



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN  
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



**2-0002353**

(51)<sup>2019.01</sup> **A61K 9/127; A61K 36/424; A61K 8/14**

(13) **Y**

(21) 2-2020-00062

(22) 01/02/2018

(67) 1-2018-00485

(45) 27/07/2020 388

(43) 26/04/2018 361A

(73) **HỌC VIỆN QUÂN Y (VN)**

160- Phùng Hưng, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) **Vũ Tuấn Anh (VN); Chử Văn Mến (VN); Hoàng Văn Lương (VN); Chử Đức Thành (VN); Trần Thị Thu Huyền (VN); Bùi Thị Thu Hà (VN); Nguyễn Tùng Linh (VN); Nguyễn Văn Long (VN); Nguyễn Văn Thịnh (VN).**

(54) **SẢN PHẨM PHỨC HỢP DẠNG PHYTOSOM CỦA HỖN HỢP GYPENOSIT Ở DẠNG DỊCH CHIẾT TOÀN PHẦN CHIẾT XUẤT TỪ CÂY GIẢO CỔ LAM VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT SẢN PHẨM NÀY**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến sản phẩm phức hợp dạng phytosom của hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch toàn phần chiết xuất từ cây Giảo cổ lam với các loại phospholipit. Giải pháp hữu ích cũng đề cập đến quy trình sản xuất sản phẩm phức hợp dạng phytosom này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Giải pháp hữu ích đề cập đến sản phẩm phức hợp dạng phytosom của hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch chiết toàn phần chiết xuất từ cây Giảo cổ lam với các loại phospholipit, đề cập đến quy trình sản xuất sản phẩm phức hợp dạng phytosom này và chế phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm chức năng chứa sản phẩm phức hợp dạng phytosom nêu trên.

### **Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích**

Các gypenosit là các hoạt chất được chiết xuất từ phần trên mặt đất của cây dược liệu Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphyllum*), là một hỗn hợp các hợp chất có khung triterpenoit gắn với một hoặc nhiều đơn vị đường, chủ yếu là các khung 5 vòng triterpen bắt nguồn từ các nhân oleanan, ursan, damaran hoặc triterpen có chứa 5 đến 6 vòng spirostanic ở dạng đóng hoặc mở.

Các ví dụ về gypenosit bao gồm các loại saponin nhóm damaran, gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, các gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX (ức chế phản ứng viêm qua con đường ức chế NF-kappaB), gypenosit L (cảm ứng diệt tế bào ung thư gan ác tính) và hỗn hợp của các chất này chiết xuất và phân lập được từ Giảo cổ lam.

Các hợp chất trên đều có các tác dụng dược lý quý giá trong các liệu pháp điều trị bệnh cho người. Đặc biệt, hoạt tính được nghiên cứu nhiều nhất như chống ung thư (xem tài liệu: Yantao Li, Wanjun Lin, Jiajun Huang, Ying Xie, and Wenzhe Ma (2016), “Anti-cancer effects of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino (Jiaogulan)”, Chin Med. 2016; 11: 43), chống xơ vữa động mạch (Gou SH, Liu BJ, Han XF, Wang L, Zhong C, Liang S, Liu H, Qiang Y, Zhang Y, Ni

JM. (2017), “Anti-atherosclerotic effect of *Fermentum Rubrum* and *Gynostemma pentaphyllum* mixture in high-fat emulsion- and vitamin D3-induced atherosclerotic rats”, *J Chin Med Assoc.* 2017 Oct 26. pii: S1726-4901(17)30271-X), chống loét dạ dày, tá tràng (Gou SH, Liu BJ, Han XF, Wang L, Zhong C, Liang S, Liu H, Qiang Y, Zhang Y, Ni JM. (2017), “Anti-atherosclerotic effect of *Fermentum Rubrum* and *Gynostemma pentaphyllum* mixture in high-fat emulsion- and vitamin D3-induced atherosclerotic rats”, *J Chin Med Assoc.* 2017 Oct 26. pii: S1726-4901(17)30271-X). Ngoài ra, một vài hợp chất này còn có tác dụng trên hệ thống tim mạch và hệ thống thần kinh trung ương, có thể tác động làm thay đổi hoạt động của một số hệ nội tiết trong cơ thể (Zhaojing Wang, Dianhui Luo (2007), “Antioxidant activities of different fractions of polysaccharide purified from *Gynostemma pentaphyllum* Makino”, *Carbohydrate Polymers*, Vol. 68, pp. 54–58).

Việc sử dụng các gypenosit trong các tài liệu nêu trên cũng như trên thực tế điều trị gặp nhiều trở ngại, đặc biệt là do:

1. Tính hấp thu kém khi dùng qua đường uống, đặc biệt dễ bị vi khuẩn phân hủy trong đường tiêu hóa, hoặc do tạo phức với cholesterol hoặc axit mật.
2. Khả năng dung nạp kém, hấp thu kém khi dùng qua da hoặc dùng tại chỗ liên quan tới một số hiệu tượng kích ứng.
3. Khả độc khi dùng qua đường tiêm do tác động gây độc tế bào hoặc do chỉ số phá huyết cao liên quan tới ái lực cao với cholesterol, mà có thể tạo thành phức có thể làm hỏng thành tế bào gây chết tế bào.

Do vậy, có nhu cầu rất lớn trong việc tìm ra các dạng bào chế mới chứa hoạt chất gypenosit khắc phục được các vấn đề còn tồn tại như được nêu trên đây.

### Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích nhằm khắc phục các nhược điểm như được đề cập trên đây đối với hoạt chất gypenosit hoặc dịch chiết toàn phần chứa gypenosit được chiết xuất và phân lập từ cây dược liệu Giảo cổ lam như được đề cập trên đây bằng việc đề xuất các sản phẩm hoặc dạng bào chế mới chứa hoạt chất này, cụ thể là sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit với phospholipit tổng hợp hoặc tự nhiên.

Để đạt được mục đích nêu trên, giải pháp hữu ích đề xuất:

- 1) Sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit chiết xuất từ cây dược liệu Giảo cổ lam và phospholipit.
- 2) Sản phẩm phức hợp theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của phospholipit/gypenosit nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2.
- 3) Sản phẩm phức hợp theo điểm 2, trong đó tỷ lệ phospholipit/gypenosit bằng 1.
- 4) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó gypenosit được chiết xuất từ phần trên mặt đất của cây Giảo cổ lam thuộc chi *Gynostema pentaphyllum* hoặc chi *Gynostema* khác, có thể ở dạng saponin hoặc dạng aglycon.
- 5) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó gypenosit là hỗn hợp chiết toàn phần hoặc hoạt chất gypenosit đơn lẻ được tách từ cây Giảo cổ lam thuộc chi *Gynostema pentaphyllum* hoặc chi *Gynostema* khác.
- 6) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó gypenosit là các loại saponin nhóm damaran, gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, các gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX.

7) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phospholipit được chọn từ nhóm bao gồm lecithin đậu nành hoặc trứng, phospholipit từ não bò hoặc lợn hoặc da, phosphatidyl cholin, phosphatidyl serin, phosphatidyl etanolamin trong đó các nhóm axyl có thể giống nhau hoặc khác nhau và chủ yếu là nhóm axyl của các axit béo như palmitic, stearic, oleic, linoleic.

8) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó sản phẩm phức hợp này được sử dụng làm thuốc và thực phẩm chức năng.

9) Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó sản phẩm phức hợp này có thể được sử dụng trong lĩnh vực da liễu hoặc mỹ phẩm.

10) Quy trình sản xuất sản phẩm phức hợp dạng phytosom của phospholipit với gypenosit bao gồm bước:

- cho phospholipit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp các phospholipit phản ứng với gypenosit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp dịch chiết toàn phần từ cây Giảo cổ lam, trong dung môi không cho proton và/hoặc với dung môi cho proton, với phospholipit hòa tan trong cùng loại dung môi,

- tách và thu lấy sản phẩm phức hợp dạng phytosom chứa hợp chất gypenosit bằng cách làm bay hơi dung môi trong điều kiện chân không, nhiệt độ thấp hoặc đông khô hoặc làm kết tủa với biện pháp không dùng dung môi.

11) Chế phẩm chứa sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7 làm thành phần hoạt tính, kết hợp với các chất mang được dụng thích hợp.

12) Mỹ phẩm chứa sản phẩm phức hợp theo mục bất kỳ trong số các mục 1-7 làm thành phần hoạt tính, kết hợp với các chất mang, chất phụ trợ được dụng thích hợp.

13) Mỹ phẩm theo mục 13, trong đó mỹ phẩm này được sử dụng tại chỗ dưới dạng hệ vi phân tán trong nước hoặc được bổ sung chọn lọc các chất làm tăng độ nhớt khi được bào chế thành dạng gel hoặc kem.

#### **Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích**

Thuật ngữ “gypenosit” được sử dụng trong bản mô tả này có thể là hoạt chất gypenosit đơn lẻ hoặc hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch chiết toàn phần từ cây Giảo cổ lam.

Thuật ngữ “phospholipit” được sử dụng trong bản mô tả này có thể là hợp chất phospholipit đơn lẻ hoặc hỗn hợp các phospholipit có nguồn gốc tự nhiên từ thực vật, động vật, hoặc nguồn gốc tổng hợp.

Ngạc nhiên, các tác giả giải pháp hữu ích phát hiện ra rằng, việc tạo phức của gypenosit với phospholipit tổng hợp hoặc tự nhiên tạo ra dạng phytosom kích thước nano có thể khắc phục các trở ngại như được đề cập trên đây, đặc biệt cho phép hấp thu hiệu quả khi dùng qua đường uống và đường dùng tại chỗ với độ ổn định cao do đặc tính ưa lipid của sản phẩm mới tạo thành ở dạng phytosom của gypenosit.

Sau khi tạo phức, hoạt tính dược lý và khả năng dung nạp, khả năng hấp thu vào cơ thể của gypenosit tăng lên đáng kể.

Theo một phương án, giải pháp hữu ích đề cập đến sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit và phospholipit có thể ở dạng: sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit đơn và phospholipit đơn, sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit đơn và hỗn hợp phospholipit; sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit chiết toàn phần (hỗn hợp gypenosit) và phospholipit đơn và sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa gypenosit chiết toàn phần (hỗn hợp gypenosit) và hỗn hợp phospholipit.

Theo phương án khác, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất sản phẩm phức hợp dạng phytosom của phospholipit với gypenosit bao gồm bước:

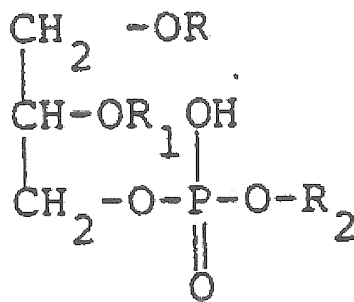
- cho phospholipit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp các phospholipit phản ứng với gypenosit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp dịch chiết toàn phần từ cây Giảo cổ lam, trong dung môi không cho proton và/hoặc với dung môi cho proton, với phospholipit hòa tan trong cùng loại dung môi,

- tách và thu lấy sản phẩm phức hợp dạng phytosom chứa hợp chất gypenosit bằng cách làm bay hơi dung môi trong điều kiện chân không, nhiệt độ thấp hoặc đông khô hoặc làm kết tủa với biện pháp không dùng dung môi.

Theo phương án khác nữa, giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm chứa sản phẩm phức hợp nêu trên làm thành phần hoạt tính, kết hợp với các chất mang được dụng thích hợp như avicel PH101, avicel PH102, aerosol, magie stearat, lactoza, tinh bột biến tính, HPMC, polyetylen glycon, tween 60, 80, span 60, 80....

Vẫn theo phương án khác nữa, giải pháp hữu ích đề cập mỹ phẩm chứa sản phẩm phức hợp nêu trên làm thành phần hoạt tính, kết hợp với các chất mang, chất phụ trợ được dụng thích hợp như dầu parafin, parafin rắn, axit stearic, axit oleic, etanol, PG, PEG, xetyl alcohol, carboxymetyl xenluloza, nipagil, nipazol, glyxerin, tween 80, span 80...

Phospholipit được sử dụng theo giải pháp hữu ích có thể có nguồn gốc tự nhiên từ thực vật, động vật hoặc nguồn gốc tổng hợp với phần đuôi axyl có thể ở cùng hoặc khác hướng như được thể hiện trong công thức sau:



Trong đó R và R<sub>1</sub>, có thể giống hoặc khác nhau, là các gốc axyl chủ yếu của các axit như axit palmitic, stearic, oleic, linoleic, linolenic, trong khi đó R<sub>2</sub> là phần đuôi cholin, phosphatidyl etanolamin hoặc serin. Đặc biệt các phospholipit thường được sử dụng trong mỹ phẩm là các phospholipit có nguồn gốc từ thực vật hoặc động vật như các loại phospholipit thu được từ đậu nành hoặc từ da hoặc não bò hoặc lợn, loại phospholipit tương tự như ở da người cũng có thể được sử dụng. Cho các mục đích sử dụng khác, một phospholipit có thể đồng nhất về cấu trúc hóa học và được giới hạn trong đơn vị cấu trúc của chúng (các nhóm axyl và phosphorylamin) được ưu tiên sử dụng.

Các ví dụ về phospholipit được sử dụng theo giải pháp hữu ích có thể bao gồm: phosphatidyl cholin, lecithin, phosphatidyl etanolamin hoặc serin.

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của phospholipit với gypenosit theo giải pháp hữu ích có thể được tạo ra bằng cách cho phản ứng giữa phospholipit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp các phospholipit, với gypenosit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp dịch chiết toàn phần từ cây Giảo cổ lam, trong dung môi không cho proton và/hoặc với dung môi cho proton, với phospholipit hòa tan trong cùng loại dung môi. Tỷ lệ phản ứng giữa phospholipit và gypenosit hoặc phospholipit với hỗn hợp các gypenosit theo tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5, vẫn tốt hơn nữa là bằng 1.

Sau khi việc hòa tan đã hoàn thành, sản phẩm phức hợp dạng phytosom của các hợp chất gypenosit được phân lập bằng cách làm bay hơi dung môi trong điều kiện chân không, nhiệt độ thấp hoặc đông khô hoặc làm kết tủa với biện pháp không dùng dung môi.

Phytosom của gypenosit thu được có đặc tính ưa lipid và hòa tan tốt trong các dung môi không phân cực, các gypenosit tạo phức thành phytosom gypenosit cho đặc điểm trên là gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX.

Sự hình thành sản phẩm phức hợp phân tử phytosom của phospholipit với các gypenosit được khẳng định bởi quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR, phổ cộng hưởng từ proton, carbon 13 và phospho, bằng cách so sánh phổ của các thành phần đơn hoạt chất (ví dụ các hợp chất đơn lẻ như gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX và các phospholipit) với phổ của các sản phẩm phản ứng. Trong phổ cộng hưởng từ proton của sản phẩm phức hợp dạng phytosom, những tín hiệu proton của chuỗi lipid hiện ra rất rõ, cũng như phổ mở rộng dải của N-(Me), nhóm của cholin, cho thấy rằng phần nửa phân tử cho thấy có sự tạo liên kết của phospholipit với gypenosit, tức đã tạo ra sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit với phospholipit.

Trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân Carbon 13, giá trị thời gian nghỉ của các nhân chủ yếu liên quan tới việc hình thành sản phẩm phức hợp dạng phytosom bị giảm theo một cách tương tự với phổ proton, cho tới khi có sự biến mất các tín hiệu của nửa terpen trong các gypenosit xảy ra.

Trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR của phospho 31, có sự mở rộng đáng kể của dải phospho được quan sát thấy bằng sự dịch chuyển pic rõ ràng. Từ các dữ liệu này, chúng ta có thể kết luận được rằng, trong sự hình thành sản phẩm

phức hợp dạng phytosom của gypenosit, các phân tử gypenosit gắn với các phân tử phospholipit bằng liên kết của đầu phân cực của phospholipit, phần ưa nước của gypenosit được gắn vào các chuỗi lipid, có thể quay tự do trong môi trường, nó có thể được suy luận từ phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR proton, cho kết quả dữ liệu phổ không thay đổi.

Các sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit được điều chế theo giải pháp hữu ích này được đánh giá tác dụng dược lý: sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit được chứng minh có hoạt tính mạnh hơn các dạng gypenosit tự do tương ứng. Đặc biệt sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit L, phytosom của gypenosit LI, phytosom damulin B, phytosom damulin A, phytosom của các gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, phytosom của gypenosit XLIX có hoạt tính tác dụng mạnh hơn các dạng đơn hợp chất của gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX.

Hoạt tính cao hơn cũng thấy được ở tác dụng bảo vệ chống tia UV khi thử nghiệm với sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit tại chỗ trên da, ngoài ra sản phẩm phức hợp này còn làm tăng tác dụng liền vết thương, vết bỏng ngoài da. Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit dùng tại chỗ còn có tác dụng bảo vệ da, tránh làm mất hơi nước, có tác dụng dưỡng ẩm cho da, làm tăng tính đàn hồi của da. Các tác dụng trên có thể do sản phẩm phức hợp này kích thích tạo thành nguyên bào sợi ở da, kết quả làm tăng tổng hợp proteoglycan và collagen, giúp cho da khỏe mạnh. Chính vì vậy sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit có thể được dùng tốt cho các sản phẩm mỹ phẩm dưỡng da, bảo vệ da và liền vết thương, vết bỏng.

Kết quả tương tự khi dùng phytosom của gypenosit theo đường uống, cho thấy hoạt tính của sản phẩm phức hợp này cải thiện khả năng hấp thu của các

hoạt chất gypenosit. Gypenosit cho thấy có tác dụng hạ mỡ máu, đặc biệt là cholesterol rất tốt. Ngoài ra còn có tác dụng bảo vệ tế bào gan.

Thực nghiệm điều chế sản phẩm phức hợp dạng phytosom cũng được tiến hành với các nhóm hợp chất khác như saponin, flavonoid, alkaloid. Sản phẩm phức hợp dạng phytosom cho thấy cải thiện tốt đặc tính hấp thu, độ sinh khả dụng và hoạt tính sinh học của các hoạt chất.

Cuối cùng, sản phẩm phức hợp của các gypenosit tinh khiết hoặc hỗn hợp các gypenosit cũng cho thấy tăng tác dụng toàn thân liên quan tới việc cải thiện mức hấp thu của các hoạt chất.

Trong tất cả các thử nghiệm, sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit đều cho kết quả hoạt tính cao hơn dạng gypenosit riêng rẽ. Một đặc tính thú vị khác của sản phẩm phức hợp dạng phytosom này là khi dùng tại chỗ thay đổi được độ sinh khả dụng, hỗ trợ việc kéo dài tác dụng. Bảng 1 ghi nhận các tác dụng của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit tác dụng mạnh hơn và kéo dài hơn so với dạng gypenosit tự do.

Bảng 1: Kết quả thực hiện nhiều lần trên chuột nhắt trắng

| Hoạt chất                                        | Liều dùng<br>( $\mu\text{M}/\text{mm}^2$ ) | 6 giờ | 9 giờ | 12 giờ | 18 giờ | 24 giờ |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Gypenosit riêng rẽ                               | 0,20                                       | 93,6  | 66,3  | 60,2   | 40,5   | 31,5   |
| Gypenosit ở dạng sản phẩm phức hợp dạng phytosom | 0,20                                       | 91,2  | 85,4  | 86,5   | 84,3   | 94,8   |
| Gypenosit +                                      | 0,20                                       | 75,6  | 76,7  | 71,2   | 74,9   | 30,5   |

|                                         |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| phospholipit<br>ở dạng chưa<br>phản ứng |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------|--|--|--|--|--|--|

Từ các kết quả ứng dụng trên trong công nghệ mỹ phẩm và bào chế, các sản phẩm phức hợp dạng phytosom khác nhau của gypenosit thu được ở trên có thể được sử dụng trong hệ phân tán vi tiểu phân trong nước bằng cách bào chế chúng trong các máy đồng nhất hóa sử dụng cánh khuấy tốc độ cao hoặc quy trình siêu âm, hoặc các sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit có thể được đưa vào một dạng bào chế làm chế phẩm hoặc mỹ phẩm.

Đối với dạng bào chế dùng ngoài da, việc sử dụng hệ vi phân tán rất tiện lợi, có thể bổ sung chọn lọc với các chất làm tăng độ nhớt, hệ vi phân tán thu được có thể chứa hàm lượng phần trăm thay đổi các hoạt chất trong một khoảng rộng, từ 0,1 đến 30%, và có thể được đưa vào dạng bào chế gel hoặc nhũ tương cho các mục đích sử dụng điều trị da liễu hoặc mỹ phẩm, hoặc sử dụng chúng như các cách áp dụng được đề cập ở trên. Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit do có tính ưa lipid rất lớn có thể hòa tan được trong dầu, đây là hệ phân tán có độ ổn định cao, hoặc kết hợp vào các nhũ tương nước/dầu hoặc có thể sử dụng để bào chế dạng viên nang, viên nén hoặc viên đạn.

Trong dạng bào chế của nhiều thành phần khác nhau, tức hỗn hợp của các gypenosit và các phospholipit, cần rất cẩn thận khi sử dụng các dung môi, một vài dung môi, ví dụ, các rượu và các dung môi có một hằng số điện môi lớn, như dimetylsulfoxit, phân cắt sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit rất dễ dàng, việc này quan sát rất rõ trong đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Thực tế là, sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit hòa tan trong các dung môi trên cho thấy phổ gần như trùng khớp với phổ tổng cộng của các hoạt chất và phospholipit riêng lẻ cộng lại.

Do đó, trong các công thức bào chế, việc tính toán sự tương hợp của các nhóm hoạt chất với môi trường phân tán cần phải được cân nhắc, để đảm bảo sự bền vững của sản phẩm phức hợp dạng phytosom và hoạt tính của sản phẩm phức hợp này.

Một điều thuận lợi là, trong việc đánh giá hoạt tính cao hơn của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit so với dạng gypenosit tự do như công bố trong giải pháp hữu ích này, liều lượng của các hoạt chất có thể, trong một số trường hợp giảm xuống, hoạt tính đặc trưng của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit vẫn không thay đổi.

Các dạng bào chế chế phẩm và/hoặc mỹ phẩm phù hợp là các dạng kem, gel hoặc hệ vi phân tán trong nước có chứa từ 0,1% đến 30% theo khối lượng của một hoặc nhiều sản phẩm phức hợp dạng phytosom trong giải pháp hữu ích này. Các dạng trên có thể được dùng một hoặc nhiều lần mỗi ngày, phụ thuộc vào mục đích sử dụng. Các dạng bào chế thích hợp cho việc bào chế chế phẩm dùng được đường uống là viên nén, viên nang hoặc siro, dạng cốm, các dạng dung dịch có chứa các liều đơn vị của các hoạt chất chính dưới dạng sản phẩm phức hợp dạng phytosom trong khoảng từ 1 đến 500 mg. Các dạng bào chế ở trên sẽ được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày, phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh được điều trị và tình trạng bệnh nhân.

Các sản phẩm phức hợp dạng phytosom của phospholipit với gypenosit hay các dạng bào chế khác theo giải pháp hữu ích có thể được sử dụng cụ thể trong điều trị các tình trạng viêm, thay đổi tính thấm và đặc điểm kém bền vững của mao mạch, và nói chung cho tất cả các tác dụng liên quan đến hoạt tính của gypenosit được chứng minh cho đến thời điểm hiện tại.

**Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích**

Dưới đây, các ví dụ được đưa ra nhằm minh họa cho giải pháp hữu ích và không làm giới hạn phạm vi của giải pháp hữu ích này.

Phosphatidylcholin đậu nành được sử dụng trong các ví dụ dưới đây, tính bình quân là các axit béo gồm có: 63% axit linoleic, 16% axit palmitic, 3,5% axit stearic và 11% axit oleic trên tổng số các axit béo.

#### Ví dụ 1

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit L với distearoyl phosphatidylcholin

7,01 g gypenosit L được hòa tan/phân tán vào 15 ml diclometan khan và được bổ sung thêm 7,9 g diastearoyl phosphatidylcholin (hàm lượng: 99,5%); hỗn dịch trên được đun nóng nhẹ trong bình hồi lưu trong 20 phút hoặc cho đến khi hòa tan hoàn toàn; dung dịch được cô đặc tới thể tích nhỏ và dịch cô được pha loãng với 60 ml hexan. Một dạng tủa màu trắng thu được sau đó, lọc và làm khô ở 40°C, cân được 14 g, nhiệt độ nóng chảy là 128-131°C;  $[\alpha]_D +16,85$  (C=0,3 CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ hồng ngoại IR khẳng định sự hình thành của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit.

#### Ví dụ 2

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit LI với distearoyl phosphatidylcholin

9,1 g gypenosit LI được xử lý như ví dụ 1 với 7,9 g diastearoyl phosphatidylcholin. Sau khi kết tủa và làm khô được 15,9 g, nhiệt độ nóng chảy là 129-132°C;  $[\alpha]_D +6,65$  (C=0,3CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1)

#### Ví dụ 3

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit XLII với distearoyl phosphatidylcholin

9,5 g gypenosit XLII được xử lý như ví dụ 1 với 7,9 g diastearoyl phosphatidylcholin. Sau khi kết tủa và làm khô được 16,0 g, nhiệt độ nóng chảy là 139-142°C;  $[\alpha]_D +6,68$  (C=0,3CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1).

#### Ví dụ 4

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit L với hỗn hợp lecithin và distearoyl phosphatidylcholin

8,1 g gypenosit L được hòa tan/phân tán vào 15 ml diclometan khan và được bổ sung thêm 7,7 g hỗn hợp lecithin và diastearoyl phosphatidylcholin (hàm lượng: 99,5%); sau khi kết tủa và rửa kỹ với n-hexan để loại bỏ hoàn toàn phospholipit còn dư, làm khô ở 40°C, cân được 14,2 g, nhiệt độ nóng chảy là 118-121°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ hồng ngoại IR khẳng định sự hình thành của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit.

#### Ví dụ 5

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit toàn phần chiết xuất từ Giảo cổ lam với distearoyl phosphatidylcholin đậu nành.

5,1 g gypenosit toàn phần chiết xuất từ Giảo cổ lam có chứa gypenosit L (30%), gypenosit LI (20%), gypenosit XLII (30%), và (phần còn lại là các gypenosit khác như XLIII, XLVI, LVI, XLIX ...) được hòa tan/phân tán vào 15 ml axeton khan và được bổ sung thêm 7,1 g phosphatidylcholin đậu nành (hàm lượng: 99,5%); được hòa tan và đun hồi lưu nhẹ trong diclometan đến khi tan hoàn toàn.

Dung dịch thu được, sau đó được lọc chọn lọc để loại bỏ các chất không tan, được cô đặc tới một thể tích nhỏ, phần cô đặc này tiếp tục được pha loãng

với 50 ml hoặc nhiều hơn axeton, hỗn hợp sau đó tiếp tục được chưng cất. Phần axeton còn lại sau khi chưng cất được hòa loãng với 100 ml n-hexan. Kết tủa tạo ra được lọc và rửa kỹ với hỗn hợp 75:5 n-hexan:axeton để loại bỏ các lipit còn dư. Sau khi được làm khô thu được 10 g bột màu xanh nhạt, nhiệt độ nóng chảy là 108-110°C. Đặc điểm phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ hồng ngoại IR khẳng định sự hình thành của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit.

#### Ví dụ 6

Sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit toàn phần chiết xuất từ Giảo cổ lam với hỗn hợp lecithin, phosphatidylcholin đậu nành.

5,5 g gypenosit toàn phần chiết xuất từ Giảo cổ lam có chứa gypenosit L (30%), gypenosit LI (20%), gypenosit XLII (30%), và (phần còn lại là các gypenosit khác như XLIII, XLVI, LVI, XLIX ...) được hòa tan/phân tán vào 15 ml axeton khan và được bổ sung thêm 8,1 g hỗn hợp lecithin, phosphatidylcholin đậu nành (hàm lượng: 99,5%); được hòa tan và đun hồi lưu nhẹ trong diclometan đến khi tan hoàn toàn.

Dung dịch thu được, sau đó được lọc chọn lọc để loại bỏ các chất không tan, được cô đặc tới một thể tích nhỏ, phần cô đặc này tiếp tục được pha loãng với 60 ml hoặc nhiều hơn axeton, hỗn hợp sau đó tiếp tục được chưng cất. Phần axeton còn lại sau khi chưng cất được hòa loãng với 120 ml n-hexan. Kết tủa hình thành được lọc và rửa kỹ với hỗn hợp 75:5 n-hexan:axeton để loại bỏ các lipit còn dư. Sau khi được làm khô thu được 12 g bột màu xanh nhạt, nhiệt độ nóng chảy là 104-110°C. Đặc điểm phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ hồng ngoại IR khẳng định sự hình thành của sản phẩm phức hợp dạng phytosom của gypenosit.

### Yêu cầu bảo hộ

1. Sản phẩm phức hợp dạng phytosom giữa hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch chiết toàn phần chiết xuất từ cây dược liệu Giảo cổ lam và phospholipit.
2. Sản phẩm phức hợp theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của phospholipit/hỗn hợp gypenosit nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2.
3. Sản phẩm phức hợp theo điểm 2, trong đó tỷ lệ phospholipit/hỗn hợp gypenosit bằng 1.
4. Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn hợp gypenosit được chiết xuất từ phần trên mặt đất của cây Giảo cổ lam thuộc chi *Gynostema pentaphyllum* hoặc chi *Gynostema* khác, có thể ở dạng saponin hoặc dạng aglycon.
5. Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn hợp gypenosit bao gồm các loại saponin nhóm damaran, gypenosit L, gypenosit LI, damulin B, và damulin A, các gypenosit XLII, XLIII, XLVI, LVI, gypenosit XLIX.
6. Sản phẩm phức hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phospholipit được chọn từ nhóm bao gồm lecithin đậu nành hoặc trứng, phospholipit từ não bò hoặc lợn hoặc da, phosphatidyl cholin, phosphatidyl serin, phosphatidyl etanolamin trong đó các nhóm axyl có thể giống nhau hoặc khác nhau và chủ yếu là gốc axyl của các axit béo như palmitic, stearic, oleic, linoleic.
7. Quy trình sản xuất sản phẩm phức hợp dạng phytosom của phospholipit với hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch chiết toàn phần chiết xuất từ cây Giảo cổ lam bao gồm các bước:
  - cho phospholipit ở dạng đơn chất hoặc hỗn hợp các phospholipit phản ứng với hỗn hợp gypenosit ở dạng dịch chiết toàn phần từ cây Giảo cổ lam, trong

dung môi không cho proton và/hoặc với dung môi cho proton, với phospholipit hòa tan trong cùng loại dung môi;

- tách và thu lấy sản phẩm phức hợp dạng phytosom chứa hỗn hợp gypenosit bằng cách làm bay hơi dung môi trong điều kiện chân không, nhiệt độ thấp hoặc đông khô hoặc làm kết tủa với biện pháp không dùng dung môi.