



(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)



2-0002707

(51) **A61K 36/00; A61P 13/08**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2021-00204

(22) 04/12/2018

(67) 1-2018-05468

(45) 25/09/2021 402

(43) 30/01/2020 382A

(73) Đại học Huế (VN)

Số 03 Lê Lợi, phường Vĩnh Ninh, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế

(72) Trần Hữu Dàng (VN); Nguyễn Thị Tân (VN); Trần Văn Huy (VN); Lê Đình Khánh (VN); Trần Đình Bình (VN); Hoàng Minh Chung (VN); Vũ Thị Ngọc Thanh (VN); Hoàng Văn Tùng (VN); Phạm Thị Xuân Mai (VN); Nguyễn Thị Hoài (VN); Lê Thị Minh Nguyệt (VN); Lê Nhân (VN).

(54) **QUY TRÌNH BẢO CHẾ CHẾ PHẨM DẠNG CỐM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ PHI ĐẠI
TUYÊN TIỀN LIỆT LÀNH TÍNH**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình bảo chế chế phẩm dạng cốm dùng để điều trị phi đại tuyến tiền liệt lành tính từ các nguyên liệu là thảo dược và chế phẩm dạng cốm thu được từ quy trình này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích liên quan đến lĩnh vực dược phẩm, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm dạng cốm dùng để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính và chế phẩm dạng cốm thu được từ quy trình này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Trên thị trường hiện đang có bán các sản phẩm điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính như viên nang trình nữ hoàng cung, Hoàn xích hương. Các sản phẩm này thường được sử dụng ở dạng viên hoàn cứng, viên nang cứng, v.v. vì vậy khó hấp thu trong đường tiêu hóa.

“Tứ diệu hoàn” là bài thuốc cổ phương, được người xưa sử dụng để chữa các trường hợp rối loạn tiểu tiện do thể thấp nhiệt hạ chú, mục đích để thanh lợi thấp nhiệt ở hạ tiêu. Trong bài thuốc này, Hoàng bá có tác dụng thanh nhiệt táo thấp ở hạ tiêu, Thương truật khô ôn để táo thấp. Hai vị này hợp lại giúp cho nhiệt ở hạ tiêu được thải trừ ra ngoài, thấp được loại trừ. Khi phối hợp với Ý dĩ nhân và Ngu tư tấu, bài thuốc được tăng cường tác dụng thanh lợi thấp nhiệt ở phần dưới cơ thể, ở hạ tiêu, có tác dụng lợi niệu và thông tiểu tiện tốt hơn.

Từ năm 2006, bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” (Nguyễn Thị Tân, Hoàng Văn Tùng, Hoàng Minh Chung, Nguyễn Nhược Kim) được tạo ra trên cơ sở bài thuốc “Tứ diệu hoàn” đã được sử dụng để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính. Các tác giả đã nghiên cứu bào chế bài thuốc ở dạng cốm tan được, tuy nhiên do kỹ thuật bào chế đơn giản với dung môi chiết là nước nên còn tạp nhiều, một số hoạt chất có tác dụng dược lý nhưng không hòa tan trong nước nên không chiết được, việc sử dụng sacaroza làm tá dược tan nên lượng thuốc bệnh nhân phải uống khá nhiều (60g/liều dùng x 2 lần /ngày), hơn nữa thuốc không dùng được cho người bị đái tháo đường.

Do đó, vẫn có nhu cầu tìm kiếm một quy trình bào chế chế phẩm nhằm thu được chế phẩm có độ tinh khiết cao hơn, bệnh nhân dễ dàng sử dụng và có thể dùng được cho các bệnh nhân mắc kèm theo chứng đái tháo đường.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích nhằm đề xuất quy trình bào chế chế phẩm dạng cốm để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính nhằm khắc phục được nhược điểm của các giải pháp đã biết. Quy trình bào chế chế phẩm dạng cốm bao gồm các bước: a) chuẩn bị nguyên liệu; b) bào chế cao; và c) bào chế chế phẩm dạng cốm.

Theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích cũng đề xuất chế phẩm dạng cốm để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính được bào chế theo quy trình nêu trên, trong đó chế phẩm này được bào chế từ các dược liệu bao gồm:

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5g
Vương bất lưu hành (<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5g
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5g
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0g
Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	5,0g
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0g
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0g
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5g

Trong quy trình này, dung môi được sử dụng để chiết xuất là etanol để chiết được những hoạt chất vừa có tác dụng dược lý vừa dùng để đảm bảo chất lượng, hạn chế tạp, thuốc được tinh chế nên giảm khối lượng thuốc bệnh nhân dùng hàng ngày và các tá dược được thay thế so với bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” đã biết nên có thể sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Chế phẩm dạng cốm thu được theo giải pháp hữu ích được tạo ra trên cơ sở bài thuốc Tiền liệt thanh giải có nguồn gốc từ bài thuốc cổ phương Tứ diệu hoàn bao gồm 4 vị thuốc: Thương truật, Hoàng bá, Ý dĩ, Ngưu tất được nêu trong tác phẩm cổ “Thành phương tiện độc” với tác dụng thanh lợi thấp nhiệt ở hạ tiêu.

Chủ trị của bài thuốc Tiền liệt thanh giải là hoạt huyết hóa ứ, thanh thấp nhiệt, thông lợi bàng quang, bổ thận, phù hợp để điều trị các triệu chứng và cả nguyên nhân gây phì đại tuyến tiền liệt lành tính. Nhóm tác giả đã gia thêm các vị Hồng hoa, Đan sâm để hoạt huyết, giúp hóa ứ, tăng cường tác dụng thông lợi tiểu tiện. Đan sâm còn có tác dụng dưỡng tâm an thần, do đó rất phù hợp để dùng cho người cao tuổi là đối tượng thường hay mất ngủ, khó ngủ. Ngoài ra, nhóm tác giả còn phối hợp với Bạch hoa xà thiệt thảo, Vương bất lưu hành (quả xộp, trâu cỏ) để tăng cường tác dụng hoạt huyết, hóa ứ, tiêu khối u, tăng lợi tiểu tiện và bồi bổ chức năng thận.

Các thành phần dược liệu được sử dụng để bào chế chế phẩm có tác dụng như sau:

Đan sâm (Radix Salviae miltiorrhizae): hoạt huyết khứ ứ, giải độc; bổ huyết.

Vương bất lưu hành (trâu cỏ) (Fructus Fici pumilae): thanh nhiệt giải độc, bổ thận, hoạt huyết, lợi tiểu tiện.

Bạch hoa xà thiệt thảo (Herba Oldenlandiae diffusae): thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm, khứ ứ, chống khối u.

Hoàng bá (Cortex Phellodendri amurensis): lợi thấp giải độc, thanh thấp nhiệt ở hạ tiêu, chữa tiểu tiện ít, khó, tiểu buốt đắt.

Hồng hoa (Flos Carthami tinctorii): hoạt huyết, khứ ứ, chỉ đau, giải độc

Ngưu tất (*Radix Achyranthis bidentatae*): hoạt huyết khứ ứ, bổ can thận, mạnh gân cốt, lợi niệu thông lâm, chữa tiểu tiện đau buốt không thông, tiểu không tự chủ.

Ý dĩ (*Semen Coicis*): lợi niệu trừ thấp, giải độc tiêu viêm, chữa bí tiểu tiện, tiểu tiện đục, tiểu khó.

Thương truật (*Rhizoma Atractylodis*): Tác dụng bổ tỳ vị, trừ thấp. Vị đắng, thơm. Tính âm và có tính chất khô, gát. Nó giúp tăng cường dương khí, tiêu trừ thấp trệ và ráo thấp. Dưỡng âm và tiêu độc. Điều trị chứng tích trệ âm thấp ở hạ tiêu, kết hợp với hoàng bá chữa tiểu vàng đặc, tiểu dất.

Chế phẩm dạng cốm theo giải pháp hữu ích được bào chế theo quy trình bao gồm các bước: a) chuẩn bị nguyên liệu; b) bào chế cao; và c) bào chế chế phẩm thành dạng cốm.

Quy trình bào chế chế phẩm được thực hiện như sau:

a) Chuẩn bị nguyên liệu:

Bạch hoa xà thiệt thảo: Loại tạp, rửa sạch, cắt nhỏ thành các đoạn khoảng 2-3mm bằng máy cắt, phơi cho ráo nước, sấy khô ở nhiệt độ khoảng 65-70°C được Bạch hoa xà thiệt thảo phiến.

Đan sâm: Loại tạp, rửa sạch, ủ 20 phút cho mềm, thái thành miếng dày 2-3 mm bằng máy thái phiến. Phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Đan sâm phiến. Sau đó tẩm với rượu trắng theo tỷ lệ 10:1 (w/v), trộn đều, đậy kín, để trong 1 giờ cho ngấm hết rượu, đem sao đến khô bằng máy sao.

Hoàng bá: Rửa sạch, ủ trong khoảng 20 phút, cắt thành miếng có chiều rộng 2-3 mm, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Hoàng bá phiến. Sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/v) (20g muối ăn pha trong 100ml nước sạch cho 1kg Hoàng bá phiến), trộn đều, ủ khoảng 30 phút cho thấm hết nước muối sau đó sao đến khô bằng máy sao.

Hồng hoa: Sàng bỏ vụn nát và đế hoa còn sót.

Ngưu tất: Loại tạp, rửa sạch, cắt bỏ đầu rễ, cắt khúc dài 2-3 mm bằng máy cắt, phơi hoặc sấy khô được Ngưu tất phiến. Sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/w) (20g muối ăn pha trong 100ml nước sạch cho 1kg Ngưu tất phiến), trộn đều, ủ trong khoảng trong 1 giờ cho thấm hết nước muối rồi sao đến khi được liệu có màu nâu nhạt bằng máy sao.

Thương truật: Loại tạp, rửa sạch, ủ khoảng 2 giờ cho mềm, thái thành miếng dày khoảng 2-3 mm bằng máy thái, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Thương truật phiến, sau đó sao cùng với cám gạo bằng máy sao khoảng 15 phút theo tỷ lệ 10:1 (w/w) đến khi khói bốc lên là được, sàng để loại bỏ cám.

Vương bất lưu hành (quả xệp): Loại bỏ tạp. Rửa sạch, ngâm khoảng 2-3 giờ trong nước ấm, để ráo nước, cắt thành các miếng có kích thước khoảng 3-5

mm, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C. Sao bằng máy sao khoảng 15 phút khi có mùi thơm, màu sẫm lại là được.

Ý dĩ : Rửa sạch, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C trong thời gian khoảng 3 giờ.

b) Bào chế cao

Trộn toàn bộ các dược liệu đã được chuẩn bị ở bước a) theo tỷ lệ định sẵn như sau:

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5g
Vương bất lưu hành (<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5g
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5g
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0g
Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	5,0g
Nguru tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0g
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0g
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5g

Đưa toàn bộ dược liệu đã trộn vào bộ phận chiết xuất của hệ thống chiết cô tuần hoàn ở áp suất giảm; tiến hành ngâm toàn bộ dược liệu bằng dung môi etanol 70% theo tỷ lệ khoảng 1:5 (w/v), ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ; sau đó, tiến hành chiết cô tuần hoàn trong 5 – 6 giờ, ở nhiệt độ 50 – 60°C, áp suất âm từ -0,5at đến -0,6at (từ -0,05MPa đến -0,06Mpa) cho đến khi dịch cô đạt tỷ trọng khoảng 0,8;

Phần dịch cô thu được được để yên trong thời gian khoảng 72 giờ cho tủa lắng xuống, rút lấy dịch trong bên trên;

Phần dịch trong thu được tiếp tục đem cô dưới áp suất giảm với P= từ -0,5at đến -0,6at (từ -0,05MPa đến -0,06Mpa), ở nhiệt độ khoảng 50 - 60°C, cho đến khi thu được dạng cao đạt tỷ trọng khoảng 1,3 – 1,34; phần cao thu được được bảo quản ở nhiệt độ 20-25°C;

c) Bào chế chế phẩm dạng cốm

Trộn toàn bộ cao thu được ở bước b) với bột lactoza theo tỷ lệ 4,5:6,5 (w/w) trong máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ 60-70°C bằng cách phun cao này vào bột lactoza sử dụng bơm nhu động với tốc độ bơm khoảng 12-18 vòng/phút, sau đó bổ sung dung môi etanol 70% vào bộ phận chứa cao của thiết bị sấy tầng sôi theo tỷ lệ 4,5:0,1 (w/v) và duy trì nhiệt độ sấy cốm khoảng 60-70°C cho đến khi đạt độ ẩm của hạt cốm thu được không quá 6%,

Trộn đều magie stearat và natri benzoat đã được nghiền mịn với cốm thu được này theo tỷ lệ 9: 0,18 (w/w) cho mỗi loại để thu được cốm thành phẩm. Công thức bào chế chế phẩm nêu trên được tính cho 1 gói thành phẩm khoảng 9g/liều dùng. Chế phẩm này đạt tiêu chuẩn về độ ẩm, độ đồng đều hạt và chất

lượng theo quy định của Dược điển Việt Nam V. Chế phẩm được các tác giả đặt tên là “Cốm tiền liệt thanh giải”.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm dạng cốm thu được từ quy trình bào chế theo sáng chế, trong đó chế phẩm này được bào chế từ các dược liệu sau:

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5g
Vương bất lưu hành (<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5g
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5g
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0g
Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	5,0g
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0g
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0g
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5g

Chế phẩm thu được được định lượng về hoạt chất oleanolic và axit ursolic có tác dụng làm giảm khối u tuyến tiền liệt lành tính. Phương pháp định lượng được thực hiện bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao cho thấy trong 1 gói cốm 9g có không ít hơn 8,0mg axit oleanolic và 3,0mg axit ursolic tính theo khối lượng trung bình của thuốc trong gói. Chế phẩm có thể được sản xuất lượng lớn dựa vào công thức bào chế nêu trên, được sử dụng để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính và có thể sử dụng được cho các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường do việc sử dụng lactoza có trong chế phẩm này.

Các thiết bị được sử dụng trong bào chế chế phẩm theo giải pháp hữu ích là các thiết bị đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật được sử dụng cho chế biến các dược liệu theo phương pháp của y học cổ truyền như máy sao, máy thái, máy cắt đoạn, như thiết bị chiết cô tuần hoàn ở áp suất giảm (áp suất âm), máy sấy tầng sôi, nồi cô chân không, máy đóng gói sản phẩm, v.v.. Cách vận hành thiết bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế phẩm dạng cốm thu được được tính cho 1000 gói thành phẩm được bào chế từ các dược liệu sau:

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5kg
Vương bất lưu hành (<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5kg
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5kg
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0kg
Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0kg
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0kg
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5kg

Ví dụ 2: Bào chế chế phẩm nêu trong ví dụ 1.

a) Chuẩn bị nguyên liệu:

Bạch hoa xà thiệt thảo: Loại tạp, rửa sạch, cắt thành các đoạn khoảng 2-3 mm bằng máy cắt, phơi cho ráo nước, sấy khô ở nhiệt độ khoảng 65-70°C trong thời gian khoảng 2 -3 giờ được Bạch hoa xà thiệt thảo phiến.

Đan sâm: Loại tạp, rửa sạch, ủ 20 phút cho mềm, thái thành miếng dày 2-3mm bằng máy thái phiến, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C thời gian khoảng 3 giờ được Đan sâm phiến. Sau đó tẩm với rượu trắng theo tỷ lệ 10:1 (w/v) (100 ml rượu cho 1kg Đan sâm phiến), trộn đều, đậy kín, để trong 1 giờ cho ngấm hết rượu, đem sao đến khô bằng máy sao.

Hoàng bá: Rửa sạch, ủ trong khoảng 20 phút, cắt thành miếng có chiều rộng 2-3 mm, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C thời gian khoảng 3 giờ được Hoàng bá phiến. Sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/w), (20g muối ăn pha trong 100ml nước sạch cho 1kg Hoàng bá phiến) trộn đều, ủ khoảng 30 phút cho thấm hết nước muối sau đó sao đến khô bằng máy sao.

Hồng hoa: Sàng bỏ vụn nát và đế hoa còn sót.

Ngưu tất: Loại tạp, rửa sạch, cắt bỏ đầu rễ, cắt khúc dài 2-3mm bằng máy cắt, sấy khô được Ngưu tất phiến. Sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/w), (20g muối ăn pha trong 100ml nước sạch cho 1kg Ngưu tất phiến), trộn đều, ủ trong khoảng trong 1 giờ cho thấm hết nước muối rồi sao đến khi được liệu có màu nâu nhạt bằng máy sao.

Thương truật: Loại tạp, rửa sạch, ủ khoảng 2 giờ cho mềm, thái thành miếng dày khoảng 2-3 mm bằng máy thái, sấy khô ở 65 - 70°C trong khoảng 3 giờ được Thương truật phiến, sau đó sao cùng với cám gạo bằng máy sao khoảng 15 phút theo tỷ lệ 10:1 (w/w) (100g cám cho 1,0kg Thương truật phiến) đến khi khói bốc lên là được (), sàng để loại bỏ cám.

Vương bất lưu hành (quả xộp): Loại bỏ tạp. Rửa sạch, ngâm khoảng 2-3 giờ trong nước ấm, để ráo nước, cắt thành các miếng có kích thước khoảng 3-5 mm, phơi hoặc sấy khô ở 65-70°C trong thời gian khoảng 3 giờ. Sao bằng máy sao khoảng 15 phút khi có mùi thơm, màu sẫm lại là được.

Ý dĩ : Rửa sạch, phơi hoặc sấy khô ở nhiệt độ 65 - 70°C trong thời gian khoảng 3 giờ.

b) Bào chế chế phẩm dạng cao

Trộn toàn bộ các dược liệu đã được chuẩn bị ở bước a) theo tỷ lệ định sẵn như sau

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5kg
Vương bất lưu hành(<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5kg
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5kg
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0kg

Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	5,0kg
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0kg
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0kg
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5kg

rồi đưa vào bộ phận chiết xuất của hệ thống chiết cô tuần hoàn ở áp suất giảm; tiến hành ngâm toàn bộ dược liệu với khoảng 275 lít etanol 70 %, ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ; sau đó, tiến hành chiết cô tuần hoàn trong 5 – 6 giờ, ở nhiệt độ 50 – 60°C, áp suất âm từ -0,5at đến -0,6at cho đến khi dịch cô đạt tỷ trọng khoảng 0,8;

Phần dịch cô thu được được để yên trong thời gian khoảng 72 giờ cho tủa lắng xuống, rút lấy dịch trong bên trên;

Phần dịch trong thu được tiếp tục đem cô dưới áp suất giảm với P = từ -0,5at đến -0,6at, ở nhiệt độ khoảng 50 - 60°C, cho đến khi thu được dạng cao đạt tỷ trọng khoảng 1,3 – 1,34; phần cao thu được được bảo quản ở nhiệt độ 20-25°C;

c) Bào chế chế phẩm dạng cốm

Trộn toàn bộ cao thu được ở bước b) (khoảng 4,5kg) với khoảng 6,5kg bột lactoza theo tỷ lệ 4,5:6,5 (w/w) trong máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ 60-70°C bằng cách sử dụng bơm nhu động với tốc độ bơm khoảng 12-18 vòng/phút phun cao này vào bột lactoza, sau đó bổ sung khoảng 100ml dung môi etanol 70% vào bộ phận chứa cao của thiết bị sấy tầng sôi theo tỷ lệ 4,5: 0,1 (w/v) so với cao và duy trì nhiệt độ sấy cốm khoảng 60-70°C cho đến khi đạt độ ẩm của hạt cốm thu được không quá 6%.

Trộn đều khoảng 180g magie stearat và 180g natri benzoat đã được nghiền mịn với khoảng 9000g cốm thu được này theo tỷ lệ 9: 0,18 (w/w) để thu được cốm thành phẩm.

Ví dụ 3: Tác dụng điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính trên thực nghiệm

+ Trên mô hình gây phì đại tuyến tiền liệt lành tính bằng tiêm dưới da Testosteron kết hợp uống Bisphenol A trên chuột cống đực, cốm “Tiền liệt thanh giải-TLTG) uống trong 4 tuần liên tục có xu hướng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt và làm giảm mức độ phì đại tuyến tiền liệt trên hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt của chuột cống trắng so với lô dùng Dutasterid 25µg/kg/ngày có ý nghĩa thống kê với liều 2,8g/kg/ngày (p<0,01) và với liều 5,6g/kg/ngày (p<0,05).

+ Cốm Tiền liệt thanh giải có tác dụng chống viêm mạn rõ rệt, làm giảm có ý nghĩa trọng lượng u hạt trên chuột nhắt trắng trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant.

+ Cốm Tiền liệt thanh giải không có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột và mô hình gây viêm chân chuột bằng carragenin.

Ví dụ 4: Tác dụng điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính ở bệnh nhân

Cốm Tiên liệt thanh giải có tác dụng điều trị rối loạn tiểu tiện ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt lành tính với kết quả khá và tốt đạt 96,15%.

Sau 2 tháng điều trị, các triệu chứng rối loạn tiểu tiện đã giảm rõ rệt:

- Tổng điểm IPSS giảm từ 24,02 xuống còn 4,56; mức độ rối loạn tiểu tiện nặng theo thang điểm IPSS giảm từ 56,9% xuống còn 0%, mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 96,2%. Điểm chất lượng cuộc sống mức độ nặng giảm từ 15,4% xuống còn 0%, mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 94,6% .

- Lưu lượng nước tiểu trung bình tăng từ $3,33 \pm 1,61$ ml/s lên $8,01 \pm 2,48$ ml/s.

- Thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $51,12 \pm 19,12$ ml xuống còn $9,26 \pm 1,64$ ml.

- Nhóm dùng cốm tiên liệt thanh giải có tác dụng làm giảm đáng kể thể tích tuyến tiền liệt sau 2 tháng điều trị (từ $43,57\text{cm}^3$ giảm còn $33,52\text{cm}^3$) ($p < 0,05$). Nhóm đối chứng dùng Xatral, thể tích tuyến tiền liệt không thay đổi so với trước điều trị ($p > 0,05$) .

- Cốm Tiên liệt thanh giải không làm biến đổi các xét nghiệm sinh hóa máu (ALT, AST, ure, creatinin), huyết học (tổng phân tích máu) và xét nghiệm nước tiểu. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện tác dụng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng. Trong số 130 bệnh nhân được điều trị bằng cốm Tiên liệt thanh giải, không có bệnh nhân nào có các biểu hiện rối loạn tiêu hoá, chóng mặt, dị ứng hoặc mất ngủ.

- Cốm Tiên liệt thanh giải có tác dụng cải thiện tình trạng yếu sinh lý trên bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt lành tính.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình bào chế chế phẩm dạng cốm theo giải pháp hữu ích sử dụng công nghệ bào chế hiện đại tạo ra sản phẩm có chất lượng tốt, giảm khối lượng thuốc cho bệnh nhân phải dùng hàng ngày (sử dụng 9g/liều dùng so với bài thuốc tiên liệt thanh giải đã biết 60g/liều dùng).

Sản phẩm có tác dụng điều trị cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt lành tính và có thể sử dụng được cho các bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt lành tính kèm theo đái tháo đường do việc sử dụng lactoza có trong chế phẩm này. Thuốc không gây ra các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình bào chế chế phẩm dạng cốm dùng để điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính từ các dược liệu sau đây:

Đan sâm (<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>)	7,5g
Vương bất lưu hành (<i>Fructus Fici pumilae</i>)	7,5g
Bạch hoa xà thiệt thảo (<i>Herba Oldenlandiae diffusae</i>)	7,5g
Hoàng bá (<i>Cortex Phellodendri amurensis</i>)	5,0g
Hồng hoa (<i>Flos Carthami tinctorii</i>)	5,0g
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	5,0g
Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)	10,0g
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	7,5g

trong đó, quy trình này bao gồm các bước:

a) Chuẩn bị các nguyên liệu

Bạch hoa xà thiệt thảo: loại tạp, rửa sạch, cắt thành các đoạn khoảng 2-3 mm bằng máy cắt, phơi cho ráo nước, sấy khô ở nhiệt độ khoảng 65-70°C được Bạch hoa xà thiệt thảo phiến;

Đan sâm: loại tạp, rửa sạch, ủ 20 phút cho mềm, thái thành miếng dày 2-3 mm bằng máy thái phiến; phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Đan sâm phiến; sau đó tẩm với rượu trắng theo tỷ lệ 10:1 (w/v), trộn đều, đậy kín, để trong 1 giờ cho ngấm hết rượu, đem sao đến khô bằng máy sao;

Hoàng bá: rửa sạch, ủ trong khoảng 20 phút, cắt thành miếng có chiều rộng 2-3 mm, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Hoàng bá phiến; sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/w), trộn đều, ủ khoảng 30 phút cho thấm hết nước muối sau đó sao đến khô bằng máy sao;

Hồng hoa: Sàng bỏ vụn nát và đế hoa còn sót;

Ngưu tất: loại tạp, rửa sạch, cắt bỏ đầu rễ, cắt khúc dài 2-3 mm bằng máy cắt, phơi hoặc sấy khô được Ngưu tất phiến; sau đó, tẩm với nước muối theo tỷ lệ 10:0,2 (w/w), trộn đều, ủ trong khoảng trong 1 giờ cho thấm hết nước muối rồi sao đến khi dược liệu có màu nâu nhạt bằng máy sao;

Thương truật: loại tạp, rửa sạch, ủ khoảng 2 giờ cho mềm, thái thành miếng dày khoảng 2-3 mm bằng máy thái, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C được Thương truật phiến, sau đó sao cùng với cám gạo bằng máy khoảng 15 phút sao theo tỷ lệ 10:1 (w/w) đến khi khói bốc lên là được, sàng để loại bỏ cám;

Vương bất lưu hành (quả xộp): loại bỏ tạp; rửa sạch, ngâm khoảng 2-3 giờ trong nước ấm, để ráo nước, cắt thành các miếng có kích thước khoảng 3-5 mm, phơi hoặc sấy khô ở 65 - 70°C; sao bằng máy sao khoảng 15 phút khi có mùi thơm.

Ý dĩ: Rửa sạch, phơi hoặc sấy khô ở nhiệt độ 65 - 70°C trong thời gian khoảng 3 giờ;

b) Bào chế cao

Trộn toàn bộ các dược liệu đã được chuẩn bị ở bước a) theo tỷ lệ định sẵn như nêu trên, rồi đưa vào bộ phận chiết xuất của hệ thống chiết cô tuần hoàn ở áp suất giảm; tiến hành ngâm toàn bộ dược liệu bằng dung môi etanol 70% theo tỷ lệ khoảng 1:5 (w/v), ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ; sau đó, tiến hành chiết cô tuần hoàn trong 5 – 6 giờ, ở nhiệt độ 50 – 60°C, áp suất âm từ -0,05MPa đến -0,06MPa (từ -0,5at đến -0,6at) cho đến khi dịch cô đạt tỷ trọng khoảng 0,8;

Phần dịch cô thu được được để yên trong thời gian khoảng 72 giờ cho tủa lắng xuống, rút lấy dịch trong bên trên;

Phần dịch trong thu được được tiếp tục đem cô dưới áp suất giảm với P = từ -0,05MPa đến -0,06MPa (từ -0,5at đến -0,6at) ở nhiệt độ khoảng 50 - 60°C, cho đến khi thu được dạng cao đạt tỷ trọng khoảng 1,3 – 1,34; phần cao thu được được bảo quản ở nhiệt độ 20-25°C;

c) Bào chế chế phẩm dạng cốm

Trộn toàn bộ cao thu được ở bước b) với bột lactoza theo tỷ lệ 4,5:6,5 (w/w) trong máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ 60-70°C bằng cách phun cao này vào bột lactoza sử dụng bơm nhu động với tốc độ bơm khoảng 12-18 vòng/phút, sau đó bổ sung dung môi etanol 70% vào bộ phận chứa cao của thiết bị sấy tầng sôi theo tỷ lệ 4,5:0,1(w/v) so với cao và duy trì nhiệt độ sấy cốm khoảng 60-70°C cho đến khi đạt độ ẩm của hạt cốm thu được không quá 6%;

Trộn đều magie stearat và natri benzoat đã được nghiền mịn với cốm thu được này theo tỷ lệ 9: 0,18 (w/w) cho mỗi loại để thu được cốm thành phẩm.