



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

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

(11)



2-0002637

(51) **A61K 31/198; A61P 19/02; A61K 45/06**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00445

(22) 19/06/2014

(67) 1-2016-00270

(86) PCT/IB2014/062450 19/06/2014

(87) WO2014/203200 24/12/2014

(30) MI2013A001028 20/06/2013 IT

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/03/2016 336A

(73) ITALFARMACO SPA (IT)

Viale Fulvio Testi, 330, I-20126 Milano, Italy

(72) COLOMBO, Giuseppe (IT); PASCALE, Walter (IT).

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

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA ARGININ HOẶC XITRULIN ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ/HOẶC PHÒNG
NGỪA BỆNH VIÊM XƯƠNG KHỚP**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến dược phẩm chứa aginin và xitrulin để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp. Giải pháp hữu ích còn mô tả việc sử dụng arginin làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến dược phẩm chứa aginin và xitruilin để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp. Giải pháp hữu ích còn mô tả việc sử dụng arginin làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Một số bệnh trong phổ rộng các bệnh liên quan đến sự mất khả năng vận động trong chỉnh hình, bao gồm các bệnh thấp khớp, chứng loãng xương, và bệnh khớp. Các bệnh thấp khớp bao gồm nhiều loại bệnh viêm khớp như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống cứng khớp, và tổ hợp các dạng khác nhau của các bệnh này, có đặc trưng là hiện tượng viêm khớp do dòng kháng nguyên –kháng thể lắng đọng trong khớp gây ra làm thay đổi khớp này. Một số phương pháp điều trị hiện nay để kiểm soát bệnh thấp khớp, phương pháp phổ biến nhất là sử dụng các thuốc kháng viêm (cortison và thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)) và các kháng thể đơn dòng. Một nghiên cứu cho thấy việc sử dụng arginin trong bệnh viêm khớp dạng thấp có độ đặc hiệu (Kwasny Krochin-B et al. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej (2012), 122 (6)).

Chứng loãng xương là bệnh làm ảnh hưởng đến xương trong đó bộ xương bị giảm khối lượng xương và sức bền do các yếu tố về dinh dưỡng, chuyển hóa hoặc bệnh lý. Do đó, bộ xương dễ bị gãy do yếu tố bệnh lý, sau đó là bị giảm mật độ xương và thay đổi về vi cấu trúc xương. Các phương pháp điều trị bằng cách dùng thuốc thông thường như sử dụng liệu pháp hormon và các thuốc NSAID, cũng thường bao gồm việc sử dụng các sản phẩm chức năng chứa vitamin, chất khoáng, và axit amin như methionin và arginin. Cụ thể, đã biết rằng bằng cách kích thích sự sản sinh collagen, arginin góp phần vào sự tạo xương (Ammann, P., et al. Journal of Bone and Mineral Research, (2002) Volume 17, issue 7, p,1264-1272). Journal of Bone and Mineral Research, (2002) Volume 17, issue 7, p,1264-1272).

Không giống như bệnh thấp khớp, và đặc biệt là các dạng khác nhau của bệnh viêm khớp có nguồn gốc từ quá trình viêm và các dạng có đặc trưng là hiện tượng

viêm tại khớp, và chứng loãng xương có đặc trưng bởi là sự mất khoáng của cấu trúc xương, bệnh khớp (còn được gọi là bệnh xương-khớp hoặc bệnh viêm xương khớp) là bệnh thoái hóa đa yếu tố không viêm, biểu hiện bởi hiện tượng biến dạng và mỏng sụn (D. Hughes, Surgery (2009), vol. 27: 2, pp. 75-79; Brandt K.D et al., MedClin North Am 93 (2009), pp. 1-24; Dunkley L. et al., Surgery (2012), 30: 2; pp. 67-71).

Cụ thể, bệnh khớp là bệnh liên quan đến khớp động và tất cả các bộ phận của nó, nghĩa là màng hoạt dịch, hoạt dịch, sụn, và xương, là các yếu tố dẫn đến sự thoái hóa.

Do đó, bệnh khớp là bệnh ảnh hưởng đến khớp, cụ thể là các khớp chính chịu sức nặng như đốt sống thắt lưng, hông, các ngón tay, ngón chân và/hoặc đầu gối do trọng lượng cơ thể tác động lên các khớp này. Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất của bệnh này chủ yếu nằm ở khớp liên quan và bao gồm chứng đau, hạn chế vận động, cứng và/hoặc biến dạng khớp.

Bệnh khớp là một trong số các nguyên nhân chính gây mất khả năng vận động ở người trưởng thành trên thế giới do nó ảnh hưởng đến khoảng 10% số người trưởng thành và 50% số người trên 60 tuổi.

Ở trẻ em hoặc những người trẻ tuổi, bệnh này có thể xuất hiện sau khi bị chấn thương hoặc di chứng do gãy.

Trong khi khởi phát bệnh khớp, xuất hiện sự tạo mô liên kết mới với mô xương mới được tạo ra quanh vùng liên kết. Khớp bị ảnh hưởng có sự thay đổi đặc trưng về sụn, bao gồm mỏng đi, xuất hiện các khe, và sự tạo ra các gai xương ở mép và các vùng xơ cứng xương dưới sụn trong vùng chịu sức nặng. Màng hoạt dịch xuất hiện sự xung huyết và sưng, trong khi màng bao bị phù và xơ hoá. Sự khởi phát bệnh khớp hoặc bệnh xương-khớp có đặc trưng là sự mất cân bằng giữa các cơ chế ức chế và gây thoái hóa sụn, và do đó hoạt hóa tế bào sụn dẫn đến sự thoái hóa sụn và làm tổn thương xương phía dưới.

Màng hoạt dịch là màng liên kết mỏng để bao khớp bên trong và phần khớp xương. Màng này được tạo ra từ lớp tế bào nội mô nằm trên mô liên kết sợi; màng này cũng che phủ dây chằng trong khớp và các gân. Nó chứa hoạt dịch, nghĩa là dịch sợi, được tạo ra một phần bởi màng này, dùng để bôi trơn các khớp.

Ở các bệnh nhân bị bệnh khớp, màng này sưng lên với sự có mặt của các tế bào trung gian gây viêm.

Màng bao là lớp bao bọc mô liên kết dày đặc, bao quanh bề mặt khớp xương liên kết, che phủ toàn bộ khớp. Tác dụng của nó là để bảo vệ các đầu xương và giữ cho chúng cạnh nhau (nhưng không chạm vào nhau). Màng này có mặt trong các khớp động.

Ở các đối tượng bị bệnh khớp, lớp màng bao này bị viêm.

Việc điều trị bệnh khớp hiện nay bao gồm cả phương pháp điều trị không dùng thuốc như tập thể dục, giảm cân, vật lý trị liệu và tập luyện với liệu pháp vận động, và phương pháp điều trị dùng thuốc như thuốc giảm đau và thuốc kháng viêm không steroid, và nhằm tác động đến sụn, giảm nhẹ các triệu chứng chủ yếu bao gồm đau và cứng khớp, và bảo tồn và phục hồi chức năng của các khớp bị ảnh hưởng.

Tuy nhiên, đã biết rằng phần lớn các trường hợp điều trị không dùng thuốc hiện nay đều không đảm bảo việc điều trị bệnh đủ thích hợp, chỉ làm giảm đau tạm thời một phần triệu chứng của bệnh.

Tuy nhiên, các nhược điểm và tác dụng phụ của việc điều trị bằng cách dùng thuốc cũng đã được biết rõ.

Ví dụ, việc điều trị bằng cách sử dụng các thuốc giảm đau và kháng viêm có liên quan đến nguy cơ loét dạ dày và tá tràng, đặc trưng bởi hiện tượng đau, nóng rát, hoặc buồn nôn, loét niêm mạc dạ dày và có thể kèm theo hiện tượng xuất huyết và các phản ứng trên da như ban đỏ và mề đay, ở các bệnh nhân mãn cảm.

Ngoài tác dụng kháng viêm/ức chế miễn dịch, tác dụng phụ của việc điều trị bằng cách sử dụng thuốc corticosteroid qua đường miệng thường là do chúng tác động vào hệ thống cân bằng nội mô của cơ thể và do đó có thể gây ra chứng tăng huyết áp, tình trạng giữ nước trong cơ thể, chứng tăng đường huyết, mất kali, chứng loãng xương, phì đại cơ, chứng giòn mao mạch, làm chậm quá trình liền vết thương, chứng tăng lipid huyết, sự tích tụ mô mỡ ở mặt, cổ và bụng, chứng loét dạ dày-tá tràng, khả năng đông tụ máu gia tăng, các rối loạn huyết học, tình trạng hưng phấn và mất ngủ.

Các bệnh nhân bị bệnh khớp cũng thường cần phải điều trị bằng cách sử dụng thuốc này trong thời gian kéo dài, có khi phải dùng thuốc cả đời, nên việc tiếp xúc với các thuốc này có thể gây tổn thương các cơ quan khác như hệ tiêu hóa.

Nếu việc điều trị này thất bại, phương pháp được sử dụng hiện nay là phẫu thuật chỉnh hình, với việc thay thế cây ghép hoặc sử dụng thiết bị chỉnh hình khác,

điều này liên quan đến cảm giác khó chịu đã biết.

Tài liệu US 6346519 B1 bộc lộ việc sử dụng xitrulin hoặc dẫn xuất của arginin làm chất ức chế oxit nitơ synthaza được sử dụng kết hợp với các đường amino để điều trị bệnh viêm khớp và cụ thể là bệnh viêm xương-khớp.

Tài liệu CN 101780181 A bộc lộ chế phẩm chứa cả arginin và xitrulin, chế phẩm này có hiệu quả tạo ra gốc tự do oxit nitơ để điều trị các bệnh khác nhau, bao gồm cả bệnh viêm xương-khớp do thoái hóa.

Tài liệu US 2006/122147 A1 bộc lộ việc sử dụng arginin làm chất phụ trợ trong chế phẩm dùng để điều trị các bệnh do thoái hóa và chấn thương ở tất cả các khớp, bao gồm cả bệnh khớp.

Tài liệu của Park Yoo-sin và các đồng tác giả bộc lộ phương pháp tiêm trong khớp dung dịch là hỗn hợp dinh dưỡng chứa arginin để điều trị bệnh viêm xương-khớp.

Tài liệu EP 2474309 A1 bộc lộ chế phẩm chứa ibuprofen và arginin (340mg/viên nén) để điều trị bệnh viêm xương-khớp.

Tài liệu WO 2004/113311 A1 bộc lộ muối arginin của axit (5-clo-2-{2-[4-(4-flo-benzyl)-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-etoxy}-phenyl)-metansulfonic.

Tài liệu US 2008/287349 A1 bộc lộ chế phẩm chứa protein phân lập được cũng được kết hợp với arginin ở dạng muối để điều trị bệnh viêm xương-khớp.

Tài liệu WO 2006/138609 A2 bộc lộ việc sử dụng arginin để điều trị bệnh viêm xương-khớp, cụ thể là chất này được sử dụng hàng ngày dưới dạng kem nền chứa meglumin và arginin.

Trong những năm gần đây, bên cạnh các phương pháp điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc nêu trên, một phương pháp khác cũng đã được sử dụng rộng rãi là các sản phẩm chức năng bảo vệ sụn như glycosaminoglycan, glucosamin và/hoặc chondroitin sulfat, các chất này đã được biết là chất thích hợp cho nuôi dưỡng sụn khớp và hoạt hóa sự tạo ra nó. Cụ thể, các chất bảo vệ sụn có thể cải thiện sự chuyển hóa ở sụn và do đó chúng được sử dụng khi muốn làm chậm sự tiến triển của bệnh khớp bằng cách kích thích sự tổng hợp một số thành phần của sụn và làm chậm quá trình thoái hóa mô sụn ở khớp bị viêm.

Các sản phẩm chức năng có bán trên thị trường bao gồm, ví dụ, các sản phẩm đã biết chứa glycosaminoglycan (ví dụ, chondroitin sulfat và/hoặc glucosamin

sulfat), cùng với các thành phần bổ sung khác như collagen typ I và typ II, diaxerin, chất chiết từ cây lê tàu, và/hoặc chất chiết từ đậu nành (liệu pháp thực vật).

Các sản phẩm này được dung nạp tốt ở bệnh nhân nhưng ít có hiệu quả đối với các triệu chứng và ở các giai đoạn đau cấp tính, cần phải kết hợp với các thuốc thông thường (như NSAID).

Các sản phẩm chức năng khác hiện nay bao gồm các sản phẩm chứa glycosaminoglycan (ví dụ, chondroitin sulfat và/hoặc glucosamin sulfat) mà được bổ sung thêm nhiều loại hoạt chất, như các axit amin (ví dụ, methionin), các vitamin (ví dụ, vitamin C, vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin D), các chất khoáng (kẽm, đồng) và/hoặc các axit béo (ví dụ, DHA, EPA), các chất này tham gia vào các con đường khác nhau để điều chỉnh quá trình điều trị bệnh khớp (các sản phẩm này có tên thương mại thông thường chứa các tiền tố hoặc hậu tố như "*plus*" hoặc "*forte*" (nghĩa là mạnh), ví dụ, Flexart plus, Fortilase, Reumilase SD).

Thật vậy, vai trò của methionin là đã biết, ví dụ, do methionin là axit amin mà cơ thể người không thể tổng hợp được và là chất thiết yếu để hoạt hóa sự tạo ra sụn do khả năng của nó trong việc làm chất cho.

Ngoài ra, tài liệu CN101780181A mô tả khả năng sử dụng chế phẩm chứa arginin và xitruilin kết hợp với các hoạt chất khác (ví dụ, các vitamin, curcumin, axit folic, chất chiết từ thực vật, glucosamin sulfat, chondroitin sulfat, và các thành phần khác) để điều trị bệnh viêm xương khớp, bằng cách sử dụng một lượng lớn arginin (4-6 g). Do đó, vẫn cần có giải pháp mới và cải tiến để điều trị và phòng ngừa viêm khớp với hiệu quả cao và có ít tác dụng phụ hơn so với các phương pháp điều trị được sử dụng hiện nay.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Đã bất ngờ phát hiện được rằng arginin và/hoặc xitruilin đóng vai trò đáng kể trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp.

Theo một phương án, giải pháp hữu ích đề xuất được phẩm chứa:

- a) arginin và xitruilin hoặc muối được dung của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 600mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này;
- b) ít nhất một hoạt chất khác với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 2100mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này; và

c) ít nhất một tá dược được dụng.

khác biệt ở chỗ, ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ các axit amin, vitamin, axit béo, glycosaminoglycan, nghệ, mangostin, *boswellia serrata*, resveratrol và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Mục đích khác của giải pháp hữu ích là đề xuất dược phẩm và/hoặc thực phẩm (ví dụ, sản phẩm chức năng) và/hoặc dụng cụ y tế chứa arginin và/hoặc xitrulin, và tùy ý chứa ít nhất một tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện con đường hóa sinh của arginin và xitrulin.

Fig.2 là hình vẽ thể hiện kết quả đánh giá bằng phương pháp mô học về hiệu quả của hợp chất thử nghiệm đối với tổn thương sụn (hình A), hiện tượng tiêu xương (hình B), sự tạo ra “dịch rỉ viêm khớp” (hình C) và sự thâm nhiễm của các tế bào phản ứng (hình D).

Fig.3 là hình vẽ thể hiện kết quả đánh giá bằng phương pháp mô học về hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm được thể hiện theo tổng số điểm đánh giá bằng phương pháp mô học.

Fig.4 là hình vẽ thể hiện kết quả đánh giá bằng phương pháp phóng xạ về hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm đối với hiện tượng mòn xương (hình A), mòn khớp (hình B), xuất hiện khe hở trong khớp (hình C) và hiện tượng phù nề chi (hình D).

Fig.5 là hình vẽ thể hiện kết quả đánh giá bằng phương pháp phóng xạ về hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm khi được thể hiện theo tổng số điểm đánh giá bằng phương pháp phóng xạ.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Arginin và/hoặc xitrulin theo giải pháp hữu ích là giải pháp mới và cải tiến để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp, do cả hai chất này có tác dụng cải thiện sự chuyển hóa xương, tạo xương, và hoạt hóa sự phục hồi tổn thương sụn.

Như có thể thấy rõ từ số liệu tiền lâm sàng được thể hiện trong phần thử nghiệm, đã bất ngờ phát hiện được rằng dược phẩm chứa dung dịch arginin trong nước (được sử dụng cho động vật với liều dùng hàng ngày khoảng 20 và 50mg) có

hiệu quả đặc biệt trong việc làm giảm và/hoặc phòng ngừa sự phát triển của tổn thương sụn và tổn thương xương ở mô hình động vật bị tổn thương sụn.

Cũng đã quan sát được hiệu quả này ở dược phẩm chứa hỗn hợp gồm arginin và xitruilin kết hợp với các hoạt chất khác (như nghệ, vitamin D3 và resveratrol). Hỗn hợp này được sử dụng cho động vật bắt đầu từ liều tối thiểu là 93mg hỗn hợp, tương ứng với 10,3mg arginin.

Nói chung, trong thử nghiệm tiền lâm sàng, arginin được sử dụng cho chuột với liều nằm trong khoảng từ 10,3 đến 51,6mg. Trên cơ sở liều dùng cho chuột/liều dùng cho người được mô tả bởi Reagan-Shaw S. và các đồng tác giả trong tài liệu "Dose translation from animal to human studies revisited", The FASEB Journal 22, 659-661 (2007), lượng này tương ứng với liều ở người nằm trong khoảng từ 400mg đến 2000mg.

Do đó, liều dùng tối đa được sử dụng có hiệu quả với lượng thấp hơn liều đã thông báo trong tài liệu chuyên ngành (CN101780181A).

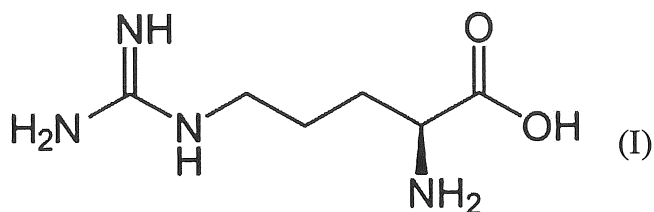
Theo đó, một mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất dược phẩm chứa arginin và/hoặc xitruilin trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp.

Thuật ngữ "bệnh khớp" hoặc "bệnh xương-khớp/bệnh viêm xương khớp" theo giải pháp hữu ích dùng để chỉ tất cả các loại bệnh khớp hoặc bệnh xương-khớp, nghĩa là ở dạng nguyên phát (tự phát, do các yếu tố di truyền gây ra), dạng thứ phát (do chấn thương, phẫu thuật, các vấn đề cơ học hoặc nhiễm khuẩn gây ra), dạng khu trú (đơn khớp), và dạng toàn thể (đa khớp).

Thuật ngữ "arginin" theo giải pháp hữu ích dùng để chỉ axit amin không thiết yếu (nghĩa là axit này có thể được tổng hợp bởi cơ thể người khi các axit amin thiết yếu khác được cung cấp với lượng lớn hơn lượng cần thiết cho đối tượng), chất này liên quan đến quá trình tổng hợp oxit nitơ.

Arginin là phân tử không đối xứng, nghĩa là phân tử có ảnh gương ba chiều không thể chồng khít lên nhau.

Thuật ngữ "arginin" theo giải pháp hữu ích dùng để chỉ cả chất đồng phân đối ảnh dạng "L" và chất đồng phân đối ảnh dạng "D" của phân tử, và tốt hơn nếu chất đồng phân đối ảnh dạng L của arginin như được thể hiện trong Công thức I dưới đây.

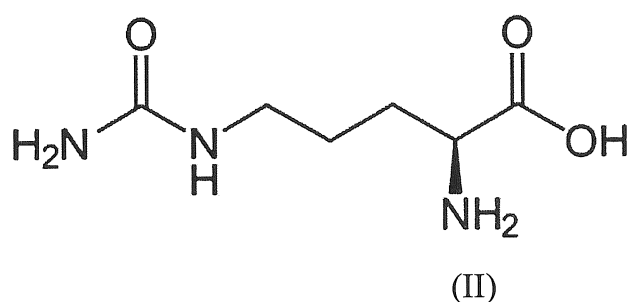


Thuật ngữ "xitrulin" theo giải pháp hữu ích dùng để chỉ axit amin alpha không thiết yếu (nghĩa là axit amin có thể được tổng hợp bởi cơ thể người). Xitrulin là axit amin liên quan đến con đường chuyển hóa của arginin và quá trình tổng hợp oxit nito.

Xitrulin được cho là tiền chất chuyển hóa của arginin, do xitrulin được chuyển hóa thành arginin với sự có mặt của aspartat và enzym arginin succinat synthetaza, theo con đường chuyển hóa được thể hiện trên Fig.1.

Xitrulin cũng là phân tử không đối xứng nghĩa là phân tử có ảnh gương ba chiều không thể chồng khít lên nhau.

Theo giải pháp hữu ích, thuật ngữ "xitrulin" dùng để chỉ cả chất đồng phân đối ảnh dạng "L" và chất đồng phân đối ảnh dạng "D" của phân tử, và tốt hơn nếu chất đồng phân đối ảnh dạng "L" của xitrulin, như được thể hiện trong Công thức II dưới đây.



Arginin và/hoặc xitrulin theo giải pháp hữu ích có thể được sử dụng ở các dạng đã mô tả trên đây hoặc ở dạng muối được dụng bất kỳ của chúng. Tốt hơn, nếu arginin ở dạng muối hydroclorua (arginin hydroclorua).

Theo giải pháp hữu ích, arginin và/hoặc xitrulin có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc đường khu trú.

Khi được sử dụng qua đường miệng, arginin và/hoặc xitrulin theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, và tốt hơn là ở một trong số các dạng sau:

viên nén, viên nang, hạt, hạt nhỏ, bột, viên tròn, viên nang gel, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, giọt, xi-rô, bột dùng cho dung dịch, hạt dùng cho dung dịch, bột dùng cho hỗn dịch hoặc hạt dùng cho hỗn dịch; tốt hơn nữa là ở một trong số các dạng sau: viên nén, viên nang, hạt hoặc bột.

Khi được sử dụng qua đường khu trú, arginin và/hoặc xitruilin theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng rắn, dạng bán rắn, hoặc dạng lỏng, và tốt hơn là ở một trong số các dạng sau: kem, pomat đặc, pomat, gel, thuốc nhão, sữa, thuốc bột, miếng dán, thuốc xức, bột để sử dụng khu trú, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương; tốt hơn nữa là ở một trong số các dạng sau: kem, pomat đặc, pomat, hoặc gel.

Theo giải pháp hữu ích, arginin và/hoặc xitruilin có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 600mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10mg đến 400mg/liều dùng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15mg đến 400mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15mg đến 300mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là với lượng khoảng 20mg, khoảng 75mg, khoảng 200mg hoặc 400mg/liều dùng. Theo các nghiên cứu trong lĩnh vực tim-mạch, đã quan sát được rằng việc sử dụng arginin trong nước với liều dùng này duy trì được tỷ lệ ARN/ADMA gần bằng tỷ lệ này ở đối tượng đối chứng khỏe mạnh.

Theo giải pháp hữu ích, các liều dùng nêu trên dùng để chỉ arginin hoặc xitruilin riêng biệt.

Theo một khía cạnh của giải pháp hữu ích, arginin có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, xitruilin có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, hỗn hợp gồm arginin và xitruilin có thể được sử dụng làm các hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, hỗn hợp gồm arginin và xitruilin có thể được sử dụng với hoạt chất khác, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Khi được trộn lẫn với nhau, arginin và xitruilin có thể được sử dụng với lượng bằng nhau hoặc khác nhau, tuy nhiên tốt hơn là với lượng bằng nhau. khi được sử dụng trộn lẫn với nhau, tỷ lệ được ưu tiên có thể nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, khi được sử dụng qua đường miệng, arginin và/hoặc xitruilin có thể được sử dụng một lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc từ một đến bốn lần một ngày, trong khoảng thời gian không ít hơn 6 tháng, và tốt hơn là một lần một ngày trong 4 tuần, và đặc biệt tốt hơn nữa là hai lần một ngày.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, liều dùng hàng ngày của arginin và/hoặc xitruilin nằm trong khoảng từ 400mg đến 2000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 400mg đến 1600mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 400mg đến 1200mg, và đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 400mg đến 800mg.

Theo một phương án khác của giải pháp hữu ích, arginin và/hoặc xitruilin có thể được sử dụng kết hợp hoặc sử dụng ở thời gian gần nhau với ít nhất một hoạt chất khác.

Do đó, ít nhất một hoạt chất khác theo giải pháp hữu ích nêu trên có thể được sử dụng cùng với arginin và/hoặc xitruilin (ví dụ, được chứa trong cùng dược phẩm), hoặc có thể được sử dụng riêng biệt với arginin và/hoặc xitruilin (ví dụ, được chứa trong các dược phẩm khác nhau) hoặc trong thời gian gần với arginin và/hoặc xitruilin (ví dụ, được chứa trong các dược phẩm khác nhau nhưng được sử dụng ở thời gian gần nhau).

Tốt hơn, nếu ít nhất một hoạt chất hữu ích nêu trên được chọn từ các chất sau: các axit amin, vitamin, axit béo, glycosaminoglycan, nghệ, mangostin, *boswellia serrata*, resveratrol và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Các axit amin hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: methionin, S-adenosylmethionin và/hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa nếu là S-adenosylmethionin.

Tốt hơn, nếu các vitamin hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin D3, vitamin K và/hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa nếu là vitamin D3 và các vitamin nhóm B như vitamin B6, vitamin B9 và/hoặc vitamin B12.

Các axit béo hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: các axit béo nhóm omega-3 như axit docosahexaenoic (docosahexaenoic acid: DHA) và axit eicosapentaenoic (eicosapentaenoic acid: EPA), các axit béo nhóm omega-6, các axit béo nhóm omega-9, và/hoặc hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa nếu là các axit

béo nhóm omega-3 và/hoặc nhóm omega-6.

Tốt hơn, nếu các hợp chất glycosaminoglycan hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: glucosamin sulfat, chondroitin sulfat, collagen typ II, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu nghệ hữu ích theo giải pháp hữu ích ở dạng chất chiết khô đã được chuẩn độ theo curcuminoid, do tác dụng kháng viêm của nó, như được chứng minh trong một số nghiên cứu lâm sàng, bao gồm các nghiên cứu về bệnh xương-khớp (B. Chandran et al. A Randomised, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Phytother Res.* 2012 Mar 9. doi: 10.1002/ptr.4639).

Resveratrol là chất hữu ích theo giải pháp hữu ích do hiệu quả có lợi của nó về hoạt tính chống oxy hóa đối với mật độ khoáng xương (bone mineral density: BMD) và nguy cơ gãy xương, như được chứng minh trong một số nghiên cứu lâm sàng (Mukamal KJ et al. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int.* 18(5):593-602, 2007; Tucker K.L. et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 89(4):1188-96, 2009; Yin J. et al. Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011 Feb. 16).

Ít nhất một hoạt chất khác theo giải pháp hữu ích nêu trên có thể được sử dụng với lượng thay đổi tùy theo hoạt chất khác được sử dụng.

Tốt hơn, nếu ít nhất một hoạt chất khác nêu trên có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 2100mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1600mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên của giải pháp hữu ích, S-adenosylmethionin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 800mg/liều dùng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200mg đến 400mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 250mg.

Theo một phương án được ưu tiên khác của giải pháp hữu ích, vitamin B6 được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 5mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1mg đến 3mg/liều dùng, và tốt hơn nữa là với lượng khoảng 1,4mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, vitamin D3 được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,005mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,002mg đến 0,003mg/liều dùng, và tốt hơn nữa là khoảng 0,0025mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, vitamin B9 được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,100mg đến 0,400mg/liều dùng, tốt hơn nữa là khoảng 0,200mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, vitamin B12 được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,005mg/liều dùng, tốt hơn nữa là khoảng 0,0025mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, axit béo DHA được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150mg đến 500mg/liều dùng, và tốt hơn nữa là khoảng 200mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, axit béo EPA trong được phẩm nêu trên được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 200mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20mg đến 100mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 40mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, glucosamin sulfat có mặt trong được phẩm nêu trên được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 250mg đến 2000mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 750mg đến 1800mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 1500mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa của giải pháp hữu ích, chondroitin sulfat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 1800mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 800mg đến 1500mg/liều dùng, và tốt hơn nữa là khoảng 1200mg/liều dùng.

Tốt hơn, nếu arginin và/hoặc xitrulin theo giải pháp hữu ích được sử dụng cho người, dự định bao gồm cả người lớn và "trẻ em", trong đó thuật ngữ "trẻ em" dùng để chỉ đối tượng từ mới sinh đến 18 tuổi.

Do đó, một ưu điểm của việc sử dụng arginin và/hoặc xitrulin theo giải pháp hữu ích là việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp (hoặc bệnh xương-khớp) được cải thiện. Việc điều trị và/hoặc phòng ngừa được cải thiện này là do khả năng

đầu tiên và quan trọng nhất của (các) chất tác động đến mức độ xương, cải thiện sự chuyển hóa và tạo xương. Tiếp đó là do arginin và/hoặc xitruilin theo giải pháp hữu ích cũng có tác dụng hoạt hóa sự phục hồi tổn thương ảnh hưởng đến sụn, nhờ đó góp phần vào tác dụng đối với mức độ xương nêu trên để hoàn thành việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh này.

Mục đích khác của giải pháp hữu ích là đề xuất được phẩm và/hoặc thực phẩm (ví dụ, sản phẩm chức năng) và/hoặc dụng cụ y tế chứa arginin và/hoặc xitruilin, và tùy ý chứa ít nhất một tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý.

Ít nhất một tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý theo giải pháp hữu ích nêu trên có thể được chọn trong số tá dược và/hoặc chất phụ trợ bất kỳ có tác dụng hữu ích và/hoặc thích hợp để tạo ra được phẩm và/hoặc thực phẩm và/hoặc dụng cụ y tế.

Tốt hơn, nếu ít nhất một tá dược và/hoặc chất phụ trợ nêu trên có thể được chọn từ các chất sau: chất pha loãng, chất gây trượt, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã, chất nhũ hóa, chất chống đông tụ, chất ổn định, chất bao, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất axit hóa, chất bảo quản, chất hòa tan, chất làm ẩm, chất tạo độ nhớt, chất tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất độn, chất axit hóa, chất bazơ hóa, chất chống oxy hóa, chất tạo chelat, chất tạo màu, chất tạo phức, chất giữ ẩm, chất cải thiện mùi (chất thơm), chất làm đặc, chất cải thiện khả năng hấp thụ qua đường ruột và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nữa nếu chúng có thể được chọn từ các chất sau: chất ổn định, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao, chất kết dính, chất bảo quản, chất pha loãng và chất cải thiện khả năng hấp thụ qua đường ruột và/hoặc hỗn hợp của chúng. Dược phẩm và/hoặc thực phẩm nêu trên có thể được tạo ra ở dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng.

Khi được bào chế ở dạng rắn, tốt hơn nếu dược phẩm theo giải pháp hữu ích ở một trong số các dạng sau: viên nén, viên nang, hạt, hạt nhỏ, bột, viên tròn, viên nang gel, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, giọt, xi-rô, bột dùng cho dung dịch, hạt dùng cho dung dịch, bột dùng cho hỗn dịch hoặc hạt dùng cho hỗn dịch. Tốt hơn nữa nếu dược phẩm theo giải pháp hữu ích ở một trong số các dạng sau: viên nén, viên nang, granules, hạt nhỏ, hoặc bột.

Tùy ý, các dạng rắn đã nêu trên đây có thể được bào chế thành dạng kháng

dịch dạ dày, tốt hơn là chứa lớp bao kháng dịch dạ dày.

Khi ở dạng viên nén, dược phẩm theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng bất kỳ trong số các dạng sau: dạng nuốt được, dạng sủi, dạng hòa tan, dạng phân tán được, dạng phân tán được trong miệng và/hoặc kháng dịch dạ dày.

Viên nén theo giải pháp hữu ích cũng có thể tùy ý là dạng giải phóng biến đổi hoặc dạng giải phóng có kiểm soát.

Thuật ngữ 'dạng giải phóng biến đổi' hoặc 'giải phóng có kiểm soát' dùng để chỉ dạng có khả năng giải phóng hoạt chất theo nồng độ hoặc động học định trước.

Khi ở dạng viên nang, dược phẩm theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng bất kỳ trong số các dạng sau: viên nang cứng, viên nang mềm, viên nang kháng dịch dạ dày, viên nén hoặc viên nang giải phóng biến đổi hoặc giải phóng có kiểm soát.

Khi ở dạng hạt, hạt nhỏ hoặc bột, dược phẩm theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng bất kỳ trong số các dạng sau: dạng sủi, dạng hòa tan, dạng phân tán được, kháng dịch dạ dày, tuy nhiên tốt hơn là ở dạng kháng dịch dạ dày, được chứa trong gói nhỏ.

Dạng hạt, hạt nhỏ hoặc bột theo giải pháp hữu ích cũng có thể tùy ý là dạng giải phóng biến đổi hoặc giải phóng có kiểm soát.

Các dạng rắn nêu trên cũng có thể được bào chế hoặc chứa ít nhất một enterosom.

Thuật ngữ "enterosom" theo giải pháp hữu ích dùng để chỉ hệ giải phóng có khả năng làm thay đổi sự phân rã dạng rắn, và sau đó giải phóng hoạt chất ở đường ruột.

Cụ thể, enterosom được đưa vào hoặc chứa trong dạng rắn, tốt hơn nếu dạng này là viên nén, viên nang hoặc hạt nhỏ, ở đó lớp nhân bao quanh nó và lớp nhân này lại chứa ít nhất một hoạt chất và ít nhất một tá dược và/hoặc chất phụ trợ. Tá dược và/hoặc chất phụ trợ này được chứa trong lớp nhân để điều chỉnh sự giải phóng hoạt chất trong ruột, nhờ đó cải thiện mức độ hấp thụ của hoạt chất qua biểu mô ruột.

Lớp nhân này cũng được bao lớp bao kháng dịch dạ dày để đảm bảo hoạt chất đến được ruột ở trạng thái toàn vẹn.

Khi được bào chế ở dạng bán rắn, tốt hơn nếu dược phẩm theo giải pháp hữu ích ở một trong số các dạng sau: kem, pomat đặc, pomat, gel, thuốc nhào, sữa, thuốc bột, miếng dán, thuốc xúc, bột để sử dụng khu trú, dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ

tương; tốt hơn là ở một trong số các dạng sau: kem, pomat đặc, pomat, hoặc gel.

Khi được bào chế ở dạng lỏng, tốt hơn nếu được phẩm theo giải pháp hữu ích ở một trong số các dạng sau: dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương.

Arginin và/hoặc xitruilin có mặt trong dược phẩm và/hoặc thực phẩm theo giải pháp hữu ích với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 600mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10mg đến 400mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15mg đến 400mg, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15mg đến 300mg, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 20mg, khoảng 75mg, hoặc khoảng 200 hoặc 400mg.

Theo giải pháp hữu ích, các liều dùng nêu trên để chỉ lượng arginin hoặc xitruilin trong dược phẩm riêng biệt.

Theo một khía cạnh của giải pháp hữu ích, arginin có mặt trong dược phẩm và/hoặc thực phẩm có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, xitruilin có mặt trong dược phẩm có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, hỗn hợp gồm arginin và xitruilin có mặt trong dược phẩm có thể được sử dụng làm các hoạt chất duy nhất, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo khía cạnh khác của giải pháp hữu ích, hỗn hợp gồm arginin và xitruilin có thể có mặt trong dược phẩm cùng với hoạt chất khác, kết hợp với các tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý.

Khi được trộn lẫn với nhau, arginin và xitruilin có thể được chứa với lượng bằng nhau hoặc khác nhau, nhưng tốt hơn là với lượng bằng nhau.

Dược phẩm và/hoặc thực phẩm theo giải pháp hữu ích cũng có thể chứa ít nhất một hoạt chất khác. Ít nhất một hoạt chất khác này có thể được chọn từ các chất sau: các axit amin, vitamin, axit béo, glycosaminoglycan, nghệ, *boswellia serrata*, resveratrol, mangostin, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Các axit amin hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: methionin, S-adenosylmethionin và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu các vitamin hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin

D3, vitamin K, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu các axit béo hữu ích theo giải pháp hữu ích được chọn từ các chất sau: các axit nhóm omega-3 như axit docosahexaenoic (DHA) và axit eicosapentaenoic (EPA), các axit béo nhóm omega-6, axit béo nhóm omega-9, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu các hợp chất glycosaminoglycan hữu ích theo giải pháp hữu ích có thể được chọn từ các chất sau: glucosamin sulfat, glycosaminoglycan, chondroitin sulfat, và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm theo giải pháp hữu ích có thể chứa ít nhất một hoạt chất khác nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 2100mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1600mg/liều dùng.

Theo một phương án được ưu tiên của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa S-adenosylmethionin với lượng nằm trong khoảng từ 200mg đến 800mg/liều dùng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200mg đến 400mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 250mg.

Theo một phương án được ưu tiên khác của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa vitamin B6 với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 5mg/liều dùng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1mg đến 3mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 1,4mg.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa vitamin D3 với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,005mg/liều dùng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002mg đến 0,003mg/liều dùng, và đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 0,0025mg.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa vitamin B9 với lượng nằm trong khoảng từ 0,100mg đến 0,400mg/liều dùng, tốt hơn nữa là khoảng 0,200mg.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa vitamin B12 với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,005mg/liều dùng, tốt hơn nữa là khoảng 0,0025mg.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa axit béo DHA với lượng nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150mg đến 500mg, và tốt hơn nữa là khoảng 200mg.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa axit béo EPA với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 200mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20mg đến 100mg, và tốt hơn nữa là khoảng 40mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa glucosamin sulfat với lượng nằm trong khoảng từ 250mg đến 2000mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 750mg đến 1800mg, và tốt hơn nữa là khoảng 1500mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích, dược phẩm chứa chondroitin sulfat với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 1800mg/liều dùng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 800mg đến 1500mg, và tốt hơn nữa là khoảng 1200mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Theo giải pháp hữu ích, dược phẩm hoặc thực phẩm theo giải pháp hữu ích có thể được sử dụng cho người, dự định bao gồm cả người lớn và “trẻ em”, trong đó thuật ngữ “trẻ em” để chỉ đối tượng từ mới sinh đến 18 tuổi.

Mục đích khác của giải pháp hữu ích là đề xuất dược phẩm hoặc thực phẩm như được mô tả chi tiết trên đây dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh khớp, như được nêu chi tiết trên đây.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ nhằm giúp hiểu rõ hơn giải pháp hữu ích mà không làm giới hạn giải pháp hữu ích theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Dược phẩm hoặc thực phẩm ở dạng viên nén kháng dịch dạ dày

- Xitrulin 200mg
- Arginin 75mg
- Vitamin D3 0,0025mg
- Resveratrol 15mg
- Nghệ 225mg
- Các tá dược: lượng cần thiết

Ví dụ 2: dược phẩm hoặc thực phẩm dạng hạt nhỏ kháng dịch dạ dày, được đóng gói trong gói nhỏ

- Arginin	400mg
- Xitrulin	200mg
- Nghệ	225mg
- Vitamin D3	0,0025mg
- Resveratrol	10mg
- Các tá dược:	lượng cần thiết

Ví dụ 3. Phân tích chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá ở bệnh nhân bị bệnh khớp

Các định nghĩa

Thuật ngữ "MAD" theo giải pháp hữu ích để chỉ malondialdehyt, aldehyt có khả năng phản ứng được tạo ra bằng cách peroxy hóa axit béo không no nhiều lần, là chất có tác dụng làm chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá.

Thuật ngữ "ARN" theo giải pháp hữu ích để chỉ arginin trung tính tham gia vào quá trình tạo ra oxit nitơ.

Thuật ngữ "ADMA" theo giải pháp hữu ích để chỉ dimethylarginin không đối xứng, hóa chất tự nhiên được tìm thấy trong huyết thanh và có tác dụng can thiệp đến arginin trong quá trình tổng hợp oxit nitơ.

Thuật ngữ "SDMA" theo giải pháp hữu ích để chỉ dimethylarginin đối xứng, hóa chất tự nhiên có tác dụng đối với con đường ức chế oxit nitơ.

Nguyên liệu và phương pháp

Các đối tượng được chọn bao gồm 32 bệnh nhân bị bệnh khớp tự phát có kế hoạch được phẫu thuật thay thế khớp giả và 32 đối tượng đối chứng khỏe mạnh.

Lấy 3ml mẫu máu ngoại vi và 3ml mẫu hoạt dịch từ cả bệnh nhân bị bệnh khớp và các đối tượng đối chứng khỏe mạnh tương ứng.

Các chất đánh dấu sau đây được dùng để thể hiện mức độ nặng và/hoặc sự tiến triển của bệnh khớp, được thử nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography: HPLC) để xác định nồng độ của chúng trong máu và hoạt dịch.

Kết quả

Bảng 1. Nồng độ chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá trong huyết tương của bệnh nhân bị bệnh khớp và các đối tượng đối chứng.

Chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá	Nồng độ trung bình ở bệnh nhân (μM)	Độ lệch chuẩn	Nồng độ trung bình ở các đối tượng đối chứng (μM)	Độ lệch chuẩn	p
MDA	1,82	1,42	0,55	0,12	$P<0,001$
ARN	53,55	16,73	70,20	25,68	$P<0,05$
ADMA	0,69	0,14	0,64	0,14	không đáng kể
SDMA	0,69	0,15	0,61	0,10	$P<0,05$
ARN/ADMA	80,85	29,58	105,57	30,48	$P<0,05$

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 cho thấy rằng nồng độ MDA trong huyết tương của bệnh nhân cao hơn nồng độ này ở các đối tượng đối chứng (1,82 so với 0,55 μM , $p<0,001$), nồng độ ARN trong huyết tương của bệnh nhân thấp hơn (53,55 so với 70,06 μM , $p<0,05$), nồng độ SDMA trong huyết tương của bệnh nhân cao hơn (0,69 so với 0,61 μM , $p<0,05$), trong khi tỷ lệ ARN/ADMA ở bệnh nhân thấp hơn tỷ lệ này ở các đối tượng đối chứng. Điều này có nghĩa là nồng độ arginin ở các đối tượng khỏe mạnh cao hơn nồng độ này ở các bệnh nhân bị bệnh khớp, do đó cần bổ sung thêm arginin cho các bệnh nhân này.

Bảng 2. Nồng độ chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá trong huyết tương và hoạt dịch của các bệnh nhân bị bệnh khớp

Chất đánh dấu tình trạng stress do oxy hoá	Nồng độ trung bình trong huyết tương (μM)	Độ lệch chuẩn	Nồng độ trung bình trong hoạt dịch (μM)	Độ lệch chuẩn	p
MDA	1,82	1,42	0,74	0,26	$P<0,0001$
ARN	53,55	16,73	76,96	6,83	$P<0,00001$
ADMA	0,69	0,14	0,75	0,09	$P<0,05$

SDMA	0,69	0,15	0,66	0,10	không đáng kể
ARN/ADMA	80,85	29,58	103,37	13,65	P<0,0005

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 cho thấy rằng nồng độ MDA trong hoạt dịch của bệnh nhân là thấp hơn nồng độ trong huyết thanh (0,74 so với 1,82, $p < 0,0001$), nồng độ ARN cao hơn (76,96 so với 53,55, $p < 0,00001$), trong khi tỷ lệ ARN/ADMA trong hoạt dịch cao hơn trong huyết tương (103,37 so với 80,85, $p < 0,0005$).

Lượng ARN trong huyết tương của bệnh nhân ít hơn giải thích sự có mặt của oxit nitơ (NO) với lượng thấp, điều này liên quan đến môi trường miễn cảm với tình trạng stress do oxy hoá và có độ cứng của thành mạch lớn hơn.

Các kết quả thu được chứng minh rằng lần đầu tiên, nồng độ của hai phân tử có liên quan chặt chẽ với tình trạng stress do oxy hoá, như dimethyl arginin không đối xứng (ADMA) và malondialdehyt (MDA), tăng lên trong hoạt dịch và máu của các bệnh nhân bị bệnh khớp.

Do đó, các kết quả này chứng tỏ rằng lần đầu tiên có mối tương quan chặt chẽ giữa bệnh khớp, tình trạng stress do oxy hoá, và sự tổn thương mạch làm ảnh hưởng đến sụn trong khớp. Theo đó, điều này cho thấy các gốc oxy có khả năng phản ứng gây ra tình trạng stress do oxy hoá, đóng vai trò chủ động trong quá trình làm thay đổi sụn trong khớp, và cũng đóng vai trò quan trọng trong sự khởi phát và tiến triển bệnh khớp.

Do arginin và/hoặc xitruilin theo giải pháp hữu ích là các tiền chất của oxit nitơ, chất đã biết là có khả năng gây giãn mạch, việc điều trị theo giải pháp hữu ích cho phép tác dụng đến sự tạo mạch của xương và sụn khớp, với lợi thế bất ngờ là nó phục hồi sự giãn ra của cơ trơn của nội mô mạch dưới sụn, là yếu tố gây ra tình trạng stress do oxy hoá và làm tổn thương khớp tạo thành.

Ví dụ 4- Đánh giá hiệu quả của hai chế phẩm, sau khi sử dụng qua đường miệng, ở mô hình động vật bị tổn thương sụn mạn tính do collagen ở chuột Lewis

Giới thiệu

Hiệu quả của hai chế phẩm khi thử nghiệm trong việc làm giảm và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của tổn thương sụn và gây tổn thương xương được đánh giá ở mô hình động vật bằng cách sử dụng chuột Lewis.

Mô hình này dựa trên việc sử dụng collagen typ II khác loại được nhũ hóa trong tá dược Freund không toàn vẹn. Sau quá trình điều trị này, về bề ngoài của tổn thương mòn đa khớp được quan sát ở cả sụn và xương, quá trình này đạt đến mức độ nặng nhất sau khoảng 30 ngày.

Hiệu quả của việc điều trị bằng cách dùng thuốc nhằm làm giảm mức độ tổn thương xương sụn ở các chi bị bệnh được đánh giá sau đó cả bằng phương pháp phóng xạ và phương pháp mô học khi kết thúc thời gian thử nghiệm.

Nguyên liệu và phương pháp

Thử nghiệm được tiến hành trong phương tiện thử nghiệm được cấp giấy chứng nhận là phù hợp với tiêu chuẩn thực hành phòng thí nghiệm tốt theo Nghị định Italian Legislative Decree số 116/92 (27.01.92) về thử nghiệm trên động vật.

Giới thiệu bệnh

36 con chuột đực Lewis (Harlan Italy) từ 7 đến 10 tuần tuổi được sử dụng. Sau khi để cho quen với môi trường thử nghiệm ít nhất 4 ngày, các con chuột này được gây bệnh (ngày 0) bằng cách tiêm qua da (ở phần đầu đuôi) 400 microgram collagen bò typ II (type II bovine type II bovine collagen: BCII) trong thể tích 0,2ml tá dược Freund không toàn vẹn (Incomplete Freund's Adjuvant: IFA) được axit hóa bằng axit axetic.

Tất cả các lần tiêm qua da vào phần đuôi chuột được tiến hành trên động vật được gây mê bằng isofluran. Sau 8 ngày (ngày 7), liều thứ hai BCII (100g) được sử dụng với thể tích 0,05ml.

Ở cả hai lần thử nghiệm, các con chuột đối chứng (chuột chưa quen thử nghiệm) chỉ được điều trị bằng IFA được axit hóa.

Vào ngày thứ 29, tiến hành phân tích bằng phương pháp phóng xạ đối với các chân sau trong khi chỉ tiến hành phân tích bằng phương pháp mô học đối với một chân.

Phân tích bằng phương pháp phóng xạ được thực hiện theo kiểu "mù" và cách đánh giá cho điểm bằng phương pháp phóng xạ (Radiological Score: RS), được xác

định như sau:

- SIA – thay đổi về khe hở trong khớp
- EA – hiện tượng mòn khớp
- EO – hiện tượng mòn xương
- Etot- hiện tượng mòn xương khớp (tổng giá trị EA và EO)
- tổng giá trị RS là tổng tất cả các điểm đánh giá bằng phương pháp phóng xạ khác

xạ khác

Điểm đánh giá nằm trong khoảng từ 0 (bình thường) đến 4 (tổn thương toàn diện), là tổng các điểm số (0 hoặc 1, nghĩa là có mặt hoặc không có mặt) thu được dựa trên việc quan sát bốn dấu hiệu (phù, mòn khớp, mòn xương, và có khe hở trong khớp).

Việc phân tích bằng phương pháp mô học được thực hiện theo kiểu "mù" và cách đánh giá điểm số theo phương pháp mô học (Histological Score: HS), được xác định như sau:

- Có sự thâm nhiễm của các tế bào viêm
- Sự có mặt của “dịch rỉ viêm khớp”
- Tổn thương sụn
- Hiện tượng tiêu xương

Trong đó ‘dịch rỉ viêm khớp’ là lớp mô sợi và tạo hạt, chứa các nguyên bào sợi và tế bào viêm, tạo ra trong khớp và gây phá hủy sụn và xương.

Mỗi dấu hiệu trong số bốn dấu hiệu bệnh góp phần vào tổng số điểm và điểm đánh giá của mỗi dấu hiệu này nằm trong khoảng từ 0 (bình thường) đến 3 (nghiêm trọng), và ở mức độ nhẹ và đáng chú ý (tương ứng với 1 và 2).

Do sự phát triển của bệnh có thể thay đổi giữa các đối tượng, việc phân tích số liệu được thực hiện đối với 4 con/nhóm, sau khi loại trừ các con chuột trong mỗi nhóm điều trị có tỷ lệ sinh trưởng khác với mức trung bình của nhóm tương ứng.

Cụ thể hơn, hai con chuột trong mỗi nhóm có tỷ lệ % BW cao nhất và thấp nhất tăng lên giữa ngày 0 và ngày 14 bị loại trừ ra khỏi phân tích tiếp theo.

Các chế phẩm được sử dụng:

Chế phẩm A

Curcuma rhizome được chuẩn độ theo curcuminoid 225,0mg

Vitamin D3	2,5 mcg RDA 50%
Resveratrol	10,0mg
Arginin	400,0mg
Xitrulin	400,0mg
Các tá dược	Lượng cần thiết để thu được 3600mg

Chế phẩm B

Arginin, dung dịch 30% trong nước.

Điều trị cho động vật

Chế phẩm A (dạng bột) đã được tái tạo hỗn dịch trong carboxymethyl xenluloza (CMC) được sử dụng, trong khi chế phẩm B (dung dịch 30%) được pha loãng trong nước với liều mong muốn.

Cả hai chế phẩm được cho sử dụng qua đường miệng (1ml/con) từ ngày 1 đến ngày 28 bằng ống thông.

Sau khi để cho chuột quen với điều kiện thử nghiệm trong một khoảng thời gian, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm thử nghiệm (n = 6) theo bảng dưới đây.

Nhóm V N-CIA: CMC (các con chuột 1, 2 và 3), nước (các con chuột 4, 5 và 6)

Nhóm V: CMC (các con chuột 1, 2 và 3), nước (các con chuột 4, 5 và 6)

Nhóm A1: chế phẩm A, 93mg/con

Nhóm A2: chế phẩm A, 187mg/con

Nhóm A3: chế phẩm A, 516mg/con

Nhóm B1: chế phẩm B, 70 µl/con (tương ứng với 21mg/con)

Nhóm B2: chế phẩm B, 172 µl/con (tương ứng với 51,6mg/con)

Việc gây bệnh được tiến hành đối với tất cả các nhóm thử nghiệm, loại trừ nhóm V N-CIA, là nhóm đối chứng (nhóm chuột chưa quen thử nghiệm được điều trị).

Kết quả

Hiệu quả của việc điều trị hàng ngày bằng các chế phẩm thử nghiệm được

đánh giá bằng cả phương pháp phóng xạ và phương pháp mô học.

Kết quả phân tích bằng phương pháp mô học được thể hiện trên Fig.2.

Đối với tổn thương sụn (Fig.2A), các kết quả thu được cho thấy rằng chế phẩm B (nhóm B2) có hiệu quả làm giảm mức độ tổn thương theo cách phụ thuộc liều dùng.

Với liều cao hơn (nhóm A3), chế phẩm A có tác dụng ức chế sự phát triển của mức độ tổn thương sụn khoảng 50%.

Hiện tượng tiêu xương (Fig.2B) được chuẩn hóa hoàn toàn đối với các con chuột ở nhóm B2 và giảm mạnh ở nhóm A3.

Sự tạo ra “dịch rỉ viêm khớp” (Fig.2C) và sự xuất hiện hiện tượng thâm nhiễm (Fig.2D) được giảm đáng kể khi cả hai chế phẩm được sử dụng với liều cao hơn (nhóm B12, B2, A2 và A3).

Hiệu quả của chế phẩm B cao hơn rõ ràng so với chế phẩm A khi tổng điểm đánh giá bằng phương pháp mô học được phân tích, như được thể hiện trên Fig.3.

Các kết quả phân tích bằng phương pháp phóng xạ được thể hiện trên Fig.4 dưới đây.

Cả hai chế phẩm đều có hiệu quả làm giảm mức độ mòn xương khoảng 50% khi sử dụng với liều cao hơn (Fig.4A)

Chế phẩm B (nhóm B2) cũng cho kết quả làm thay đổi khe hở trong khớp tốt hơn so với chế phẩm A (nhóm A3) (Fig.4C).

Cuối cùng, cả hai chế phẩm đều đã chứng minh được rằng có thể ức chế hoàn toàn sự phát triển hiện tượng phù nề khi chỉ sử dụng liều cao hơn (Fig.4D).

Cả phương pháp phân tích bằng phương pháp mô học và phóng xạ đều khẳng định rằng hiệu quả của chế phẩm B là cao hơn chế phẩm A, như thấy rõ từ tổng điểm đánh giá bằng phương pháp phóng xạ được thể hiện trên Fig.5.

Nói chung, các kết quả thu được cho thấy cả chế phẩm A và B đều có hiệu quả làm giảm mức độ tổn thương xương và sụn. Cụ thể, chế phẩm B được sử dụng với liều cao hơn chứng tỏ tạo ra hiệu quả cao nhất.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Dược phẩm chứa:**

- a) arginin và xitruilin hoặc muối được dụng của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 600mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này;
- b) ít nhất một hoạt chất khác với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 2100mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này; và
- c) ít nhất một tá dược được dụng, khác biệt ở chỗ, ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ các axit amin, vitamin, axit béo, glycosaminoglycan, nghệ, mangostin, *boswellia serrata*, resveratrol và/hoặc hỗn hợp của chúng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, arginin hoặc xitruilin hoặc muối được dụng của chúng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 400mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.**3. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, ít nhất một hoạt chất khác nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1600mg, so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.****4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, được chọn từ viên nén, viên nang, hạt, hạt nhỏ, bột, viên tròn, viên nang gel, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, giọt, xi-rô, bột dùng cho dung dịch, hạt dùng cho dung dịch, bột dùng cho hỗn dịch hoặc hạt dùng cho hỗn dịch.****5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này ở dạng rắn, dạng bán rắn hoặc dạng lỏng, được chọn từ dạng kem, pomat đặc, pomat, gel, thuốc nhào, sữa, thuốc bột, miếng dán, thuốc xức, bột để sử dụng khu trú, dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương.**

Fig.1- Con đường hóa sinh của arginin và xitrulin

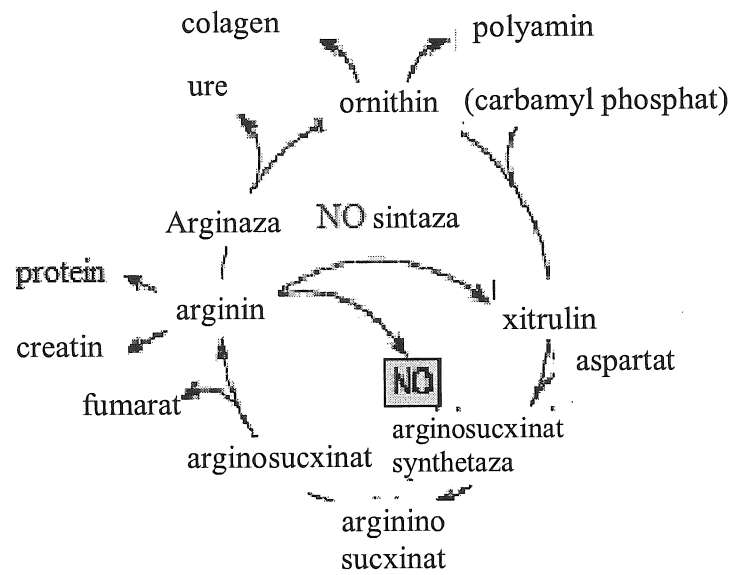
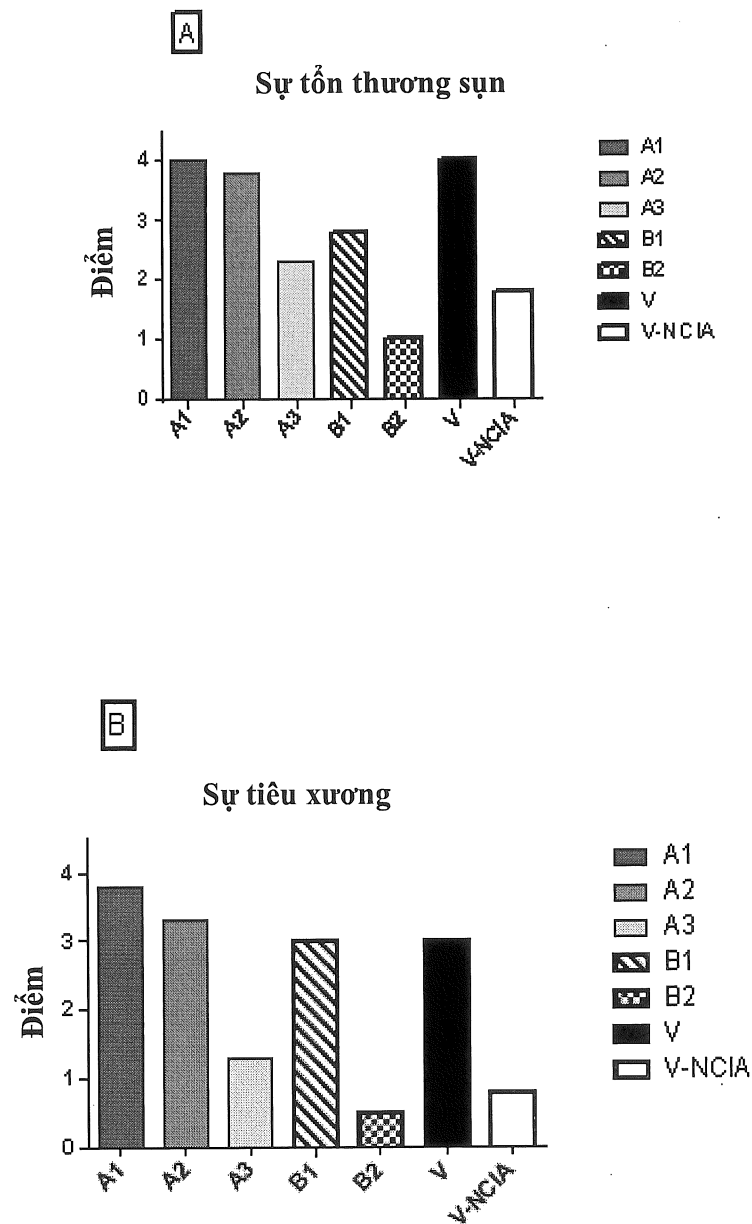


Fig.2 - Đánh giá bằng phương pháp mô học về hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm



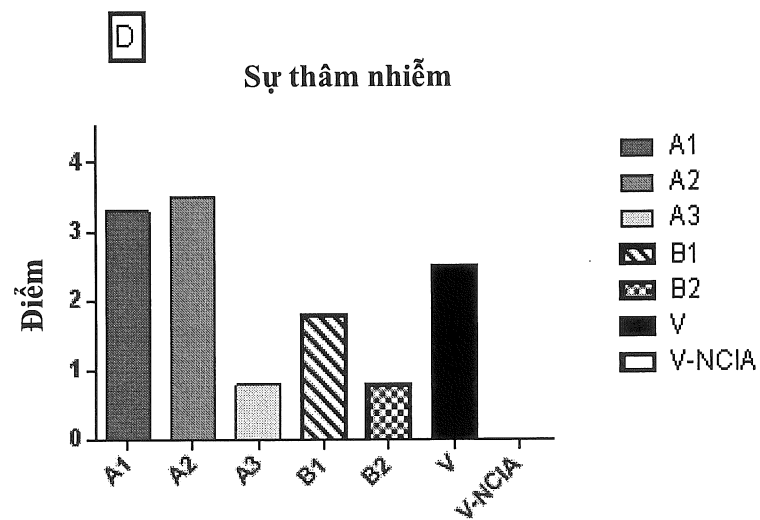
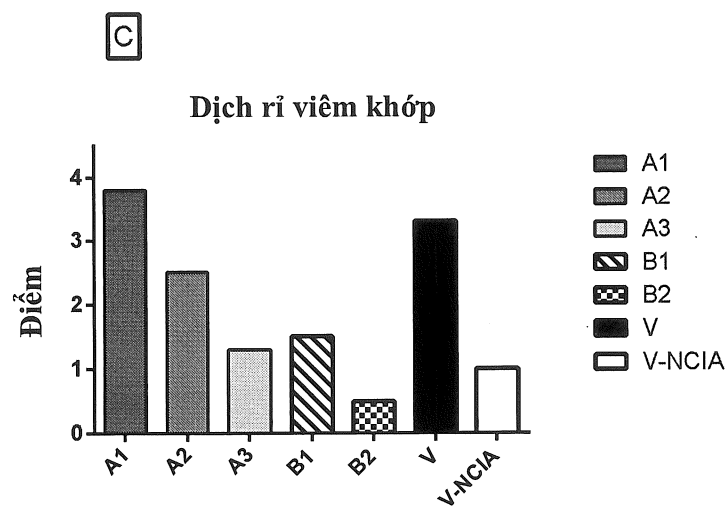


Fig.3 - Đánh giá bằng phương pháp mô học về hiệu quả của các chế phẩm thử nghiệm được thể hiện theo tổng số điểm đánh giá theo phương pháp mô học

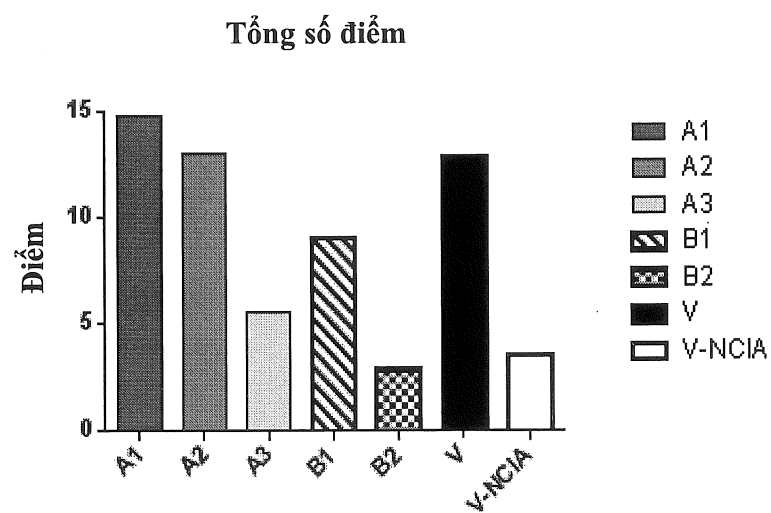
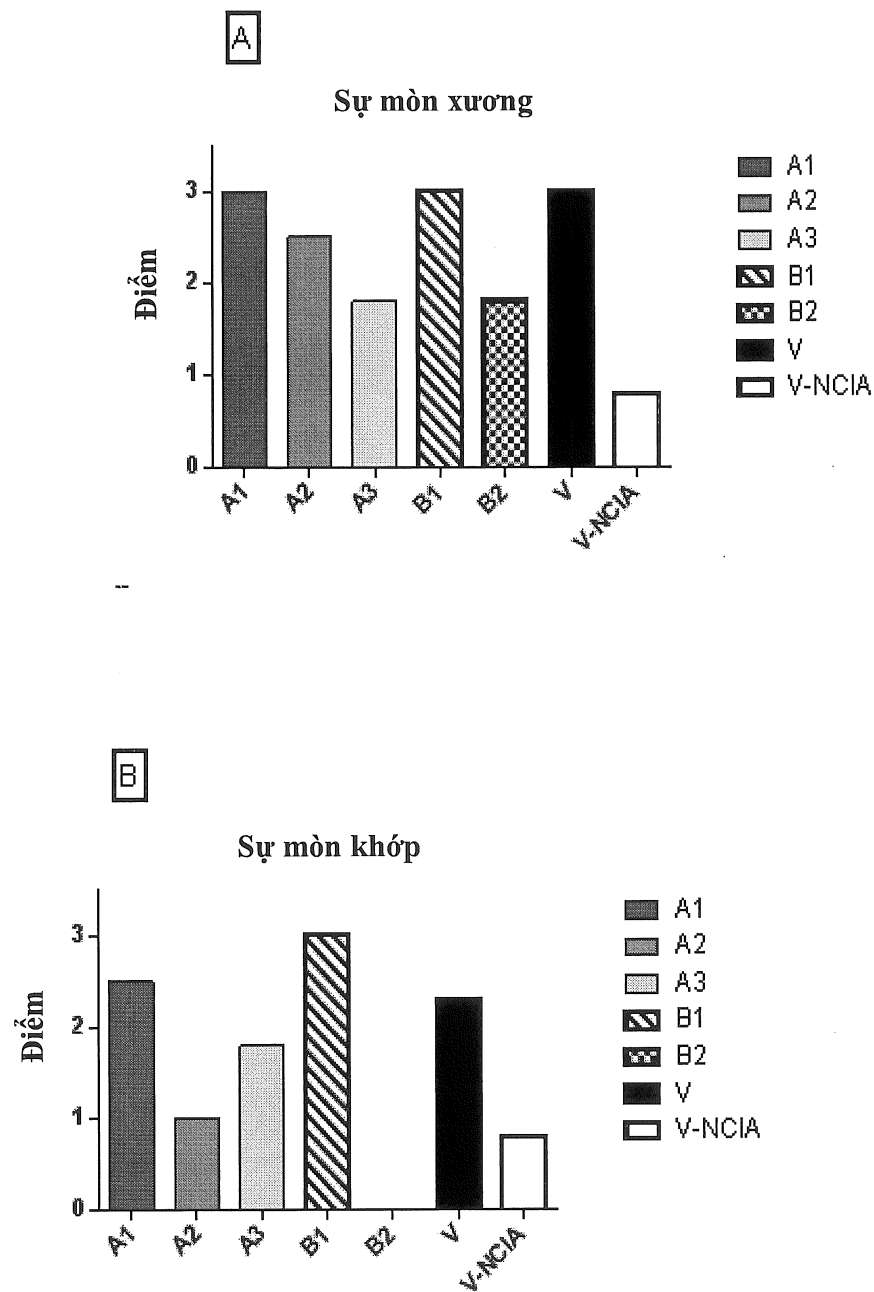


Fig.4 - Đánh giá bằng phương pháp phóng xạ đối với hiệu quả của các chế phẩm thử nghiệm



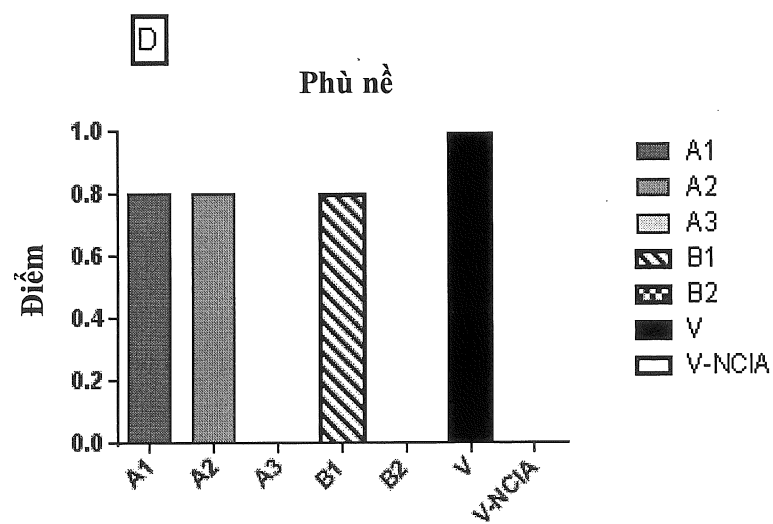
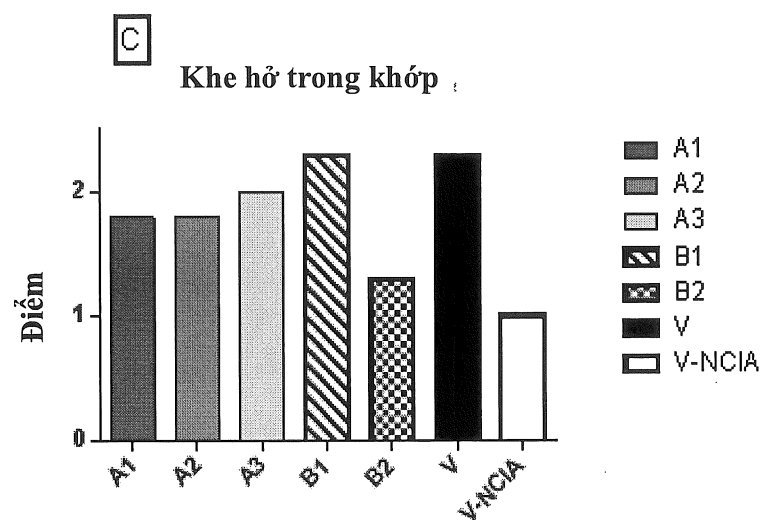


Fig.5 - Đánh giá bằng phương pháp phóng xạ đối với hiệu quả của các chế phẩm thử nghiệm được thể hiện theo tổng số điểm đánh giá bằng phương pháp phóng xạ

