



(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)



1-0027624

(51)⁷ A61K 31/11; C07C 47/46; A61P 25/16; (13) B
A61P 25/28; A61K 47/44; A61P 25/14

(21) 1-2015-02689

(22) 17/12/2013

(86) PCT/EP2013/076936 17/12/2013

(87) WO 2014/102090 03/07/2014

(30) 92126 31/12/2012 LU

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/12/2015 333A

(73) CESA ALLIANCE S.A. (LU)

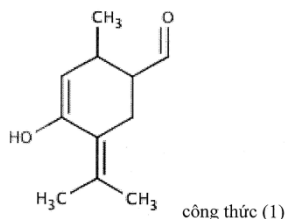
80, rue des Romains, L-8041 Strassen, Luxembourg

(72) VAN TILBORG, Reiner (BE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT 4-HYDROXY-2-METYL-5-(PROPAN-2-YLIDEN)XYCLOHEX-3-ENCARBALDEHYT, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY CÓ TÁC DỤNG PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHẬN THỨC, BỆNH THOÁI HÓA THẦN KINH HOẶC BỆNH THẦN KINH VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính dược có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó, dược phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh như bệnh Alzheimer và phương pháp bảo chế dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học, hợp chất có hoạt tính được để sử dụng làm thuốc và hợp chất có hoạt tính được để sử dụng trong việc điều trị rối loạn hoặc bệnh về nhận thức, dược phẩm, và phương pháp bào chế dược phẩm. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) là dạng sa sút trí tuệ phổ biến nhất. Thông thường, bệnh này được chẩn đoán ở những người trên 65 tuổi, mặc dù sự khởi phát sớm là không phổ biến, bệnh Alzheimer có thể xuất hiện sớm hơn nhiều. Trong năm 2006, có 26,6 triệu người mắc bệnh này trên toàn thế giới. Alzheimer được dự đoán cứ 85 người có 1 người mắc bệnh này vào năm 2050. Các triệu chứng sớm nhất quan sát được thường được nhầm lẫn với các vấn đề “liên quan đến tuổi già”, hoặc là biểu hiện do bị áp lực. Trong các giai đoạn đầu, triệu chứng dễ nhận thấy nhất là không có khả năng để ghi nhớ các ký ức mới, như sự khó khăn trong việc nhớ lại các sự việc quan sát được gần đây.

Dần dần, theo sự tiến triển của bệnh, các chức năng của cơ thể bị mất, cuối cùng dẫn đến cái chết. Tiên lượng cá nhân rất khó để đánh giá, bởi vì thời gian của bệnh thay đổi. Trước khi trở nên hoàn toàn rõ ràng, AD tiến triển trong thời gian không xác định, và sự tiến triển có thể dẫn tới không chẩn đoán được trong nhiều năm. Tuổi thọ trung bình của người được dự đoán ở giai đoạn 2 là xấp xỉ bảy năm. Ít hơn ba phần trăm cá thể sống nhiều hơn mười bốn năm sau khi được chẩn đoán. Ở các nước phát triển, AD là một trong số các bệnh tốn kém nhất cho xã hội.

Một nghiên cứu vào năm 2004 đã cố gắng giải thích nguyên nhân của AD và phát hiện ra rằng sự tích tụ các mảng amyloid không liên quan nhiều đến sự mất neuron. Nghiên cứu này hỗ trợ cho giả thiết tau, giả thiết này cho rằng sự bất thường của protein tau khởi đầu cho chuỗi phản ứng gây bệnh này.

Một nguyên nhân khác, theo đó là cơ sở cho hầu hết các trị liệu bằng thuốc sẵn có hiện nay, là giả thiết cholinergic, giả thiết này cho rằng AD là do sự giảm tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh axetylcholin. Giả thiết cholinergic đã không được tiếp tục ủng hộ rộng khắp, chủ yếu bởi vì các thuốc để điều trị sự thiếu hụt axetylcholin không có nhiều hiệu quả. Các hiệu quả cholinergic khác cũng được đề xuất, ví dụ, khởi động sự tích tụ lượng lớn amyloid, dẫn đến sự viêm thần kinh tổng quát.

Bốn thuốc hiện nay được phê chuẩn bởi các cơ quan quản lý như Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) và cơ quan thuốc châu Âu (EMA) để điều trị sự biểu hiện lâm sàng liên quan đến nhận thức của AD: ba thuốc là chất ức chế axetylcholinesteraza và thuốc còn lại là memantin, chất đối kháng thụ thể NMDA. Không có thuốc nào có chỉ định để trì hoãn hoặc làm ngừng sự tiến triển của bệnh.

Hiện nay, không có bằng chứng nhất định để chứng minh biện pháp cụ thể bất kỳ có hiệu quả trong việc phòng ngừa AD.

Tạp chí “Food chemistry” 116 (2009), các trang 470 đến 479, đề cập đến chất chống oxy hóa, anticholinesteraza và các thành phần kháng vi sinh vật từ tinh dầu và dịch chiết ethanol của *Salvia potentillifolia*.

Báo “Food chemistry” 108 (2008), các trang 663 đến 668, đề cập đến tác dụng ức chế của loài *Rosmarinus officinalis L.* xuất xứ từ Thổ Nhĩ Kỳ đối với các enzym axetylcholinesteraza và butyrylcholinesteraza.

Công bố đơn quốc tế số WO 01/68576 đề cập đến các hợp chất dùng cho da, tức là monoterpen diol một vòng và hai vòng mới mà kích thích sự hình thành sắc tố ở da, lông hoặc tóc của động vật có vú kích thích sự tạo thành melanin ở da, tóc, lông hoặc lông mao của động vật có vú và hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiều loại rối loạn về da và tăng sinh, các bệnh thoái hóa thần kinh, và các bệnh liên quan con đường nitơ monoxit/ GMP vòng/protein kinaza G.

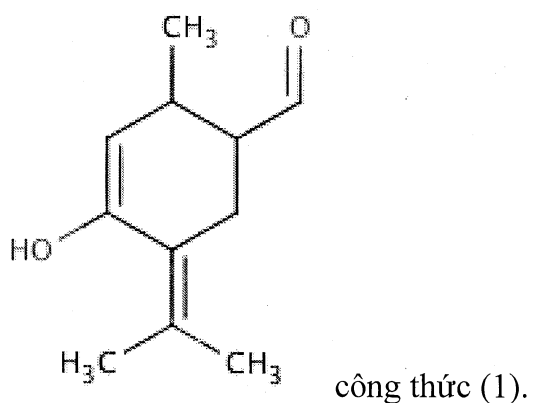
Công bố đơn quốc tế số WO 01/68576 có thể được coi là tài liệu liên quan gần nhất bởi vì nó bộc lộ các monotерpen dưới dạng hợp chất có hoạt tính được.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất một loại thuốc thay thế cho việc phòng ngừa và/ hoặc điều trị các rối loạn hoặc các bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh, bao gồm các rối loạn hoặc các bệnh được chọn từ: tình trạng thoái hóa thần kinh mạn tính bao gồm những tình trạng sa sút trí tuệ như bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ, những triệu chứng suy giảm chú ý liên quan tới bệnh Alzheimer, bệnh Alzheimer dạng thể Lewy phân tán, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, chứng Dutch-Type xuất huyết não di truyền với chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh mạch máu dạng bột-[beta] và xuất huyết não như xuất huyết não dẫn đến bệnh mạch máu não dạng bột đơn, nhiễm prion, sa sút trí tuệ, bao gồm suy giảm trí tuệ mạch hỗn hợp và thoái hóa gốc, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, mất trí nhớ trước tuổi già, mất trí nhớ tuổi già, mất trí nhớ do AIDS, rối loạn Parkinson như là bệnh Parkinson (PD), bệnh Parkinson gây viêm não xơ hóa bán cấp tính tiến triển, bệnh Parkinson sau viêm não, viêm não ở võ sĩ quyền Anh, sa sút trí tuệ phức tạp Parkinson ở Guam, bệnh Pick, bệnh teo đa hệ thống (MSA), bệnh bại liệt (PSP), và bệnh thoái hóa nền vỏ não (CBD), hội chứng Down, bệnh thể Lewy, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng và các bệnh thần kinh như đột quỵ cấp tính, động kinh, thúc đẩy phục hồi chức năng sau đột quỵ, thiếu máu cục bộ, chấn thương não, đặc biệt là chấn thương sọ não và viêm thần kinh.

Giải pháp được đề xuất liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức cụ thể (1) hoặc của muối được dùng của nó.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1):



Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có hoạt tính được có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó để điều trị bệnh Alzheimer.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến chế phẩm được chứa hợp chất có công thức (1) và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Hiệu quả kỹ thuật của hợp chất có công thức (1) theo sáng chế là nhằm giảm tính nghiêm trọng của bệnh Alzheimer từ giai đoạn 6 xuống giai đoạn 4 hoặc thấp hơn.

Hợp chất hóa học theo sáng chế là mới và người có hiểu biết trung bình sẽ không có lí do để thay đổi ý tưởng trong công bố đơn quốc tế số WO 01/68576 mà theo đó đạt tới đối tượng theo sáng chế. Làm như vậy sẽ bao gồm bước sáng tạo và các kỹ năng vượt ra ngoài những kỹ năng mà người ta thường mong muốn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Tiến trình bệnh Alzheimer được phân chia thành bảy giai đoạn được quốc tế công nhận như sau:

- Giai đoạn 1: Không suy yếu (chức năng bình thường). Người bệnh không gặp bất kỳ vấn đề nào về trí nhớ. Một bài kiểm tra với chuyên gia y tế không thể hiện bất kỳ triệu chứng nào rõ rệt.
- Giai đoạn 2: Suy giảm nhận thức rất nhẹ (có thể là những thay đổi do tuổi tác thông thường hoặc những dấu hiệu đầu tiên của bệnh Alzheimer). Người bệnh sẽ cảm thấy rằng họ có các nhầm lẫn trong trí nhớ – quên các từ thông dụng hoặc vị trí của vật dụng hằng ngày. Nhưng không triệu chứng nào có thể được phát hiện qua những lần khám sức khỏe hoặc bởi bạn bè, gia đình hoặc đồng nghiệp.
- Giai đoạn 3: Suy giảm nhận thức nhẹ (giai đoạn đầu của bệnh Alzheimer có thể được chẩn đoán ở một vài người, nhưng không phải tất cả, bệnh nhân mang những triệu chứng này). Bạn bè, gia đình hoặc đồng nghiệp bắt đầu nhận thấy các bất thường. Thông qua bài kiểm tra y tế chi tiết, các bác sĩ có thể phát hiện ra những vấn đề về trí nhớ hoặc sự tập trung. Những khó khăn phổ biến của giai đoạn 3 bao gồm: những vấn đề có thể nhận thấy rõ liên quan đến từ hoặc tên chính xác. Khó nhớ tên khi được giới thiệu người mới

khó khăn lớn hơn có thể nhận thấy rõ trong việc thực hiện hoạt động tập thể hoặc bố trí công việc, quên dữ liệu mà bệnh nhân vừa đọc, mất hoặc đặt nhầm chỗ một đồ vật giá trị, khó khăn càng tăng khi lên kế hoạch hoặc tổ chức. Giai đoạn này kéo dài trong khoảng 2 năm.

Giai đoạn 4: Suy giảm nhận thức vừa phải (giai đoạn nhẹ hoặc giai đoạn đầu của bệnh Alzheimer). Ở giai đoạn này, một bài kiểm tra y tế toàn diện có thể phát hiện ra những vấn đề hoàn toàn rõ ràng ở một vài khía cạnh: quên các sự kiện gần đây, suy giảm khả năng tính nhẩm (ví dụ đếm ngược từ 100 với khoảng cách 7 số), khó khăn hơn thực hiện các công việc phức tạp, như là lên kế hoạch ăn tối cho khách hàng, thanh toán hóa đơn hoặc quản lý tài chính, quên tiêu sử của chính mình, trở nên thờ ơ hoặc lãnh đạm, đặc biệt trong các tình huống thách thức về mặt tinh thần hoặc xã hội. Giai đoạn này kéo dài khoảng 2 năm.

Giai đoạn 5: Suy giảm nhận thức tương đối nghiêm trọng (giai đoạn vừa phải hoặc giai đoạn giữa của bệnh Alzheimer). Các lỗi hỏng trí nhớ và suy nghĩ được nhận thấy, và bệnh nhân bắt đầu cần sự giúp đỡ trong các hoạt động hằng ngày. Ở giai đoạn này, người mắc Alzheimer có thể: không thể nhớ được địa chỉ hoặc số điện thoại hoặc tên trường trung học hoặc trường đại học của chính mình, trở nên mơ hồ về việc họ đang ở đâu hay hôm nay là ngày nào, gặp khó khăn với việc mất dần khả năng tính nhẩm; như là đếm ngược từ 40 trừ dần cho 4 số hoặc từ 20 trừ dần cho 2 số, cần giúp đỡ trong việc lựa chọn quần áo theo mùa hoặc theo đúng dịp, vẫn nhớ được những chi tiết quan trọng về bản thân và gia đình của họ, không cần sự giúp đỡ khi ăn hoặc sử dụng nhà vệ sinh. Giai đoạn này kéo dài khoảng 1 năm.

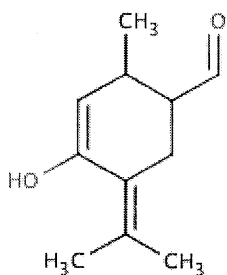
Giai đoạn 6: Suy giảm nhận thức nghiêm trọng (giai đoạn tương đối nghiêm trọng hoặc giai đoạn giữa của bệnh Alzheimer). Các khó khăn về trí nhớ tiếp tục trở nên nghiêm trọng hơn, những thay đổi về tính cách có thể xảy ra và người bệnh cần giúp đỡ hầu hết trong các hoạt động thường ngày. Ở giai đoạn này, người bệnh có thể: mất nhận thức về những trải nghiệm vừa diễn ra cũng như những điều xung quanh họ, nhớ được tên của chính họ nhưng khó nhớ tiêu sử của bản thân, phân biệt được người lạ và người quen nhưng khó

nhớ tên của vợ hoặc chồng hoặc người chăm sóc, cần giúp để mặc đồ đúng cách và có thể khi không có người giám sát, mắc lỗi như mặc đồ ngủ cả ngày hoặc đi giày trái, thay đổi lớn trong chu kỳ giấc ngủ, ngủ cả ngày và thức vào buổi tối, cần giúp đỡ trong nhà vệ sinh (ví dụ, giặt nước bồn cầu, lau chùi và sử dụng giấy), khó khăn ngày càng thường xuyên trong việc kiểm soát bàng quang hoặc ruột, trải qua sự thay đổi về tính cách và hành vi, bao gồm tính đa nghi và ảo giác (như tin rằng người chăm sóc họ là kẻ lừa đảo) hoặc có hành vi mang tính thôi thúc, lặp lại như vặn tay hoặc xé giấy, có khuynh hướng đi lang thang hoặc bị lạc. Giai đoạn này kéo dài khoảng 1 năm.

Giai đoạn 7: Suy giảm nhận thức rất nghiêm trọng (giai đoạn nghiêm trọng hoặc giai đoạn cuối của bệnh Alzheimer). Ở giai đoạn cuối cùng của bệnh này, người bệnh mất khả năng phản ứng với môi trường, mất khả năng tiếp tục cuộc hội thoại và cuối cùng là kiểm soát hành động. Họ có thể nói một vài từ hoặc cụm từ. Ở giai đoạn này, người bệnh cần sự giúp đỡ trong hầu hết các hoạt động hằng ngày, bao gồm cả ăn và sử dụng nhà vệ sinh. Họ cũng có thể mất khả năng cười, mất khả năng ngồi nếu không có sự hỗ trợ và mất khả năng giữ cho đầu họ thẳng. Các phản xạ trở nên dị thường. Cơ bắp trở nên cứng. Giảm khả năng nuốt thức ăn. Giai đoạn này kéo dài khoảng 1 năm.

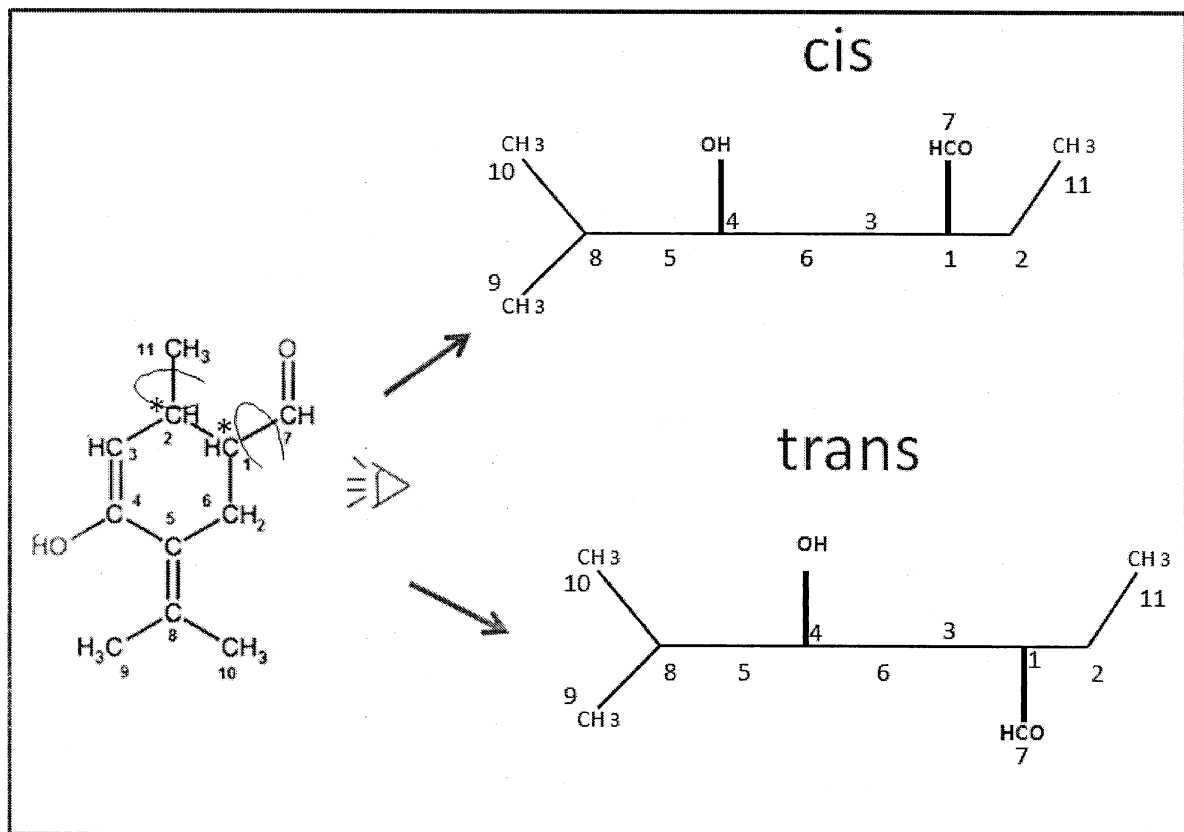
Mô tả chi tiết sáng chế

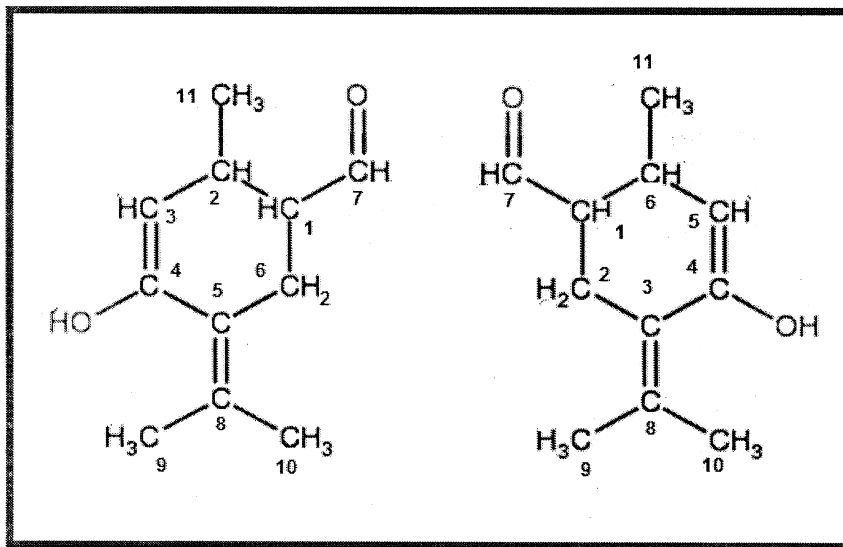
Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học có công thức cụ thể (1) và được xác định trong bản mô tả và sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có hoạt tính dược hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng làm thuốc, để sử dụng trong y học, cùng có công thức cụ thể (1) mà được xác định trong bản mô tả:



công thức (1)

Sáng chế đề xuất chất đồng phân CIS có công thức (1) và chất đồng phân TRANS có công thức (1) (theo vị trí C=O và OH nằm đối xứng trong bộ khung cacbon trong đó TRANS là đồng phân chiếm ưu thế, khoảng 70% đến 99% hợp chất có công thức (1). Đồng phân CIS không phải đồng phân ưu thế (khoảng 1% đến 30% hợp chất có công thức (1)) nhưng nó có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh:





(R)

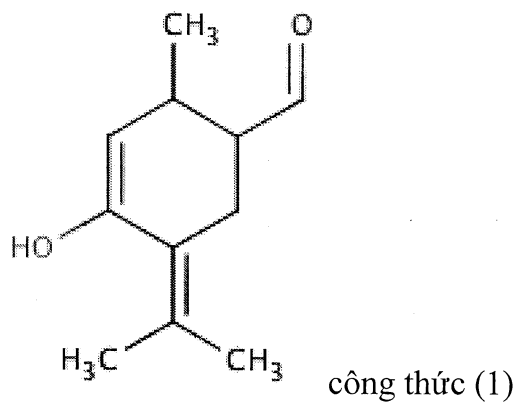
gương

(S)

Theo như danh pháp Newman, cacbon không đối xứng (1) dẫn đến tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh (R) và (S) có công thức (1) theo sáng chế.

Các nguyên tử cacbon được đánh số từ 1 đến 11 trong hình đại diện của các chất đồng phân đối ảnh (R) và (S) đã đề cập ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có hoạt tính được có công thức cụ thể (1):



hoặc muối được dụng của nó,

để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh như bệnh Alzheimer và như được xác định trong bản mô tả.

Rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh liên quan đến hợp chất theo sáng chế được chọn từ:

tình trạng thoái hóa thần kinh mạn tính bao gồm những tình trạng sa sút trí tuệ như bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ, những triệu chứng suy giảm chú ý liên quan tới bệnh Alzheimer, bệnh Alzheimer dạng thể Lewy phân tán, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, chứng Dutch-Type xuất huyết não di truyền với chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh mạch máu dạng bột-[beta] và xuất huyết não như xuất huyết não dẫn đến bệnh mạch máu não dạng bột đơn, nhiễm prion, sa sút trí tuệ, bao gồm suy giảm trí tuệ mạch hỗn hợp và thoái hóa gốc, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, mất trí nhớ trước tuổi già, mất trí nhớ tuổi già, mất trí nhớ do AIDS, rối loạn Parkinson như là bệnh Parkinson (PD), bệnh Parkinson gây viêm não xơ hóa bán cấp tính tiến triển, bệnh Parkinson sau viêm não, viêm não ở võ sĩ quyền Anh, sa sút trí tuệ phức tạp Parkinson ở Guam, bệnh Pick, bệnh teo đa hệ thống (MSA), bệnh bại liệt (PSP), và bệnh thoái hóa nền vỏ não (CBD), hội chứng Down, bệnh thể Lewy, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng và các bệnh thần kinh như đột quy cấp tính, động kinh, thúc đẩy phục hồi chức năng sau đột quy, thiếu máu cục bộ, chấn thương não, đặc biệt là chấn thương sọ não và viêm thần kinh.

Dược phẩm theo sáng chế chứa chất mang dược dụng và được xác định trong bản mô tả. Chất mang dược dụng là một dầu nền được chọn từ nhóm sau: dầu acai, dầu hạnh nhân, dầu rau dền, dầu hạt táo, dầu quả mơ, dầu argan, dầu atiso, dầu bơ, dầu cọ, dầu chùm ngây, dầu hạt nho đen, dầu hạt lưu ly, dầu hạt chai borneo, dầu bầu nậm, dầu bí ngô, dầu bí đỏ, dầu hạt dẻ, dầu minh quyết, dầu hạt minh quyết, dầu hạt điều, dầu quế, dầu thầu dầu, dầu ké đầu ngựa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu hạt cohun, dầu hạt rau mùi, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt dika, dầu anh thảo đêm, dầu hạt lanh giả, dầu hạt lanh, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu gai dầu, dầu bông gạo, dầu hạt dâm bụt, dầu họ hoa môi, dầu hạt mắc ca, dầu marula, dầu hạt meadowfoam, dầu hạt mongongo (hoặc dầu manketti), dầu mù tạt, bơ hạt nhục đậu khấu, các loại dầu từ dừa và hạt bí, dầu hạt mướp tây, dầu ô liu, dầu cọ, dầu đu đủ, dầu lạc, dầu hồ đào, dầu pequi, dầu hạt tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt quả mận, dầu hạt bí ngô, dầu diêm mạch, dầu củ cải, dầu cây họ cúc, dầu hạt nho, dầu cám gạo, dầu royle, dầu cây họ đại kích, dầu rum, dầu ngón biển, dầu vùng, dầu đậu tương, dầu hướng dương, dầu hạt

chè, dầu kê, dầu cây tigernut, dầu hạt cà chua, dầu tung, dầu óc chó, dầu hạt dừa hấu và dầu mầm lúa mì.

Dầu nền là axit béo được chọn từ nhóm: axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit caprylic, axit capric, axit stearic, axit caprioc, axit oleic, axit linoleic, axit arachidic, axit behenic, axit lignoxeric, axit palmitoic, axit sapienic, axit anpha-liolenic, axit arachidonic, axit erusapentaenoic, axit eruxic, axit docosahexaunoic và axit xerotic.

Chất mang được dụng theo sáng chế được chọn từ dầu nền như đã được xác định ở trên đây hoặc nước hoặc đường hoặc glixerol hoặc sự kết hợp của dầu nền như được xác định ở trên với nước với đường với/hoặc glixerol.

Hợp chất có hoạt tính được theo sáng chế được bệnh nhân dùng hằng ngày có lượng hiệu quả từ 0,1mg - 50mg/kg thể trọng hoặc từ 1mg - 40mg/kg thể trọng hoặc từ 5mg - 30mg/kg thể trọng hoặc từ 7mg - 25mg/kg thể trọng hoặc từ 8mg - 20mg/kg thể trọng hoặc từ 9mg - 15mg/kg thể trọng.

Hợp chất có hoạt tính được theo sáng chế có thể dùng qua đường miệng, dùng tại chỗ hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường ruột hoặc bằng cách tiêm hoặc xông thuốc hoặc bằng miếng cao dán hoặc các dụng cụ phân phối khác.

Hợp chất có hoạt tính được theo sáng chế là 4-hydroxy-2metyl-5-(propan-2-yliden)cyclohex-3-ene-1-carbaldehyt.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế được phẩm bao gồm các bước sau:

- trộn hợp chất có công thức (1) theo sáng chế ở nhiệt độ thích hợp từ 5°C đến 15°C với dầu nền theo tỷ lệ là 5% đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn là 10% đến 15% và tốt nhất ở 11% đến 14%;

- thu hỗn hợp;

trong đó hợp chất có công thức (1) theo sáng chế có mặt trong được phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả để điều trị và phòng ngừa rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh được chọn từ:

các tình trạng thoái hóa thần kinh mạn tính gồm các tình trạng sa sút trí tuệ như bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ, những triệu chứng suy giảm chú ý liên quan tới bệnh

Alzheimer, bệnh Alzheimer dạng thể Lewy phân tán, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, chứng Dutch-Type xuất huyết não di truyền với chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh mạch máu dạng bột-[beta] và xuất huyết não như xuất huyết não dẫn đến bệnh mạch máu não dạng bột đơn, nhiễm prion, sa sút trí tuệ, bao gồm suy giảm trí tuệ mạch hỗn hợp và thoái hóa gốc, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, mất trí nhớ trước tuổi già, mất trí nhớ tuổi già, rối loạn Parkinson như là bệnh Parkinson (PD), bệnh Parkinson gây viêm não xơ hóa bán cấp tính tiến triển, bệnh Parkinson sau viêm não, viêm não ở võ sĩ quyền anh, sa sút trí tuệ phức tạp Parkinson ở Guam, bệnh Pick, bệnh teo đa hệ thống (MSA), bệnh bại liệt (PSP), và bệnh thoái hóa nền vỏ não (CBD), hội chứng Down, bệnh thể Lewy, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng và các bệnh thần kinh như đột quỵ cấp tính, động kinh, thúc đẩy phục hồi chức năng sau đột quỵ, thiếu máu cục bộ, chấn thương não, đặc biệt là chấn thương sọ não và viêm thần kinh.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh, bao gồm bước: dùng với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có hoạt tính được có công thức (1) cùng hoặc không cùng với chất mang được dụng. Rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh này là bệnh Alzheimer. Sự sử dụng có thể là dùng qua đường miệng, dùng tại chỗ hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường ruột hoặc bằng cách tiêm hoặc xông thuốc hoặc bằng miếng cao dán.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh, bao gồm bước: dùng với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của dược phẩm theo sáng chế. Rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh là bệnh Alzheimer. Sự sử dụng có thể là dùng qua đường miệng, dùng tại chỗ hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường ruột hoặc bằng cách tiêm hoặc xông thuốc hoặc bằng miếng cao dán.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh, nhận thức, rối loạn hoặc bệnh này được cho là bệnh Alzheimer, phương pháp điều trị này gồm bước sau:

- dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có hoạt tính được có công thức (1) cùng với lượng dầu nền như được xác định trong sáng chế có thể bằng

cách dùng qua đường miệng, hoặc dùng tại chỗ, hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường ruột, hoặc bằng cách tiêm, hoặc xông thuốc, hoặc bằng một miếng cao dán.

Lượng bất kỳ được đề cập rõ trong sáng chế có liên quan đến hợp chất có công thức (1) hoặc lượng bất kỳ có liên quan đến dầu nền được xác định trong sáng chế có thể được sử dụng cho được phẩm theo sáng chế, cho phương pháp bào chế được phẩm theo sáng chế và trong phương pháp điều trị và phòng ngừa rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh. Dấu hiệu kỹ thuật bất kỳ được đề cập trong sáng chế áp dụng cho hợp chất có hoạt tính được có công thức (1) theo sáng chế, cho được phẩm theo sáng chế, cho phương pháp bào chế được phẩm theo sáng chế cũng như cho phương pháp điều trị và phòng ngừa bệnh rối loạn hoặc bệnh nhận thức, thoái hóa thần kinh hoặc thần kinh mà được bộc lộ ở đây.

Phương pháp sản xuất và thuốc làm từ thảo dược:

Độ tinh sạch của các thành phần tốt hơn phải là $\geq 99\%$ và điều này được kiểm tra trước quy trình bào chế bằng sắc ký khí / khối phổ.

Nhiệt độ sản xuất và lưu trữ được phẩm được ưu tiên là khoảng từ 5°C đến 15°C .

Hợp chất theo sáng chế có thể trộn với chất mang được dụng để tạo thành hỗn hợp. Tùy thuộc vào cách sử dụng, tỷ lệ giữa chế phẩm theo sáng chế và chất mang được dụng có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 90%, từ 10% đến 80%, từ 20% đến 70%, từ 30% đến đến 60%, từ 40% đến 50%, trong đó, 20% là tỷ lệ phổ biến nhất được sử dụng cho những ứng dụng y học thực tiễn.

Sau đó, hỗn hợp này có thể được chế biến tiếp và tích hợp trong viên nang, gel, con nhộng, thuốc xịt, sol khí, thuốc đạn hoặc dụng cụ phân phối thuốc khác.

Phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

- trộn hợp chất có công thức (1) theo sáng chế ở nhiệt độ bao gồm tốt hơn là từ 5°C đến 15°C với dầu nền theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng, tốt hơn là 10% đến 15%, tốt nhất là 11% đến 14%. Các mức hoạt động khác là từ 5% đến 15% trọng lượng, 5% đến 14% trọng lượng, 5% đến 10% trọng lượng, 5% đến 11% trọng lượng, 10% đến 20% trọng lượng, 10% đến 15% trọng lượng, 5% đến 14%

trọng lượng, 10% đến 11% trọng lượng, 11% đến 15% trọng lượng, 12% đến 13% trọng lượng.

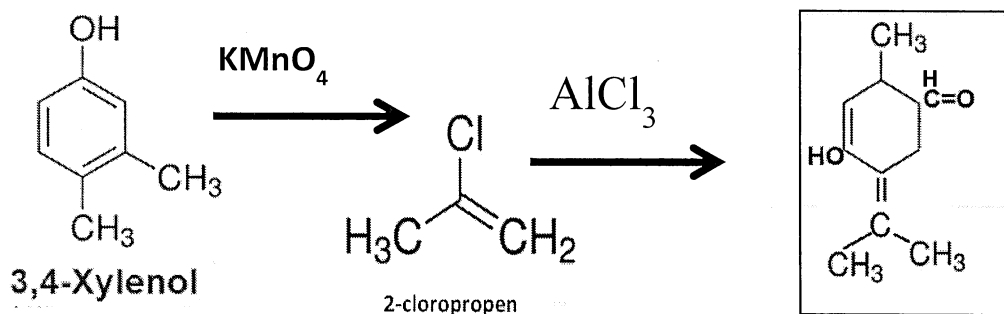
- thu hỗn hợp

Sự tổng hợp:

Hợp chất theo sáng chế (được đặt tên là RVT:A7), bao gồm các muối của nó, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể tổng hợp theo phương thức bất kỳ nào trong số rất nhiều các phương thức tổng hợp có thể.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết cách để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ về sản xuất thực nghiệm, mà theo đó, là sự minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế:



RVT: A7

Chất phản ứng	Số tham chiếu	Liều lượng	Giá (EUR)
rượu benzylic	305197		
3,4 xilenol	W359602	250 g	57
2-clopropen	254355	5 g	102,5
Etanol 95%	270660010		
Etc 5%			

KMnO ₄	223468	25 g	25,1
AlCl ₃	563919	5 g	121,5
PBS 10 X	D1408	6 x 500ml	148
Viên PBS	P4417	100 viên	103
Glyxerol	G5516	1 lít	124
Dầu	khác	0,75 lít	1

A7: phản ứng ban đầu	Phản ứng ở thể tích cuối 44,4ml
Etanol 95% ete 5% + 3,4 xylenol	10ml + 300mg
KMnO ₄	12,5uL
2-clopropen + AlCl ₃	1,5ml + 8,4mg
PBS 1X	qsp 40ml
Glyxerol	4,4ml

A7: 5 lít	Phản ứng ở thể tích cuối 5 lít
rượu benzylic	200ml
A7 44	44ml
PBS 1X	qsp 5 lít
dầu	0,75 lít

Phản ứng ở thể tích cuối là 44,4ml:

- hòa tan một lượng 3,4 xylenol vào thể tích etanol 95%, 5% ete để xylenol này có nồng độ 1M. Kiểm soát độ pH.
- thêm một lượng KMnO₄/ 0,2M để nồng độ cuối cùng của nó là 0,5mM và ủ ở TR trong 15 phút. Kiểm soát độ pH.
- Thêm một lượng vừa đủ 2-clopropen và AlCl₃ và ủ 5 phút ở 30°C.

- Thêm hỗn hợp của PBS và glyxerol để thu được thể tích cuối là 44ml. Đo độ pH, đặt tấm parafilm và ống được bảo quản ở -20°C.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dữ liệu thực nghiệm 1: bệnh nhân JH01

Một bệnh nhân 78 tuổi được xác định mắc bệnh Alzheimer giai đoạn 6 được chẩn đoán là mắc bệnh Alzheimer. Các giai đoạn khác nhau của AD được xác định ở những trang đầu tiên của bản mô tả. Bệnh nhân này được kiểm tra sử dụng Thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE) được quốc tế công nhận hoặc bài kiểm tra Folstein, một bảng câu hỏi vắn tắt thang điểm 30 mà được sử dụng để kiểm tra sự suy giảm nhận thức. Bệnh nhân này có điểm thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE) là 2/30 điểm ở ngày bắt đầu của nghiên cứu (ngày 0).

Bệnh nhân đã trải qua 6 tháng và 3 lần/ngày dùng 500mg hỗn hợp gồm 80% theo trọng lượng dầu ô liu và 20% theo trọng lượng hợp chất có công thức (1) theo sáng chế.

Sau một tháng, những người chăm sóc bắt đầu nhận thấy một trạng thái tinh thần chung được cải thiện ở bệnh nhân này.

Sau hai tháng, bệnh nhân bắt đầu cố gắng tự mặc quần áo và bắt đầu hỏi về số bữa trưa và tối, điều mà họ không bao giờ làm trước đây.

Sau ba tháng, bệnh nhân có thể tiếp tục một cuộc trò chuyện ngắn có ý nghĩa với người chăm sóc. Ông ấy bắt đầu đề cập đến các sự kiện nhất định trong quá khứ.

Sau ba tháng, một bài kiểm tra MMSE mới được tiến hành. Mặc dù số điểm vẫn rất thấp, nhưng 8/30 điểm là sự tiến bộ đáng kể.

Sau sáu tháng, trạng thái tinh thần của bệnh nhân được cải thiện đáng kể. Mặc dù ông ấy không thể trả lời các câu hỏi hiển nhiên như thành phố mà ông ấy từng sống, điều này có thể do sự thật là những câu hỏi này chưa hề được hỏi trước đây và chúng không trực tiếp liên quan đến họ vì sau đó bệnh nhân đã sống nhiều năm ở môi trường khá cô lập.

Tuy nhiên, ông ấy có thể trả lời những câu hỏi trực tiếp về những sự kiện rất gần đây.

Sau 6 tháng, các câu hỏi MMSE về những vấn đề ngắn hạn được cải thiện đáng kể và số điểm tăng lên 13/30 điểm (xem bảng 1). Điều này chỉ ra rằng bệnh nhân này có chức năng tốt như bệnh nhân ở giai đoạn 4 hoặc thấp hơn.

Sự tiến bộ ngoài mong đợi về tổng số điểm sau 6 tháng là 11 điểm trên tổng số 30 điểm, điều này cho thấy một sự tiến bộ ngạc nhiên và ngoài mong đợi.

Bảng 1:

Thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE)				
Hướng dẫn: một điểm cho mỗi câu trả lời đúng với mỗi câu hỏi hoặc hoạt động Tên bệnh nhân: JH01 Ngày:				
	Điểm tối đa	Ban đầu	3 tháng	6 tháng
Sự định hướng thời gian				
1. Năm nay là năm nào	1	0	0	0
2. Mùa này là mùa gì	1	0	0	0
3. Tháng này là tháng mấy	1	0	0	0
4. Hôm nay là ngày bao nhiêu	1	0	0	0
5. Hôm nay là thứ mấy trong tuần	1	0	0	0
Sự định hướng không gian				
1. Chúng ta đang ở tỉnh nào	1	0	0	0
2. Chúng ta đang ở thành phố nào	1	0	1	1

3. Chúng ta đang ở đâu (bệnh viện/nhà)	1	0	1	1
4. Chúng ta đang ở phố nào	1	0	0	0
5. Tầng/ phòng chúng ta đang ở	1	0	0	0
Trí nhớ				
Người kiểm tra sẽ đọc tên 3 vật không liên quan (ví dụ quả táo-chìa khóa-cái bàn) một cách rõ ràng và chậm rãi, sau đó người hướng dẫn yêu cầu bệnh nhân nhắc lại tên của cả 3 vật đó. Phản ứng của bệnh nhân sẽ được dùng để chấm điểm. Các từ này có thể được nhắc lại sau đó (tối đa 5 lần) cho tới khi bệnh nhân nhớ được cả 3	3	1	1	2
Sự tập trung				
“Tôi muốn bạn đếm ngược từ một 100 trừ dần đi 7.” (93,86,79,72,65, ...) Cách khác: “đánh vần ngược từ WORLD” (D-L-R-O-W) Thời gian tối đa: 1 phút và năm lần tính	5	0	0	0
Trí nhớ 2				
“Lúc trước tôi nói với bạn tên của 3 đồ vật. Bạn có thể có tôi biết chúng là gì không”	3	0	0	1
Ngôn ngữ				
Cho bệnh nhân xem 2 vật đơn giản, như đồng hồ đeo tay và cái bút và hỏi họ tên gọi của chúng	2	1	2	2
Ngôn ngữ 2				
“Nhắc lại cụm từ: không có trường hợp ngoại lệ”	1	0	1	1
Ngôn ngữ 3				
“Cầm tờ giấy bằng tay phải của bạn, gấp đôi nó lại và đặt lên nền nhà” (người kiểm tra đưa cho bệnh nhân một mảnh giấy trắng.)	3	0	0	3

Ngôn ngữ 4				
“Hãy đọc câu này và làm theo những gì nó nói” (Câu mà người hướng dẫn viết là “Hãy nhắm mắt lại.”)	1	0	1	1
Ngôn ngữ 5				
“Hãy đặt một câu về bất cứ điều gì.” (Câu này phải có chứa danh từ và động từ)	1	0	1	1
Ngôn ngữ 6				
“Hãy vẽ lại hình này”  Tất cả 10 góc phải được thể hiện và phải có hai góc phải giao nhau	1	0	0	0
Tổng điểm	30	2	8	13

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Trạng thái tâm thần tối thiểu: phương pháp thực nghiệm để phân loại trạng thái nhận thức của bệnh nhân dùng cho bác sĩ.” J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.

Bảng 1. Hiệu quả ngoài mong đợi và đáng ngạc nhiên đó là bệnh nhân đã đạt được 11 điểm trong sáu tháng và sau khi sử dụng 3 lần một ngày được phẩm theo sáng chế.

Dữ liệu thực nghiệm 2: bệnh nhân AA7-003

Một bệnh nhân 79 tuổi được xác định mắc Alzheimer giai đoạn 6 đã được dùng 200mg hợp chất có công thức (1) theo sáng chế trộn với 800mg dầu oliu 3 lần/ngày trong thời gian 6 tháng. Các giai đoạn khác nhau được định nghĩa trong những trang đầu của bản mô tả.

Bệnh nhân được kiểm tra bằng cách sử dụng Thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE) được quốc tế công nhận hoặc bài kiểm tra Folstein, một bảng câu hỏi vắn tắt thang điểm 30 mà được sử dụng để kiểm tra sự suy giảm nhận thức. Nó thường được sử dụng phổ biến trong y học để kiểm tra tình trạng sa sút trí tuệ, như bệnh Alzheimer. Nó cũng được sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của suy giảm nhận thức và

theo dõi tiến trình thay đổi nhận thức ở một cá thể theo thời gian, theo đó tạo cách hiệu quả để ghi lại sự phản ứng cá nhân với việc điều trị mà ông ấy đã đạt được 6/30 điểm ở ngày bắt đầu của nghiên cứu (ngày 0).

Người chăm sóc cũng đặt câu hỏi và các quan sát được ghi lại bằng cách sử dụng chỉ số Barthel được quốc tế công nhận (xem bảng 3), bao gồm 10 mục mà đo các hoạt động chức năng đặc biệt là các hoạt động trong cuộc sống thường ngày và các hoạt động di chuyển bệnh nhân. Các mục này bao gồm ăn uống, di chuyển từ xe lăn đến giường và ngược lại, chăm sóc bản thân, di chuyển đến và từ nhà vệ sinh, tắm, đi bộ trên bề mặt phẳng, lên xuống cầu thang, thay quần áo, sự bài tiết của ruột và bàng quang.

Sự đánh giá có thể được sử dụng để xác định mức độ ranh giới của chức năng và có thể được dùng để giám sát sự tiến bộ trong các hoạt động sống hằng ngày theo thời gian. Các mục được tăng thêm theo kế hoạch được phát triển bởi các tác giả. Bệnh nhân ghi điểm dựa vào việc liệu họ có nhận sự trợ giúp trong khi làm kiểm tra. Số điểm cho mỗi mục được cộng lại để tạo thành tổng điểm. Điểm càng cao bệnh nhân càng độc lập. Độc lập nghĩa là người có không cần trợ giúp trong phần bất kỳ của bài kiểm tra nêu trên. Nếu một người có khoảng 50% độc lập thì sẽ áp dụng điểm “trung bình”.

Bệnh nhân được 50/100 điểm ở cột lúc ban đầu (xem bảng 3).

Trong quá trình điều trị bệnh nhân dần dần lấy lại khả năng nhận thức và sinh hoạt hằng ngày của ông ấy cũng cải thiện.

Bệnh nhân đã trải qua những giai đoạn lo âu, mà góp phần tạo ra sự bối rối, liên quan đến sự thức tỉnh các khả năng nhận thức của bệnh nhân này. Bệnh nhân đã trải qua đợt điều trị được kiểm soát bởi thuốc an thần tự nhiên. Sau 3 tháng, những giai đoạn lo âu giảm xuống cho thấy rằng bệnh nhân đã vượt qua sự đảo ngược có tính quyết định của sự chuyển từ giai đoạn 6 xuống giai đoạn 5.

Sau 6 tháng, điểm thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE) tăng lên 9 điểm, số điểm của ông ấy là 15/30 điểm (xem bảng 2), số điểm gần với điểm của bệnh nhân giai đoạn 5-6. Điều này cho thấy sự tiến bộ đáng ngạc nhiên và ngoài mong đợi.

Chỉ số Barthel của bệnh nhân này cũng tăng đáng kể: 50 điểm (xem bảng 3). Điều này cũng cho thấy sự tiến bộ đáng ngạc nhiên và ngoài mong đợi.

Những dữ liệu thực nghiệm chỉ ra rằng bệnh nhân có hoạt động chức năng tốt như bệnh nhân ở giai đoạn 4 hoặc thấp hơn.

Bảng 2:

Thang đánh giá tâm thần tối thiểu (MMSE)				
Hướng dẫn: một điểm cho mỗi câu trả lời đúng với mỗi câu hỏi hoặc hoạt động Bệnh nhân: Nghiên cứu quan sát AA7-Đối tượng kiểm tra AA7-003				
	Điểm tối đa	Ban đầu	6 tháng	+/-
Sự định hướng thời gian				
1. Năm nay là năm bao nhiêu	1	0	0	0
2. Bây giờ là mùa gì	1	0	0	0
3. Tháng này là tháng mấy	1	0	0	0
4. Hôm nay là ngày bao nhiêu	1	0	0	0
5. Hôm nay là thứ mấy trong tuần	1	0	0	0
Sự định hướng không gian				
1. Chúng ta đang ở tỉnh nào	1	0	0	0
2. Chúng ta đang ở thành phố nào	1	1	1	0
3. Chúng ta đang ở đâu (bệnh viện/nhà)	1	1	1	0
4. Chúng ta đang ở phố nào	1	0	1	1

5. Tầng/ phòng chúng ta đang ở	1	0	0	0
Trí nhớ				
Người kiểm tra sẽ gọi tên 3 vật không liên quan (ví dụ quả táo-chìa khóa-cái bàn) một cách rõ ràng và chậm rãi, sau đó người hướng dẫn yêu cầu bệnh nhân gọi tên tất cả 3 vật đó. Phản ứng của bệnh nhân sẽ được dùng để chấm điểm. Các từ có thể được nhắc lại sau đó (tối đa 5 lần) cho tới khi bệnh nhân nhớ được cả 3	3	1	2	1
Sự tập trung				
“Tôi muốn bạn đếm ngược từ một 100 trừ dần đi 7.” (93,86,79,72,65, ...) Cách khác: “đánh vần ngược từ WORLD” (D-L-R-O-W) Thời gian tối đa: 1 phút và năm phép tính	5	0	1	1
Trí nhớ 2				
“lúc trước tôi nói với bạn tên của 3 đồ vật. Bạn có thể cho tôi biết chúng là gì không”	3	0	1	1
Ngôn ngữ				
Cho bệnh nhân xem 2 vật đơn giản, như đồng hồ đeo tay và cái bút và hỏi họ tên của chúng	2	2	2	0
Ngôn ngữ 2				
“Nhắc lại cụm từ: không có trường hợp ngoại lệ”	1	0	1	1
Ngôn ngữ 3				
“cầm tờ giấy bằng tay phải của bạn, gấp đôi nó lại và đặt lên nền nhà” (người kiểm tra đưa cho bệnh nhân một mảnh giấy trắng.)	3	0	3	3
Ngôn ngữ 4				
“Hãy đọc câu này và làm theo những gì nó nói” (Câu mà				

người hướng dẫn viết là “nhắm mắt lại.”)	1	0	1	1
Ngôn ngữ 5				
“Hãy đặt một câu về bất cứ điều gì.” (Câu này phải có chứa danh từ và động từ)	1	1	1	0
Ngôn ngữ 6				
“Hãy vẽ lại hình này” Tất cả 10 góc phải được thể hiện và phải có hai góc giao nhau 	1	0	0	0
Tổng điểm	30	6	15	9

Bảng 2. Hiệu quả ngoài mong đợi và đáng ngạc nhiên là bệnh nhân đã tăng được 9 điểm sau 6 tháng sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Bảng 3:

Chỉ số Baththel				
Người hướng dẫn: cho điểm 0, 5, 10 hoặc 15 điểm phụ thuộc năng lực bệnh nhân				
Tên bệnh nhân	Nghiên cứu quan sát AA7 – Đối tượng kiểm tra AA7-03			
	Ban 6			
	Điểm tối đa đầu tháng +/-			
1. Ăn uống				
Độc lập	10			
Cần giúp đỡ cắt, phết bơ, v.v hoặc cần chế độ ăn thay đổi	5			
Không có khả năng	0	5	10	5
2. Tắm				

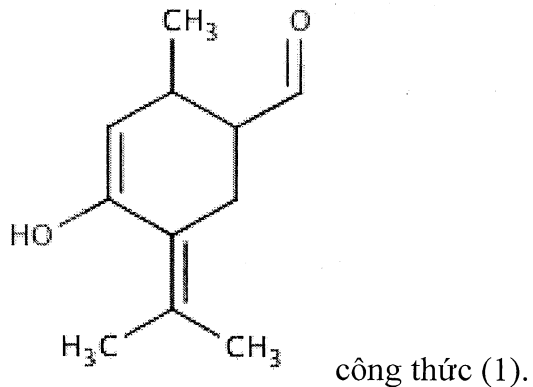
Độc lập (hoặc tắm dưới vòi hoa sen)	5	0	5	5
Phụ thuộc	0			
3. Chăm sóc bản thân				
Tự rửa mặt/ chải đầu/ đánh răng/cạo râu (các đồ dùng được cung cấp)	5	0	5	5
Cần sự giúp đỡ của người chăm sóc	0			
4. Mặc quần áo				
Độc lập (bao gồm cài cúc áo, kéo khóa, cột dây giày)	10	5	10	5
Cần sự giúp đỡ nhưng có thể làm được khi được chỉ bảo	5			
Phụ thuộc	0			
5. Kiểm soát đại tiện				
Kiểm soát được	10	5	10	5
Thỉnh thoảng không kiểm soát được	5			
Hoàn toàn không kiểm soát được (hoặc cần được đưa đi)	0			
6. Kiểm soát tiểu tiện				
Kiểm soát được	10	5	10	5
Thỉnh thoảng không kiểm soát được	5			
Hoàn toàn không kiểm soát được hoặc phải thông tiểu và mất khả năng tự tiểu	0			
7. Sử dụng nhà vệ sinh				
Tự sử dụng (vào và ra, mặc quần, lau chùi)	10	5	10	5
Cần sự giúp đỡ nhưng có thể tự làm một số việc	5			

Phụ thuộc hoàn toàn	0			
8. Di chuyển (từ giường đến ghế và ngược lại)				
Tự làm được	15	10	15	5
Cần giúp đỡ nhỏ (lời nói hoặc vật dụng)	10			
Chủ yếu cần giúp đỡ (một hoặc hai người, vật dụng), có thể ngồi	5			
Không thể di chuyển, không ngồi được thẳng bằng	0			
9. Di chuyển (trên mặt phẳng)				
Tự di chuyển (nhưng có thể sử dụng sự trợ giúp nào đó, ví dụ cái gậy) > 50m	15	10	15	5
Đi bộ với sự giúp đỡ của một người(lời nói hoặc vật dụng) > 50m	10			
Phụ thuộc vào xe đẩy gồm các góc > 50m	5			
Đứng yên hoặc < 50m	0			
10. Lên xuống cầu thang				
Tự đi được	10	5	10	5
Cần sự giúp đỡ (lời nói, vật dụng, vật trợ giúp)	5			
Không thể đi được	0			
Tổng điểm	0 - 100	50	100	50

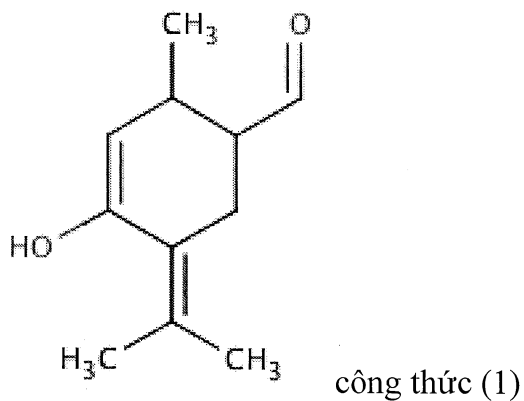
Bảng 3. Hiệu quả ngoài mong đợi và đáng ngạc nhiên là bệnh nhân đã tăng được 50 điểm qua 6 tháng sử dụng được phẩm theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



2. Dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (1):



hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất mang dược dụng là dầu nền được chọn từ nhóm bao gồm: dầu acai, dầu hạnh nhân, dầu rau dền, dầu hạt táo, dầu quả mơ, dầu argan, dầu atiso, dầu bơ, dầu cọ, dầu chùm ngây, dầu hạt nho đen, dầu hạt lưu ly, dầu hạt chai borneo, dầu bầu nậm, dầu bí ngô, dầu bí đỏ, dầu hạt dẻ, dầu minh quyết, dầu hạt minh quyết, dầu hạt điều, dầu quế, dầu thầu dầu, dầu

ké đầu ngựa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu hạt cohun, dầu hạt rau mùi, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt dika, dầu anh thảo đêm, dầu hạt lanh giả, dầu hạt lanh, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu gai dầu, dầu bông gạo, dầu hạt dâm bụt, dầu họ hoa môi, dầu hạt mắc ca, dầu marula, dầu hạt meadowfoam, dầu hạt mongongo (hoặc dầu manketti), dầu mù tạt, bơ hạt nhục đậu khấu, các loại dầu từ dừa và hạt bí, dầu hạt mướp tây, dầu ô liu, dầu cọ, dầu đu đủ, dầu lạc, dầu hồ đào, dầu pequi, dầu hạt tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt quả mận, dầu hạt bí ngô, dầu diêm mạch, dầu củ cải, dầu cây họ cúc, dầu hạt nho, dầu cám gạo, dầu royle, dầu cây họ đại kích, dầu rum, dầu ngón biển, dầu vùng, dầu đậu tương, dầu hướng dương, dầu hạt chè, dầu kế, dầu cây tigernut, dầu hạt cà chua, dầu tung, dầu óc chó, dầu hạt dừa hấu, và dầu mầm lúa mì.

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dầu nền chứa axit béo được chọn từ nhóm bao gồm: axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit caprylic, axit capric, axit stearic, axit caprioc, axit oleic, axit linoleic, axit arachidic, axit behenic, axit lignoxeric, axit palmitoic, axit sapienic, axit anpha-liolenic, axit arachidonic, axit erusapentaenoic, axit eruxic, axit docosaheptaenoic, và axit xerotic.
5. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất mang dược dụng này được chọn từ dầu nền theo điểm 3 hoặc nước hoặc đường hoặc glyxerol hoặc tổ hợp của dầu nền theo điểm 3 và nước và đường và/hoặc glyxerol.
6. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 2 bao gồm các bước:
 - trộn hợp chất có công thức (1) theo điểm 2 với dầu nền theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C;
 - thu hỗn hợp;
 trong đó hợp chất có công thức (1) đã nêu có mặt trong dược phẩm này với lượng có hiệu quả để điều trị bệnh Alzheimer.