(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) **1-0028318**

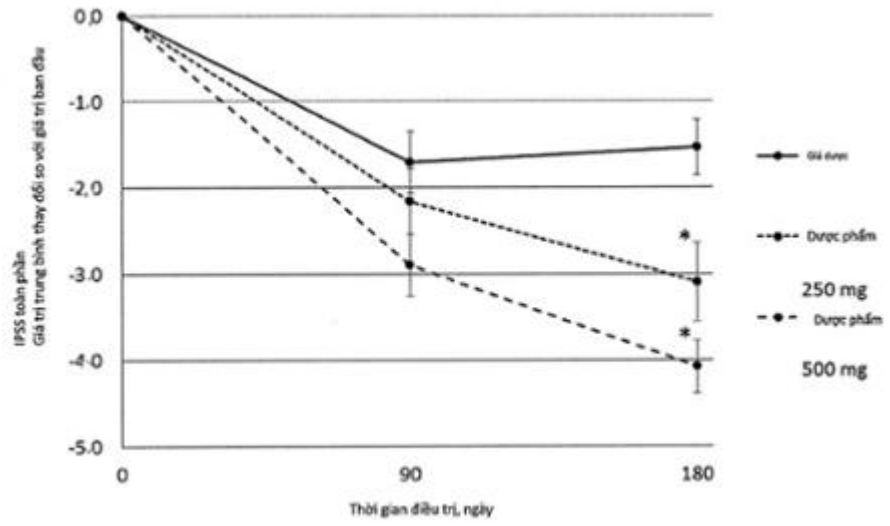
(51)[7] **A61K 36/45**; A61K 31/7048; A61K 9/48; A61P 15/10; A61P 13/02; A61P 13/08; A61P 13/10; A61K 31/192; A61P 13/00

(13) **B**

(21) 1-2016-02077
(22) 11/11/2014
(86) PCT/US2014/064961 11/11/2014
(87) WO2015/070203 14/05/2015
(30) 61/902,376 11/11/2013 US
(45) 25/05/2021 398
(43) 26/09/2016 342A
(73) NATUREX-DBS LLC (US)
P.O. Box 619, 39 Pleasant Street, Sagamore, MA 02561, United States of America
(72) FROMENTIN, Emilie, Annie, Claudie (FR); KLAIBER, Douglas, Andrew (US); SOUZA, Daniel, David (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA BỘT NAM VIỆT QUẤT KHÔ DÙNG ĐỂ LÀM GIẢM TRIỆU CHỨNG PHÌ ĐẠI TUYẾN TIỀN LIỆT LÀNH TÍNH VÀ CHẾ PHẨM PHÂN LIỀU DẠNG RẮN CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất khô hoặc bã hạt nam việt quất. Dược phẩm này dùng để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ triệu chứng đường tiết niệu dưới, triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính, rối loạn chức năng cương, són tiểu, tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng bàng quang hoạt động quá mức, tình trạng bàng quang kém hoạt động, tình trạng viêm bàng quang kẽ, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm phân liều dạng rắn chứa dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất khô hoặc bã hạt nam việt quất. Dược phẩm này hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, và làm giảm nhẹ các triệu chứng đường niệu dưới (LUTS), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), rối loạn chức năng cương (ED), són tiểu, và các bệnh hoặc triệu chứng khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) ngày càng trở nên phiền phức đối với nam giới cao tuổi, trong đó tỷ lệ từ nhẹ đến trung bình đã phát hiện thấy ở 50% nam giới ở độ tuổi tám mươi. LUTS có thể liên quan hoặc không liên quan đến phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), một tình trạng mô học khác biệt bởi sự tăng sinh quá mức không ác tính của mô tuyến tiền liệt bao quanh niệu đạo mà xuất hiện ở 50% nam giới ở độ tuổi năm mươi và 90% nam giới ở độ tuổi tám mươi. LUTS cũng có thể xảy ra do rối loạn chức năng cơ trơn bàng quang do tuổi cao và các tình trạng bệnh thần kinh giao cảm khác. LUTS còn được phân loại là triệu chứng rỗng bàng quang hoặc đầy bàng quang và được xác định bằng điểm số triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS), một công cụ đã được kiểm chứng, đã được sử dụng rộng rãi trong cộng đồng y tế và khoa học.

[0001] Triệu chứng bài tiết bao gồm đi tiểu lắt rắt, chậm tiểu, tiểu ngắt quãng, ngừng bài tiết không mong muốn, dòng tiểu yếu, rặn tiểu, cảm giác như chưa tiểu hết, tiểu lắt nhắt lúc cuối, và có thể là do phì đại tuyến tiền liệt hoặc viêm mô. Triệu chứng đầy bàng quang có thể bao gồm đi tiểu thường xuyên, tiểu đêm, mót tiểu, tiểu không tự chủ và đau bàng quang hoặc tiểu buốt, và có thể là do bàng quang tăng hoạt. Các chất chỉ điểm sinh lý mà sẽ dẫn đến làm tăng nguy cơ bị BPH bao gồm testosteron, dihydro-testosteron, dehydroepiandrosteron và estradiol, yếu tố sinh trưởng giống insulin và chất chỉ điểm viêm ở mức cao.

Mặc dù LUTS và LUTS do BPH không phải là tình trạng bệnh đe dọa đến tính mạng, ảnh hưởng của LUTS đến chất lượng cuộc sống (QoL) có thể là rất lớn và cần phải điều trị tình trạng này trong hầu hết các trường hợp để tránh biến chứng. Các yếu

tố nguy cơ bao gồm tuổi tác, thể tích tuyến tiền liệt và tốc độ dòng tiểu lớn nhất cũng như cách sống, chế độ ăn, lượng cồn tiêu thụ, hoạt động thể lực hoặc yếu tố di truyên. Khi chẩn đoán, cần thận trọng chờ đợi trong khoảng 34% các trường hợp tại Mỹ. Các liệu pháp điều trị bằng thuốc đã được đăng ký đối với LUTS có thể gây ra nhiều tác dụng phụ, do đó cần phát triển liệu pháp điều trị mới.

Theo Hiệp hội tiết niệu Mỹ, bệnh nhân bị mức độ phiền nhiễu nhẹ (IPSS<8) hoặc bệnh nhân có triệu chứng từ trung bình đến nặng (IPSS≥8) mà không bị phiền nhiễu bởi LUTS có thể được quản lý bằng các thận trọng chờ đợi và điều chỉnh cách sống. Nếu triệu chứng phiền nhiễu đáng kể vẫn tồn tại bất chấp các biện pháp bảo thủ, cần chỉ định bắt đầu biện pháp quản lý y tế và trong một số trường hợp, có thể cần đề xuất phẫu thuật.

Viện Sức khỏe quốc gia đã dự đoán rằng rối loạn chức năng cương (ED) đã ảnh hưởng đến 30 triệu nam giới ở Mỹ. Tỷ lệ này gia tăng theo tuổi tác: khoảng 4% nam giới ở độ tuổi 50 và gần 17% nam giới ở độ tuổi 60 bị mất hoàn toàn khả năng cương. Tỷ lệ này nhảy lên 47% đối với nam giới già hơn 75 tuổi.

Phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) là vấn đề lành tính ở nam giới cao tuổi, và gây ra tình trạng bất lực đáng kể. Tỷ lệ của tình trạng tăng sản tuyến tiền liệt theo chẩn đoán mô học tăng từ 8% ở nam giới độ tuổi 31 đến 40, từ 40 đến 50% ở nam giới độ tuổi 51 đến 60, đến 80% ở nam giới độ tuổi lớn hơn 80.

Són tiểu là vấn đề chưa được chẩn đoán và chưa được báo cáo mà gia tăng theo tuổi tác. Tình trạng này ảnh hưởng đến 50-84% số người cao tuổi trong các cơ sở chăm sóc dài hạn. Ở bất kỳ độ tuổi nào, tình trạng này xảy ra phụ nữ cao gấp 2 lần so với nam giới.

Bàng quang hoạt động quá mức (OAB) thường thấy ở từ 10 đến 18% dân số, ảnh hưởng đến nam giới và phụ nữ gần như bằng nhau. OAB có ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. LUTS cùng với OAB gây ra kỳ thị đáng kể trong xã hội, tâm lý, nghề nghiệp, quốc gia, và thể chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế dựa một phần trên những phát hiện ra rằng, việc bổ sung hạt nam việt quất hoặc bã hạt nam việt quất vào bột nam việt quất khô sẽ tạo ra dược phẩm có tác dụng đối với triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) và các bệnh khác hoặc triệu chứng mà không gây tác dụng phụ như các liệu pháp điều trị hiện có.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất khô.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa bột nam việt quất khô và bã hạt nam việt quất.

Theo một phương án, nam việt quất là *Vaccinium macrocarpon*.

Theo một phương án, nam việt quất là *Vaccinium microcarpon*.

Theo một phương án, nam việt quất là *Vaccinium oxycoccus*.

Theo một số phương án, hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 5% đến 50% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 15% đến 25% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 20% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, bã hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 5% đến 50% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, bã hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 15% đến 25% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, bã hạt nam việt quất có mặt với lượng khoảng từ 20% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít hơn 12% axit hữu cơ tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít hơn 10% axit hữu cơ tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 5% đến 8% axit hữu cơ tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít hơn 15% đường tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít hơn 12% đường tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 1% đến 5% axit quinic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 2,2% đến 3,2% axit quinic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 0,4% đến 4% axit malic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 0,8% đến 1,8% axit malic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 1% đến 5% axit xitric tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 1,8% đến 3,2% axit xitric tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa: từ 0,5% đến 5,0% proanthoxyanidin, 0,05% đến 1,5% quercetin, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-rhamnosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-xylosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,5% myricetin, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-galatosit, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-galatosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,1% axit protocatechuic 0,001% đến 0,1% axit p-coumaric, 0,001% đến 0,1% caffeoyl-glucosit, 0,001% đến 0,1% coumaroyl-glucosit, 0,001% đến 0,1% axit cafeic, 0,001% đến 0,1% axit clorogenic hoặc 0,01 đến 1,5% axit ursolic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa: 1,0% đến 1,2% proanthoxyanidin, 0,16% đến 0,20% quercetin, 0,07% đến 0,09% quercetin-3-glucosit, 0,03% đến 0,04% quercetin-3-rhamnosit, 0,019% đến 0,025% quercetin-3-xylosit, 0,025% đến 0,035% quercetin-3-arabinosit, 0,010% đến 0,014% myricetin, 0,022% đến 0,030% peonidin-3-galactosit, 0,0025% đến 0,0035% peonidin-3-glucosit, 0,010% đến 0,020% peonidin-3-arabinosit, 0,0005% đến 0,0015% xyanidin-3-glucosit, 0,015% đến 0,030% xyanidin-3-galactosit, 0,010% đến 0,025% xyanidin-3-arabinosit, 0,019% đến 0,025% axit protocatechuic, 0,04% đến 0,06% axit p-coumaric, 0,015% đến 0,025% caffeoyl-glucosit, 0,005% đến 0,015% coumaroyl-glucosit, 0,010% đến 0,015% axit cafeic hoặc 0,030% đến 0,04% axit clorogenic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng: 1,1% proanthoxyanidin, 0,18% quercetin, 0,083% quercetin-3-glucosit, 0,034% quercetin-3-rhamnosit, 0,022%

quercetin-3-xylosit, 0,030% quercetin-3-arabinosit, 0,012% myricetin, 0,027% peonidin-3-galactosit, 0,003% peonidin-3-glucosit, 0,014% peonidin-3-arabinosit, 0,001% xyanidin-3-glucosit, 0,022% xyanidin-3-galactosit, 0,018% xyanidin-3-arabinosit, 0,022% axit protocatechuic, 0,052% axit p-coumaric, 0,021% caffeoyl-glucosit, 0,011% coumaroyl-glucosit, 0,014% axit cafeic, 0,034% axit clorogenichoặc 0,92% axit ursolic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 1 to 100 µg lariciresinol, 1 đến 100 µg secoisolariciresinol hoặc 1 đến 100 µg/pinoresinol trên 100g dược phẩm tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa 51 µg lariciresinol, 12 µg secoisolariciresinol hoặc 78 µg/pinoresinol trên 100g dược phẩm tính theo khối lượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân liều dạng rắn chứa dược phẩm nêu trên.

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng là viên nén.

Theo phương án khác, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng là viên nang.

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng là nang mềm.

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng chứa từ 100 mg đến 500 mg dược phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng chứa 250 mg dược phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường miệng chứa 500 mg dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng tình trạng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn chức năng cương (ED) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị són tiểu ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm nêu trên với lượng có hiệu quả.

Theo một số phương án, đối tượng là người.

Theo một số phương án, người là nam giới.

Theo một số phương án, người là phụ nữ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được mô tả bằng cách tham chiếu đến các hình vẽ sau đây, mà được trình bày chỉ nhằm mục đích minh họa mà không có ý định làm giới hạn phạm vi sáng chế.

FIG. 1 minh họa sơ đồ CONSORT của 148 người đàn ông tham dự lần sàng lọc đầu tiên trong nghiên cứu LUTS.

FIG. 2 minh họa đồ thị của giá trị chênh lệch trung bình tương ứng với khoảng tin cậy 95% về điểm số triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS) tại thời điểm ban đầu, 3 tháng, và 6 tháng đối với nhóm dùng giả dược, nhóm dùng dược phẩm 250 mg, và nhóm dùng dược phẩm 500 mg trong nghiên cứu LUTS.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Các sáng chế và tài liệu khoa học được đề cập đến trong bản mô tả này xác lập kiến thức mà những chuyên gia trong lĩnh vực đã biết. Các bằng sáng chế Hoa Kỳ đã ban hành, các đơn sáng chế đã được chấp thuận cấp bằng, các đơn sáng chế nước ngoài đã công bố, và tài liệu tham khảo đã được trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bằng cách tham chiếu đến cùng mức độ như là bản thân chúng được đưa vào bằng cách tham chiếu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc nêu một phạm vi số cho một biến được thiết kế để chuyển tải rằng sáng chế có thể được thực hiện với biến số có giá trị bất kỳ trong phạm vi đó. Như vậy, đối với một biến ngắt quãng, các biến có thể bằng giá trị số nguyên bất kỳ trong khoảng số, bao gồm cả các điểm cuối của khoảng này. Tương tự như vậy, đối với một biến liên tục, các biến có thể bằng giá trị thực sự bất kỳ trong khoảng số, bao gồm cả các điểm cuối của khoảng này. Ví dụ, mà không làm hạn chế, một biến được mô tả là có giá trị từ 0 đến 2 có thể là 0, 1 hoặc 2 nếu biến là gián đoạn, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc bất kỳ giá trị thực khác ≥ 0 và ≤ 2 nếu là biến liên tục.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, từ "hoặc" được dùng theo nghĩa bao gồm là "và/hoặc" và không có nghĩa loại trừ là "hoặc là/hoặc".

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "khoảng" có nghĩa là trong vòng ±10%. Ví dụ, "khoảng 1" là "từ 0,9 đến 1,1", "khoảng 2%" là "từ 1,8% đến 2,2%", "khoảng 2% đến 3%" là "từ 1,8% đến 3,3%", và "khoảng 3% đến 4%" là "từ 2,7% đến 4,4%."

Quả nam việt quất

Quả nam việt quất, ví dụ, *Vaccinium macrocarpon*, đã được công nhận là nguồn giàu axit hữu cơ và phenolic, flavonol, flavan-3-ol, anthoxyanin, proanthoxyanidin (PAC) và năm vòng triterpenoid, bao gồm axit ursolic và oleanolic.

Danh mục không đầy đủ của hợp chất có dược tính mà có thể có trong quả nam việt quất được nêu trong Bảng 1.

BẢNG 1

Dẫn xuất của axit phenolic	Coumaroyl-hexoza
	6-Caffeoyl-D-glucoza
	axit 3-caffeoylquinic (axit Clorogenic)
	axit 4-hydroxybenzoic
	axit 3-hydroxybenzoic
	axit 5-p-hydroxybenzoic
	axit 6-p-hydroxybenzoic
	axit gallic
	axit benzoic
	axit Xinamic
	axit dihydroxybenzoic
	axit o-hydroxyxinamic
	axit 4-hydroxy-3-metoxybenzoic (HVA) (axit vanilic)
	axit 3-hydroxyphenylaxetic (3HPAA)
	axit 3-hydroxybenzoic (3HBA)
	axit 3,4-dihydroxybenzoic (3,4DHBA) (axit protocatechuic)
	axit 2,3-dihydroxybenzoic (2,3DHBA) (axit hypogallic)
	axit 2,4-dihydroxybenzoic (2,4DHBA) (axit b-resorxyclic)
	axit 2,5-dihydroxybenzoic (2,5DHBA) (axit genistic)
	axit 2,6-dihydroxybenzoic
	axit 3-hydroxyxinamic (3HCA)
	axit 4-hydroxyxinamic (4HCA) (axit p-coumaric)
	axit 4-hydroxy-3-metoxyxinamic (axit Ferulic)
	axit 3,4-dihydroxyxinamic (axit Caffeic)
	axit 3-hydroxyphenylpropionic (3HPPA) (axit phloretic)
	axit benzoylaminoaxetic (axit hippuric)
	axit salicylic
	axit sinapic
	axit ascorbic
	axit ellagic

	axit syringic axit shikimic Ferruloyl glucosit axit 4-caffeoylquinic (axit cryptoclorogenic)
Flavonol	Myricetin Quercetin Quercetin 3-galactosit Quercetin 3-glucosit Quercetin-3-rhamnosit Quercetin-3-xylosit Quercetin-3-arabinosit Quercetin glucuronide Myricetin-3-galactosit Myricetin-3-glucosit Isorhamnetin
Flavanol	(+)-catechin (-)-catechin isome 1 typ Proxyanidin A2 isome 2 typ Proxyanidin A2 isome 3 typ Proxyanidin A2 (-)-epicatechin 3-metylcatechin 4-metylcatechin 3-metylepicatechin 4-metylepicatechin
Coumarin	Scopoletin
Anthoxyanin	Xyanidin 3-galactosit Xyanidin 3-glucosit Peonidin 3-glucosit Xyanidin 3-arabinosit Peonidin 3-galactosit

	Peonidin 3-arabinosit
Chalcon	Phlorizin
Tocopherol	Alpha-tocopherol axetat Alpha-tocopherol Beta-tocopherol Gamma-tocopherol Delta-tocopherol Alpha-tocotrienol Beta-tocotrienol Gamma-tocotrienol Delta-tocotrienol Vitamin E Sterol Cholesterol Brassicasterol 24 metyl-cholesterol Campestanol Campesterol Delta-7-campesterol Delta-5,23 stigmastadienol Clerosterol Beta-sitosterol Sitostanol Delta-5-avenasterol Delta-5,24-stigmastadienol Delta-7-stigmasterol Delta-7-avenasterol
Axit béo	axit Myristic axit Palmitic axit Palmitoleic axit Margaric axit Stearic

	axit Oleic axit Linoleic axit Linolenic axit Arachidic axit Gondoic axit Behenic axit Erucic axit Lingoceric axit Nervonic
Lingan	Syringaresinol Lariciresinol Medioresinol Lariciresinol-sesquilingan Secoisolariciresinol Pinoresinol Secoisolariciresinol-xyclolariciresinol 7-hydroxymatairesinol Nortrachelogenin 7-oxo-matairesinol Matairesinol α-conidendrin

Dược phẩm trên cơ sở thành phần của quả nam việt quất

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần được nêu dưới đây với khoảng nêu dưới đây.

Theo một số phương án, dược phẩm được nêu trong bản mô tả này chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất khô. Theo phương án khác, dược phẩm được nêu trong bản mô tả này chứa bột nam việt quất khô và bã hạt nam việt quất.

Các loài nam việt quất được sử dụng để tạo ra chế phẩm có thể là *Vaccinium macrocarpon, Vaccinium microcarpon, hoặc Vaccinium oxycoccus*. Tuy nhiên, các loài

nam việt quất khác cũng có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm được nêu trong bản mô tả này.

Nam việt quất hạt có thể là có trong dược phẩm với lượng từ 5% đến 50%, about 15% đến 25%, hoặc about 20% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô. Bã hạt nam việt quất có thể là có trong dược phẩm với lượng từ 5% đến 50%, từ 15% đến 25%, hoặc từ 20% tính theo khối lượng bột nam việt quất khô.

Dược phẩm có thể chứa ít hơn 12%, ít hơn 10%, hoặc từ 5% đến 8% axit hữu cơ tính theo khối lượng. Các axit hữu cơ tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit quinic, axit malic, và axit xitric.

Hàm lượng axit hữu cơ có thể được xác định bằng cách sử dụng các biến thể sau của các quy trình AOAC 986.13 được gọi là *Axit Quinic, Malic và Xitric trong hỗn hợp nước ép nam việt quất và nước táo* (do AOAC International, www.aoac.org cung cấp). Cột phân tích là cột pha đảo C18 có cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 4,6 mm song song và tiếp theo là cột pha đảo C18, có cỡ hạt 5 µm và dài 10 cm. Dung dịch đệm phosphat, 0,2M KH_2PO_4, pH 2,4 được sử dụng. Lưu lượng chảy là 0,80 mL/phút, phân tích được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh, và bước sóng phát hiện là 214 nm. Có thể pha loãng thuốc thử trong pha động. CAS# làm chất chuẩn như sau: CAS-77-92-9 (axit xitric), CAS-6915-15-7 (axit malic), CAS-77-95-2 (axit quinic). Công thức dùng để tính toán nồng độ của từng axit hữu cơ là như sau: (PA/PA') x (V'/V) x C, trong đó PA và PA' = lần lượt là diện tích đỉnh của dung dịch thử nghiệm và chất chuẩn; V và V' = lần lượt là thể tích của dung dịch thử nghiệm và chất chuẩn; và C = nồng độ chất chuẩn, %. Axit shikimic và axit ascorbic cũng có thể phát hiện bằng phương pháp này.

Dược phẩm có thể chứa từ khoảng 1% đến 5% hoặc từ khoảng 2,2% đến 3,2% axit quinic tính theo khối lượng.

Dược phẩm có thể chứa từ khoảng 0,4% đến 4% hoặc từ khoảng 0,8% đến 1,8% axit malic tính theo khối lượng.

Dược phẩm có thể chứa từ khoảng 1% đến 5% hoặc từ khoảng 1,8% đến 3,2% axit xitric tính theo khối lượng.

Dược phẩm có thể chứa ít hơn 15% hoặc ít hơn 12% đường tính theo khối lượng. Fructoza, glucoza và sucroza là những ví dụ về các loại đường thường được tìm thấy trong nam việt quất. Các hàm lượng đường này phản ánh lượng đường thế giới và loại cụ thể không được thể hiện trên các lô mẫu này.

Hàm lượng đường có thể được xác định bằng HPLC, bằng cách sử dụng biến thể sau của quy trình AOAC 977,20. Cột được sử dụng là μ-Bondapak/Carbohydrat (Waters Associates, No. 84038) với cột bảo vệ hoặc tương đương. Pha động bao gồm axetonitri loại không quang phổ pha loãng với nước (83/17, thể tích/thể tích). Các dung dịch đường chuẩn gồm fructoza (CAS# 57-48-7), glucoza (CAS# 50-99-7) và sucroza (CAS# 57-50-1). Mẫu được pha loãng trong nước và lọc qua bộ lọc 45 μm. 10 μL mẫu được tiêm vào cột ở nhiệt độ trong phòng. Lưu lượng chảy là 1,0mL/phút trong điều kiện đẳng dòng trong 20 phút. Sử dụng máy dò chỉ số khúc xạ. Lượng glucoza, fructoza, và sucroza được tính toán từ các giá trị tích hợp hoặc từ độ cao đỉnh như sau: % khối lượng đường= 100 × (PH/PH') × (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH') × (KHỐI LƯỢNG'/KHỐI LƯỢNG) trong đó PH và PH' = lần lượt là độ cao đỉnh (hoặc giá trị tích hợp) của mẫu và chất chuẩn; V và V' = lần lượt là mL dung dịch mẫu và chất chuẩn (50 và 100); và W và W' = lần lượt là g mẫu (5,000) và chất chuẩn,.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa: 0,5% đến 5,0% proanthoxyanidin, 0,05% đến 1,5% quercetin, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-rhamnosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-xylosit, 0,001% đến 0,1% quercetin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,5% myricetin, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-galactosit, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% peonidin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-glucosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-galactosit, 0,001% đến 0,1% xyanidin-3-arabinosit, 0,001% đến 0,1% axit protocatechuic, 0,001% đến 0,1% axit p-coumaric, 0,001% đến 0,1% caffeoyl-glucosit, 0,001% đến 0,1% coumaroyl-glucosit, 0,001% đến 0,1% axit cafeic, 0,001% đến 0,1% axit clorogenic hoặc 0,01 đến 1,5% axit ursolic tính theo khối lượng.

Hàm lượng proanthoxyanidin và một hoặc nhiều thành phần khác có thể được xác định bằng HPLC-huỳnh quang sử dụng cột Develosil diol hoặc tương đương như sau. Khoang cột được duy trì ở 35°C. Dung môi sử dụng như sau: (A) axit axetic 2% trong axetonitril và (B) là 95:3:2 metanol/nước/axit axetic. Gradient tuyến tính được sử dụng từ 0% đến 40% B, trong 35 phút; 40% đến 100% B, trong 40 phút; 100% đẳng dòng B, trong 45 phút; và 100% đến 0% B, trong 50 phút.

Hàm lượng anthoxyanin (peonidin-3-galactosit, peonidin-3-glucosit, peonidin-3-arabinosit, xyanidin-3-glucosit, xyanidin-3-galactosit, xyanidin-3-arabinosit) có thể

được xác định bằng HPLC-UV ở bước song 535 nm. Cột là Synergi Hydro-RP hoặc tương đương. Khoang cột được duy trì ở nhiệt độ phòng. Pha động A bao gồm dung dịch axit formic 5% trong nước và pha động B là metanol. Gradient được sử dụng là 0-2 phút, 5% B; 2-10 phút, 5-20% B; 10-15 phút, 20% B; 15-30 phút, 20-25% B; 30-35 phút, 25% B; 35-50 phút, 25-33% B; 50-55 phút, 33% B; 55-65 phút, 33-36% B; 65-70 phút, 36-45% B; 70-75 phút, 45-53% B; 75-80 phút, 53-55% B; 80-84 phút, 55-70% B; 84-88 phút, 70-5% B; 88-90 phút, 5% B.

Hàm lượng các phenolic khác có thể được xác định bằng UPLC-MS/MS bằng cách sử dụng phương pháp sau. Cột Acquity T3 (Waters Associates) hoặc tương đương được sử dụng và đặt vào trong khoang cột UPLC duy trì ở nhiệt độ 30°C. Dung môi được sử dụng là 0,1% Formic axit (A) và axetonitril (B), gradien tuyến tính được sử dụng từ 5% B ; 0-4,5 phút, 5–20% B; 4,5-6,45 phút, đẳng dòng 20% B; 6,45-13,5 phút, 20-45% B ;13,5-16,5 phút 45-100% B; 16,5-19,5 phút đẳng dòng 100% B; 19,5-19,52 phút 100-5% B; 19,52-22,5 phút. Phép dò được thực hiện bằng MS/MS và tất cả các hợp chất chuẩn chất được điều chỉnh riêng biệt.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa: 1,0% đến 1,2% proanthoxyanidin, 0,16% đến 0,20% quercetin, 0,07% đến 0,09% quercetin-3-glucosit, 0,03% đến 0,04% quercetin-3-rhamnosit, 0,019% đến 0,025% quercetin-3-xylosit, 0,025% đến 0,035% quercetin-3-arabinosit, 0,010% đến 0,014% myricetin, 0,022% đến 0,030% peonidin-3-galactosit, 0,0025% đến 0,0035% peonidin-3-glucosit, 0,010% đến 0,020% peonidin-3-arabinosit, 0,0005% đến 0,0015% xyanidin-3-glucosit, 0,015% đến 0,030% xyanidin-3-galactosit, 0,010% đến 0,025% xyanidin-3-arabinosit, 0,019% đến 0,025% axit protocatechuic, 0,04% đến 0,06% axit p-coumaric, 0,015% đến 0,025% caffeoyl-glucosit, 0,005% đến 0,015% coumaroyl-glucosit, 0,010% đến 0,015% axit cafeic hoặc 0,030% đến 0,04% axit clorogenic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng: 1,1% proanthoxyanidin, 0,18% quercetin, 0,083% quercetin-3-glucosit, 0,034% quercetin-3-rhamnosit, 0,022% quercetin-3-xylosit, 0,030% quercetin-3-arabinosit, 0,012% myricetin, 0,027% peonidin-3-galactosit, 0,003% peonidin-3-glucosit, 0,014% peonidin-3-arabinosit, 0,001% xyanidin-3-glucosit, 0,022% xyanidin-3-galactosit, 0,018% xyanidin-3-arabinosit, 0,022% axit protocatechuic, 0,052% axit p-coumaric, 0,021% caffeoyl-

glucosit, 0,011% coumaroyl-glucosit, 0,014% axit cafeic, 0,034% axit clorogenichoặc 0,92% axit ursolic tính theo khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa từ 1 đến 100 µg hoặc khoảng 51 µg lariciresinol trên 100g chế phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1 đến 100 µg hoặc khoảng 12 µg secoisolariciresinol trên 100g chế phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1 đến 100 µg hoặc khoảng 78 µg pinoresinol trên 100g chế phẩm.

Hàm lượng lingan có thể được xác định bằng UPLC-MS/MS bằng cách sử dụng cột pha đảo C18 ACQUITY BEH hoặc tương đương như sau. KHoang cột được duy trì ở 30°C. Dung môi được sử dụng là (A) axit formic 0,1% và (B) Axetonitril. Gradient là 5% B, 8,0 phút 30% B, 9,0 phút 30% B, 10,0 phút 50% B, 12,0 phút 50% B, 15,0 phút 95% B, 17,0 phút 95% B, 17,5 phút 5% B, 23,0 phút 5% B, Phép dò được thực hiện bằng MS/MS và tất cả các hợp chất chuẩn chất được điều chỉnh riêng biệt.

Theo một số phương án, dược phẩm nêu trên có thể là được tạo ra mà không chứa quả nam việt quất, ví dụ, bằng cách kết hợp các thành phần thu được từ các nguồn tự nhiên hoặc bằng cách tổng hợp hóa học vào một dược phẩm.

Chế phẩm phân liều dạng rắn và phương pháp sử dụng

Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn chứa dược phẩm được nêu trong bản mô tả này là viên nén, viên nang, hoặc nang mềm. Theo một số phương án, chế phẩm phân liều dạng rắn này chứa từ 50 mg đến 500 mg dược phẩm, ví dụ, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg hoặc 500 mg.

Chế phẩm phân liều dạng rắn chứa dược phẩm được nêu trong bản mô tả này tùy ý chứa một hoặc nhiều tá dược dược dụng với lượng hiệu quả miễn là tạo ra dạng phân liều cho đường dùng phù hợp với đối tượng.

Các tá dược này có thể là chất lỏng, như nước và dầu, bao gồm dầu có nguồn gốc dầu mỏ, động vật, thực vật, hoặc tổng hợp, như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu mè và các loại tương tự. Các tá dược có thể là nước muối, gôm acaxia, gelatin, tinh huyền phù đặc, bột talc, keratin, silic keo, urê và các loại tương tự. Ngoài ra, các chất phụ trợ, ổn định, làm dày, bôi trơn, và chất màu có thể được sử dụng. Theo một phương án, tá dược dược dụng là vô khuẩn khi sử dụng cho đối tượng. Tá dược thích hợp cũng bao gồm tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, bột mạch nha, gạo, bột, phấn, silic oxit gel, natri stearat, glyxerol monostearat, bột talc, natri clorua, sữa gầy khô, glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và các loại tương tự. Dược phẩm theo sáng chế, nếu

muốn, cũng có thể chứa một lượng nhỏ chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, hoặc chất đệm pH. Theo một phương án, dược phẩm ở dạng viên nang (ví dụ, xem, Patent Mỹ số 5,698,155). Các ví dụ khác về tá dược thích hợp được mô tả trong *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995).

Theo một số phương án, dược phẩm được nêu trong bản mô tả này được bào chế theo thủ tục thông thường như là chế phẩm thích ứng để sử dụng qua đường miệng cho người. Dược phẩm được dùng qua đường miệng có thể là ở dạng viên nén, viên ngậm, hỗn dịch nước hoặc dầu, hạt, bột, nhũ dịch, viên nang, nang mềm, xiro, hoặc cồn ngọt chẳng hạn. Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân, ví dụ, tác nhân làm ngọt như fructoza, aspartam hoặc saccharin; tác nhân tạo mùi như bạc hà, dầu lộc đề, hoặc anh đào; chất màu; và tác nhân bảo quản, để tạo ra dược phẩm dễ chịu về mặt dược lý. Ngoài ra, ở dạng viên nén hoặc viên tròn, dược phẩm có thể được bao để trì hoãn sự phân rã và hấp thu trong đường dạ dày ruột nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong một thời gian dài. Màng thấm chọn lọc xung quanh có tác dụng thẩm thấu cũng thích hợp cho chế phẩm dùng qua đường miệng. Trong các cốt này, dịch lỏng từ môi trường xung quanh viên nang chứa hoạt chất, sẽ trương nở lên để đẩy hoạt chất hoặc thành phần hoạt chất qua một kẽ hở. Các cốt phân phối này có thể tạo ra đặc tính phân phối bậc gần như bằng không trái ngược với đặc tính mạnh của dược phẩm giải phóng tức thời. Nguyên liệu gây trì hoãn thời gian như glyxerol monostearat hoặc glyxerol stearat cũng có thể hữu dụng. Các dược phẩm dùng qua đường miệng có thể bao gồm tá dược tiêu chuẩn như mannitol, lactoza, tinh bột, maltodextrin, xyclodextrin, alginat, arabic hoặc gôm gua, magie stearat, natri saccharin, xenloloza, và magie carbonat. Theo một phương án, tá dược thuộc loại dùng cho ngành dược.

Chế phẩm phân liều dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với tá dược dạng rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung hợp chất thích hợp khác, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc nhân bao. Tá dược dạng rắn thích hợp mà không phải là các loại đã nêu là chất độn carbohydrat hoặc protein mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường, bao gồm lactoza, sucroza, mannitol, hoặc sorbitol; tinh bột thu được từ ngô, lúa mì, gạo, khoai tây, hoặc các loại cây khác; xenloloza như metyl xenloloza, hydroxypropylmetyl-xenloloza hoặc natri carboxymetylxenloloza; và gôm bao gồm arabic và tragacanth; cũng như protein như gelatin và collagen. Maltodextrin và

xyclodextrin cũng có thể được sử dụng. Nếu muốn, tác nhân gây phân rã hoặc gây tan có thể được bổ sung, như polyvinylpyrolidon liên kết ngang, aga, axit alginic, hoặc muối của chúng, như natri alginat.

Viên nang dùng qua đường miệng bao gồm viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được phối trộn với chất pha loãng dạng rắn, và viên nang gelatin mềm trong đó, thành phần hoạt tính được phối trộn với nước hoặc dầu như dầu đậu nành, parafin lỏng hoặc dầu oliu.

Viên nang mềm dùng qua đường miệng có thể bao gồm vỏ trên cơ sở gelatin có chứa chất lỏng. Vỏ nang mềm có thể làm từ tổ hợp của gelatin, nước, chất cản quang và chất dẻo hóa như glyxerin và/hoặc sorbitol.

Các nhân bao được tạo ra bằng vỏ bao thích hợp. Để dùng cho mục đích này, dung dịch đường đậm đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý chứa gôm arabic, bột talc, polyvinyl pyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch màu, và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc vỏ bao đường để xác định hoặc phân biệt các hỗn hợp liều hoạt chất khác nhau.

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng nhờ phương tiện giải phóng theo kiểm soát hoặc giải phóng duy trì hoặc bằng các dụng cụ phân phối mà chuyên gia trong lĩnh vực đã biết rõ. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương tiện được mô tả trong Patent Mỹ số 5,674,533; 5,059,595; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476 và 5,354,556, mỗi patent trong số đó được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo trong toàn bộ nội dung của chúng. Các chế phẩm phân liều này có thể hữu ích để để tạo ra việc giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bằng cách sử dụng, ví dụ, hydropropylmetyl xenloloza, chất nền polyme khác, gel, màng thấm, hệ thẩm thấu, vỏ bao nhiều lớp, vi hạt, liposom, vi cầu, hoặc tổ hợp của chúng để tạo ra đặc tính giải phóng mong muốn theo nhiều tỷ lệ khác nhau. Dược phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì thích hợp mà chuyên gia trong lĩnh vực đã biết, bao gồm dược phẩm được nêu trong bản mô tả này, có thể được dễ dàng lựa chọn để sử dụng với thành phần hoạt tính theo sáng chế. Do đó, sáng chế bao gồm chế phẩm phân liều đơn vị đơn lẻ thích hợp để sử dụng qua đường miệng như, nhưng không hạn chế ở, viên nén, viên nang, viên gelcap, và viên nén dài mà được điều chỉnh để giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì.

Theo một số phương án, dược phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì chứa dược phẩm với lượng tối thiểu để giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng đường niệu dưới (LUTS), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), rối loạn chức năng cương (ED), són tiểu, tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB), tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu ở bệnh nhân trong một khoảng thời gian.

Ưu điểm của dược phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì bao gồm kéo dài hoạt tính của thuốc, làm giảm tần suất liều, và tăng sự tuân thủ của bệnh nhân. Ngoài ra, dược phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì có thể ảnh hưởng có lợi đến thời điểm khởi đầu hoạt động hoặc các đặc tính khác, như hàm lượng thành phần hoạt tính có trong dược phẩm trong máu, và do đó, có thể giảm sự xuất hiện các tác dụng phụ bất lợi.

Dược phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì lúc đầu có thể giải phóng một lượng hoạt chất có trong dược phẩm mà kịp thời đưa ra các liệu pháp điều trị hoặc tác dụng phòng ngừa mong muốn, và từ từ và liên tục giải phóng thành phần hoạt tính có trong dược phẩm để duy trì mức độ hiệu quả điều trị hoặc dự phòng trong một thời gian dài. Để duy trì mức độ không đổi trong cơ thể của thành phần hoạt chất có trong dược phẩm, thành phần hoạt tính có trong dược phẩm chứa nó có thể được giải phóng từ chế phẩm phân liều với tốc độ mà sẽ thay thế lượng thành phần hoạt tính có trong dược phẩm đã được chuyển hóa và bài tiết ra khỏi cơ thể. Việc giải phóng có kiểm soát hoặc duy trì thành phần hoạt tính có thể bị kích thích bởi các điều kiện khác nhau, bao gồm nhưng không hạn chế ở, thay đổi về pH, thay đổi về nhiệt độ, nồng độ hoặc khả năng của enzym, nồng độ hoặc khả năng của nước, hoặc các điều kiện vật lý khác hoặc hợp chất.

Lượng dược phẩm mà có hiệu quả làm giảm bớt triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng đường niệu dưới (LUTS), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), rối loạn chức năng cương (ED), són tiểu, tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB), tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu có thể được xác định bằng kỹ thuật lâm sàng chuẩn. Ngoài ra, các thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* có thể tùy ý được sử dụng để

giúp xác định phạm vi liều lượng tối ưu. Liều chính xác để được sử dụng cũng có thể phụ thuộc vào các đường dùng, và sự nghiêm trọng của tình trạng cần điều trị và có thể là được điều chỉnh theo sự phán xét của bác sĩ và hoàn cảnh của mỗi đối tượng trong, ví dụ, các nghiên cứu lâm sàng được công bố. Tuy nhiên, liều lượng hiệu quả thích hợp, nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến 5 gam khoảng mỗi 24 giờ, mặc dù chúng thường là 500 mg hoặc ít hơn cho mỗi 24 giờ. Theo một phương án, liều lượng hiệu quả là khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg khoảng 400 mg, khoảng 450 mg khoảng 500 mg, khoảng 600 mg, khoảng 700 mg, khoảng 800 mg, khoảng 900 mg, khoảng 1 g, khoảng 1,2 g, khoảng 1,4 g, khoảng 1.6 g, khoảng 1,8 g, khoảng 2,0g, khoảng 2,2 g, khoảng 2,4 g, khoảng 2.6 g, khoảng 2,8 g, khoảng 3,0g, khoảng 3,2 g, khoảng 3,4 g, khoảng 3.6 g, khoảng 3,8 g, khoảng 4,0g, khoảng 4,2 g, khoảng 4,4 g, khoảng 4.6 g, khoảng 4,8 g, và khoảng 5,0g, cứ mỗi 24 giờ. Liều lượng tương đương có thể được sử dụng trong các thời gian khác nhau bao gồm, nhưng không hạn chế ở, cứ khoảng 2 giờ, cứ khoảng 4 giờ, cứ khoảng 6 giờ, cứ khoảng 8 giờ, khoảng mỗi 24 giờ, cứ khoảng 36 giờ, cứ khoảng 48 giờ, cứ khoảng 72 giờ, cứ khoảng một tuần, cứ khoảng hai tuần, cứ khoảng ba tuần, cứ khoảng một tháng, và cứ khoảng hai tháng. Liều lượng hiệu quả được nêu trong bản mô tả này được dùng để chỉ tổng lượng sử dụng; có nghĩa là, nếu có nhiều hơn một dược phẩm được sử dụng, liều lượng hiệu quả tương ứng với tổng lượng đã dùng.

Dược phẩm có thể được sử dụng miễn là triệu chứng vẫn tồn tại hoặc kéo dài hơn. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng trong 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 ngày.

Chế độ liều lượng sử dụng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được lựa chọn theo một loạt các yếu tố bao gồm kiểu, loại, tuổi tác, thể trọng, giới tính và tình trạng y tế của đối tượng; mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần điều trị; đường dùng; và chức năng thận và gan của đối tượng.

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng với liều đơn, hoặc tổng liều mỗi ngày có thể được sử dụng ở dạng nhiều liều đơn được sử dụng hai, ba hoặc bốn lần hàng ngày.

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* về các hoạt tính điều trị hoặc dự phòng mong muốn trước khi sử dụng cho

người. Hệ thống mô hình động vật có thể được sử dụng để thể hiện tính an toàn và hiệu quả.

Kit

Được nêu trong bản mô tả này là kit mà có thể đơn giản hóa việc sử dụng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này cho đối tượng. Kit thông thường chứa chế phẩm phân liều đơn vị chứa dược phẩm được nêu trong bản mô tả này và nhãn hoặc hướng dẫn in. Theo một số phương án, nhãn hoặc hướng dẫn in sẽ hướng dẫn việc sử dụng chế phẩm phân liều đơn vị để giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng đường niệu dưới (LUTS), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), rối loạn chức năng cương (ED), són tiểu, tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB), tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu.

Kit này cũng có thể còn chứa chế phẩm phân liều đơn vị chứa của một tác nhân điều trị hoặc dự phòng khác. Ví dụ về tác nhân điều trị hoặc dự phòng khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, danh sách nêu trên.

Phương pháp bào chế dược phẩm

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được tạo ra như sau. Quả mọng, vỏ, nước ép hoặc bã nam việt quất được cân và phối trộn để tạo ra huyền phù đặc. Nếu dược phẩm được làm giàu bằng hạt nam việt quất, hạt được bổ sung vào huyền phù đặc. Nước được bổ sung vào huyền phù đặc để đạt đến mức khoảng 5%-15% chất rắn tính theo khối lượng. Huyền phù đặc được đưa qua một sàng cỡ 14, máy bơm cắt, phun sấy và nghiền. Nếu dược phẩm được làm giàu bằng bã hạt nam việt quất, bã này được bổ sung trong khi nghiền. Thành phần nghiền được cho đi qua sàng, hàn kín và tạo viên nhỏ.

Phương pháp sử dụng dược phẩm

Sử dụng dược phẩm để điều trị triệu chứng đường niệu dưới (LUTS)

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng đường niệu dưới (LUTS). Theo đó, bản mô tả này mô tả phương pháp làm giảm nhẹ, điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng

dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu. LUTS có thể hoặc không liên quan đến tình tạng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), một tình trạng mô học khác biệt bởi sự tăng trưởng quá mức không ác tính của mô tuyến tiền liệt xung quanh niệu đạo. Việc giảm nhẹ triệu chứng có thể được thể hiện bằng cách so sánh với cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới hoặc phụ nữ. Theo một số phương án, người này nhiều tuổi hơn 45 tuổi, nhiều tuổi hơn 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Sử dụng để điều trị tình trạng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH)

Phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH), một tình trạng mô học khác biệt bởi sự tăng trưởng quá mức không ác tính của mô tuyến tiền liệt xung quanh niệu đạo.

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH). Theo đó, bản mô tả này mô tả phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu. Việc giảm nhẹ triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) có thể là được thể hiện bằng cách so sánh cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới. Theo một số phương án, người nhiều tuổi hơn 45 tuổi, nhiều tuổi hơn 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Sử dụng để điều trị rối loạn chức năng cương (ED)

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chức năng cương lành tính (ED). Theo đó, được nêu trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chức năng cương (ED) ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu. Việc giảm nhẹ triệu chứng rối loạn chức năng cương (ED) có thể là được thể hiện bằng cách so sánh cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới. Theo một số phương án, người nhiều tuổi hơn 45 tuổi, nhiều tuổi

hơn 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Sử dụng để điều trị són tiểu

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa són tiểu. Theo đó, được nêu trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa són tiểu ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu. Việc giảm nhẹ triệu chứng són tiểu có thể là được thể hiện bằng cách so sánh cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới hoặc phụ nữ. Theo một số phương án, người nhiều tuổi hơn 45 tuổi, nhiều tuổi hơn 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Sử dụng để điều trị tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB)

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB). Theo đó, được nêu trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bàng quang hoạt động quá mức ở đối tượng bao gồm việc cho các đối tượng có nhu cầu đó dùng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu. Việc giảm nhẹ triệu chứng tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB) có thể là được thể hiện bằng cách so sánh cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới hoặc phụ nữ. Theo một số phương án, người nhiều tuổi hơn 45 tuổi, 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Sử dụng để điều trị các bệnh hoặc triệu chứng khác

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này hữu dụng để làm giảm nhẹ triệu chứng, điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu. Việc giảm nhẹ triệu

chứng của các bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể được thể hiện bằng cách so sánh cùng đối tượng trước khi sử dụng hoặc điều trị bằng dược phẩm. Đối tượng có thể là người, ví dụ nam giới hoặc phụ nữ. Theo một số phương án, người nhiều tuổi hơn 45 tuổi, nhiều tuổi hơn 50 tuổi, nhiều tuổi hơn 55 tuổi, nhiều tuổi hơn 60 tuổi, nhiều tuổi hơn 65 tuổi, nhiều tuổi hơn 70 tuổi, nhiều tuổi hơn 75 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn 80 tuổi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau đây, mà không nên được hiểu là các hạn chế của sáng chế. Các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ biết, hoặc có thể xác định, mà không cần sử dụng nhiều hơn so với thử nghiệm thông thường, các thể tương đương với các chất và thủ tục cụ thể được mô tả trong tài liệu này. Các thể tương đương như vậy được dự định sẽ được bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo các ví dụ dưới đây.

Ví dụ 1

Bào chế dược phẩm bằng cách sử dụng bã hạt nam việt quất

Dược phẩm được nêu trong bản mô tả này có thể được tạo ra như sau. Quả mọng, vỏ, nước ép hoặc bã nam việt quất được cân và phối trộn để tạo ra huyền phù đặc. Nếu dược phẩm được làm giàu bằng hạt nam việt quất, hạt được bổ sung vào huyền phù đặc. Nước được bổ sung vào huyền phù đặc để đạt đến mức khoảng 5%-15% chất rắn tính theo khối lượng. Huyền phù đặc được đưa qua rây cơ 14, bơm cắt, được phun sấy và nghiền. Nếu dược phẩm được làm giàu bằng bã hạt nam việt quất, bã này được bổ sung vào trong khi nghiền. Thành phần nghiền được đưa qua rây, đóng kín và tạo viên nhỏ.

Ví dụ 2

Xác định đặc tính của dược phẩm

Dược phẩm được bào chế như trên và được xác định đặc tính. Bảng 2 thể hiện đặc tính axit hữu cơ của 5 mẫu như xác định được bằng cách sử dụng AOAC cải biến (986.13) có tên là *Axit Quinic, Malic và Xitric trong hỗn hợp nước ép nam việt quất và nước ép táo*. Cột phân tích là C18 cột pha đảo có cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 4,6 mm song song với và tiếp theo là cột pha đảo C18, có cỡ hạt 5 µm và độ dài 10 cm. Dung dịch đệm phosphat, KH_2PO_4 0,2M, pH 2,4 được sử dụng. Rửa giải đẳng dòng, lưu lượng chảy 0,80 mL/phút, nhiệt độ xung quanh và bước sóng 214 nm. Ban đầu, phương pháp

này được viết cho nước ép nam việt quất và được làm thích nghi cho bột, trong đó việc pha loãng thuốc thử được thực hiện trong pha động. CAS# làm chất chuẩn như sau: CAS-77-92-9 (axit xitric), CAS-6915-15-7 (axit malic), CAS-77-95-2 (axit quinic). Công thức được sử dụng để tính toán nồng độ của từng axit hữu cơ như sau: (PA/PA') x (V'/V) x C, trong đó PA và PA' = lần lượt là diện tích đỉnh của dung dịch thử nghiệmvà chất chuẩn; V và V' = lần lượt là thể tích của dung dịch thử nghiệm và chất chuẩn; và C = nồng độ chất chuẩn, %. Kết quả được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

BẢNG 2

Mẫu	Axit Quinic (%)	Axit Malic (%)	Axit Xitric (%)	Tổng cộng (%)
1	2,43	1,54	2,38	6,35
2	2,31	0,93	1,94	5,18
3	2,99	1,43	2,99	7,41
4	2,40	1,36	2,15	5,91
5	2,75	1,65	3,00	7,40
Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn	2,58 ± 0,28	1,38 ± 0,28	2,49 ± 0,48	6,45 ± 0,97

Bảng 3 thể hiện hàm lượng đường của 5 mẫu như được xác định bằng HPLC, bằng cách sử dụng biến thể của phương pháp AOAC là AOAC 977.20. Cột được sử dụng là 300 × 4 (id) mm μ-Bondapak/Carbohydrat (Waters Associates, No. 84038) có kèm cột bảo vệ. Pha động bao gồm axetonitril loại không quang phổ pha loãng với nước (83/17, thể tích/thể tích). Dung dịch chất chuẩn đường bao gồm fructoza (CAS# 57-48-7), glucoza (CAS# 50-99-7) và sucroza (CAS# 57-50-1). Mẫu được pha loãng trong nước và lọc qua thiết bị lọc 45 μm. 10 μL mẫu được tiêm vào cột ở nhiệt độ trong phòng. Lưu lượng chảy là 1,0mL/phút trong điều kiện đẳng dòng trong 20 phút. Máy dò chỉ số khúc xạ được sử dụng. Glucoza, fructoza, và sucroza được tính toán từ các giá trị tích hợp hoặc từ độ cao đỉnh như sau: % khối lượng đường= 100 × (PH/PH') × (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH') × (KHỐI LƯỢNG'/KHỐI LƯỢNG) trong đó PH và PH' = độ cao đỉnh (hoặc giá trị tích hợp) lần lượt của mẫu và chất chuẩn; V và V' = mL lần lượt là dung dịch mẫu và chất chuẩn (50 và 100); và W và W' = lần lượt g mẫu (5.000) và chất chuẩn. Kết quả được nêu trong Bảng 3 dưới đây.

BẢNG 3

Mẫu	Hàm lượng đường (g/100g)
6	8,7
7	4,0
8	7,7
9	5,9
10	7,3
Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn	6,7 ± 1,8

Nồng độ proanthoxyanidin được phân tích bằng HPLC-huỳnh quang bằng cách sử dụng Develosil Diol hoặc tương đương. Kích thước cột là 250 mm x 4,6mm với kích thước hạt 5 micron. Khoang cột được duy trì ở 35°C. Dung môi được sử dụng như sau: (A) axit axetic 2% trong axetonitril và (B) là 95:3:2 metanol/nước/axit axetic. Gradient tuyến tính được sử dụng từ 0% đến 40% B, trong 35 phút; 40% đến 100% B, trong 40 phút; 100% đẳng dòng B, trong 45 phút; và 100% đến 0% B, trong 50 phút.

Anthoxyanin (peonidin-3-galactosit, peonidin-3-glucosit, peonidin-3-arabinosit, xyanidin-3-glucosit, xyanidin-3-galactosit, xyanidin-3-arabinosit) được phân tích bởi HPLC-UV ở bước sóng 535 nm. Cột là Synergi Hydro-RP 250 mm x 4, 6mm với kích thước hạt 4µm size. Khoang cột được duy trì ở nhiệt độ phòng. Pha động A bao gồm dung dịch axit formic 5% trong nước và pha động B là metanol. Gradient được sử dụng là 0-2 phút 5% B; 2-10 phút 5-20% B; 10-15 phút 20% B; 15-30 phút 20-25% B; 30-35 phút 25% B; 35-50 phút 25-33% B; 50-55 phút 33% B; 55-65 phút 33-36% B; 65-70 phút 36-45% B; 70-75 phút 45-53% B; 75-80 phút 53-55% B; 80-84 phút 55-70% B; 84-88 phút 70-5% B; 88-90 phút 5% B.

Phần còn lại của phenol được phân tích bởi UPLC-MS/MS bằng cách sử dụng phương pháp sau. Cột Acquity T3 (đường kính trong 150mm x 2,1mm, cỡ hạt 1,8 µm) từ Waters Associates được sử dụng và đặt vào trong khoang cột UPLC được duy trì ở nhiệt độ 30°C. Dung môi được sử dụng là axit formic 0,1% (A) và axetonitril (B). Gradient tuyến tính được sử dụng từ 5% B ; 0-4,5 phút 5–20% B; 4,5-6,45 phút đẳng dòng 20% B; 6,45-13,5 phút 20-45% B ;13,5-16,5 phút 45-100% B; 16,5-19,5 phút đẳng dòng 100% B; 19,5-19,52 phút 100-5% B; 19,52-22,5 phút. Dò bằng MS/MS và tất cả các chất chuẩn được điều chỉnh riêng biệt. Kết quả được nêu trong Bảng 4.

BẢNG 4

Nhóm	Phân nhóm	Hóa thực vật	Nồng độ (mg/100g)
Flavonoid	Flavan-3-ol	Proanthoxyanidin	1078,9*
	Flavonol	Quercetin	176,6
		Quercetin-3-glucosit	83,2
		Quercetin-3-rhamnosit	34,2
		Quercetin-3-xylosit	21,9
		Quercetin-3-arabinosit	30,2
		Myricetin	11,8
	Anthoxyanin	Peonidin-3-galactosit	27,2
		Peonidin-3-glucosit	2,9
		Peonidin-3-arabinosit	14,3
		Xyanidin-3-glucosit	1,1
		Xyanidin-3-galactosit	22,5
		Xyanidin-3-arabinosit	17,7
Axit phenolic	Hydroxybenzoic	Axit protocatechuic	21,7
	Axit hydroxyxinamic	axit p-coumaric	51,7
		Caffeoyl-glucosit	21,2
		Coumaroyl-glucosit	10,7
		Axit cafeic	14,3
		Axit clorogenic	33,8

*Được đo bằng UPLC-MS/MS.

Hàm lượng proanthoxyanidin thường là > 0,3% nếu đo bằng cách sử dụng phương pháp BL-DMAC (Prior et al., "Multi-laboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders" *J Sci Food Agric.* 90:1473-8 (2010), > 1,5% nếu đo bằng cách sử dụng phương pháp HPLC cải biến trong đó catechin monome (được định lượng bằng HPLC-UV) được trừ ra từ các polyphenol tổng cộng được đo bằng folin (Sakakibara et al., "Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits and Teas" *J. Agri. Food. Chem.*, Vol. 51. Pp 572-580 (2003); *Methods in Enzymology*, Volume 299, "Oxidants and Antioxidants Part A" Pages 152-178, 1999 (cải biến)), hoặc > 5% nếu sử dụng phương pháp theo dược điển châu Âu cải biến (dược điển châu Âu 6.0; 01/2008:1220), và > 1% bằng HPLC-huỳnh quang.

Lingan được phân tích bằng UPLC-MS/MS bằng cách sử dụng cột pha đảo C18 ACQUITY BEH 2,mm x 150mm cỡ hạt 1,7µm. Khoang cột được duy trì ở 30°C. Dung môi được sử dụng là (A) axit formic 0,1% và (B) Axetonitril. Gradient là 5% B, 8,0 phút 30% B, 9,0 phút 30%B, 10,0 phút 50%B, 12,0 phút 50%B, 15,0 phút 95%B, 17,0

phút 95%B, 17,5 phút 5%B, 23,0 phút 5%B. Dò bằngMS/MS và tất cả các chất chất chuẩn được điều chỉnh riêng biệt. Kết quả được nêu trong Bảng 5.

BẢNG 5

Tên	Nồng độ (µg/100 g)
Lariciresinol	51,3
Lariciresinol-sesquilingan	3,8
Secoisolariciresinol	12,0
Pinoresinol	77,8

Ví dụ 3

Xác định hiệu quả của dược phẩm đối với LUTS

Sử dụng dược phẩm được NATUREX-DBS LLC., USA cung cấp. Viên nang bao gồm 500 mg dược phẩm, hoặc tổ hợp gồm 250 mg dược phẩm và 250 mg giả dược, hoặc 500 mg giả dược. Dược phẩm chứa giả dược như sau: maltodextrin STAR-DRI® 1015A mật độ thấp, dầu hạt cải, Red 40 Lake, natri nhôm silicat và Blue 1 Lake. Các viên nang không thể phân biệt về vẻ bề ngoài. Tất cả các viên nang được đặt trong các hộp nhựa giống hệt được gắn kín an toàn.

Nghiên cứu này là thử nghiệm 6 tháng, một tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược, bao gồm ba nhóm điều trị song song. Tiêu chí bên trong bao gồm: điểm số IPSS từ 8 đến 19, các cá thể nhiều tuổi hơn 45 tuổi và giá trị kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) thấp hơn 2,5 ng/mL. Tiêu chí bên ngoài bao gồm dị ứng thực phẩm, viêm tuyến tiền liệt gần đây, bệnh gan hoặc bệnh thận mạn tính, cũng như rối loạn thần kinh, dạ dày ruột hoặc chuyển hóa hoặc tình trạng bệnh mạn tính bất kỳ như tiểu đường, tiêu thị quá mức caffein hoặc cồn. Các đối tượng cũng bị loại trừ nếu họ đã từng điều trị BPH, gần đây điều trị bằng chất phong bế α (trong vòng 1 tháng) hoặc chất ức chế 5α-reductaza (trong vòng 6 tháng), liệu pháp thực vật bao gồm cây cọ lùn, beta-sitosterol, cây vòi voi hoặc các lieueh pháp bổ sung khác (trong vòng 3 tháng). Phép đo hiệu quả thứ nhất là IPSS, được đánh giá vào thời điểm ban đầu, 3 và 6 tháng. Phép đo hiệu quả thứ hai bao gồm chất lượng cuộc sống (QoL) vào thời điểm ban đầu, 3 và 6 tháng, cũng như thể tích làm rỗng bàng quang (Vol), lưu lượng nước tiểu tối đa (Qmax), lưu lượng nước tiểu trung bình (Qave) và thể tích lượng nước tiểu còn sót lại sau khi

làm rỗng được ước tính bằng siêu âm (PVR), PSA trong huyết thanh, selen, interleukin-6 (IL-6) và protein phản ứng tại vị trí C (CRP), vào thời điểm ban đầu và 6 tháng.

Người tham gia thử nghiệm được ngẫu nhên chỉ định cho tiêu hàng ngày 500 mg dược phẩm (n=40), 250 mg dược phẩm (n=43) hoặc giả dược (n=41) trong 6 tháng. Kế hoạch ngẫu nhiên để chỉ định điều trị được tạo ra bằng phần mềm trực tuyến QuickCalcs (GraphPad Software Inc., USA, truy cập lần cuối vào ngày 02 tháng 7, 2014) và được thực hiện bởi đội ngũ nhân viên nghiên cứu.

Những người tham gia đã được quan sát lúc ban đầu, vào ngày 90 (3-tháng) và ngày 180 (6-tháng). Trong khi kiểm tra sức khỏe vào ngày đầu tiên, và ngày 180, các hành động được yêu cầu và thông số sức khỏe được đánh giá sau đây: (i) bệnh sử chi tiết, (ii) đánh giá tất cả các loại thuốc và liệu pháp y tế đồng sử dụng, (iii) thói quen ăn uống, (iv) hoàn thành bảng câu hỏi IPSS, bao gồm câu hỏi về QoL, (v) xét nghiệm nước tiểu, (vi) phép đo niệu dòng, (vii) siêu âm thận và bàng quang và (viii) phân tích máu trong phòng thí nghiệm bao gồm PSA. Vào ngày 90, chỉ thực hiện kiểm tra cơ thể và điểm số IPSS. Các chai dược phẩm được thu gom vào ngày 90 và khi kết thúc nghiên cứu. Việc tuân thủ được đánh giá bằng cách đếm số viên nang còn lại.

Số liệu của phép đo niệu dòng: Qmax và Qave được đo bằng cách sử dụng FlowMic (Medkonsult, Czech Republic). Đối tượng được hướng dẫn không đi tiểu trong vài giờ trước khi thử nghiệm và uống ít nhất 1L dịch lỏng để đảm bảo bàng quang căng đầy. Qmax và Qave được tính bằng cách đo Vol theo đơn vị thời gian. PVR được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị siêu âm BK Medical Viking 2400 với đầu dò ổ bụng 3-7 MHz. Vol và PVR được tính toán bằng cách sử dụng công thức dành cho elip kéo dài (chiều rộng x chiều dài x chiều cao x 0,523). Qmax, Qave, Vol và PVR được đo vào ngày 0 và ngày 180.

Các thông số sinh hóa và huyết học cơ bản được xác định trong tất cả các mẫu bằng cách sử dụng thiết bị phân tích HITACHI Modular Evo P (Hitachi, Japan). PSA trong huyết thanh được xác định bằng cách sử dụng thiết bị phân tích Architect kiểu LEIA (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). CRP được xác định bằng Quikread 101 và IL-6 nhờ hệ Modular® Analytics. Selen trong huyết tương được ước tính bằng phổ hấp thu nguyên tử bằng cách sử dụng thiết bị AA6300 (Shimadzu, Japan). Hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), hồng cầu (RBC), tiểu cầu (PLT) và bạch cầu (WBC) được đo trong máu Na_2EDTA.

Các dữ liệu của các nhóm điều trị được so sánh nhờ các phép đo giá trị ban đầu bằng cách sử dụng thử nghiệm cặp phù hợp Wilcoxon. Các phân tích ban đầu và thứ cấp trên cơ sở tập hợp các quy trình nêu trên bao gồm tất cả các người phù hợp tham gia thử nghiệm mà đã được điều trị trong toàn bộ thời gian nghiên cứu. Thử nghiệm Mann-Whitney U được sử dụng để so sánh dữ liệu nhóm điều trị với dữ liệu nhóm dùng giả dược. Giá trị P <0,05 được coi là có ý nghĩa.

Phân tích phương sai được sử dụng để kiểm tra xem đã có tác dụng của liều thuốc đến phép đo kết quả vào thời điểm cuối điều trị. Phân tích phương sai này sử dụng đơn vị liều hàng ngày là 250 mg như là một biến liên tục và các phép đo giá trị ban đầu của các thông số kết quả the như là một đồng biến. Các lô hộp còn lại được kiểm tra liều (0, 250, 500 mg) để xác định xem phần còn lại có dạng hình chuông không và liệu có một dấu hiệu của một tác dụng phi tuyến tính của liều.

PVR được coi là tuân theo một quá trình hai giai đoạn bởi vì một tỷ lệ người tham gia không đo được PVR. Tỷ lệ này được mô hình hóa như là một phân phối nhị thức. Khối lượng nước tiểu trong các thành viên có PVR được mô hình hóa bằng cách sử dụng phân phối Poisson thu gọn. Mô hình hai giai đoạ này được làm thích ứng bằng cách sử dụng hàm trở ngại trong gói 'pscl' (Stanford University) chạy trên phiên bản R 3.0.0. Dose/250 mg, PVR và IPSS ban đầu được nhập vào mô hình này.

Tổng số 148 người đàn ông được sàng lọc trước cho nghiên cứu. Fig. 1 thể hiện sơ đồ CONSORT của 148 người đàn ông tham gia lần sàng lọc đầu tiên. Tổng số 124 nam giới được chọn ngẫu nhiên, 41 thuộc nhóm giả dược, 43 thuộc nhóm dược phẩm 250 mg và 40 thuộc nhóm dược phẩm 500 mg. Trong nhóm dược phẩm 500 mg, 2 người tham gia đã không còn theo dõi được và không được bao gồm trong phân tích theo quy trình nêu trên.

Bảng 6 thể hiện tóm tắt các đặc điểm ban đầu và phép đo hàm LUT trong ba nhóm phân tích. Kết quả được trình bày ở dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD).

BẢNG 6

	Giả dược (n=41)	Dược phẩm 250 mg (n=43)	Dược phẩm 500 mg (n=38)
Độ tuổi (tuổi)	54,0± 5,1	53,3 ± 5,2	52,5 ± 5,4
Khối lượng (kg)	89,3 ± 11,9	91,2 ± 11,9	90,1 ± 8,0
Chiều cao (cm)	178,5 ± 6,6	180,6 ± 6,6	180,7 ± 6,2
Chỉ số thể trọng cơ thể	28,1 ± 3,8	27,9 ± 2,9	27,7 ± 3,0
Huyết áp tâm thu (mmHg)	131,1 ± 12,1	130,6 ± 10,1	132,1 ± 11,5
Huyết áp tâm trương (mmHg)	80,1 ± 7,3	80,5 ± 7,2	80,9 ± 7,4
Nhịp tim (nhịp trên phút)	68,9 ± 3,5	67,8 ± 4,6	68,1 ± 4,4
IPSS (chỉ số)	9,1 ± 2,0	9,7 ± 3,1	9,4 ± 2,0
PVR (mL)	15,0± 19,2	15,9 ± 23,2	17,8 ± 21,0
Q_{max} (mL/giây)	22,0± 7,8	20,5 ± 7,1	19,5 ± 7,5
Q_{ave} (mL/giây)	14,3 ± 5,2	12,5 ± 4,6	12,5 ± 5,5
Thể tích bàng quang(mL)	408,5 ± 117,9	339,9 ± 114,4	339,0± 118,9

Những người tham gia có độ tuổi trung bình là 53,3 ± 5,4 tuổi có điểm số IPSS trung bình là 9,4 ± 2,4. Tỷ lệ tuân thủ với các lần thăm khám dự kiến là 98,4%. Tỷ lệ tuân thủ điều trị là 100%.

Số liệu IPSS về tiểu điểm số triệu chứng bài tiết và lưu giữ và số liệu QoL trong 6 tháng điều trị được thể hiện trong Bảng 7. Tiểu điểm số bài tiết và lưu giữ lần lượt tương ứng với câu hỏi 1 (làm rỗng không hoàn toàn), 3 (tiểu ngắt quãng), 5 (dòng yếu), 6 (bị căng) và câu hỏi 2 (thường xuyên), 4 (mót tiểu), 7 (tiểu đêm). Điểm số IPSS giảm trong nhóm sử dụng dược phẩm 250 mg và 500 mg vào cuối thời gian 6 tháng với một sự khác biệt đáng kể so với giả dược (lần lượt $p=0,05$ và $p<0,001$, bằng cách sử dụng thử nghiệm Mann-Whitney U).

Điểm số IPSS, điểm số bài tiết và triệu chứng lưu giữ và điểm số chất lượng cuộc sống của người tham gia thử nghiệm tại thời điểm ban đầu (Ngày-0), 3 tháng (Ngày-90) và 6 tháng (Ngày-180) sau khi sử dụng giả dược, dược phẩm 250 mg hoặc

500 mg được nêu trong Bảng 7 và Bảng 8. Trong Bảng 7, kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn và ở dạng giá trị trung bình cùng với tứ phân vị thứ nhất và thứ ba.

BẢNG 7

	Nhóm	Ngày-0		Ngày-90		Ngày-180		% thay đổi vào ngày-180
		Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn Giá trị trung bình (tứ phân vị thứ nhất và thứ ba)		giá trị p*				
Tổng cộng điểm số IPSS	Giả dược	9,1 ± 2,0 8,0(8,0–9,0)		7,4 ± 2,0 7,0(6,0–8,0)		7,6 ± 2,6 8,0(6,0–9,0)		0%
	Dược phẩm 250 mg	9,7 ± 3,1 8,0(8,0–10,0)	0,63	7,6 ± 3,7 7,0(5,0–10,0)	0,60	6,6 ± 3,4 6,0(5,0–8,0)	0,05	-25%
	Dược phẩm 500 mg	9,4 ± 2,0 9,0(8,0–10,0)	0,26	6,5 ± 2,6 7,0(4,0–8,0)	0,11	5,3 ± 2,5 5,0(4,0–7,0)	<0,001*	-44%
điểm số bài tiết/triệu chứng tắc nghẽn	Giả dược	4,9 ± 1,8 5,0(3,75 – 5,0)		5,1 ± 2,4 4,0(4,0–6,0)		4,6 ± 1,8 4,0(3,0–6,0)		-20%
	Dược phẩm 250 mg	3,7 ± 1,7 3,0(3,0–5,0)	0,89	3,6 ± 2,7 3,0(2,0–5,0)	0,44	2,9 ± 1,7 3,0(2,0–4,0)	0,18	0%
	Dược phẩm 500 mg	3,8 ± 2,4 4,0(2,0–5,25)	0,55	3,4 ± 2,8 3,0(1,0–5,0)	0,03*	2,3 ± 1,4 2,0(1,0–3,0)	<0,001*	-50%
điểm số triệu chứng lưu giữ/kích thích	Giả dược	4,2 ± 1,3 4,0(3,75 – 5,0)		4,6 ± 1,5 4,0(4,0–5,75)		4,8 ± 1,6 4,5 (4,0–6,0)		+13%
	Dược phẩm 250 mg	3,7 ± 1,4 4,0(3,0–4,25)	0,27	3,8 ± 1,8 4,0(2,0–4,75)	0,72	3,6 ± 2,0 3,5 (2,0–5,0)	0,13	-13%
	Dược phẩm 500 mg	3,7 ± 1,4 4,0(3,0–5,0)	0,18	3,3 ± 1,5 3,0(2,0–4,0)	0,61	3,0± 2,0 3,0(2,0–4,0)	0,018*	-25%
Chất lượng cuộc sống	Giả dược	2,4 ± 0,9		2,1 ± 0,8		1,9 ± 0,7		

	2,0(2,0–3,0)		2,0(2,0–2,0)		2,0(1,75 – 2,0)		0%
Dược phẩm 250 mg	2,4 ± 0,8	0,64	2,2 ± 0,9	0,52	2,0 ± 0,7	0,71	
	2,0(2,0–3,0)		2,0(2,0–3,0)		2,0(2,0–2,0)		0%
Dược phẩm 500 mg	2,1 ± 0,7	0,03	2,0 ± 0,7	0,72	1,9 ± 0,5	0,63	
	2,0(2,0–2,0)		2,0(2,0–2,0)		2,0 (2,0–2,0)		0%

* Biểu thị một sự khác biệt đáng kể so với giả dược bằng cách sử dụng thử nghiệm Mann-Whitney U tại mỗi thời điểm riêng biệt ($p<0,05$).

Trong Bảng 8, kết quả thể hiện giá trị trung bình ± sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM).

BẢNG 8

Nhóm	Ngày-0 Giá trị trung bình IPSS tổng cộng ± SEM	Ngày-90 Thay đổi IPSS so với giá trị trung bình ban đầu ± SEM	Ngày-180 Thay đổi IPSS so với giá trị trung bình ban đầu ± SEM
Giả dược	9,1 ± 0,3	-1,71 ± 0,36	-1,54 ± 0,33
Dược phẩm 250 mg	9,7 ± 0,5	-2,16 ± 0,38	-3,09 ± 0,46*
Dược phẩm 500 mg	9,4 ± 0,3	-2,89 ± 0,36*	-4,08 ± 0,31*

* Biểu thị một sự khác biệt đáng kể so với giả dược bằng cách sử dụng thử nghiệm Mann-Whitney U tại mỗi thời điểm riêng biệt ($p<0,05$).

Sự khác biệt về giá trị trung bình của IPSS tại các thời điểm ban đầu, 3-tháng và 6-tháng của ba nhóm được vẽ sơ đồ trong Fig. 2. Các điểm dữ liệu biểu diễn sự khác biệt về giá trị trung bình ± sai số chuẩn của giá trị trung bình. Dấu hoa thị chỉ ra $p<0,05$ so với giả dược trên cơ sở phân tích phương sai vào cuối thời điểm điều trị. Tại thời điểm 6-tháng, sự khác biệt về giá trị trung bình và khoảng tin cậy 95% tương ứng (CI) là -1,5 (-2,2, -0,89) đối với nhóm giả dược, -3,1 (-4,0, -2,2) đối với nhóm dược phẩm 250 mg, và -4,1 (-4.7, -3,5) đối với nhóm dược phẩm 500 mg.

Phân tích phương sai cho IPSS ở 6 tháng với IPSS ban đầu được nhập vào nhe một đồng biến số thể hiện tác dụng dáng kể của liều (t119=-4,8, p<0,0001) và tác dụng đáng kể đến điểm số ban đầu(t119=8,3, p<0,0001).

Tiểu điểm số IPSS bài tiết đã được giảm đáng kể khi so sánh với giả dược trong nhóm dược phẩm 500 mg 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị và tối đa đến 6 tháng (lần lượt là p=0,03 và p<0,001), trong khi tiểu điểm số IPSS lưu giữ đã giảm đáng kể so với giả dược chỉ ở thời điểm cuối cuộc nghiên cứu (p=0,018). Không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về tiểu điểm số IPSS lưu giữ trong nhóm điều trị bằng dược phẩm 250 mg. Không có thay đổi trong bản câu hỏi QoL cho cả hai liều.

Có một sự cải thiện đáng kể về tất cả các thông số của phép đo niệu dòng được nghiên cứu so với giá trị ban đầu ở thời điểm cuối của phép can thiệp bằng dược phẩm ở liều 500 mg (p<0,05). Bảng 9 thể hiện phép đo chức năng LUT tại thời điểm ban đầu(Ngày-0) và 6 tháng (Ngày-180) sau khi sử dụng giả dược, dược phẩm ở liều 250 mg hoặc 500 mg. Kết quả trong Bảng 9 được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn.

BẢNG 9

		Q_{max}, mL/giây	Q_{ave}, mL/giây	PVR, mL	Thể tích, mL
Giả dược	Ngày-0	22,0± 7,8	14,3 ± 5,2	15,0± 19,2	408,5 ± 117,9
	Ngày-180	21,9 ± 8,6	14,2 ± 5,1	14,4 ± 18,3	364,3 ± 112,5
	giá trị p	0,424	0,722	0,956	0,004
Dược phẩm 250 mg	Ngày-0	20,5 ± 7,1	12,5 ± 4,6	15,9 ± 23,2	339,9 ± 114,4
	Ngày-180	21,4 ± 6,7	13,2 ± 4,0	13,6 ± 18,1	368,6 ± 104,6
	giá trị p	0,191	0,107	0,588	0,279
Dược phẩm 500 mg	Ngày-0	19,5 ± 7,5	12,5 ± 5,4	17,8 ± 21,0	339,0± 118,9
	Ngày-180	21,7 ± 8,9	13,8 ± 5,7	9,9 ± 13,6	393,0± 134,0
	giá trị p	0,018*	0,040*	0,027*	0,014*

* Biểu thị sự khác biệt đáng kể so với giá trị ban đầu bằng cách sử dụng thử nghiệm Wilcoxon Matched-Pairs.

Phân tích sâu hơn đã được thực hiện để đánh giá liệu có tác dụng đáp ứng liều tại thời điểm cuối của quá trình can thiệp và liều dữ liệu có thể được điều chỉnh trên cơ sở dữ liệu ban đầu.

Có một tỷ lệ lớn người tham gia đã báo cáo là không đo được PVR (17/41 đối với liều 0 mg; 22/43 đối với liều 250 mg; và 19/38 đối với liều 500 mg). Mặc dù sự tồn tại của PVR không phải là không trên danh nghĩa là thấp hơn ở các nhóm 250 và 500 mg, nhưng không phát hiện được tác dụng liều. Tuy nhiên, với sự tồn tại của thể tích còn lại mà thể tích này liên quan mật thiết với liều dùng (z=-3,0, p=0,003). Mô hình này chỉ ra rằng, trong số những người tham gia có PVR không phải là không, khối lượng nước tiểu còn dư sẽ được dự kiến sẽ giảm đến hệ số 0,09 (95% CI: 0,03-0,14) đối với mỗi lần giảm liều 250 mg, đối với PVR và IPSS ban đầu đã định.

Các thông số huyết học lâm sàng, mà nằm trong khoảng bình thường lúc bắt đầu và khi kết thúc nghiên cứu này, nhờ đó chứng minh sự an toàn của các sản phẩm can thiệp.

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát này đã chứng minh tính hiệu quả và sự an toàn của việc sử dụng hàng ngày các dược phẩm ở liều 250 hoặc 500 mg ở nam giới bị LUTS trong 6 tháng. Khi kết thúc nghiên cứu này, việc giảm điểm số IPSS là đáng kể và phụ thuộc liều (lần lượt -3,1 và -4,1 trong các nhóm 250 mg và 500 mg, $p=0,05$ và $p<0,001$) so với nhóm giả dược (-1,5), trong khi không quan sát thấy tác dụng phụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống chứa dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 100 mg đến 500 mg, trong đó dược phẩm này chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất, hoặc bột nam việt quất khô và bã hạt nam việt quất, trong đó hạt nam việt quất hoặc bã hạt nam việt quất có mặt trong dược phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của bột nam việt quất khô.

2. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó nam việt quất là *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium microcarpon* hoặc *Vaccinium oxycoccus*.

3. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hạt nam việt quất hoặc bã hạt nam việt quất có mặt trong dược phẩm này với lượng là 20% khối lượng của bột nam việt quất khô.

4. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này chứa axit hữu cơ với lượng ít hơn 10% khối lượng.

5. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này chứa đường với lượng ít hơn 15% khối lượng.

6. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa axit quinic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng.

7. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa axit malic với lượng nằm trong khoảng từ 0,4% đến 4% khối lượng.

8. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa axit xitric với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng.

9. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này chứa:

- lariciresinol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 µg, tốt hơn là khoảng 51 µg;

• secoisolariciresinol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 µg, tốt hơn là khoảng 12 µg; hoặc

• pinoresinol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 µg, tốt hơn là khoảng 78 µg

trên mỗi 100g dược phẩm theo khối lượng.

10. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này là viên nén, viên nang hoặc nang mềm.

11. Chế phẩm phân liều dạng rắn dùng qua đường uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này chứa dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 100 mg đến 500 mg, tốt hơn là 250 mg, tốt hơn nữa là 500 mg.

12. Dược phẩm chứa bột nam việt quất khô và hạt nam việt quất, hoặc bột nam việt quất khô và bã hạt nam việt quất, trong đó hạt nam việt quất hoặc bã hạt nam việt quất có mặt trong dược phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của bột nam việt quất khô, để dùng trong phương pháp:

• làm giảm nhẹ triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) hoặc triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) ở đối tượng; hoặc

• để điều trị rối loạn chức năng cương (ED), són tiểu, tình trạng bàng quang hoạt động quá mức (OAB), tình trạng tắc nghẽn bàng quang, tình trạng viêm bàng quang kẽ, tình trạng bàng quang kém hoạt động, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang và tuyến tiền liệt, xơ hóa tuyến tiền liệt hoặc đau vùng xương chậu ở đối tượng.

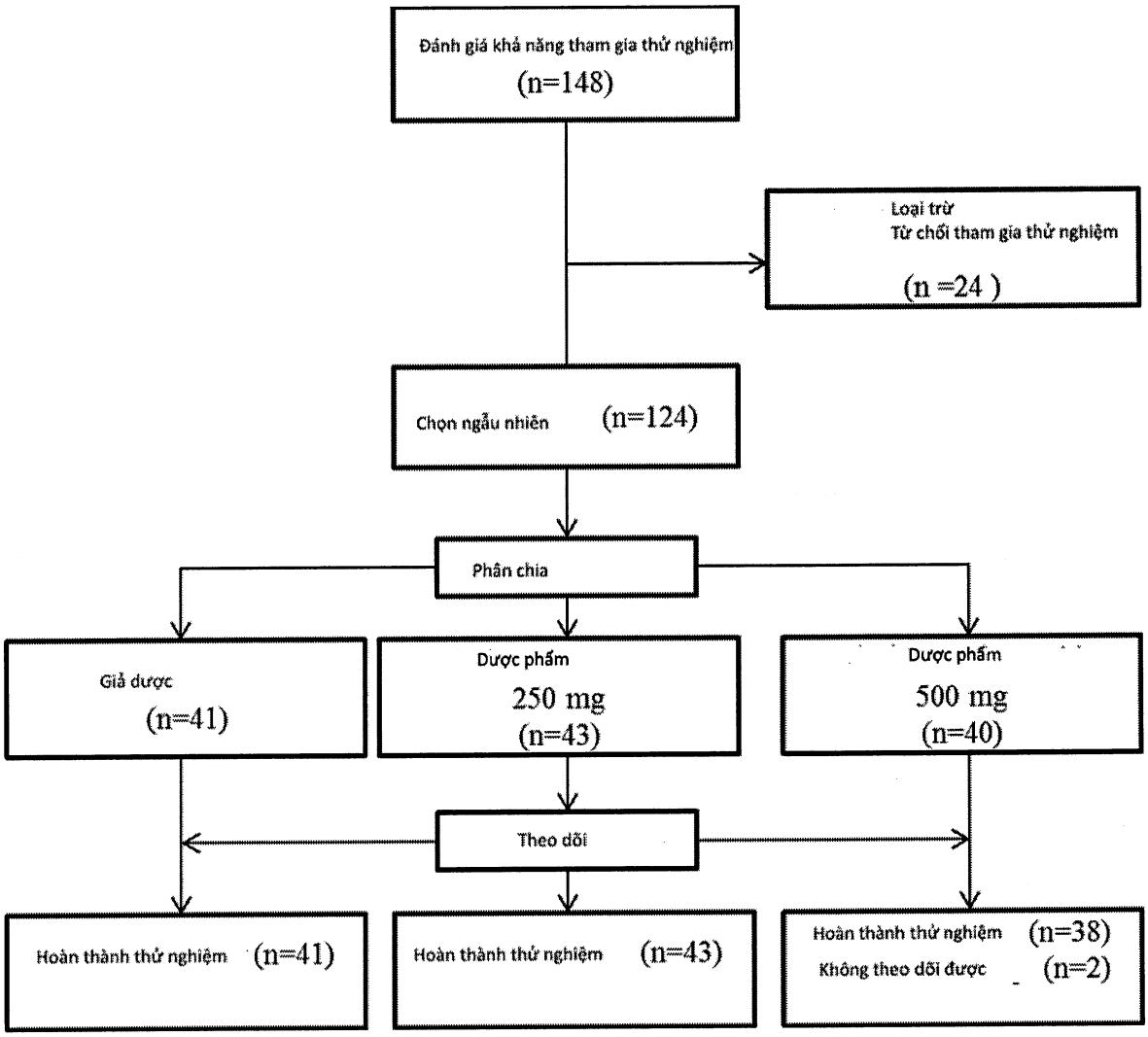

Đánh giá khả năng tham gia thử nghiệm
(n=148)
Loại trừ
Từ chối tham gia thử nghiệm
(n =24)
Chọn ngẫu nhiên (n=124)
Phân chia
Giả dược
(n=41)
Dược phẩm
250 mg
(n=43)
Dược phẩm
500 mg
(n=40)
Theo dõi
Hoàn thành thử nghiệm (n=41)
Hoàn thành thử nghiệm (n=43)
Hoàn thành thử nghiệm (n=38)
Không theo dõi được (n=2)

Fig. 1

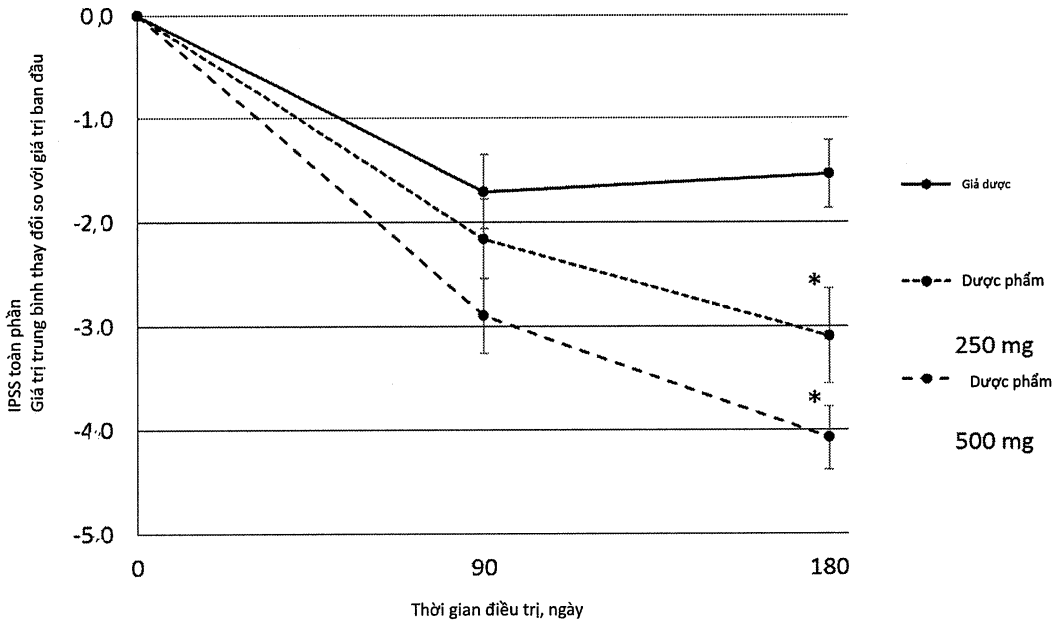

0,0
-1,0
-2,0
-3,0
-4,0
-5,0
IPSS toàn phần
Giá trị trung bình thay đổi so với giá trị ban đầu
0
90
180
Thời gian điều trị, ngày
*
*
Giả dược
Dược phẩm
250 mg
Dược phẩm
500 mg

Fig. 2