



(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)



1-0032816

(51)⁷ A61K 31/366; A61K 31/455; A61K 31/575; A61K 36/062; A61P 3/06; A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 9/28; A61K 9/48; A61K 9/68; A61K 31/045; A61K 45/06 (13) B

(21) 1-2017-00557

(22) 17/07/2015

(86) PCT/IB2015/055430 17/07/2015

(87) WO2016/009403 21/01/2016

(30) RM2014A000401 18/07/2014 IT

(45) 25/08/2022 413

(43) 26/06/2017 351A

(73) BERLIN-CHEMIE AG (DE)

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany

(72) MELANI, Francesco (IT); AGOSTINI, Alida (IT).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA NẤM MEN ĐỎ TRÊN GẠO VÀ BỘ KIT GỒM CÁC PHẦN CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(57) Theo một khía cạnh chung, sáng chế đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng có tác dụng chống rối loạn mỡ máu được cải thiện. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng bao gồm sự kết hợp vi sinh vật được chọn trong số nấm men đỏ của gạo, nấm men đỏ của rượu béo mạch thẳng, nấm men đỏ của niacin hoặc dẫn xuất của chúng và của sterol và/hoặc stanol có nguồn gốc thực vật ở dạng tự do hoặc dạng este hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm có tác dụng chống rối loạn mỡ máu. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nấm men đỏ trên gạo, rượu béo mạch thẳng, niacin hoặc các dẫn xuất của chúng, sterol và/hoặc stanol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rối loạn mỡ máu, là sự thay đổi hàm lượng chất béo trong máu và, cụ thể hơn là, tăng cholesterol máu, và dư thừa cholesterol trong máu, được cho là một trong năm yếu tố nguy hiểm chính, cùng với chứng tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, thói quen hút thuốc và bệnh béo phì, gây khởi phát một số bệnh lý tim mạch thường được gọi là "bệnh thường gặp trong cộng đồng", trong đó có chứng xơ vữa động mạch và các bệnh liên quan, ví dụ, cơn đau thắt ngực, cơn đau tim và đột quỵ.

Số liệu gần đây nêu trong tài liệu Thống kê bệnh tim mạch ở châu Âu xuất bản năm 2012 (European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition) cho thấy ở châu Âu mỗi năm có hơn 4 triệu người chết do bệnh lý tim mạch, tương ứng với gần một nửa (47%) trong tổng số nguyên nhân gây chết. Trong tài liệu này, mối liên hệ trực tiếp giữa mức cholesterol trong huyết tương với nguy cơ khởi phát các bệnh lý tim mạch đã được xác nhận bởi một loạt số liệu thử nghiệm. Báo cáo tình hình sức khỏe thế giới năm 2002 (The World Health Report 2002) ước tính khoảng 60% các bệnh tim mạch và khoảng 40% chứng nhồi máu do thiếu máu ở các nước phát triển là do dư thừa lượng cholesterol tổng so với mức tối thiểu theo lý thuyết (3,8 mmol/L).

Để giảm yếu tố nguy hiểm liên quan đến rối loạn mỡ máu, các biện pháp điều trị được lý đã có từ lâu, chủ yếu dựa vào việc dùng hoạt chất thuộc nhóm statin, ví dụ như mevinolin còn được biết đến là lovastatin hoặc monakolin K.

Hoạt chất này ức chế chọn lọc enzym của hydroxymetyl-glutaryl-coenzym A reductaza (HMG-CoA-reductaza), enzym gan cho phép sinh tổng hợp cholesterol.

Mặc dù biện pháp điều trị dược lý dựa trên statin làm giảm cholesterol nội sinh từ 15 đến 55% và có hiệu quả rõ ràng trong điều trị rối loạn mỡ máu, nhưng đồng thời đôi khi nó gây ra các tác dụng phụ không mong muốn, thường đi kèm với sự thay đổi chức năng gan, là cơ quan chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa nhiều phân tử liên quan khác nhau.

Trên thực tế, ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân điều trị bằng dược lý, mức thay đổi của các enzym có mối tương quan với sự chuyển hóa ở gan và cơ tim, ví dụ như transaminaza (glutamic oxaloacetic transaminaza hoặc GOT hoặc glutamic-pyruvic transaminaza hoặc GPT) hoặc mức thay đổi của các enzym liên quan đến quá trình hoạt động của mô cơ xương, ví dụ như creatin phosphokinaza (CPK).

Ngoài ra, các biện pháp điều trị dược lý có chi phí khá cao đối với cả bệnh nhân và hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Để khắc phục các hạn chế của biện pháp điều trị dược lý, các biện pháp thay thế để điều trị rối loạn mỡ máu đã được nghiên cứu và đánh giá về mặt khoa học, chủ yếu dựa trên các chế phẩm dinh dưỡng và thực phẩm bổ sung dựa trên chất dinh dưỡng tự nhiên.

Một số hợp chất tự nhiên khác nhau, có tác dụng chống rối loạn mỡ máu đã được biết đến từ lâu, cũng đã được đánh giá lâm sàng bằng cách xác định, nếu có thể, cơ chế sinh ra tác dụng này. Trong số các chất này, tác giả sáng chế đề cập đến: hợp chất niacin có tác dụng ức chế sự oxy hóa LDL-cholesterol và làm giảm lipoprotein có tỷ trọng thấp và triglyxerit; nấm men đỏ trên gạo, sản phẩm thu được từ việc lên men gạo nhờ nấm men (*Monascus ruber* hoặc *Monascus purpureus*) bao gồm, ngoài sterol, còn có isoflavon và các hợp chất khác, monacolin K, statin ức chế sự tổng hợp cholesterol thông qua HMG-CoA reductaza; các rượu béo mạch thẳng, dài, ví dụ như polycosanol thường được chiết từ cây mía; sterol có nguồn gốc thực vật hoặc phytosterol và các dẫn xuất bão hòa tương ứng, stanol, làm giảm sự hấp thụ cholesterol ở ruột (cholesterol ngoại sinh); một số axit béo có một vị trí chưa bão hòa có trong quả ôliu, dầu ôliu và trong trái cây có vỏ làm giảm mức LDL và triglyxerit; đậu tương có tác dụng làm giảm vừa phải mức cholesterol tổng, triglyxerit và LDL;

chè xanh và chiết xuất chè chứa catechin làm giảm sự hấp thụ cholesterol ở ruột và mức triglyxerit; axit béo của nhóm Omega-3 thông qua kết quả quan sát dịch tễ học và các nghiên cứu lâm sàng thể hiện tác dụng làm giảm đáng kể mức triglyxerit, số phần tử LDL và VLDL; tỏi làm giảm mức cholesterol tổng và mức LDL), hạt vùng, guggul (cây trầm mukul - *Commiphora mukul*), resveratrol, curcumin, pantetin và các chất khác (*Journal of Clinical Hyperthension* 2012, 14, 121 - *Official Journal of the American Society of Hyperthension*).

Mặc dù có một số công trình nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh tác dụng làm giảm cholesterol máu của rượu béo mạch thẳng, dài, nhưng cơ chế tác động của nó tới nay vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng. Kết quả của một số nghiên cứu lâm sàng dường như chỉ cho thấy hoạt tính ức chế tổng hợp cholesterol, tăng hấp thụ LDL của gan và tăng sự dị hóa LDL (*American Hearth Journal* 2002, 143, 356).

Niaxin, ở dạng coenzym (nicotin adenin dinucleotit hoặc NAD và nicotin adenin dinucleotit phosphato hoặc NADP) tham gia vào một số phản ứng oxy hóa khử khác nhau, ở cả phản ứng dị hóa và đồng hóa, như tổng hợp axit béo và axit amin. Một số nghiên cứu lâm sàng đã kiểm chứng tác dụng làm giảm đáng kể các sự kiện tim mạch sau khi dùng niaxin (*Mini Reviews in Medicinal Chem* 2010, 10, 204) và đã đề xuất, việc sử dụng nó riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất hoạt tính khác, trong việc điều trị rối loạn mỡ máu (*National Institute of Health (NHI); National Hearth Lung and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel III - NHI Publication n° 02-5212, Sept 2002*). Niacin thể hiện hiệu quả phụ thuộc liều trong việc giảm mức cholesterol tổng, mức LDL, số phần tử LDL, mức triglyxerit và apolipoprotein B và tăng mức HDL (*Progr. Cardiovasc. Disease* 2009, 52, 61), và liều cho hiệu quả được khuyến cáo thay đổi từ 500 đến 4000 mg mỗi ngày.

Khi phytosterol đặc biệt được quan tâm, Cơ quan an toàn thực phẩm châu Âu (the European Food Safety Authority - EFSA) gần đây đã đưa ra đánh giá khoa học, trong đó thừa nhận việc có tồn tại một mối tương quan phụ thuộc liều giữa mức tiêu thụ sterol và stanol thực vật với mức giảm cholesterol trong máu (*EFSA Journal* 2010,

8, 1838). Tài liệu này còn kết luận rằng việc tiêu thụ sterol và/hoặc stanol thực vật hằng ngày với lượng bằng 1,5-2,4 g có thể cho phép giảm đáng kể về mặt lâm sàng mức LDL-cholesterol từ 7 đến 10%. Tuy nhiên, không xảy ra việc tiêu thụ phytosterol càng cao càng làm giảm mạnh mức cholesterol tương ứng đáng kể ở đối tượng được điều trị. Hơn nữa, không phát hiện thấy sự tương tác giữa thuốc và chất dinh dưỡng khi dùng chế độ dinh dưỡng giàu sterol và/hoặc stanol, theo đó an toàn tuyệt đối khi sử dụng chúng.

Theo đánh giá trước đây, phép siêu phân tích gần đây được thực hiện bởi Hiệp hội xơ vữa động mạch châu Âu (European Atherosclerosis Society) (Gylling H et al: Plant sterols and plant stanol in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease, *Atherosclerosis* (2013), doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043) cho thấy việc tiêu thụ thức ăn giàu sterol/stanol thực vật (2 g/mỗi ngày) làm giảm đáng kể mức LDC-cholesterol đến giá trị nằm trong khoảng từ 8 đến 10%. Ngoài ra, với liều 2 g mỗi ngày thì mức giảm LDL-cholesterol cộng với mức giảm thu được đối với statin ở đối tượng mắc rối loạn mỡ máu bằng hoặc cao hơn so với mức thu được đối với statin liều kép. Hơn nữa, mặc dù chúng phù hợp với nghiên cứu chuyên sâu khác, nhưng số liệu có sẵn cho thấy mức giảm triglyxerit đến giá trị 6-9% khi tiêu thụ 1,5-2 g sterol/stanol thực vật mỗi ngày. Mặc dù việc tiêu thụ sterol/stanol ở mức khuyến cáo khoảng 2g mỗi ngày có thể được coi là an toàn, tuy nhiên, trong một số nghiên cứu lâm sàng đã phát hiện thấy mức giảm carotenoit lớn hơn mức giảm của tất cả các carotenoit ưa béo hơn như beta-caroten hoặc lycopene, có thể do sự hấp thụ trong ruột giảm (Gylling H et al, *Atherosclerosis* (2013), page 22).

Các chế phẩm khác nhau dựa trên chất dinh dưỡng tự nhiên để điều trị rối loạn mỡ máu đã được nêu trong tài liệu. Cụ thể, WO2013023826 mô tả chế phẩm dạng thực phẩm hữu dụng để giảm mức cholesterol trong huyết tương bao gồm pha nước và pha béo có chứa 0,1 - 20% phytosterol, tương ứng với ít nhất 0,3g phytosterol mỗi ngày; WO2008049196 mô tả sản phẩm dinh dưỡng được dùng hai lần một ngày chứa 0,3-1,1 g sterol hoặc dẫn xuất sterol có nguồn gốc thực vật, 1-90 mg procyanidin, 0,5-

7,5 mg polycosanol, và 10-70 mg niacin có khả năng cải thiện mức cholesterol trong huyết tương bằng cách làm giảm mức LDL-cholesterol, làm tăng mức HDL và tác động đến hoạt tính của enzym HMG-CoA liên quan đến quá trình tự tổng hợp cholesterol. US2012/0270849 mô tả chế phẩm chứa niacin hoặc dẫn xuất của chúng, axit béo omega-3, và phytosterol cho hiệu quả trong việc điều chỉnh mức HDL và LDL cholesterol và mức triglycerit.

IT1347883 mô tả chế phẩm dinh dưỡng bao gồm gạo đỏ lên men, niacin và polycosanol có khả năng làm giảm mức cholesterol tổng lên đến giá trị 24%. Cụ thể, IT1347883 mô tả chế phẩm trong đó mỗi liều đơn của chế phẩm này bao gồm: a) chất chiết khô của *Monascus purpureus* nằm trong khoảng từ 400 đến 600 mg tương ứng với hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,4 mg, b) polycosanol từ sáp mía nằm trong khoảng từ 2 đến 2,8 mg có hàm lượng octacosanol nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2,0 mg, c) niacin nằm trong khoảng từ 9 đến 15 mg. Chế phẩm nêu trên cũng chứa các thành phần khác như chất phụ trợ đồng thời và chất kích thích chuyển hóa như vitamin E, axit folic, vitamin B6 và vitamin B12.

Mặc dù các chế phẩm dinh dưỡng dựa trên chất dinh dưỡng tự nhiên có khả năng đem lại kết quả đáng khích lệ nhờ việc không tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn đáng kể, tuy nhiên, hiệu quả của các chế phẩm này vẫn không bằng hiệu quả của các dược chất thông thường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dinh dưỡng tự nhiên, tốt hơn là được dùng một lần mỗi ngày, trong đó mỗi liều đơn vị của chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu: gạo lên men bằng nấm men được chọn trong số các loại nấm men đỏ của gạo (nấm men đỏ trên gạo), polycosanol, niacin, sterol hoặc stanol và tá dược thích hợp.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chế phẩm như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 16.

Chế phẩm theo sáng chế có hoạt tính chống rối loạn mỡ máu cao hơn mong đợi, cao hơn tác dụng chống rối loạn mỡ máu mong đợi khi dùng từng thành phần, và không gây ra tác dụng phụ không mong muốn.

Do đó, mục đích thứ hai của sáng chế là đề xuất các chế phẩm được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn mỡ máu.

Hơn nữa, với lượng sterol/stanol được sử dụng, cùng với các hoạt chất khác và tá dược thích hợp, có thể bào chế ra dược phẩm ổn định, thích hợp để sản xuất công nghiệp, và thích hợp để dùng chấp nhận được.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngạc nhiên là, chế phẩm theo sáng chế có khả năng tạo ra tác dụng chống rối loạn mỡ máu cao hơn mong đợi mà không gây ra tác dụng phụ không mong muốn bất kỳ, ví dụ như thay đổi chuyển hóa hoặc thay đổi enzym ở sinh vật, bằng cách sử dụng cùng lúc một số thành phần có tác dụng chống rối loạn mỡ máu với lượng thấp hơn so với các chế phẩm dinh dưỡng đã biết trong tình trạng kỹ thuật này.

Tác dụng nêu trên có thể thu được bằng cách định liều sterol/stanol được sử dụng. Việc sử dụng 1-3 g stanol/sterol mỗi ngày như thường được khuyến cáo có thể làm cho việc hấp thụ vitamin và carotenoit nói chung kém đi. Hơn nữa, việc trộn một lượng lớn các hợp chất tan trong mỡ, như sterol/stanol với các thành phần khác của chế phẩm, có thể làm phát sinh các vấn đề không dễ giải quyết khi sản xuất dược phẩm thích hợp theo mong muốn của bệnh nhân. Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng bằng cách sử dụng lượng stanol/sterol nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1g mỗi liều đơn dùng hằng ngày, kết hợp với các thành phần khác của chế phẩm, có thể giữ mức giảm LDL-cholesterol không thấp hơn mức giảm thu được bằng cách sử dụng tương tự sterol/stanol ở các lượng thường được khuyến cáo. Các tác giả sáng chế chỉ rõ rằng liều sterol/stanol sẽ giảm đi, khi kết hợp với các thành phần khác của chế phẩm, nhưng không làm giảm tác dụng trong việc làm giảm các mức LDL-cholesterol như dự đoán so với các liều sterol/stanol thường được khuyến cáo khi kết hợp với cùng các thành phần như nhau theo cách tương tự.

Việc sử dụng các chế phẩm theo sáng chế cho các đối tượng mắc chứng giảm cholesterol máu thực tế làm giảm mức cholesterol tổng lên đến 27% sau 2 tháng tính từ khi bắt đầu điều trị.

Sau đó, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách đặc biệt thuận lợi và được ưu tiên trong việc điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn mỡ máu. Cụ thể, chế phẩm nêu trên cho phép sử dụng lượng sterol thực vật thấp hơn lượng được cho là có hiệu quả trong các hướng dẫn gần đây (US Third Report of the National Cholesterol Education Program on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) (Adult treatment panel III) và được ban hành bởi Hiệp hội tim mạch Mỹ.

Cụ thể hơn, đã phát hiện ra rằng việc kết hợp các thành phần nêu trên thể hiện tác dụng hiệp đồng cao hơn mong đợi và có thể thu được mức giảm cholesterol mạnh ngay cả khi liều sterol thấp hơn so với liều thường được khuyến cáo trong tình trạng kỹ thuật.

Do đó, chế phẩm theo sáng chế được dùng theo chế độ liều với việc hằng ngày dùng lượng sterol/stanol từ 500 đến 2000 mg/ngày, tốt hơn là từ 500 đến 1000 mg/ngày, ví dụ khoảng 800 mg/ngày.

Trong một số trường hợp, việc điều trị có thể bắt đầu bằng giai đoạn dùng lượng sterol/stanol hằng ngày từ 500 đến 2000 mg/ngày, sau đó hằng ngày dùng từ 500 đến 1000 mg/ngày ở giai đoạn duy trì.

Tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh lý, việc điều trị có thể được duy trì liên tục trong khoảng thời gian từ 2 đến 12 tháng, hoặc từ 1 đến 5 năm hoặc trọn đời đối với dạng mạn tính.

Ngoài ít nhất một tá dược được dùng, mỗi đơn vị liều của chế phẩm theo sáng chế bao gồm bốn thành phần với lượng độc lập như sau.

- năm men đỏ trên gạo có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;

- polycosanol;

- niacin;

- từ 500 đến 1000 mg, tốt hơn là từ 600 đến 900 mg sterol và/hoặc stanol

hoặc

- nấm men đỏ trên gạo có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;

- polycosanol;

- từ 4 đến 100 mg, tốt hơn là từ 10 đến 50 mg niacin; và

- sterol và/hoặc stanol

hoặc

- nấm men đỏ trên gạo có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;

- từ 1 đến 50 mg, tốt hơn là từ 5 đến 20 mg, polycosanol;

- niacin; và

- sterol và/hoặc stanol

hoặc

- từ 50 đến 600 mg, tốt hơn là từ 100 đến 300 mg, nấm men đỏ trên gạo có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;

- polycosanol;

- niacin; và

- sterol và/hoặc stanol

Theo sáng chế, đã phát hiện thấy rằng có thể thu được tác dụng chống rối loạn mỡ máu với hiệu quả đặc biệt khi các thành phần khác nhau của chế phẩm này có mặt trong chế phẩm theo tỷ lệ khối lượng cụ thể. Nói chung, để đạt được mục đích của sáng chế mỗi liều đơn vị của chế phẩm nêu trên bao gồm:

- từ 50 đến 600 mg chất chiết khô từ gạo lên men nhờ nấm men được chọn từ nấm men đỏ trên gạo, chất chiết này có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;
- từ 1 đến 50 mg polycosanol;
- từ 4 đến 100 mg niacin; và
- từ 500 đến 1000 mg từ sterol và/hoặc stanol
- ít nhất một tá dược được dụng

Theo cách này, có thể đưa vào lượng cần thiết của thành phần hoạt tính để tạo ra tác dụng làm giảm rối loạn mỡ máu bằng cách tạo ra tác dụng hiệp đồng thuận lợi và cao hơn mong đợi nêu trên.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế bao gồm chế phẩm chứa:

- từ 100 đến 300 mg chất chiết khô từ gạo lên men nhờ nấm men được chọn từ nấm men đỏ trên gạo, chất chiết này có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng
- từ 5 đến 20 mg polycosanol;
- từ 10 đến 50 mg niacin; và
- từ 600 đến 900 mg từ sterol và/hoặc stanol.
- ít nhất một tá dược được dụng.

Ví dụ về các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, ngoài tá dược thích hợp còn có:

- 167 mg chất chiết khô từ gạo lên men nhờ nấm men đỏ trên gạo

- 10 mg polycosanol;
- 35 mg niacin; và
- 800 mg sterol và/hoặc stanol.

hoặc:

- 168 mg chất chiết khô từ gạo lên men nhờ nấm men đỏ trên gạo;
- 10 mg polycosanol;
- 27 mg niacin; và
- 890 mg sterol và/hoặc stanol (với hàm lượng 90%).

hoặc:

- 167 mg chất chiết khô từ gạo lên men nhờ nấm men đỏ trên gạo;
- 10 mg polycosanol;
- 32 mg niacin; và
- 800 mg sterol và/hoặc stanol.

Hơn nữa, trong chế phẩm có thể có các vitamin khác được chọn từ nhóm bao gồm: axit folic và dẫn xuất của nó, vitamin B6, vitamin B12 và vitamin E.

Nấm men đỏ từ gạo

Một thành phần có tác dụng chống rối loạn mỡ máu của chế phẩm theo sáng chế thu được bằng cách lên men gạo sử dụng nấm men được chọn từ nấm men đỏ trên gạo.

Tốt hơn là, gạo lên men sử dụng nấm men được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế ở dạng chất chiết khô có bán ngoài thị trường có hàm lượng (hoặc tiêu chuẩn) mevinolin (lovastatin hoặc monakolin K) khác nhau. Để đạt được mục đích

của sáng chế, hàm lượng mevinolin trong chất chiết khô nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng và, tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 1 đến 4% khối lượng.

Tốt hơn là, mỗi liều dùng hằng ngày của chế phẩm theo sáng chế chứa lượng gạo lên men nêu trên (dưới dạng chất chiết khô) sao cho tổng lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15 mg.

Tốt hơn nữa là, lượng gạo lên men này là lượng sao cho nó cung cấp tổng lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mg và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 6 mg.

Thực tế, trong trường hợp này, đã phát hiện ra rằng lượng hoạt chất chính (mevinolin) được đưa vào sinh vật là lượng sao cho thu được hiệu quả tốt nhất đồng thời vẫn thu được tác dụng hiệp đồng đáng ngạc nhiên nêu trên khi kết hợp với các thành phần chống rối loạn mỡ máu còn lại (rượu béo, niacin và phytosterol).

Liên quan đến vấn đề này, cần lưu ý rằng trong chế phẩm theo sáng chế, hoạt chất chính nêu trên (mevinolin) ở dạng phức hợp với oligosacarit và các chất khác, việc kết hợp này thường tăng độ khả dụng sinh học bằng cách góp phần làm giảm mạnh các tác dụng phụ của chúng. Các tác dụng phụ này có thể được coi là gần như không có mặt khi so sánh với việc dùng cùng hoạt chất ở dạng riêng lẻ và tinh khiết đặc trưng cho liệu pháp điều trị kiểu được lý. Tốt hơn là, nấm men được sử dụng để lên men gạo cho mục đích theo sáng chế là nấm men thuộc lớp nấm túi bộ nấm cúc, chi *Basipetospora*, loài nấm mốc *Monascus*. Còn tốt hơn nữa nếu vi sinh vật này là nấm men *Monascus purpureus* hoặc *Monascus ruber* và chất chiết khô có thể thu được từ quá trình lên men gạo thường có thể tìm thấy ngoài thị trường với hàm lượng (hoặc tiêu chuẩn) mevinolin nằm trong khoảng giá trị từ 0,05 đến 5% khối lượng nêu trên.

Đối với mục đích của sáng chế, chất chiết khô thu được từ gạo lên men sử dụng nấm men thường được xác định là 'nấm men đỏ trên gạo'.

Rượu béo mạch thẳng

Thành phần thứ hai trong số các thành phần có tác dụng chống rối loạn mỡ máu của chế phẩm theo sáng chế được tạo thành từ hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng có từ 14 đến 36 nguyên tử cacbon, còn được biết đến là "polycosanol".

Tốt hơn là, hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng nêu trên có hàm lượng octacosanol, một loại rượu mạch thẳng có 28 nguyên tử cacbon, nằm trong khoảng từ 20 đến 80% khối lượng.

Hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng nêu trên có thể thu được từ nhiều nguồn trong tự nhiên, trong số đó có thể kể đến - ví dụ - sáp mâm lúa mạch, sáp mâm lúa gạo, sáp cây cọ sáp carnauba (lấy từ dịch của lá cọ *Copernicia prunifera*), sáp mía, sáp ong, dầu lê tàu, cỏ linh lăng, tre và sáp táo. Tùy thuộc vào nguồn gốc cụ thể của hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng, hàm lượng octacosanol tốt hơn là có thể bao gồm khoảng từ 14 đến 22% polycosanol từ sáp ong, từ 50 đến 60% chất chiết polycosanol siêu tới hạn từ sáp lúa gạo và từ 50 đến 80% polycosanol từ sáp mía.

Tốt hơn là, hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng nêu trên bao gồm, ngoài octacosanol còn có tetracosanol (rượu có 24 nguyên tử cacbon), exacosanol (rượu có 26 nguyên tử cacbon), triacontanol (rượu có 30 nguyên tử cacbon) và dotriacontanol (rượu có 32 nguyên tử cacbon).

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm theo sáng chế chứa polycosanol bao gồm hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng có từ 24 đến 32 nguyên tử cacbon.

Niaxin

Thành phần thứ ba trong số các thành phần có tác dụng chống rối loạn mỡ máu của chế phẩm theo sáng chế là niaxin, còn được biết đến dưới dạng vitamin B3 hoặc axit nitotinic.

Trong phần mô tả sáng chế và phần yêu cầu bảo hộ sau đây, thuật ngữ niaxin chỉ cả axit nicotinic và amit của nó, nicotinamit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, mỗi liều dùng hằng ngày của chế phẩm dinh dưỡng chứa lượng niaxin nằm trong khoảng từ 4 đến 100 mg. Tốt hơn là, mỗi liều

dùng hằng ngày của chế phẩm theo sáng chế chứa lượng niacin nằm trong khoảng từ 10 đến 50 mg.

Sterol hoặc stanol

Thành phần thứ tư trong số các thành phần của chế phẩm theo sáng chế là sterol hoặc stanol. Sterol thực vật là steroid alkaloit khác với cholesterol về cấu trúc mạch bên của nó, trong khi đó stanol thực vật là dẫn xuất bão hòa ở vị trí 5a của sterol tương ứng. Các nguồn sterol thực vật chủ yếu là dầu thực vật, hạt, ngũ cốc, quả có vỏ và các nguồn thực vật khác (đậu, ngô, ôliu đen, súp lơ, cam). Các phytosterol phổ biến nhất là sitosterol, campesterol và stigmasterol lần lượt tương ứng 60%, 30% và 3% lượng sterol có nguồn gốc thực vật được hấp thụ. Ngược lại, lượng stanol thực vật trong tự nhiên lại thấp hơn nhiều (chủ yếu là sitostanol và campestanol). Để đạt được mục đích của sáng chế, nguồn phytosterol thương phẩm có thể sử dụng là dầu nhưa thông (sản phẩm phụ của quy trình Kraft để gia công gỗ), tỷ lệ phần trăm các thành phần của nó như sau: Beta-sitosterol tối đa 80%, sitosterol tối đa 15%, campesterol tối đa 10%, stigmasterol tối đa 3%, brassicasterol tối đa 3%, campestanol tối đa 2%, sterol khác tối đa 3%.

Vai trò của sterol và stanol trong việc làm giảm mạnh mức cholesterol trong máu đã được nêu rõ trong tài liệu. Chúng ức chế sự hấp thụ cholesterol ở ruột, phần lớn là bằng cách ngăn cản quy trình hòa tan trong khoang ruột.

Theo phương án được ưu tiên, mỗi liều dùng hằng ngày của chế phẩm theo sáng chế chứa lượng sterol và/hoặc stanol nằm trong khoảng từ 500 đến 1000 mg. Tốt hơn là, mỗi liều dùng hằng ngày của chế phẩm theo sáng chế chứa lượng sterol và/hoặc stanol nằm trong khoảng từ 600 đến 900 mg.

Theo một phương án cụ thể và với mục đích thu được tác dụng kích thích và phụ trợ đồng thời một cách hiệu quả đối với sự chuyển hóa trong sinh vật liên quan đến tác dụng chống rối loạn mỡ máu của các thành phần hoạt tính trong thử nghiệm này (nấm men đỏ trên gạo, rượu béo mạch thẳng, dài, niacin và sterol /stanol), mỗi liều dùng hằng ngày của chế phẩm theo sáng chế còn chứa lượng có hiệu quả của ít

nhất một vitamin được chọn trong nhóm bao gồm axit folic và dẫn xuất của chúng, vitamin B6, vitamin B12 và vitamin E.

Thuận lợi và tốt hơn là, mỗi liều đơn vị của chế phẩm theo sáng chế còn kết hợp với ít nhất một tá dược chấp nhận được xét theo quan điểm dinh dưỡng, cụ thể là phụ gia thực phẩm được chọn trong số các loại thường sử dụng trong lĩnh vực chế biến chế phẩm dinh dưỡng và các sản phẩm thực phẩm.

Bằng cách ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn bất kỳ, các phụ gia này có thể được chọn trong số các phụ gia thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như, các chất được Bộ Y tế cho phép để chế biến thực phẩm và đính kèm với MD 27/02/96 Nr°209.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn hoặc lỏng, tùy thuộc vào các thành phần tự nhiên khác nhau, bằng cách dùng các kỹ thuật và phương pháp dự bị đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuận lợi là, chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng viên nang, viên nang mềm, viên vi nang, viên nén, viên nén nhai được, hạt nhỏ, bột tan, hạt, sirô, gel, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch hoặc thể phân tán hoặc giọt dùng qua đường miệng bằng cách lựa chọn các thành phần khác nhau ở dạng vật lý thích hợp theo cách thích hợp và theo kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trong một phương án cụ thể theo sáng chế, các thành phần riêng của chế phẩm theo sáng chế có thể được đóng gói riêng từng thành phần hoặc ở dạng kết hợp trong bộ kit nhiều phần, dự định để dùng đồng thời hoặc lần lượt. Theo sáng chế, thuật ngữ "đơn vị liều đơn" của dạng bào chế đơn nhất nghĩa là, ví dụ, viên nang, viên nén, viên nhỏ. Khi chế phẩm ở dạng không xác định cụ thể được, như bột, hạt, gel, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch hoặc thể phân tán, thì đơn vị liều đơn tương ứng với lượng thuốc có trong, ví dụ, bao nhỏ hoặc túi hoặc gói dạng ống hoặc đồ chứa liều đơn khác. Theo cách khác, khi chế phẩm ở dạng lỏng, đơn vị liều đơn tương ứng với lượng ml có trong đồ chứa định mức hoặc tương ứng với số giọt xác định.

Dạng bào chế đơn nhất có thể chứa lượng chế phẩm tương ứng với liều tối thiểu hằng ngày. Theo cách này, việc dùng dạng bào chế đơn nhất hoặc đơn vị liều hằng ngày sẽ tương ứng với lượng cần thiết để dùng hằng ngày.

Tuy nhiên, việc điều chế chế phẩm theo sáng chế không phải nhiệm vụ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, vì nó có thể kéo theo các vấn đề kỹ thuật phức tạp do đặc trưng của hoạt chất chủ yếu ở lượng tương ứng và nhu cầu thu được chế phẩm dễ chịu và được bệnh nhân chấp nhận.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng được chọn trong số:

- a) chế phẩm rắn ở dạng viên nén
- b) chế phẩm ở dạng hỗn dịch lỏng nền nước
- c) chế phẩm rắn ở dạng viên ngậm nhai được.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề cập đến chế phẩm ở dạng viên nén rắn dùng qua đường miệng, trong đó, ngoài các hoạt chất chủ yếu nêu trên, còn có các tá dược sử dụng được chọn trong số i) chất độn được chọn trong nhóm gồm xenluloza vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat, ii) chất bôi trơn được chọn trong nhóm gồm magie stearat, canxi và kẽm, và iii) chất gây trượt được chọn nhóm nhóm gồm silicon dioxit, tinh bột và bột tan; tốt hơn là có thể sử dụng xenluloza vi tinh thể làm chất độn, magie stearat làm chất bôi trơn và silicon dioxit làm chất gây trượt.

Phương án được ưu tiên khác theo sáng chế đề cập đến chế phẩm ở dạng hỗn dịch lỏng chứa nước dùng qua đường miệng, trong đó, ngoài các hoạt chất chủ yếu nêu trên, còn có các tá dược sử dụng được chọn trong số chất độn, chất làm đặc, chất làm ẩm, chất chống oxy hóa, chất nhũ hóa, chất bảo quản, chất tạo vị, chất tạo màu và chất làm ngọt; tốt hơn là có thể sử dụng: i) sorbitol làm chất độn, chất làm ẩm và chất làm ngọt, ii) glyxerol làm chất làm ẩm, iii) nhựa cây keo và/hoặc gôm xanthan làm chất làm đặc, iv) axit ascorbic làm chất chống oxy hóa, v) este sucroza với axit béo làm chất nhũ hóa, vi) natri benzoat và/hoặc kali sorbat làm chất bảo quản, vii) hương

vị quả mâm xôi làm chất tạo vị, viii) nước cà rốt và nước hoa dâm bụt và bột đã khử nước làm chất tạo màu tự nhiên, ix) sucraloza làm chất làm ngọt. Chế phẩm này ổn định ở nhiệt độ trong phòng (không cần bảo quản ở nhiệt độ thấp), nó có thể được ăn ngay và có vị ngon tốt nhất.

Phương án được ưu tiên khác theo sáng chế đề cập đến chế phẩm ở dạng viên nén rần nhai được dùng qua đường miệng, trong đó, ngoài các hoạt chất chủ yếu nêu trên, còn có các tá dược sử dụng được chọn từ i) chất làm trơn được chọn trong nhóm bao gồm magie stearat, canxi và kẽm, ii) chất gây trượt được chọn trong nhóm bao gồm silicon dioxit, tinh bột và bột tan, iii) chất làm dịu vị được chọn trong nhóm bao gồm manitol, sucraloza, neohesperidin và sirô glucoza iv) chất tạo vị v) chất béo thực vật được hydro hóa như stearin thực vật; tốt hơn là có thể sử dụng magie stearat làm chất làm trơn và silicon dioxit làm chất gây trượt.

Tất cả chế phẩm của sáng chế thích hợp để dùng một đơn vị liều mỗi ngày, nhưng cũng có thể dùng hai hoặc ba đơn vị liều mỗi ngày tùy thuộc vào nhu cầu của bệnh nhân.

Các đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế được nêu cụ thể hơn dựa vào một số ví dụ không giới hạn về chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế ở phần mô tả dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chế phẩm ở dạng viên nén dùng qua đường miệng

Dạng bào chế mỗi đơn vị liều đơn:

Nấm men đỏ trên gạo *	167 mg
Polycosanol **	10 mg
Niixin	35 mg

Sterol	800 mg
Xenluloza vi tinh thể	270 mg
Magie stearat	9 mg
Silicon dioxit	9 mg
Tổng	1300 mg

* hàm lượng mevinolin: 3% khối lượng

** polycosanol từ sáp mía có hàm lượng octacosanol khoảng 60% (từ 58 đến 62%).

Quy trình điều chế: cân lượng thích hợp các thành phần riêng của dạng bào chế và trộn trong máy trộn cho đến khi đồng nhất hoàn toàn. Đưa hỗn hợp thu được vào thiết bị ép thích hợp để tạo ra, bằng cách ép trực tiếp, viên nén có khối lượng và độ cứng yêu cầu.

Ví dụ 2

Chế phẩm ở dạng hỗn dịch lỏng

Dạng bào chế của mỗi đơn vị liều đơn:

Nấm men đỏ trên gạo *	168 mg
Polycosanol **	10 mg
Niabin	27 mg
Sterol ***	890 mg
Glyxerol	6000 mg
Sorbitol	600 mg
Nước cà rốt và nước hoa dâm bụt và bột	120 mg

đã khử nước	
Gôm cây keo	40 mg
Gôm xanthan	40 mg
Axit ascorbic	35 mg
Aroma Lampone	30 mg
Natri benzoat + kali sorbat (chất bảo quản)	38 mg (18+20 mg)
Este sucroza của axit béo (chất nhũ hóa)	12 mg
Sucraloza (chất tạo ngọt)	3 mg
Nước	cần đến khi đủ 15000 mg
Tổng	15000 mg

* hàm lượng mevinolin: 3% khối lượng

** polycosanol từ sáp mía có hàm lượng octacosanol khoảng 60% (từ 58 đến 62%).

*** phần cô của phytosterol tan trong hydro chứa 90% sterol, có nguồn gốc từ dầu nhựa thông

Quy trình điều chế: cân lượng thích hợp các thành phần riêng của dạng bào chế, cả rắn và lỏng, và trộn trong máy trộn cho đến khi đồng nhất hoàn toàn hỗn dịch thu được trong pha nước. Hỗn dịch thu được, sau khi kiểm tra vật lý sản phẩm bán thành phẩm thích hợp, được rót vào đồ chứa để sử dụng cho thực phẩm và từ đồ chứa này đóng gói thành gói dạng ống chứa liều đơn. Tiến hành kiểm tra chất lượng một cách thích hợp, thực hiện việc đóng gói các sản phẩm thành phẩm.

Chế phẩm thu được là ổn định ở nhiệt độ trong phòng (không cần bảo quản ở nhiệt độ thấp), nó có thể được tiêu thụ ngay và có vị ngon tốt nhất.

Ví dụ 3

Chế phẩm ở dạng viên nén nhai được

Dạng bào chế của mỗi đơn vị liều đơn:

Nấm men đỏ trên gạo *	167 mg
Polycosanol **	10 mg
Niabin	32 mg
Sterol	800 mg
Manitol	460 mg
Sucraloza	5 mg
Neohesperidin	1 mg
Sirô glucoza	466 mg
Stearin thực vật	60 mg
Axit xitric	50 mg
Chất tạo vị	13 mg
Silicon dioxit	20 mg
Magie stearat	16 mg
Tổng	2100 mg

* hàm lượng mevinolin: 3% khối lượng

** polycosanol từ sáp mía có hàm lượng octacosanol là 60%.

Quy trình điều chế: cân lượng thích hợp các hoạt chất đơn có trong dạng bào chế (nấm men đỏ trên gạo, polycosanol, niabin và sterol) và trộn với silicon dioxit và

magie stearat trong máy trộn cho đến khi đồng nhất hoàn toàn. Hỗn hợp thu được được ép sơ bộ và tạo hạt. Hạt được sàng và chuyển vào máy trộn quay. Đối với hạt, giữ nguyên trạng thái khuấy mạnh, stearin thực vật được thêm vào ở nhiệt độ 70°C cho đến khi bao phủ hoàn toàn hạt. Nhiệt độ được giữ ở khoảng 45°C trong toàn bộ quá trình phủ. Chất làm dịu vị, axit xitric và chất tạo vị được trộn riêng trước và được thêm vào hạt đã phủ. Đưa hỗn hợp thu được vào thiết bị ép thích hợp để tạo ra, bằng cách ép trực tiếp, viên nén có khối lượng và độ cứng yêu cầu.

Ví dụ 4

Tác dụng chống rối loạn mỡ máu

Phương thức thử nghiệm sau được sử dụng để kiểm tra tác dụng chống rối loạn mỡ máu *in vivo* sau khi dùng chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế.

Mỗi một chế phẩm trong các ví dụ từ 1 đến 3 nêu trên được thử nghiệm trên một nhóm bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol máu. Tiêu chí nhận thử nghiệm là dành riêng cho đối tượng phù hợp, là đối tượng không mắc bệnh lý liên quan đến hệ tim mạch, tức là họ cần được trị liệu đầu tiên.

Phương thức này đưa ra giai đoạn chuẩn bị hoặc giai đoạn lọc bệnh ("RUN-IN" phase) trong đó các đối tượng được đưa vào (nếu chưa ở giai đoạn này) giai đoạn thực hiện chế độ ăn kiêng cố định ít nhất 15 ngày, trong đó họ cần tuân theo các đề nghị chung liên quan đến thói quen vệ sinh-dinh dưỡng lành mạnh (không giới hạn, mà cũng không có chế độ ăn làm giảm cholesterol máu thông thường). Khi tiến hành xét nghiệm công thức máu, trước khi ngủ, đối tượng uống 2 viên chế phẩm thử nghiệm mỗi ngày trong 30 ngày điều trị đầu tiên, sau đó tiếp tục với liều 1 viên mỗi ngày trong 30 ngày tiếp theo.

Ở cuối giai đoạn dùng chế phẩm theo sáng chế (60 ngày), mỗi đối tượng lại được tiến hành kiểm tra công thức máu. Ngạc nhiên là, kết quả thu được thể hiện rằng sự kết hợp các thành phần cụ thể có tác dụng chống rối loạn mỡ máu theo sáng chế có khả năng làm giảm cholesterol tổng ở một số trường hợp lên đến 27%.

Hiệu quả cải thiện đáng kể của chế phẩm theo sáng chế - về cơ bản so với hiệu quả điều trị bằng dược phẩm - ít nhất là đạt được việc gần như không có các tác dụng phụ ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe của đối tượng được điều trị.

Đương nhiên, các chế phẩm thể hiện trong các ví dụ nêu trên phải được hiểu là ví dụ minh họa thuần túy không giới hạn ở một số dạng bào chế có thể có của chế phẩm theo sáng chế, rõ ràng được hiểu là các đặc điểm liều lượng và các đặc điểm cụ thể của các thành phần sử dụng khác nhau, ví dụ như, hàm lượng mevinolin của vi sinh vật sử dụng cụ thể hoặc chế phẩm cụ thể của hỗn hợp rượu béo mạch dài, hoặc chế phẩm cụ thể của các thành phần khác nhau có trong sterol và/hoặc stanol có nguồn gốc thực vật, có thể được thay đổi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để đáp ứng các nhu cầu cụ thể và ngẫu nhiên ngay trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm chứa trong mỗi đơn vị liều của nó:**

- gạo có nấm men đỏ có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;
 - polycosanol;
 - niacin;
 - từ 500 đến 1000 mg, tốt hơn là từ 600 đến 900 mg sterol và/hoặc stanol
- ít nhất một tá được được dụng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, chứa trong mỗi đơn vị liều của của nó:

- gạo có nấm men đỏ có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;
 - polycosanol;
 - từ 4 đến 100 mg, tốt hơn là từ 10 đến 50 mg niacin; và
 - sterol và/hoặc stanol
- ít nhất một tá được được dụng.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, chứa trong mỗi đơn vị liều của nó:

- gạo có nấm men đỏ có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;
 - từ 1 đến 50 mg, tốt hơn là từ 5 đến 20 mg polycosanol;
 - niacin; và
 - sterol và/hoặc stanol
- ít nhất một tá được được dụng.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chứa trong mỗi đơn vị liều của nó:

- từ 50 đến 600 mg, tốt hơn là từ 100 đến 300 mg gạo có nấm men đỏ có hàm lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng;
- polycosanol;
- niacin; và
- sterol và/hoặc stanol

ít nhất một tá dược được dụng.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, chứa trong mỗi đơn vị liều của nó một lượng gạo có nấm men đỏ thích hợp để tạo ra tổng lượng mevinolin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 6 mg.

6. Chế phẩm theo các điểm 1-5, trong đó gạo có nấm men đỏ thu được từ men thuộc lớp nấm túi bộ nấm cúc, chi *Basipetospora*, loài nấm mốc *Monascus*.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, chứa polycosanol gồm hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng có từ 14 đến 36 nguyên tử cacbon, có hàm lượng octacosanol nằm trong khoảng từ 50 đến 80% khối lượng.

8. Chế phẩm theo điểm 7 chứa polycosanol gồm hỗn hợp các rượu béo mạch thẳng trong đó, ngoài octacosanol, còn có mặt tetracosanol, hexacosanol, triacontanol và dotriacontanol.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, còn chứa trong mỗi liều đơn vị của nó lượng có hiệu quả của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm: axit folic, vitamin B6, vitamin B12, vitamin E và tá dược dinh dưỡng chấp nhận được.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, ở dạng rắn hoặc lỏng, được chọn từ nhóm bao gồm: viên nang, viên nang mềm, viên vi nang, viên nén, viên

nén nhai được, hạt nhỏ, bột tan, hạt, sirô, gel, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch hoặc thể phân tán hoặc giọt dùng qua đường miệng, ngay cả ở dạng bao, túi hoặc gói dạng ống liều đơn.

11. Chế phẩm theo điểm 10, ở dạng viên nén, có công thức sau: gạo có nấm men đỏ 167 mg, polycosanol 10 mg, niacin 35 mg, sterol 800 mg, xenluloza vi tinh thể 270 mg, magie stearat 9 mg, silicon dioxit 9 mg.

12. Chế phẩm theo điểm 10, ở dạng hỗn dịch lỏng, có công thức sau: gạo có nấm men đỏ 168 mg, polycosanol 10 mg, niacin 27 mg, sterol 890 mg, glyxerol 6000 mg, sorbitol 600 mg, nước cà rốt và nước hoa dâm bụt và bột đã khử nước 120 mg, gồm cây keo 40 mg, gồm xanthan 40 mg, axit ascorbic 35 mg, natri benzoat cộng kali sorbat 38 mg, este sucroza của axit béo 12 mg, sucraloza 3 mg, nước cần đến 15 g.

13. Chế phẩm theo điểm 10, ở dạng viên nén nhai được, có công thức sau: nấm men đỏ trên gạo 167 mg, polycosanol 10 mg, niacin 32 mg, sterol 800 mg, manitol 460 mg, sucraloza 5 mg, neohesperidin 1 mg, sirô glucoza 466 mg, stearin thực vật 60mg, axit xitric 50mg, chất tạo vị 13 mg, silicon dioxit 20 mg, magie stearat 16 mg.

14. Bộ kit gồm các phần chứa riêng rẽ từng thành phần của chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, để dùng đồng thời hoặc liên tiếp.