



(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)



1-0024513

(51)⁷ A61K 36/8964; A61P 25/28; A61K 133/00; A61K 36/074; A61K 36/076; A61K 36/28; A61K 36/48; A61K 36/53; A61K 36/605; A61K 36/704; A61K 36/725; A61K 36/896; A61K 9/00; A61K 9/02; A61K 9/10; A61K 9/12; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/48; A61P 25/00; A61P 25/20; A61K 125/00; A61K 131/00

(13) B

(21) 1-2013-00876

(22) 30/08/2010

(86) PCT/CN2010/076472 30/08/2010

(87) WO2012/027882A1 08/03/2012

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/06/2013 303A

(73) Hebei Yiling Medicine Research Institute Co., Ltd. (CN)

No. 238 TianShan Street, Shijiazhuang, Hebei 050035, P.R. China

(72) WU, Yiling (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ CHỨNG MẤT NGỦ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị chứng mất ngủ và phương pháp bào chế. Dược phẩm này chứa Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori*) và/hoặc chất chiết của nó, Toan táo nhân (*Semen Ziziphi Spinosae*) và/hoặc chất chiết của nó, Tang thầm (*Fructus Mori*) và/hoặc chất chiết của nó, Linh chi (*Ganoderma*) và/hoặc chất chiết của nó, Bách hợp (*Bulbus Lilii*) và/hoặc chất chiết của nó, Tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*) và/hoặc chất chiết của nó, Đan sâm (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) và/hoặc chất chiết của nó, Cúc hoa (*Flos Chrysanthemi*) và/hoặc chất chiết của nó, Bạch phục linh (*Poria*) và/hoặc chất chiết của nó, và Hợp hoan hoa (*Flos Albiziae*) và/hoặc chất chiết của nó. Dược phẩm theo sáng chế được dùng để điều trị chứng mất ngủ và các triệu chứng gồm tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực, đau nhức và mỏi lưng và gối, v.v..

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc về lĩnh vực thuốc đông y Trung Quốc, đề cập đến được phẩm và phương pháp bào chế, trong đó được phẩm này chứa Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori*) và/hoặc chất chiết của nó, Toan táo nhân (*Semen Ziziphi Spinosae*) và/hoặc chất chiết của nó và Tang thầm (*Fructus Mori*) và/hoặc chất chiết của nó, và có thể dùng để điều trị chứng mất ngủ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng mất ngủ là tình trạng không thoả mãn về chất lượng và thời gian ngủ, tình trạng này tiếp diễn trong thời gian khá dài. Chứng mất ngủ là bệnh thường gặp trong lâm sàng và thường xuyên xảy ra, các triệu chứng lâm sàng của nó biểu hiện ở việc khó ngủ, dễ thức giấc khi ngủ, không thể ngủ lại sau khi thức giấc, thức giấc rất sớm vào buổi sáng, ngủ trằn trọc, không thể ngủ suốt cả đêm dài, ngủ không sâu hoặc mất cảm giác ngủ, và có thể đi kèm với trạng thái ngủ mơ. Ngoài ra, chứng mất ngủ có thể gây ra tình trạng không thoải mái sau khi thức giấc, mệt mỏi, giảm hiệu quả của hoạt động tinh thần hoặc làm ảnh hưởng đến các hoạt động xã hội. Đã có thống kê rằng khoảng 20% dân số ở độ tuổi 20 bị rối loạn giấc ngủ; tỷ lệ này tăng lên 50% ở độ tuổi 55 và tăng lên đến 90% ở độ tuổi 80. Như được thể hiện bởi số liệu thống kê mới nhất, trên 42,5% dân số Trung Quốc bị rối loạn giấc ngủ ở mức độ khác nhau; tỷ lệ mắc chứng mất ngủ lên tới 10%-20%. Kết quả của “cuộc điều tra về giấc ngủ của công ty Sanofi-Aventis” được tiến hành bởi Chi nhánh hội tâm thần học của Hiệp hội y khoa Trung Quốc năm 2002 cho thấy rằng 25,9% dân số tự cảm thấy bị rối loạn giấc ngủ, tình trạng này bắt đầu từ 2 năm trước đó (trung bình). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, trên thực tế, 45,4% dân số không có chất lượng giấc ngủ lý tưởng, trong đó 28% thuộc về chứng mất ngủ và 17,4% thuộc về chứng mất ngủ mơ màng (*Xiaohong ZHANG, China Medical Tribune, October 10, 2002, Issue 831*).

Trong những năm gần đây, với sự cải thiện liên tục về mức sống của người và sự gia tăng áp lực cạnh tranh trong xã hội, đặc biệt là việc nghiên cứu và làm việc

quá nhiều, tỷ lệ mắc bệnh này ngày càng gia tăng, điều này làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống, làm việc và nghiên cứu của bệnh nhân và gây ảnh hưởng có hại đến công việc, quá trình nghiên cứu và giao tiếp xã hội. 45% các vụ tai nạn giao thông có liên quan đến tình trạng thiếu ngủ, 50% các vụ tai nạn nghề nghiệp có liên quan đến tình trạng thiếu ngủ, và nguy cơ tai nạn do chứng mất ngủ mạn tính cao gấp 4,5 lần so với người bình thường (*Da JING, China Medical Tribune, March 20, 2003, Issue 853*).

Với nhịp sống và áp lực công việc gia tăng, ngày càng nhiều bệnh nhân bị chứng mất ngủ, nhu cầu về việc phòng ngừa và điều trị có hiệu quả bệnh này ngày càng cấp bách. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng các dược chất được tổng hợp bằng phương pháp hóa học chỉ có tác dụng an thần kém, đặc biệt là khi tác dụng gây độc và tác dụng phụ của chúng trở nên ngày càng rõ ràng, và sự phụ thuộc của cơ thể người, triệu chứng khi thiếu thuốc và tình trạng nặng hơn sau khi dùng thuốc cũng gây ra mối quan tâm phổ biến của các nhân viên y tế và bệnh nhân.

Y học cổ truyền Trung quốc đã có lịch sử lâu đời trong việc điều trị chứng mất ngủ. Dựa trên khái niệm toàn diện và sự khác biệt về hội chứng cũng như việc điều trị, hiệu quả của Y học cổ truyền Trung Quốc trong việc điều trị chứng mất ngủ là rõ ràng và kéo dài với độ an toàn có lợi, cũng như mức độ tuân thủ của bệnh nhân được đáp ứng. Do đó, nhu cầu tìm kiếm phương pháp phòng ngừa và điều trị chứng mất ngủ theo hướng dẫn của nguyên lý trong Y học cổ truyền Trung Quốc và nhu cầu về việc điều trị chứng mất ngủ bằng dược phẩm được bào chế từ dược liệu thiên nhiên của Y học cổ truyền Trung Quốc cũng tăng lên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị chứng mất ngủ. Dược phẩm này chứa Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori*) và/hoặc chất chiết của nó, Toan táo nhân (*Semen Ziziphi Spinosae*) và/hoặc chất chiết của nó, Tang thầm (*Fructus Mori*) và/hoặc chất chiết của nó, Linh chi (*Ganoderma*) và/hoặc chất chiết của nó, Bách hợp (*Bulbus Lilii*) và/hoặc chất chiết của nó, Tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*) và/hoặc chất chiết của nó, Đan sâm (*Radix Salviae Miltiorrhizae*)

và/hoặc chất chiết của nó, Cúc hoa (*Flos Chrysanthemi*) và/hoặc chất chiết của nó, Bạch phục linh (*Poria*) và/hoặc chất chiết của nó, và Hợp hoan hoa (*Flos Albiziae*) và/hoặc chất chiết của nó. Dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị chứng mất ngủ và các triệu chứng gồm tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực, đau nhức và mỏi lưng và gối.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm nêu trên bao gồm bước tạo ra chất chiết từ một hoặc nhiều dược liệu thô ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa Hà thủ ô và/hoặc chất chiết của nó, Toan táo nhân và/hoặc chất chiết của nó, và Tang thầm và/hoặc chất chiết của nó.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế còn chứa Linh chi và/hoặc chất chiết của nó, Bách hợp và/hoặc chất chiết của nó, Tri mẫu và/hoặc chất chiết của nó, Đan sâm và/hoặc chất chiết của nó, Cúc hoa và/hoặc chất chiết của nó, và Bạch phục linh và/hoặc chất chiết của nó.

Theo số một phương án, dược phẩm theo sáng chế còn chứa Hợp hoan hoa và/hoặc chất chiết của nó.

Theo số một phương án, mỗi chất chiết nêu trên độc lập là chất chiết bằng dung môi. Dung môi này có thể là dung môi thích hợp bất kỳ, ví dụ, nước, etanol, dung dịch etanol trong nước, cacbon dioxit siêu tới hạn, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm nêu trên được bào chế từ các dược liệu thô với tỷ lệ theo phần trọng lượng như sau: Hà thủ ô 150-270, Toan táo nhân 145-275, và Tang thầm 160-255.

Theo một số phương án, dược phẩm nêu trên được bào chế từ các dược liệu thô với tỷ lệ theo phần trọng lượng như sau: Hà thủ ô 150-270, Toan táo nhân 145-275, Tang thầm 160-255, Linh chi 80-135, Bách hợp 75-160, Tri mẫu 50-110, Đan sâm 120-200, Cúc hoa 45-120, và Bạch phục linh 75-145.

Theo số một số phương án, dược phẩm nêu trên được bào chế từ các dược liệu thô với tỷ lệ theo phần trọng lượng như sau: Hà thủ ô 150-270, Toan táo nhân 145-275, Tang thầm 160-255, Linh chi 80-135, Bách hợp 75-160, Tri mẫu 50-110, Đan sâm 120-200, Cúc hoa 45-120, Bạch phục linh 75-145, và Hợp hoan hoa 165-288.

Theo một số phương án, tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 158, Toan táo nhân 270, Tang thầm 165, Linh chi 135, Bách hợp 80, Tri mẫu 110, Đan sâm 125, Cúc hoa 118, Bạch phục linh 80, và Hợp hoan hoa 280.

Theo một số phương án, tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 265, Toan táo nhân 147, Tang thầm 250, Linh chi 81, Bách hợp 158, Tri mẫu 55, Đan sâm 188, Cúc hoa 50, Bạch phục linh 145, và Hợp hoan hoa 170.

Theo một số phương án, tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 225, Toan táo nhân 163, Tang thầm 220, Linh chi 83, Bách hợp 113, Tri mẫu 50, Đan sâm 190, Cúc hoa 45, Bạch phục linh 113, và Hợp hoan hoa 178.

Theo một số phương án, tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 165, Toan táo nhân 228, Tang thầm 173, Linh chi 110, Bách hợp 75, Tri mẫu 75, Đan sâm 150, Cúc hoa 78, Bạch phục linh 78, và Hợp hoan hoa 218.

Theo một số phương án, tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 200, Toan táo nhân 200, Tang thầm 200, Linh chi 100, Bách hợp 100, Tri mẫu 66,7, Đan sâm 166,7, Cúc hoa 66,7, Bạch phục linh 100, và Hợp hoan hoa 200.

Theo một số phương án, mỗi gam dược phẩm chứa hợp chất 2,3,5,4'-tetrahydroxydiphenyleten-2-O- β -D-glucosit (chủ yếu thu được từ Hà thủ ô hoặc chất chiết của nó) với lượng không ít hơn 0,5mg, tốt hơn là không ít hơn 1,0mg, tốt hơn nữa là không ít hơn 1,5mg, tính theo trọng lượng khô của dược phẩm này.

Theo một số phương án, dạng liều dùng của dược phẩm này là viên nang, viên nén, bột, dung dịch dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel, thuốc phun hoặc thuốc tiêm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước tạo ra chất chiết từ một hoặc nhiều dược liệu thô ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm các bước: cân các dược liệu thô với tỷ lệ theo phần trọng lượng, ngâm chúng trong khoảng thời gian 20-40 phút bằng cách cho thêm nước, sắc thuốc trong khoảng thời gian 30-40 phút sau khi đun sôi, lọc, và sắc tiếp trong khoảng thời gian 25-30 phút sau khi cho thêm nước và đun sôi, lọc và hai phần dịch lọc được kết hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm các bước sau:

- a) tạo ra chất chiết Hà thủ ô, Tri mẫu và Toan táo nhân bằng cách dùng rượu;
- b) tạo ra chất chiết Tang thâm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa bằng cách dùng nước;
- c) tạo ra bột Bách hợp;
- d) sử dụng chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp thu được từ bước c) làm các hoạt chất của dược phẩm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm các bước sau:

- a) Hà thủ ô, Tri mẫu và Toan táo nhân được cân với tỷ lệ theo phần trọng lượng, cho thêm etanol 30%-70% với lượng gấp 6-12 lần; gia nhiệt hồi lưu 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu;
- b) Tang thâm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa, và Cúc hoa được cân với tỷ lệ theo phần trọng lượng, cho thêm nước với lượng gấp 10-15 lần để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước;
- c) Bách hợp được cân với tỷ lệ theo phần trọng lượng, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100;
- d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp thu được từ bước c) được sử dụng làm các hoạt chất của

dược phẩm.

Các hoạt chất có thể được bào chế thành các dạng liều mong muốn cùng với các tá dược tùy ý.

Dạng liều dùng của dược phẩm theo sáng chế có thể là dạng liều thích hợp bất kỳ, ví dụ, viên nang, viên nén, bột, dung dịch dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel, thuốc phun hoặc thuốc tiêm.

Để thu được các dạng liều dùng nêu trên, các tá dược được dụng có thể được bổ sung trong quá trình bào chế các dạng liều dùng này, ví dụ: chất độn, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo huyền phù, chất kết dính, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất bảo quản và chất tương tự. Các chất độn bao gồm tinh bột, tinh bột tiền gelatin hóa, lactoza, manitol, chitin, xenluloza vi tinh thể, sucroza và chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm tinh bột, tinh bột tiền gelatin hóa, xenluloza vi tinh thể, natri tinh bột carboxymetyl, crospolyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, natri carboxylmetyl xenluloza được tạo liên kết ngang và chất tương tự. Các chất làm trơn bao gồm magie stearat, natri dodexyl sulfat, bột talc, silic dioxit và chất tương tự. Các chất tạo huyền phù bao gồm polyvinylpyrrolidon, xenluloza vi tinh thể, sucroza, aga, hydroxypropyl metyl xenluloza và chất tương tự. Các chất kết dính bao gồm hồ tinh bột, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metyl xenluloza và chất tương tự. Các chất tạo ngọt bao gồm sacarin natri, aspartam, sucroza, natri xyclamat, axit glyxyretinic và chất tương tự. Các chất tạo hương vị bao gồm chất tạo ngọt và các tinh dầu khác nhau. Các chất bảo quản bao gồm paraben, axit benzoic, natri benzoat, axit sorbic và các muối của nó, benzalkoni bromua, clohexidin axetat, tinh dầu eucalypton và chất tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng nhiều phương pháp phương pháp khác nhau. Các phương pháp này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và đã được bộc lộ trong nhiều tài liệu kỹ thuật khác nhau, chẳng hạn, có thể xem tài liệu *Remington's Pharmaceutical Manual* v.v.. để tham khảo. Các phương pháp này bao gồm các công nghệ bào chế thông thường, ví dụ, trộn lẫn, hòa tan, nhũ hóa, tạo huyền phù, v.v..

Phương pháp bào chế dạng viên nén của dược phẩm theo sáng chế bao gồm

các bước sau:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 30%-70% với lượng gấp 6-12 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 10-15 lần để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và Bách hợp dạng bột mịn thu được từ bước c) được tạo hạt khô; cho thêm các tá dược thích hợp sau khi phân loại cỡ hạt; tiến hành trộn, tạo viên nén và bao.

Tốt hơn, nếu phương pháp bào chế dạng viên nén của được phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch và Toan táo nhân đã nghiền thô, được cân theo tỷ lệ, và cho thêm etanol 60% vào; gia nhiệt hồi lưu hai lần để chiết, cho thêm lần thứ nhất với lượng gấp 10 lần và chiết trong 2 giờ và cho thêm lần thứ hai với lượng gấp 8 lần và chiết trong 1 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô để tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 11 lần để chiết hai lần, mỗi lần trong 1,5 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu

được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được cho vào đồ chứa nguyên liệu của thiết bị tạo hạt bằng cách sấy phun, chất chiết bằng rượu thu được từ bước a) và chất chiết bằng nước thu được từ bước b) được phun trong quá trình tạo hạt bằng cách phun; cho thêm magie stearat 0,5% vào sau khi phân loại cỡ hạt; tiến hành trộn, tạo viên nén và bao.

Phương pháp bào chế dạng thuốc sắc của dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước: cân Hà thủ ô, Toan táo nhân, Tang thầm, Linh chi, Bách hợp, Tri mẫu, Đan sâm, Cúc hoa, Bạch phục linh, và Hợp hoan hoa theo tỷ lệ, và cho vào nồi nấu; cho thêm nước lần thứ nhất cho đến khi mức nước cao hơn 3-5cm so với bề mặt lớp dược liệu; ngâm các dược liệu thô trong thời gian 20-40 phút, sắc thuốc trong thời gian 30-40 phút sau khi đun sôi, và lọc; cho thêm tiếp nước cho đến khi mức nước cao hơn 1-3 cm so với bề mặt lớp dược liệu; sắc các dược liệu trong thời gian 25-30 phút sau khi đun sôi, lọc, và hai phần dịch lọc được kết hợp.

Phương pháp bào chế dạng viên hoàn của dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô, được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 30%-70% với lượng gấp 6-12 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, cô và làm khô ở nhiệt độ 60-80°C, và nghiền để thu được chất chiết bằng rượu dạng khô là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 10-15 lần để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp, cô, và làm khô ở nhiệt độ 60-80°C, và được nghiền để thu được chất chiết bằng nước dạng khô là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

Chất chiết bằng rượu dạng khô thu được từ bước a), chất chiết bằng nước dạng khô thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế chung thành viên tròn.

Tất cả các dạng viên nang, bột, dung dịch dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cốm thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel, thuốc phun và thuốc tiêm của dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế từ các dược liệu thô dùng cho dược phẩm theo sáng chế hoặc các hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế được bào chế theo phương pháp thông thường.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho các động vật khác nhau, kể cả động vật có vú, đặc biệt là người. Đối với người hoặc động vật cần sử dụng dược phẩm theo sáng chế, liều dùng có thể được xác định bởi bác sĩ điều trị theo tình trạng bệnh lý của đối tượng, bao gồm, ví dụ, mức độ nặng của bệnh, tình trạng sức khỏe chung, thể trọng, độ tuổi và yếu tố tương tự của bệnh nhân. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua nhiều đường thích hợp khác nhau, bao gồm, đường miệng, tiêm, qua da, qua chân bì, và sử dụng qua đường khu trú, v.v.. Tần suất sử dụng dược phẩm theo sáng chế có thể được xác định bằng nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm, ví dụ, bệnh cụ thể cần điều trị, tình trạng sức khỏe chung của đối tượng, v.v.. Nói chung, đối với người, liều dùng của dược phẩm theo sáng chế là 14-20g/ngày tính theo tổng trọng lượng của các thành phần dược liệu thô, và có thể được sử dụng một lần/ngày hoặc chia thành 2-4 liều/ngày, tốt hơn là 16,8 g/ngày được chia thành 3 liều/ngày.

Khi được sử dụng trong sáng chế này, các thuật ngữ có nghĩa chung trong lĩnh vực thuốc đông y Trung Quốc.

Hà thủ ô: (*POLYGONI MULTIFLORI RADIX*) là rễ củ khô của cây Hà thủ ô đỏ *Polygonum multiflorum* Thunb. Rễ này được đào vào mùa thu và mùa đông khi lá cây đã khô héo; cả hai đầu của nó được chặt rời; được làm sạch, và phần đầu to được cắt thành các miếng; và sau đó được làm khô.

Hà thủ ô đã chế biến (*POLYGONI MULTIFLORI RADIX PRAEPARATA*) là sản phẩm đã chế biến của Hà thủ ô. Trộn đều các lát hoặc miếng Hà thủ ô với nước cốt đậu đen và tiến hành phương pháp ninh (Phụ lục II D của Dược điển Trung Quốc,

phiên bản năm 2010) trong đồ chứa thích hợp không chứa sắt cho đến khi nước cốt cạn hoặc tiến hành phương pháp hấp (Phụ lục II D của Dược điển Trung Quốc, phiên bản năm 2010) và hấp riêng Hà thủ ô hoặc hấp sau khi đã được trộn đều dược liệu này với nước cốt đậu đen để tất cả các mặt đều có màu nâu, phơi nắng đến khi khô một phần, sau đó cắt thành các lát và làm khô. 100 kg lát (miếng) Hà thủ ô cần sử dụng 10 kg đậu đen. Phương pháp tạo ra nước cốt đậu đen: cho lượng nước thích hợp vào 10 kg đậu đen; đun sôi trong 4 giờ để thu được khoảng 15 kg nước cốt, và cho thêm nước vào phần bã đậu đen và đun sôi trong 3 giờ để thu được 10 kg nước cốt; các nước cốt nêu trên được kết hợp và thu được khoảng 25 kg nước cốt đậu đen.

Toan táo nhân (*ZIZIPHI SPINOSAE SEMEN*) là hạt của quả chín khô của cây *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou, một cây thuộc họ táo ta *Rhamnaceae*. Các quả chín được thu hoạch vào cuối mùa thu và đầu mùa đông, phần cùi và vỏ (vỏ quả trong) được loại bỏ và phơi khô dưới ánh nắng mặt trời.

Toan táo nhân rang khô: Toan táo nhân được sử dụng và làm khô theo phương pháp rang khô đơn giản (Phụ lục II D của Dược điển Trung Quốc, phiên bản năm 2010) để phồng lên và có màu hơi sẫm. Tán nhỏ thành các mảnh trước khi sử dụng.

Tang thầm (*MORI FRUCTUS*) là quả khô của cây *Morus alba* L., một cây thuộc họ dâu tằm *Moraceae*. Các quả này được thu hoạch từ tháng 4 đến tháng 6 khi chúng chuyển thành màu đỏ và được phơi khô dưới ánh nắng mặt trời, hoặc được làm khô sau khi hấp nhanh.

Linh chi (*GANODERMA*) là cuống bào tử khô của cây *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. hoặc *Ganoderma sinense* Zhao, Xu et Zhang, (họ Nấm lỗ *Polyporaceae*). Dược liệu này được thu hoạch quanh năm; được loại bỏ tạp chất, gỗ mục bám vào, cát hoặc dải thấp của chất nền nuôi cấy; được phơi khô trong bóng râm hoặc sấy khô trong lò ở nhiệt độ 40-50°C.

Bách hợp (*LILII BULBUS*) là bẹ lá khô có phần nạc của cây *Lilium lancifolium* Thunb., *Lilium brownii* F. E. Brown var. *viridulum* Baker hoặc *Lilium pumilum* DC., các cây thuộc họ Hành *Liliaceae*. Dược liệu này được thu hoạch vào mùa thu và được rửa sạch, các lá được loại bỏ và xử lý bằng nước sôi trong chốc lát, và được làm khô.

Tri mẫu (*ANEMARRHENAE RHIZOMA*) là thân-rễ khô của cây *Anemarrhena asphodeloides* Bge., một cây thuộc họ Hành *Liliaceae*. Dược liệu này được thu hoạch vào mùa thu hoặc mùa đông, loại bỏ các rễ sợi và đất, và được phơi khô dưới ánh nắng mặt trời, còn được gọi là “*Maozhimu*”; hoặc loại bỏ các mô ngoài và được phơi khô dưới ánh nắng mặt trời.

Đan sâm (*SALVIAE MILTIORRHIZAE RADIX ET RHIZOMA*) là rễ và thân-rễ khô của cây *Salvia miltiorrhiza* Bge., một cây thuộc họ Hoa môi *Labiatae*. Dược liệu này được thu hoạch vào mùa xuân hoặc mùa thu, loại bỏ đất và làm khô.

Cúc hoa (*CHRYSANTHEMI FLOS*) là cụm hoa khô của cây *Chrysanthemum morifolium* Ramat., một cây thuộc họ Cúc *Compositae*. Dược liệu này được thu hoạch theo mẻ từ tháng 9 đến tháng 11 khi cây ra hoa, được phơi khô trong bóng râm hoặc bằng cách làm khô hoặc phơi khô dưới ánh nắng mặt trời sau khi được xông khói hoặc hấp. Dược liệu này được phân loại thành “*Boju*”, “*Chuju*”, “*Gongju*” và “*Hangju*” theo nơi sản xuất hoặc các phương pháp chế biến khác nhau.

Bạch phục linh (*PORIA*) là hạch nấm khô, tên khoa học là *Portia cocos* (Schw.) Wolf, (họ Nấm lỗ *Polyporaceae*). Dược liệu này được thu hoạch chủ yếu từ tháng 7 đến tháng 9, loại bỏ đất bám vào từ bề mặt ướt và sau đó lan đến bề mặt khô. Phơi vài lần cho đến khi dược liệu héo và nước bên trong bay hơi, tiếp đó được phơi khô trong bóng râm, còn được gọi là “*Fulingge*”; hoặc hạch nấm tươi được cắt và phơi khô trong bóng râm, theo các phần cắt ra, dược liệu này được gọi là “*Fulingpian*” và “*Fulingkuai*”.

Hợp hoan hoa (*ALBIZIAE FLOS*) là cụm hoa khô của cây *Albizia julibrissin* Durazz, một cây thuộc họ Đậu *Leguminosae*. Chúng được thu hoạch vào các ngày mùa hè có nhiều nắng khi hoa này đang nở hoa và nhanh chóng được phơi khô dưới ánh nắng mặt trời.

Dược liệu y học cổ truyền Trung Quốc theo sáng chế có thể được thay thế bằng dược liệu y học cổ truyền Trung Quốc có hiệu quả tương đương hoặc tương tự, và tất cả các dược liệu này có thể được chế biến theo “Tiêu chuẩn chế biến quốc gia cho dược liệu y học cổ truyền Trung Quốc” hoặc “Từ điển Y học cổ truyền Trung Quốc”. Ví dụ, Hà thủ ô có thể được thay thế bằng Hà thủ ô đã chế biến, và Toan táo

nhân có thể được thay thế bằng Toan táo nhân đã rang khô; mặc dù hiệu quả sau khi thay thế có thể tốt hơn hiệu quả của các dược chất dạng thô ban đầu, tất cả chúng đều thuộc phạm vi của sáng chế này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị các triệu chứng của chứng mất ngủ, tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, mệt mỏi, và/hoặc đau nhức và mỏi lưng và gối, v.v..

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để an thần, gây buồn ngủ, kích thích trí nhớ, chống mệt mỏi và/hoặc giảm đau.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị chứng mất ngủ, bao gồm bước cho bệnh nhân bị chứng mất ngủ sử dụng dược phẩm này.

Các tác dụng và chỉ định của dược phẩm theo sáng chế là bổ thận, bổ não và bổ tim để an thần, và dược phẩm này được sử dụng cho chứng mất ngủ do suy tim và suy thận và các triệu chứng của chúng bao gồm rối loạn giấc ngủ, ví dụ, tình trạng khó ngủ, ngủ không sâu, thức giấc ban đêm, ngủ mơ nhiều, v.v., đi kèm với tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực, mệt mỏi, đau nhức, mỏi lưng và gối.

Sáng chế này được hoàn thành bởi giáo sư WU Yiling qua nhiều nghiên cứu thực tế dựa trên việc nghiên cứu lý thuyết của Y học cổ truyền Trung Quốc trong việc điều trị chứng mất ngủ, kết hợp với các kết quả lâm sàng. Đã quan sát được trong lâm sàng rằng các triệu chứng của chứng mất ngủ, như tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực, mệt mỏi, đau nhức và mỏi lưng và gối, v.v.. do sự suy tim và thận gây ra có thể được cải thiện hiệu quả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa phương pháp bào chế dược phẩm theo sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế này theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Bào chế dạng viên nén của dược phẩm theo sáng chế (còn được gọi là viên nén Jiannao Anshen)

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 200g; Toan táo nhân 200g; Tang thầm 200g; Linh chi 100g; Bách hợp 100g; Tri mẫu 66,7g; Đan sâm 166,7g; Cúc hoa

66,7g; Bạch phục linh 100g; và Hợp hoan hoa 200g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô được cân theo tỷ lệ, etanol 60% được thêm vào; gia nhiệt hồi lưu để chiết hai lần, cho thêm etanol lần thứ nhất với lượng gấp 10 lần và chiết trong 2 giờ, và cho thêm etanol lần thứ hai với lượng gấp 8 lần và chiết trong 1 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô để tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa, và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 11 lần để chiết hai lần, mỗi lần trong 1,5 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15 để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ và nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được cho vào đồ chứa nguyên liệu của thiết bị tạo hạt bằng cách sấy phun, chất chiết bằng rượu thu được từ bước a) và chất chiết bằng nước thu được từ bước b) được phun trong thiết bị tạo hạt bằng cách phun; magie stearat 0,5% được thêm vào sau khi phân loại cỡ hạt; tiến hành trộn, tạo viên nén và bao để thu được 975 viên nén nêu trên (0,4g/viên).

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 158g; Toan táo nhân 270g; Tang thầm 165g; Linh chi 135g; Bách hợp 80g; Tri mẫu 110g; Đan sâm 125g; Cúc hoa 118g; Bạch phục linh 80g; và Hợp hoan hoa 280g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô, được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 30% với lượng gấp 6 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 3 lần, mỗi lần trong 3 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C

nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 10 lần để chiết 3 lần, mỗi lần trong 3 giờ; chất chiết được lọc và kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được tạo hạt khô; các tá dược thích hợp được thêm vào sau khi phân loại cỡ hạt; được trộn đều và nạp vào nang để thu được 983 viên nang (0,42g/viên).

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 265g; Toan táo nhân 147g; Tang thầm 250g; Linh chi 81g; Bách hợp 158g; Tri mẫu 55g; Đan sâm 188g; Cúc hoa 50g; Bạch phục linh 145g và Hợp hoan hoa 170g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô, được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 70% với lượng gấp 12 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 2 lần, mỗi lần trong 2 giờ; chất chiết được lọc và kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 15 lần để chiết 2 lần, mỗi lần trong 2 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15 để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được nghiền khô để thu được 400g bột, bột này được phân phối vào túi, 2g/túi.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 225g; Toan táo nhân 163g; Tang thầm 220g; Linh chi 83g; Bách hợp 113g; Tri mẫu 50g; Đan sâm 190g; Cúc hoa 45g; Bạch phục linh 113g và Hợp hoan hoa 178g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 50% với lượng gấp 10 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết trong 3 giờ; chất chiết được lọc với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 12 lần để chiết trong 3 giờ; chất chiết được lọc, và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế thành dung dịch dùng qua đường miệng theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993*: phương pháp bào chế dung dịch dùng qua đường miệng, trang 477-488), để thu được 10000ml dung dịch dùng qua đường miệng, dung dịch này được phân phối vào đồ chứa, 10ml/đồ

chứa.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 225g; Toan táo nhân 163g; Tang thầm 220g; Linh chi 83g; Bách hợp 113g; Tri mẫu 50g; Đan sâm 190g; Cúc hoa 45g; Bạch phục linh 113g và Hợp hoan hoa 178g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô, được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 70% với lượng gấp 12 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết trong 1,5 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 15 lần để chiết 3 lần, mỗi lần trong 1 giờ; chất chiết được lọc và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15 để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế thành viên nang mềm theo các phương pháp thông thường (Chunlin CAO, *Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine*, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: phương pháp bào chế viên nang mềm, trang 232-235), để thu được 980 viên nang mềm (0,6g/viên).

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 165g; Toan táo nhân 228g; Tang thầm 173g; Linh chi 110g; Bách hợp 75g; Tri mẫu 75g; Đan sâm 150g; Cúc hoa 78g; Bạch phục linh 78g và Hợp hoan hoa 218g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô,

được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 40% với lượng gấp 8 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 2 lần, mỗi lần trong 2 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15 để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 12 lần để chiết 2 lần, mỗi lần trong 1,5 giờ; chất chiết được lọc và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế thành các viên tròn theo phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceuticals of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for pill*, trang 248-280), để thu được 900 viên tròn (0,5g/viên).

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 158g; Toan táo nhân 270g; Tang thầm 165g; Linh chi 135g; Bách hợp 80g; Tri mẫu 110g; Đan sâm 125g; Cúc hoa 118g; Bạch phục linh 80g và Hợp hoan hoa 280g.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch, và Toan táo nhân đã nghiền thô được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 60% với lượng gấp 11 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 3 lần, mỗi lần trong 1 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa

đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 14 lần để chiết 3 lần, mỗi lần trong 1,5 giờ; chất chiết được lọc và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế thành cồn thuốc theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for tincture*, trang 163-165), để thu được 10000ml cồn thuốc, sản phẩm này được phân phối vào đồ chứa, 10ml/đồ chứa.

Ví dụ 8: Bào chế dạng xi-rô của dược phẩm theo sáng chế

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 265g; Toan táo nhân 147g; Tang thầm 250g; Linh chi 81g; Bách hợp 158g; Tri mẫu 55g; Đan sâm 188g; Cúc hoa 50g; Bạch phục linh 145g và Hợp hoan hoa 170g.

Phương pháp bào chế: 10000 ml xi-rô được bào chế theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for syrup*, trang 166-170), và được phân phối vào đồ chứa, 10ml/đồ chứa.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 158g; Toan táo nhân 270g; Tang thầm 165g; Linh chi 135g; Bách hợp 80g; Tri mẫu 110g; Đan sâm 125g; Cúc hoa 118g; Bạch phục linh 80g; Hợp hoan hoa 280g.

Phương pháp bào chế: 500 viên thuốc đạn được bào chế theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for suppository*, trang 352-361), 0,5g/viên.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 225g; Toan táo nhân 163g; Tang thầm 220g; Linh chi 83g; Bách hợp 113g; Tri mẫu 50g; Đan sâm 190g; Cúc hoa 45g; Bạch phục linh 113g và Hợp hoan hoa 178g.

Phương pháp bào chế: 3000g gel được bào chế theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for gel*, trang 349-350), và được phân phối vào đồ chứa, 10g/đồ chứa.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 225g; Toan táo nhân 163g; Tang thầm 220g; Linh chi 83g; Bách hợp 113g; Tri mẫu 50g; Đan sâm 190g; Cúc hoa 45g; Bạch phục linh 113g và Hợp hoan hoa 178g.

Phương pháp bào chế: 10000ml dung dịch thuốc phun được bào chế theo các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for spray*, trang 454-466), và được phân phối vào đồ chứa, 100ml/đồ chứa.

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

Thành phần dược liệu thô: Hà thủ ô 165g; Toan táo nhân 228g; Tang thầm 173g; Linh chi 110g; Bách hợp 75g; Tri mẫu 75g; Đan sâm 150g; Cúc hoa 78g; Bạch phục linh 78g và Hợp hoan hoa 218g.

Phương pháp bào chế: 1000 ml dung dịch thuốc tiêm được bào chế bằng các phương pháp thông thường (*Chunlin CAO, Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science & Technology Press, 1st Edition in November 1986, 8th printing in October 1993: the preparation method for injection*, trang 364-4193), 5ml/đồ chứa.

Ví dụ 13: Bào chế dạng thuốc sắc của dược phẩm theo sáng chế

Thành phần dược liệu thô: giống như trong Ví dụ 1.

Phương pháp bào chế:

Hà thủ ô, Toan táo nhân, Tang thầm, Linh chi, Bách hợp, Tri mẫu, Đan sâm, Cúc hoa, Bạch phục linh và Hợp hoan hoa được cân theo tỷ lệ và cho vào nồi nấu; nước được cho thêm trong lần thứ nhất cho đến khi mức nước cao hơn 3-5cm so với bề mặt lớp dược liệu; ngâm chúng trong 30 phút, và sắc thuốc trong 35 phút sau khi đun sôi, và lọc; cho thêm nước tiếp cho đến khi mức nước cao hơn 1-3cm so với bề mặt lớp dược liệu; sắc thuốc trong 30 phút sau khi đun sôi, lọc, và hai phần dịch lọc được kết hợp để thu được 200 liều dùng, 500ml/liều.

Ví dụ 14: Bào chế dạng viên hoàn của dược phẩm theo sáng chế

Thành phần dược liệu thô: giống như trong Ví dụ 1.

Phương pháp bào chế:

a) Hà thủ ô, Tri mẫu đã chọn và làm sạch và Toan táo nhân đã nghiền thô được cân theo tỷ lệ, cho thêm etanol 60% với lượng gấp 8 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 2 lần, mỗi lần trong 2 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp với etanol được thu hồi dưới áp suất giảm, được cô và làm khô ở nhiệt độ 75°C, và nghiền để thu được chất chiết bằng rượu dạng khô là sản phẩm dùng được ngay;

b) Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, cho thêm nước với lượng gấp 12 lần để chiết 2 lần, mỗi lần trong 1 giờ; chất chiết được lọc, kết hợp, cô và làm khô ở nhiệt độ 75°C, và nghiền để thu được chất chiết bằng nước dạng khô (hiệu suất chất chiết khô là 20%), là sản phẩm dùng được ngay;

c) Bách hợp đã chọn và làm sạch được cân theo tỷ lệ, và được nghiền thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100 là sản phẩm dùng được ngay;

d) chất chiết bằng rượu dạng khô thu được từ bước a), chất chiết bằng nước dạng khô thu được từ bước b) và bột Bách hợp mịn thu được từ bước c) được bào chế chung thành các viên tròn và thu được 1 kg viên hoàn, các viên này được phân phối vào túi, 100g/túi.

Thử nghiệm dược lý

Để khẳng định các hoạt tính của dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị chứng mất ngủ, các viên nén bào chế được theo phương pháp của Ví dụ 1 (sau đây

được gọi là dược phẩm theo sáng chế) được dùng để tiến hành thử nghiệm dược lý sau đây.

1. Tác dụng an thần của dược phẩm theo sáng chế

1.1 Nguyên liệu thử nghiệm

1.1.1 Động vật thử nghiệm

90 con chuột Côn Minh khỏe mạnh (trọng lượng cơ thể 18-22g) được mua từ Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc (Giấy phép số: SCXK (JI) 2003-1-003, Giấy chứng nhận số: DK0409-0040), và được nuôi trong phòng thí nghiệm dược lý học của Viện nghiên cứu Yiling, với thời gian chiếu sáng là 12 giờ/ngày, nhiệt độ 20-23°C, và độ ẩm tương đối 40-60%. Chuột bị nhốt trong lồng, với 6 con/lồng. Thức ăn cho chuột là các hạt thức ăn được cung cấp bởi Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc, và chuột được cho uống đủ nước. Chúng được để cho thích nghi trong 3 ngày.

1.1.2 Dược chất thử nghiệm

Dược phẩm theo sáng chế (viên nén thu được từ Ví dụ 1) tương đương với 3,47g dược chất thô/g dược phẩm, và liều dùng cho người là 17,0g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,28g dược chất thô/kg thể trọng (trọng lượng cơ thể trung bình là 60kg). Dược phẩm này được tạo thành hỗn dịch với CMC-Na 0,5% và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C. Trong các thử nghiệm dược lý, thuật ngữ “dược chất thô” dùng để chỉ “thành phần nguyên liệu dạng thô” hoặc “hoạt chất dược”, và lượng “dược chất thô” dùng để chỉ lượng dược chuyển hóa của “hoạt chất dược”.

Sản phẩm an thần bổ não phiền (Anshenbunao Ye): là thuốc được bào chế từ Nhung hươu (*Cornu Cervi Pantotrichum*), Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori Preparata*), Dâm dương hoắc (*Herba Epimedii*), gừng (*Rhizoma Zingiberis*) (gừng khô), đại táo (*Fructus Jujubae*), và vitamin B1; công dụng và chỉ định: bổ não và an thần, tăng cường sinh lực, bổ dương khí Qi và dưỡng huyết; thuốc này thường được dùng để điều trị chứng suy nhược thần kinh, chứng mất ngủ, tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực; thuốc này được sản xuất bởi công ty dược phẩm JILIN AODONG YANBIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD, Giấy phép số: Z22022453 (do Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Trung Quốc (SFDA) cấp; liều dùng trong

lâm sàng cho người trưởng thành: 20ml/ngày; mẻ số: 040269.

Viên nén estazolam, thuốc làm giảm căng thẳng chứa benzodiazepin, có thể gây ức chế ở nhiều vị trí khác nhau của hệ thần kinh trung ương; biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi từ tác dụng an thần nhẹ đến gây buồn ngủ và thậm chí gây hôn mê khi tăng liều sử dụng. Sản phẩm này được cung cấp bởi Công ty dược phẩm Shijiazhuang Pharmaceutical Group Co., LTD; giấy phép số: H13020974 (do SFDA cấp); hàm lượng 1mg; liều dùng trong lâm sàng cho người trưởng thành: mỗi lần 2-4mg để gây buồn ngủ, và mỗi lần 1-2mg để an thần, 3 lần/ngày; mẻ số: 040101.

1.1.3 Dụng cụ thử nghiệm

Dụng cụ để thử nghiệm các hoạt động vận động của chuột (hộp vận động-hoạt động, phần mềm dùng cho hoạt động vận động), được mua từ Công ty Beijing Shuolin Xueyuan Science and Technology Co., LTD.

Cân phân tích điện tử loại AB204-N được mua từ công ty Mettler-Toledo Instruments (Thượng Hải) Co., Ltd.

1.2. Phương pháp thử nghiệm

1.2.1 Nguyên tắc thiết lập liều dùng

Trong thử nghiệm này, các con chuột sử dụng dược phẩm theo sáng chế được chia thành các nhóm sử dụng với liều tương ứng là 5,6g dược chất thô/kg, 2,8g dược chất thô/kg và 1,4g dược chất thô/kg, tương đương với liều cao hơn gấp 20, 10 và 5 lần của liều dùng trong lâm sàng của người (0,28g dược chất thô/kg) tương ứng. Nhóm sử dụng thuốc Anshenbunao Ye với liều 13ml/kg và nhóm sử dụng viên nén estazolam với liều 2,67 mg/kg được thiết lập theo kết quả thử nghiệm sơ bộ. Các con chuột được chia thành 6 nhóm theo phương pháp thiết lập liều dùng trên đây, như được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với các hoạt động vận động của chuột

Nhóm	Liều dùng	Số lượng chuột	Tỷ lệ cao hơn so với liều dùng trong lâm sàng (lần)
Nhóm đối chứng trắng	—	12	—
Nhóm sử dụng thuốc Anshenbunao Ye	13 ml/kg	12	39
Nhóm sử dụng viên nén Estazolam	2,67mg/kg	12	27
Nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế	5,6g dược chất thô/kg	12	20
	2,8g dược chất thô/kg	12	10
	1,4g dược chất thô/kg	12	5

1.2.2 Phương pháp sử dụng

Nồng độ dược phẩm theo sáng chế được sử dụng lần lượt là 0,08g bột khô/ml, 0,04g bột khô/ml và 0,02g bột khô/ml; nồng độ sử dụng thuốc của nhóm dùng Anshenbunao Ye là 0,65ml dịch cô/ml, và nồng độ sử dụng viên nén estazolam là 0,13mg/ml. Liều 0,2ml/10g được sử dụng hàng ngày qua đường dạ dày, là đường sử dụng qua đường miệng được khuyến cáo trong lâm sàng trong 7 ngày liên tiếp, và estazolam được sử dụng chỉ một lần vào ngày thứ bảy.

1.2.3 Thời gian thử nghiệm: 7 ngày.

1.2.4 Các thông số và phương pháp phát hiện

Chuột được huấn luyện một lần vào buổi sáng, buổi chiều và buổi tối vào ngày thứ nhất, trong tất cả các lần huấn luyện, chuột được để cho thích nghi với môi trường trong 5 phút sau mỗi lần huấn luyện, và số lần hoạt động vận động trong 10 phút được ghi lại. 72 con chuột có số lần vận động trung bình là 150-250 lần/10 phút được chọn để tham gia thử nghiệm. Số lần hoạt động vận động được thử nghiệm trong một giờ sau lần thử nghiệm cuối cùng, chuột được để cho thích nghi với môi trường trong 5 phút, và sau đó số lần hoạt động vận động trong 10 phút được ghi lại.

1.2.5 Phương pháp thống kê: phương pháp phân tích phương sai một chiều

(One-way ANOVA) được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình phần mềm thống kê spss11.5.

1.3 Kết quả thử nghiệm

Số lần hoạt động vận động của chuột ở cả nhóm sử dụng Anshenbunao Ye và Estazolam đều giảm đi so với nhóm đối chứng trắng ($P<0,01$ hoặc $P<0,05$). So với nhóm đối chứng trắng, số lần hoạt động vận động của chuột ở nhóm sử dụng liều 5,6g được chất thô/kg và 2,8g được chất thô/kg theo sáng chế được giảm đáng kể ($P<0,05$), và tỷ lệ ức chế tương ứng là 27,5% và 23,4%. Đối với nhóm sử dụng liều 1,4g được chất thô/kg, số lần hoạt động vận động của chuột có xu hướng giảm đi, và tỷ lệ ức chế bằng 9,7%. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với số lần hoạt động vận động của chuột ($\bar{x} \pm s$, n=12)

Nhóm	Liều dùng	Số lần hoạt động vận động (số lần/10 phút)	Tỷ lệ ức chế (%)
Nhóm đối chứng trắng		240,3±30,1	
Nhóm sử dụng thuốc Anshenbunao Ye	13 ml/kg	159,7±34,2**	33,5
Nhóm sử dụng viên nén Estazolam	2,76mg/kg	174,0±58,9*	27,5
Nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế	5,6g được chất thô/kg	173,3±50,1*	27,8
	2,8g được chất thô/kg	184,0±55,2*	23,4
	1,4g được chất thô/kg	216,8±72,6	9,7

Ghi chú: * $P<0,05$, ** $P<0,01$, so với nhóm đối chứng trắng

1.4 Kết luận

Dược phẩm theo sáng chế có thể làm giảm số lần hoạt động vận động của chuột, điều này khẳng định rằng dược phẩm theo sáng chế có tác dụng an thần.

2. Tác dụng gây buồn ngủ của dược phẩm theo sáng chế

2.1 Vật liệu thử nghiệm

2.1.1 Động vật thử nghiệm

72 con chuột đực Côn Minh khỏe mạnh (trọng lượng cơ thể 18-22g) được mua từ Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc (Giấy phép số: SCXK (JI) 2003-1-003, Giấy chứng nhận số: DK0409-0016). Chúng được nuôi trong phòng thí nghiệm được lý của Viện nghiên cứu Yiling, với thời gian chiếu sáng là 12 giờ/ngày, nhiệt độ 20-23°C, và độ ẩm tương đối 40-60%. Các con chuột được nhốt vào lồng, 6 con/lồng. Thức ăn cho chuột là hạt được cung cấp bởi Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc, và chuột được cho uống nước đủ. Chúng được để cho thích nghi với môi trường trong 3 ngày.

2.1.2 Dược chất thử nghiệm

Dược phẩm theo sáng chế tương đương với 3,47g dược chất thô/g bột khô, và liều dùng cho người là 17,0g dược chất thô/ngày, nghĩa là 0,28g dược chất thô/kg thể trọng (trọng lượng cơ thể chuẩn là 60 kg). Dược phẩm này được cung cấp bởi Công ty dược phẩm Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical co., LTD (mẻ số 20040201). Dược phẩm này được tạo hỗn dịch với 0,5% CMC-Na và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C.

Sản phẩm an thần bổ não phiến (Anshenbunao Ye): được bào chế từ Nhung hươu (*Cornu Cervi Pantotrichum*), Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori Preparata*), Sâm dương hoắc (*Herba Epimedii*), gừng (*Rhizoma Zingiberis*) (gừng khô), Đại táo (*Fructus Jujubae*), và Vitamin B1; công dụng và chỉ định: bổ não và an thần, tăng cường sinh lực, bổ dương khí Qi và dưỡng huyết; và thuốc này thường được sử dụng để điều trị chứng suy nhược thần kinh, chứng mất ngủ, tình trạng mất trí nhớ, chóng mặt, đánh trống ngực; nó được sản xuất bởi công ty dược phẩm JILIN AODONG YANBIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD, Giấy phép số: Z22022453 (do SFDA cấp); liều dùng trong lâm sàng cho người trưởng thành: 20ml/ngày; mẻ số 040269.

Viên nén estazolam, thuốc làm giảm căng thẳng benzodiazepin, có thể gây ức chế ở nhiều vị trí khác nhau của hệ thần kinh trung ương; biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi từ tác dụng an thần nhẹ đến gây buồn ngủ và thậm chí gây hôn mê khi tăng liều sử dụng. Sản phẩm này được cung cấp bởi Công ty dược phẩm Shijiazhuang Pharmaceutical Group Co., LTD; giấy phép số: H13020974 (do SFDA cấp); hàm lượng 1mg; liều dùng trong lâm sàng cho người trưởng thành: mỗi lần 2-4mg để gây

buồn ngủ, và mỗi lần 1-2mg để an thần, 3 lần/ngày; mã số: 040101.

2.1.3 Chất phản ứng trong thử nghiệm

Natri pentobarbital được cung cấp bởi Công ty Sinopharm (Group) Shanghai Chemical Reagent Co., Ltd, mã số F20030816.

2.2 Phương pháp thử nghiệm

2.2.1 Nguyên tắc thiết lập liều dùng

Trong thử nghiệm, các con chuột sử dụng được phẩm theo sáng chế được chia thành các nhóm sử dụng với liều tương ứng là 5,6g được chất thô/kg, 2,8g được chất thô/kg và 1,4g được chất thô/kg, tương đương với 20, 10 và 5 lần liều dùng trong lâm sàng của người (0,28g được chất thô/kg) tương ứng. Nhóm sử dụng thuốc Anshenbunao Ye với liều 13ml/kg và nhóm sử dụng viên nén estazolam với liều 2,67 mg/kg được thiết lập theo kết quả của thử nghiệm sơ bộ. Các con chuột được chia thành 6 nhóm theo phương pháp thiết lập liều dùng trên đây, như được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Hiệu quả của được phẩm theo sáng chế đối với thời gian ngủ của chuột được cho sử dụng natri pentobarbital

Các nhóm	Liều dùng	Số lượng chuột	Tỷ lệ cao hơn so với liều dùng trong lâm sàng (lần)
Nhóm đối chứng trắng	—	12	—
Nhóm sử dụng xi-rô Anshenbunao	13 ml/kg	12	39
Nhóm sử dụng viên nén Estazolam	2,67mg/kg	12	27
Nhóm sử dụng được phẩm theo sáng chế	5,6g được chất thô/kg	12	20
	2,8g được chất thô/kg	12	10
	1,4g được chất thô/kg	12	5

2.2.2 Phương pháp sử dụng

Nồng độ được phẩm theo sáng chế được sử dụng lần lượt là 0,08g bột khô/ml, 0,04g bột khô/ml và 0,02g bột khô/ml; nồng độ sử dụng thuốc của nhóm dùng Anshenbunao Ye là 0,65ml dịch cô/ml, và nồng độ sử dụng viên nén estazolam là

0,13mg/ml. Liều 0,2ml/10g được sử dụng hàng ngày qua đường dạ dày, là đường sử dụng qua đường miệng được khuyến cáo trong lâm sàng, trong 7 ngày liên tiếp, và estazolam được sử dụng chỉ một lần vào ngày thứ bảy.

2.2.3 Phương pháp thiết lập mô hình thử nghiệm

1 giờ sau lần sử dụng cuối cùng của mỗi nhóm, natri pentobarbital được sử dụng với liều 45mg/kg bằng cách tiêm qua đường trong màng bụng.

2.2.4 Thời gian thử nghiệm: 7 ngày.

2.2.5 Các thông số và phương pháp phát hiện

Tham khảo tài liệu “*Methodology on Pharmacology of Experiment*” (tái bản lần thứ ba) đối với các thử nghiệm. Liều dùng natri pentobarbital qua đường trong màng bụng (i.p.) làm cho 100% chuột ngủ và không làm cho thời gian ngủ quá dài, được xác định là bằng 45mg/kg qua các thử nghiệm sơ bộ. 1 giờ sau lần sử dụng cuối cùng của mỗi nhóm, natri pentobarbital được tiêm qua đường trong màng bụng với liều 45mg/kg, và thời gian ngủ của chuột được ghi lại (khoảng thời gian từ khi không xuất hiện phản xạ ưỡn đến khi phục hồi phản xạ này).

2.2.6 Phương pháp thống kê: thử nghiệm t-test được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình phần mềm thống kê spss11.5.

2.3 Các kết quả thử nghiệm

Thời gian ngủ của chuột ở nhóm sử dụng estazolam được kéo dài so với nhóm đối chứng theo mô hình ($P < 0,01$). Thời gian ngủ của chuột ở nhóm sử dụng được phẩm theo sáng chế với liều 5,6g được chất thô/kg và 2,8g được chất thô/kg được kéo dài so với nhóm đối chứng theo mô hình ($P < 0,05$ hoặc $0,01$). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với thời gian ngủ của chuột do việc sử dụng natri pentobarbital gây ra ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Nhóm	Liều dùng	Thời gian ngủ (phút)
Nhóm đối chứng theo mô hình		26,64 $\pm$ 18,50
Nhóm sử dụng Anshenbunao Ye	13 ml/kg	21,60 $\pm$ 11,01
Nhóm sử dụng Estazolam	2,76mg/kg	72,89 $\pm$ 18,01**

Nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế	5,6g dược chất thô/kg	41,55±14,28*
	2,8g dược chất thô/kg	57,90±17,04**
	1,4g dược chất thô/kg	25,75±16,69

Ghi chú: *P<0,05, **P<0,01, so với nhóm đối chứng theo mô hình

2.4 Kết luận

Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng kéo dài thời gian ngủ của chuột được cho sử dụng natri pentobarbital.

3. Tác dụng kích thích trí nhớ của dược phẩm theo sáng chế

3.1 Nguyên liệu thử nghiệm

3.1.1 Các động vật thử nghiệm

72 con chuột đực Côn Minh khỏe mạnh (trọng lượng cơ thể 18-22g) được mua từ Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc (Giấy phép số: SCXK (JI) 2003-1-003, Giấy chứng nhận số: DK0504-0019). Chúng được nuôi trong Phòng thí nghiệm dược lý của Viện nghiên cứu Yiling, với thời gian chiếu sáng là 12 giờ/ngày, nhiệt độ 20-23°C, và độ ẩm tương đối 40-60%. Các con chuột được nhốt vào lồng, 6 con/lồng. Thức ăn cho chuột là hạt tròn được cung cấp bởi Trung tâm động vật phòng thí nghiệm của tỉnh Hà Bắc, và chuột được cho uống nước đủ. Chúng được để cho thích nghi với môi trường trong 3 ngày.

3.1.2 Dược phẩm thử nghiệm

Dược phẩm theo sáng chế được cung cấp bởi Công ty dược phẩm Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical co., LTD, mã số 20040201. Dược phẩm này được tạo hỗn dịch với 0,5% CMC-Na và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C..

HABOYIN (viên nén Huperzin A). Huperzin A là chất ức chế axetylcholinesteraza thuận nghịch có tính chọn lọc cao. Thuốc này được sản xuất bởi Công ty dược phẩm Henan Zhulinzhongsheng Pharmaceutical Co., Ltd. Giấy phép số: H10940156 (do SFDA cấp); hàm lượng: 0,05mg/viên nén; mã số 050201.

Thuốc tiêm Scopolamin Hydrobromua, giấy phép số: H31021519 (do SFDA cấp), được cung cấp bởi Công ty dược phẩm Shanghai Hefeng Pharmaceutical Co., Ltd.; mã số 4A18003. Hàm lượng 0,3mg.

3.1.3 Dụng cụ thử nghiệm: mê cung nước kiểm soát theo chương trình

SMG-2, sản phẩm của Viện dược liệu, Viện Hàn lâm Y học Trung Quốc.

3.2 Phương pháp thử nghiệm

3.2.1 Nguyên tắc thiết lập liều dùng

Trong thử nghiệm này, các con chuột sử dụng được phẩm theo sáng chế được chia thành các nhóm tương ứng với các liều 5,6g dược chất thô/kg, 2,8g dược chất thô/kg và 1,4g dược chất thô/kg, tương đương với lớn gấp 20, 10 và 5 lần liều dùng của người trong lâm sàng (0,28g dược chất thô/kg). Các nhóm đối chứng trắng, đối chứng theo mô hình và nhóm sử dụng Huperzin A với liều 0,4mg/kg được thiết lập bổ sung. Các con chuột được chia thành 6 nhóm theo phương pháp định liều nêu trên, như được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với rối loạn trí nhớ tái hiện do việc sử dụng scopin gây ra

Các nhóm	Liều dùng	Số lượng chuột	Tỷ lệ cao hơn so với liều dùng trong lâm sàng (lần)
Nhóm đối chứng trắng	—	12	—
Nhóm đối chứng theo mô hình	—	12	—
Nhóm sử dụng Huperzin A	0,4 mg/kg	12	—
Nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế	5,6g dược chất thô/kg	12	20
	2,8g dược chất thô/kg	12	10
	1,4g dược chất thô/kg	12	5

3.2.2 Phương pháp sử dụng

Nồng độ dược phẩm theo sáng chế được sử dụng lần lượt là 0,08g bột khô/ml, 0,04g bột khô/ml và 0,02g bột khô/ml; nồng độ sử dụng thuốc của nhóm dùng Huperzin A là 0,02mg/ml. Liều 0,2ml/10g được cho sử dụng qua đường miệng là đường được khuyến cáo trong lâm sàng trong 14 ngày liên tiếp.

3.2.3 Phương pháp thiết lập mô hình động vật

30 phút sau khi sử dụng vào ngày thứ 14, scopolamin hydrobromua được tiêm

qua đường trong màng bụng với liều 2mg/kg, ngoại trừ nhóm đối chứng trắng để thiết lập mô hình rối loạn trí nhớ-tái hiện.

3.2.4 Thời gian thử nghiệm: 14 ngày.

3.2.5 Các thông số và phương pháp phát hiện

Chuột được huấn luyện (nhiệt độ nước 24-26°C, độ sâu nước 10cm). Khi được huấn luyện, trước tiên chuột được để trên bục trong 10 giây để chúng biết được sự tồn tại của vùng an toàn này, sau đó chuột được đưa đến gần bục để cho chúng tự leo lên các bậc để quen với con đường trốn thoát. Toàn bộ thời gian huấn luyện được chia thành 5 ngày: điểm A vào ngày thứ 9, điểm B vào ngày thứ 10, điểm B vào ngày thứ 11, điểm S vào ngày thứ 12, và điểm S vào ngày thứ 13, chuột được huấn luyện một lần mỗi ngày, mỗi lần kéo dài 2 phút, và các con chuột được dẫn đường đến bục bằng que thủy tinh nếu hết thời gian. Khi bắt đầu bơi, đầu của chuột hướng về phía thành của điểm bắt đầu. Sau khi thực hiện được việc huấn luyện đến điểm S, chuột phải có khả năng bơi đến bục trong 2 phút, nếu không chúng sẽ bị loại. 30 phút sau khi sử dụng thuốc vào ngày thứ 14, scopolamin hydrobromua được tiêm qua đường trong màng bụng với liều 2mg/kg, ngoại trừ nhóm đối chứng trắng, để tạo ra mô hình rối loạn trí nhớ-tái hiện. Thử nghiệm này được thực hiện sau khi thiết lập mô hình 30 phút. Các con chuột bắt đầu bơi từ điểm S và số lần thử nghiệm không đạt (số lần đi nhầm đường) và thời gian tiềm tàng (thời gian bơi từ điểm S đến bục) được ghi lại.

3.2.6 Phương pháp thống kê: thử nghiệm không tham số được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình phần mềm thống kê spss11.5.

3.3 Kết quả thử nghiệm

Thời gian bơi tiềm tàng của chuột ở nhóm đối chứng theo mô hình được kéo dài so với nhóm đối chứng trắng ($P < 0,01$). Thời gian bơi tiềm tàng của chuột ở nhóm sử dụng Huperzin A được rút ngắn so với nhóm đối chứng theo mô hình ($P < 0,01$). Thời gian bơi tiềm tàng của chuột ở nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế với liều 5,6g được chất thô/kg được rút ngắn ($P < 0,05$). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6: Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với rối loạn trí nhớ-tái hiện của chuột do scopin gây ra ($\bar{x} \pm s$, n=12)

Nhóm	Liều dùng	Số lần không đạt (lần)	Thời gian tiềm tàng (giây)
Nhóm đối chứng trắng		11,58±7,94	54,50±37,61
Nhóm đối chứng theo mô hình		21,08±13,13	109,3±19,7 ^{△△}
Nhóm sử dụng Huperzin A	0,4mg/kg	16,83±14,21	63,33±44,30 ^{**}
	5,6g dược chất thô/kg	18,83±11,68	79,67±40,96 [*]
Nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế	2,8g dược chất thô/kg	17,83±13,56	67,75±50,67
	1,4g dược chất thô/kg	23,67±13,49	92,92±34,29

Ghi chú: ^{△△}P<0,01, so với nhóm đối chứng trắng;

^{*}P<0,05, ^{**}P<0,01, so với nhóm đối chứng theo mô hình

3.4 Kết luận

Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng cải thiện rối loạn trí nhớ của chuột do scopin gây ra.

Ngoài ra, trong mô hình chuột bị rối loạn trí nhớ-tái hiện do scopin gây ra, thời gian bơi tiềm tàng của chuột ở nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế với liều 5,6g dược chất thô/kg được rút ngắn. Ngoài ra, đối với mô hình chuột bị chứng loạn trí nhớ mắc phải do scopin gây ra, thời gian bơi tiềm tàng của chuột ở nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế với liều 5,6g dược chất thô/kg và 2,8g dược chất thô/kg được rút ngắn. Các kết quả này gợi ý rằng dược phẩm theo sáng chế có tác dụng tăng cường trí nhớ.

Trong thử nghiệm bơi có vật nặng ở chuột, thời gian bơi của chuột ở nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế với liều 5,6g dược chất thô/kg được kéo dài, và thời gian bơi của chuột ở nhóm sử dụng dược phẩm theo sáng chế với liều 2,8g dược chất thô/kg và 1,4g dược chất thô/kg có xu hướng được kéo dài thêm tương ứng là 25,5% và 11,3%. Trong thử nghiệm dùng mô hình thanh quay, thời gian thanh quay ở các

nhóm sử dụng được phẩm theo sáng chế với liều 5,6g, 2,8g và 1,4g được chất thô/kg có xu hướng được kéo dài thêm tương ứng là 93,6%, 55,9% và 3,0%. Các kết quả này gợi ý rằng được phẩm theo sáng chế có tác dụng chống mệt mỏi ở mức độ nhất định.

Trong thử nghiệm quay, thời gian quay tiềm tàng của chuột ở nhóm sử dụng được phẩm theo sáng chế với liều 5,6g được chất thô/kg được kéo dài, và thời gian quay giảm đi. Trong thử nghiệm sử dụng đĩa nóng, ngưỡng chịu đau của chuột ở nhóm sử dụng được phẩm theo sáng chế với liều 2,8 được chất thô/kg được kéo dài. Các kết quả này gợi ý rằng được phẩm theo sáng chế có tác dụng giảm đau.

Kết luận, được phẩm theo sáng chế có tác dụng an thần, gây buồn ngủ, kích thích trí nhớ, chống mệt mỏi và giảm đau. Liều dùng được khuyến cáo trong lâm sàng của được phẩm theo sáng chế là 17,0g được chất thô/ngày (trọng lượng cơ thể chuẩn là 60 kg), và thử nghiệm độ độc của được phẩm theo sáng chế đã khẳng định rằng không quan sát thấy phản ứng ngộ độc cấp tính ở chuột với liều dùng tối đa là 166,80g được chất thô/kg được phẩm, và không quan sát được phản ứng ngộ độc rõ ràng ở chuột khi chúng được cho sử dụng được phẩm theo sáng chế với liều 5,6, 11,2 và 22,4g được chất thô/kg qua đường dạ dày trong 3 tháng liên tiếp, do đó, được phẩm này có thể được khuyến cáo để sử dụng trong lâm sàng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để điều trị chứng mất ngủ chứa Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori*) và/hoặc chất chiết của nó, Toan táo nhân (*Semen Ziziphi Spinosae*) và/hoặc chất chiết của nó, Tang thầm (*Fructus Mori*) và/hoặc chất chiết của nó, Linh chi (*Ganoderma*) và/hoặc chất chiết của nó, Bách hợp (*Bulbus Lilii*) và/hoặc chất chiết của nó, Tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*) và/hoặc chất chiết của nó, Đan sâm (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) và/hoặc chất chiết của nó, Cúc hoa (*Flos Chrysanthemi*) và/hoặc chất chiết của nó, Bạch phục linh (*Poria*) và/hoặc chất chiết của nó, và Hợp hoan hoa (*Flos Albiziae*) và/hoặc chất chiết của nó.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó các chất chiết được tạo ra bằng cách sử dụng dung môi như nước, etanol, dung dịch etanol trong nước, cacbon dioxit siêu tới hạn, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế từ các dược liệu thô với tỷ lệ theo phần trọng lượng như sau: Hà thủ ô 150-270, Toan táo nhân 145-275, Tang thầm 160-255, Linh chi 80-135, Bách hợp 75-160, Tri mẫu 50-110, Đan sâm 120-200, Cúc hoa 45-120, Bạch phục linh 75-145, và Hợp hoan hoa 165-288.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 158, Toan táo nhân 270, Tang thầm 165, Linh chi 135, Bách hợp 80, Tri mẫu 110, Đan sâm 125, Cúc hoa 118, Bạch phục linh 80, và Hợp hoan hoa 280.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 265, Toan táo nhân 147, Tang thầm 250, Linh chi 81, Bách hợp 158, Tri mẫu 55, Đan sâm 188, Cúc hoa 50, Bạch phục linh 145, và Hợp hoan hoa 170.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 225, Toan táo nhân 163, Tang thầm 220, Linh chi 83, Bách hợp

- 113, Tri mẫu 50, Đan sâm 190, Cúc hoa 45, Bạch phục linh 113, và Hợp hoan hoa 178.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 165, Toan táo nhân 228, Tang thầm 173, Linh chi 110, Bách hợp 75, Tri mẫu 75, Đan sâm 150, Cúc hoa 78, Bạch phục linh 78, và Hợp hoan hoa 218.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ theo phần trọng lượng của các dược liệu thô là: Hà thủ ô 200, Toan táo nhân 200, Tang thầm 200, Linh chi 100, Bách hợp 100, Tri mẫu 66,7, Đan sâm 166,7, Cúc hoa 66,7, Bạch phục linh 100, và Hợp hoan hoa 200.
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó mỗi gam dược phẩm này chứa hợp chất 2,3,5,4'-tetrahydroxydiphenyleten-2-O- β -D-glucosit với lượng không ít hơn 0,5mg, tốt hơn là không ít hơn 1,0mg, tốt hơn nữa là không ít hơn 1,5mg, tính theo trọng khô của dược phẩm.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dạng liều dùng của dược phẩm này là viên nang, viên nén, bột, dung dịch dùng qua đường miệng, viên nang mềm, viên tròn, cồn thuốc, xi-rô, thuốc đạn, gel, thuốc phun hoặc thuốc tiêm.
11. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó phương pháp bào chế dược phẩm này bao gồm bước tạo ra chất chiết từ một hoặc nhiều dược liệu thô ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó phương pháp bào chế dược phẩm này bao gồm các bước: cân các dược liệu với tỷ lệ theo phần trọng lượng, ngâm chúng trong thời gian 20-40 phút bằng cách cho thêm nước, sắc thuốc trong thời gian 30-40 phút sau khi đun sôi, lọc, và sắc tiếp trong thời gian 25-30 phút sau khi cho thêm nước và đun sôi, lọc, và các phần dịch lọc được kết hợp.
13. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phương pháp bào chế dược phẩm này bao gồm các bước sau:

a) tạo ra chất chiết Hà thủ ô, Tri mẫu và Toan táo nhân bằng cách dùng rượu;

b) tạo ra chất chiết Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa bằng cách dùng nước;

c) tạo ra bột Bách hợp; và

d) sử dụng chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp thu được từ bước c) làm các hoạt chất của dược phẩm.

14. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phương pháp bào chế dược phẩm này bao gồm các bước sau:

a) cân Hà thủ ô, Tri mẫu và Toan táo nhân với tỷ lệ theo phần trọng lượng, cho thêm ethanol 30%-70% với lượng gấp 6-12 lần; gia nhiệt hồi lưu để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong thời gian 1-3 giờ; chất chiết được lọc và kết hợp để thu hồi ethanol dưới áp suất giảm, và được cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng rượu;

b) cân Tang thầm, Bạch phục linh, Linh chi, Đan sâm, Hợp hoan hoa và Cúc hoa theo tỷ lệ theo phần trọng lượng, cho thêm nước với lượng gấp 10-15 lần để chiết 1-3 lần, mỗi lần trong 1-3 giờ; chất chiết được lọc, được kết hợp và cô đến tỷ trọng tương đối xác định được ở nhiệt độ 60°C nằm trong khoảng 1,10-1,15, để thu được chất chiết bằng nước;

c) cân Bách hợp với tỷ lệ theo phần trọng lượng và nghiền dược liệu này thành bột có cỡ hạt đi qua rây cỡ 100; và

d) sử dụng chất chiết bằng rượu thu được từ bước a), chất chiết bằng nước thu được từ bước b) và bột Bách hợp thu được từ bước c) làm các hoạt chất của dược phẩm.