 84g, bán hạ (xử lý phèn) 84g,

tô tử (sao khô) 84g, xích thược 210 g,

hạnh nhân (sao khô) 84g, hoàng cầm 84g,

thuyền thoái 84g, ngư tinh thảo 210g,

thiên hoa phấn 210g, và liên kiều 84g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy 84g hoàng cầm và 42g bán hạ, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 8 lần lượng etanol 60%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1,5 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,08 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 9 lần lượng nước, sắc hai lần, 2 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,08 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo;
- d) Trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua màng lọc sau khi sấy khô, để yên ; và
- e) bào chế hạt cốm trong bước d) để thu được thuốc đông y dạng viên nén theo sáng chế bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 2

Quy trình bào chế viên nang của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 61g, dâu tằm 198g, giun đất 223g,

bạch quả 78g, khoản đông khoa 92g, bán hạ 73g,

tô tử 85g, xích thược 188g, hạnh nhân 87g,

hoàng cầm 88g, thuyền thoái 79g, ngư tinh thảo 221g,

thiên hoa phấn 218g, và liên kiều 81 g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy 88g hoàng cầm và 36,5g bán hạ, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế, và phần còn lại của bán hạ thêm 6 lần lượng 50% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 7 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo;
- d) trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua sàng lọc sau khi sấy khô, để yên; và
- e) bào chế hạt cốm trong bước d) để thu được viên nang của thuốc đông y theo sáng chế bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 3

Quy trình bào chế bột của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 50g, dâu tằm 253g, giun đất 166g,

bạch quả 66g, khoản đông khoa 101g, bán hạ 101g,

tô tử 66g, xích thược 166g, hạnh nhân 101g,

hoàng cầm 66g, thuyền thoái 66g, ngư tinh thảo 253g,

thiên hoa phấn 253g, và liên kiều 66g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 10 lần lượng 80% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và
- d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành bột bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 4

Quy trình bào chế dung dịch dùng qua đường miệng của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 76g, dâu tằm 166g, giun đất 253g,

bạch quả 101g, khoản đông khoa 66g, bán hạ 66g,

tô tử 101g, xích thược 253g, hạnh nhân 66g,

hoàng cầm 101g, thuyền thoái 101g, ngư tinh thảo 166g,

thiên hoa phấn 166g, và liên kiều 101g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 lần

lượng 80% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyên thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 7 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành dung dịch dùng qua đường miệng bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 5

Quy trình bào chế viên nang mềm của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 70g, dâu tằm 241g, giun đất 245g,

bạch quả 98g, khoản đông khoa 94g, bán hạ 95g,

tô tử 94g, xích thược 230g, hạnh nhân 92g,

hoàng cầm 91g, thuyên thoái 97g, ngư tinh thảo 237g,

thiên hoa phấn 231g, và liên kiều 91g.

Phương pháp bào chế:

a) lấy hoàng cầm và 1/3 lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 10 lần lượng 50% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành viên nang mềm bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 6

Quy trình bào chế viên tròn của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 76g, dâu tằm 253g, giun đất 253g,

bạch quả 101g, khoản đông khoa 101g, bán hạ 101g,

tô tử 101g, xích thược 253g, hạnh nhân 101g,

hoàng cầm 101g, thuyền thoái 101g, ngư tinh thảo 253g,

thiên hoa phấn 253g, và liên kiều 101g.

Phương pháp bào chế:

a) lấy hoàng cầm và 2/3 lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 8 lần lượng etanol 60%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1,5 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 8 lần lượng nước, sắc hai lần, 3 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ

tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành viên tròn bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 7

Quy trình bào chế còn thuốc của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 50g, dâu tằm 166g, giun đất 166g,

bạch quả 66g, khoản đông khoa 66g, bán hạ 66g,

tô tử 66g, xích thược 166g, hạnh nhân 66g,

hoàng cầm 66g, thuyền thoái 66g, ngư tinh thảo 166g,

thiên hoa phấn 166g, và liên kiều 66g.

Phương pháp bào chế:

a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 9 lần lượng 75% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 2,5 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 8,5 lần lượng nước, sắc hai lần, 2,5 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành còn thuốc

bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 8

Quy trình bào chế xi-rô của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 50g, dâu tằm 166g, giun đất 166g,

bạch quả 66g, khoản đông khoa 66g, bán hạ 66g,

tô tử 66g, xích thược 166g, hạnh nhân 66g,

hoàng cầm 66g, thuyền thoái 66g, ngư tinh thảo 166g,

thiên hoa phấn 166g, và liên kiều 66g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 7,5 lần lượng 70% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1,5 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 8 lần lượng nước, sắc hai lần, 2 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và
- d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành xi-rô bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 9

Quy trình bào chế thuốc đạn của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 50g, dâu tằm 253g, giun đất 166g,
bạch quả 66g, khoản đông khoa 101g, bán hạ 101g,
tô tử 66g, xích thược 166g, hạnh nhân 101g,
hoàng cầm 66g, thuyền thoái 66g, ngư tinh thảo 253g,
thiên hoa phấn 253g, và liên kiều 66g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và $\frac{2}{3}$ lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 lần lượng 50% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 7 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và
- d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành thuốc đạn bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 10

Quy trình bào chế gel của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 76g, dâu tằm 166g, giun đất 253g,
bạch quả 101g, khoản đông khoa 66g, bán hạ 66g,

tô tử 101g, xích thược 253g, hạnh nhân 66g,
hoàng cầm 101g, thuyền thoái 101g, ngư tinh thảo 166g,
thiên hoa phấn 166g, và liên kiều 101g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và $\frac{3}{4}$ lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 10 lần lượng 50% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và
- d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành gel bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 11

Quy trình bào chế thuốc xịt của thuốc đông y theo sáng chế:

Công thức:

ma hoàng 70g, dâu tằm 241g, giun đất 245g,
bạch quả 98g, khoản đông khoa 94g, bán hạ 95g,
tô tử 94g, xích thược 230g, hạnh nhân 92g,
hoàng cầm 91g, thuyền thoái 97g, ngư tinh thảo 237g,
thiên hoa phấn 231g, và liên kiều 91g.

Phương pháp bào chế:

- a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;
- b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 lần lượng 80% etanol, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;
- c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05-1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và
- d) chuyển bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) thành thuốc xịt bằng các quy trình thông thường.

Ví dụ 12

Quy trình bào chế bột của thuốc đông y theo sáng chế:

ma hoàng 82g, dâu tằm 150g, giun đất 270g,

bạch quả 50g, khoản đông khoa 130g, bán hạ 55g,

tô tử 130g, xích thược 155g, hạnh nhân 55g,

hoàng cầm 130g, thuyền thoái 55g, ngư tinh thảo 280g,

thiên hoa phấn 280g, và liên kiều 130 g.

Phương pháp bào chế:

Lấy các lượng theo công thức của từng dược liệu thô, nghiền thành bột, rây bột, và sau đó tạo thành bột.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc đông y để điều trị hen phế quản, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 40 đến 90 phần, dâu tằm 136 đến 300 phần, giun đất 146 đến 300 phần, bạch quả 46 đến 151 phần, khoản đông khoa 46 đến 151 phần, bán hạ 46 đến 151 phần, tô tử 46 đến 151 phần, xích thược 146 đến 300 phần, hạnh nhân 46 đến 151 phần, hoàng cầm 46 đến 151 phần, thuyền thoái 46 đến 151 phần, ngư tinh thảo 146 đến 300 phần, thiên hoa phấn 146 đến 300 phần, và liên kiều 46 đến 151 phần.

2. Thuốc đông y theo điểm 1, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 50 đến 76 phần, dâu tằm 166 đến 253 phần, giun đất 166 đến 253 phần, bạch quả 66 đến 101 phần, khoản đông khoa 66 đến 101 phần, bán hạ 66 đến 101 phần, tô tử 66 đến 101 phần, xích thược 166 đến 253 phần, hạnh nhân 66 đến 101 phần, hoàng cầm 66 đến 101 phần, thuyền thoái 66 đến 101 phần, ngư tinh thảo 166 đến 253 phần, thiên hoa phấn 166 đến 253 phần, và liên kiều 66 đến 101 phần.

3. Thuốc đông y theo điểm 2, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 70 phần, dâu tằm 241 phần, giun đất 245 phần, bạch quả 98 phần, khoản đông khoa 94 phần, bán hạ 95 phần, tô tử 94 phần, xích thược 230 phần,

hạnh nhân 92 phần, hoàng cầm 91 phần,
 thuyền thoái 97 phần, ngư tinh thảo 237 phần,
 thiên hoa phấn 231 phần, và liên kiều 91 phần.

4. Thuốc đông y theo điểm 2, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 63 phần, dâu tằm 210 phần, giun đất 210 phần,
 bạch quả 84 phần, khoản đông khoa 84 phần, bán hạ 84 phần,
 tô tử 84 phần, xích thược 210 phần,
 hạnh nhân 84 phần, hoàng cầm 84 phần,
 thuyền thoái 84 phần, ngư tinh thảo 210 phần,
 thiên hoa phấn 210 phần, và liên kiều 84 phần.

5. Thuốc đông y theo điểm 2, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 61 phần, dâu tằm 198 phần, giun đất 223 phần,
 bạch quả 78 phần, khoản đông khoa 92 phần, bán hạ 73 phần,
 tô tử 85 phần, xích thược 188 phần,
 hạnh nhân 87 phần, hoàng cầm 88 phần,
 thuyền thoái 79 phần, ngư tinh thảo 221 phần,
 thiên hoa phấn 218 phần, và liên kiều 81 phần.

6. Thuốc đông y theo điểm 1, trong đó thuốc này được bào chế từ thành phần dược liệu thô sau:

ma hoàng 77 đến 88 phần, dâu tằm 136 đến 165 phần, giun đất 255 đến 300 phần,
 bạch quả 46 đến 65 phần, khoản đông khoa 110 đến 151 phần, bán hạ 46 đến 65 phần,

tô tử 105 đến 151 phần, xích thược 146 đến 165 phần,
 hạnh nhân 46 đến 65 phần, hoàng cầm 103 đến 151 phần,
 thuyền thoái 46 đến 65 phần, ngư tinh thảo 255 đến 300 phần,
 thiên hoa phấn 255 đến 300 phần, và liên kiều 103 đến 151 phần.

7. Thuốc đông y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó ma hoàng là ma hoàng nướng mật ong, bạch quả là bạch quả sao khô, bán hạ là bán hạ được xử lý phen, tô tử là tô tử được sao khô, hạnh nhân là hạnh nhân được sao khô.

8. Thuốc đông y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dạng liều lâm sàng của thuốc này là viên nang, viên nén, bột, dung dịch dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xirô, thuốc đạn, gel, thuốc xịt hoặc thuốc tiêm.

9. Thuốc đông y theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thuốc này được bào chế theo phương pháp sau:

a) lấy hoàng cầm và $1/3 - 3/4$ lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 đến 10 lần lượng etanol 50 đến 80%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 đến 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thược, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 7 đến 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 đến 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) trộn bột mịn trong bước a) và hỗn hợp dịch chiết trong bước c) để thu được thuốc đông y theo sáng chế.

10. Phương pháp bào chế thuốc đông y dạng viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau đây:

a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 6 đến 10 lần lượng etanol 50 đến 80%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1 đến 3 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thực, thuyền thoái, thiên hoa phấn và liên kiều theo công thức bào chế thêm 7 đến 10 lần lượng nước, sắc hai lần, 1 đến 4 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua sàng lọc sau khi sấy khô, để yên; và

e) bào chế hạt cốm trong bước d) để thu được thuốc đông y dạng viên nén bằng các quy trình thông thường.

11. Phương pháp bào chế thuốc đông y dạng viên nén theo điểm 10, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau đây:

a) lấy hoàng cầm và một nửa lượng bán hạ theo tỷ lệ bào chế, nghiền thành bột mịn để sử dụng tiếp theo;

b) lấy lượng tương đối ma hoàng, bạch quả, dâu tằm, khoản đông khoa, tô tử, hạnh nhân và ngư tinh thảo theo công thức bào chế và phần còn lại của bán hạ, thêm 8 lần lượng etanol 60%, gia nhiệt và hồi lưu dịch chiết ba lần, 1,5 giờ mỗi lần, thu hồi etanol dưới áp suất giảm từ dung dịch chiết, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết

với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C để sử dụng tiếp theo;

c) lấy lượng tương đối giun đất, xích thực, thuyền thoái, thiên hoa phần và liên kiều theo công thức bào chế, thêm 9 lần lượng nước, sắc hai lần, 2 giờ mỗi lần, lọc nước sắc, kết hợp nước sắc với nhau, cô đặc dung dịch để thu được dịch chiết với mật độ tương đối là 1,05 đến 1,10 ở 60°C, và kết hợp dịch chiết với dịch chiết theo bước b) để sử dụng tiếp theo; và

d) trộn bột mịn trong bước a) và dịch chiết trong bước c), thêm một lượng thích hợp tá dược vào hỗn hợp, và tạo hạt cốm bằng cách xịt để thu được hạt cốm và rây hạt cốm qua sàng lọc sau khi sấy khô, để yên; và

e) bào chế hạt cốm trong bước d) để thu được thuốc đông y dạng viên nén bằng các quy trình thông thường.