



(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)



1-0049412

(51)^{2022.01} A61K 31/575; A61K 31/7068; A61K
31/685

(13) B

(21) 1-2023-01688

(22) 31/12/2020

(86) PCT/IB2020/001100 31/12/2020

(87) WO2022/096913 12/05/2022

(30) PI2020005841 06/11/2020 MY

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/06/2023 423A

(73) Stellar Biomolecular Research GmbH (DE)

Klosterstraße 205a, Edenkoben 67480, Germany

(72) TAN, Kor Seng @ Chan Kok Seng (MY); WONG, Bi Fah (MY).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) CHẾ PHẨM DINH DƯỠNG DÙNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA DẠNG NƯỚC
VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2023-01688

(57) Sáng chế bộc lộ chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước, bao gồm axit deoxycolic, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat, đặc trưng ở chỗ, chế phẩm dinh dưỡng còn bao gồm 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin và 2,0-4,0% (trọng lượng/thể tích) axit deoxycolic, trong đó sự kết hợp của phosphatidylcolin và axit deoxycolic với xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat làm tăng tính sinh khả dụng của colin để làm giảm lượng homoxystein trong máu. Ngoài ra, sáng chế còn bộc lộ phương pháp sản xuất chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước này.

100

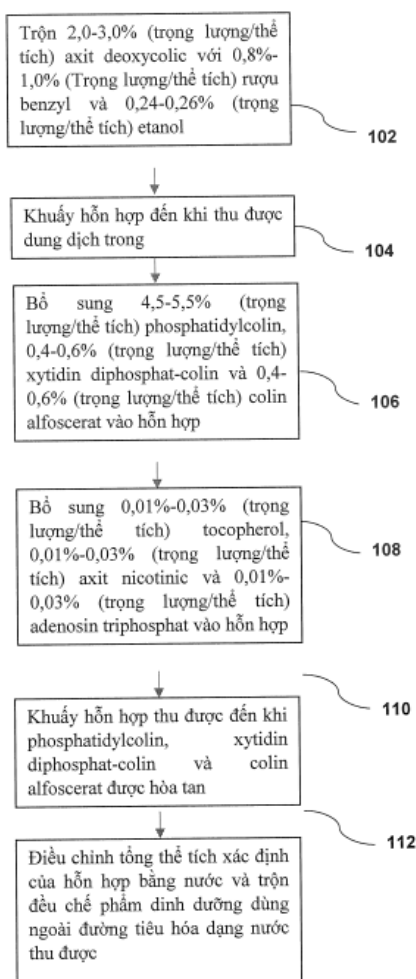


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa và phương pháp sản xuất chế phẩm này. Cụ thể là, sáng chế mô tả chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước để kiểm soát bệnh tim mạch, gan nhiễm mỡ không do rượu và khả năng nhận thức cùng với phương pháp sản xuất nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa (parenteral nutrition: PN) là cần thiết cho những bệnh nhân không thể ăn hoặc hấp thụ đủ thức ăn thông qua chế phẩm nuôi ăn bằng ống hoặc bằng đường miệng để duy trì tình trạng dinh dưỡng tốt. Bệnh nhân có thể cần PN cho bất kỳ loại bệnh hoặc tình trạng nào làm suy giảm lượng thức ăn, tiêu hóa hoặc hấp thụ chất dinh dưỡng. Một số bệnh và tình trạng mà PN được chỉ định bao gồm nhưng không giới hạn ở hội chứng ruột ngắn, rò đường tiêu hóa, tắc ruột, bệnh nhân bị bệnh nặng và viêm tụy cấp nặng.

Colin là một chất dinh dưỡng thu được thông qua cả chế độ ăn uống và tổng hợp nội sinh. Cơ thể chúng ta cần colin để tổng hợp phosphatidylcolin và sphingomyelin, hai loại phospholipit chính cần thiết cho màng tế bào. Phosphatidylcolin (PC) là một phân tử có chứa hai axit béo gắn với mạch chính glyxerol với một nhóm phosphat và colin. Tất cả các tế bào thực vật và động vật đều cần colin để duy trì tính toàn vẹn cấu trúc của chúng. Ngoài ra, colin cần thiết để sản xuất axetylcolin, một chất dẫn truyền thần kinh quan trọng cho trí nhớ, tâm trạng, kiểm soát cơ bắp và các chức năng khác của não và hệ thần kinh.

Vi khuẩn đường ruột sống trong đường tiêu hóa cạnh tranh hiệu quả với vật chủ để giành colin trong chế độ ăn uống, do đó tùy thuộc vào số lượng vi khuẩn đường ruột, một phần colin trong chế độ ăn uống bị vi khuẩn đường ruột phân hủy thành dimethylamin và trimethylamin trước khi được hấp thụ ở ruột non. Quá trình này làm giảm đáng kể khả năng sinh học của colin, và mức trimethylamin tăng cao trong cơ thể có liên quan đến sự phát triển của trimethylamin niệu. Trimethylamin cũng được chuyển hóa ở gan thành trimethylamin N-oxit, chất này đang được nghiên cứu như một chất có khả năng gây xơ vữa động mạch có thể đẩy nhanh quá trình xơ vữa động mạch.

Trimethylamin N-oxit có liên quan đến các bệnh chuyển hóa, tim mạch và mạch máu não.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa đi vào cơ thể người và do đó tránh được các vấn đề phát sinh từ quá trình chuyển hóa colin do vi khuẩn đường ruột. Ngoài ra, chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa cung cấp nhiều colin hơn để bắt đầu hoạt động ngay lập tức trong việc hỗ trợ chức năng não và kiểm soát các bệnh về tim mạch và gan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một phương án của sáng chế đề xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước, bao gồm axit deoxycolic, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat, đặc trưng ở chỗ, chế phẩm dinh dưỡng còn bao gồm 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin, trong đó sự kết hợp của phosphatidylcolin với xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat làm tăng tính sinh khả dụng của colin để hoạt động ngay lập tức.

Tốt hơn là, chế phẩm này còn bao gồm 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) tocopherol, 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit nicotinic, và 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) adenosin triphosphat.

Tốt hơn là, nồng độ của axit deoxycolic là 2,0-4,0% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là, nồng độ của xytidin diphosphat-colin là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là, nồng độ của colin alfosxerat là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là, sự kết hợp của phosphatidylcolin với xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat được dùng ngoài đường tiêu hóa thấp hơn lượng homoxystein trong máu.

Một phương án của sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước, bao gồm các bước trộn 2,0%-4,0% (trọng lượng/thể tích) axit deoxycolic với rượu benzyl và etanol, khuấy hỗn hợp đến khi thu được dung dịch trong, bổ sung 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat vào hỗn hợp này, khuấy hỗn hợp thu được đến khi phosphatidylcolin, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat được hòa tan, và điều chỉnh tổng thể tích xác định của hỗn hợp bằng nước và trộn đều chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được, đặc

trung ở chỗ, sự kết hợp của phosphatidylcolin với xytydin diphosphat-colin và colin alfosxerat trong chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được làm tăng tính sinh khả dụng của colin để hoạt động ngay lập tức.

Tốt hơn là, phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) tocopherol, 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit nicotinic và 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) adenosin triphosphat.

Tốt hơn là, nồng độ của xytydin diphosphat-colin là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là, nồng độ của colin alfosxerat là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác mà không làm mất đi các đặc điểm cơ bản của nó. Các phương án được mô tả chỉ được coi là minh họa và không hạn chế. Do đó, phạm vi của sáng chế được thể hiện bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo hơn là bằng sự mô tả ở trên. Tất cả các thay đổi, xuất phát nằm trong ý nghĩa và phạm vi tương đương của yêu cầu bảo hộ, sẽ nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Để làm rõ thêm các khía cạnh khác nhau của một số phương án của sáng chế này, mô tả cụ thể hơn về sáng chế sẽ được đưa ra bằng cách tham chiếu đến các phương án cụ thể của chúng, được minh họa trong các hình vẽ kèm theo. Đánh giá cao rằng những hình vẽ này chỉ mô tả các phương án điển hình của sáng chế và do đó không được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế. Sáng chế sẽ được mô tả và giải thích cụ thể và chi tiết hơn thông qua các hình vẽ kèm theo trong đó:

FIG. 1 minh họa phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chung chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa và phương pháp sản xuất chế phẩm này. Cụ thể là, sáng chế mô tả chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa để kiểm soát bệnh tim mạch, gan nhiễm mỡ không do rượu và chức năng nhận thức.

Sau đây, chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa và phương pháp sản xuất chế phẩm này theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết theo các phương án được ưu tiên. Cần hiểu rằng việc giới hạn phần mô tả đối với các phương án được ưu tiên của

sáng chế chỉ là để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thảo luận về sáng chế và nó không lệch khỏi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Sáng chế bộc lộ chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa mà bao gồm hỗn hợp của ba thành phần hoạt tính chính là colin alfosxerat (Alpha GPC), xytidin diphosphat-colin (CDP Colin), và phosphatidylcolin. Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa, theo một phương án ưu tiên, bao gồm một phospholipit, hai colin tự do, axit mật và nước, cùng với vài thành phần bổ sung khác như tocopherol, axit nicotinic và adenosin triphosphat để tạo ra chế phẩm trộn ổn định và còn thể hiện hiệu quả của chế phẩm để kiểm soát bệnh tim mạch, gan nhiễm mỡ không do rượu và hoạt động nhận thức.

Colin là chất dinh dưỡng thu được thông qua cả chế độ ăn uống và tổng hợp nội sinh, và nó được sử dụng để tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh axetycolin và cũng tham gia vào quá trình chuyển hóa nhóm methyl, đặc biệt là ở gan, vì đây là nguồn cung cấp nhóm methyl chính trong chế độ ăn uống thông qua chế độ ăn uống không thể đảo ngược của nó. Oxy hóa thành betain và quá trình tổng hợp tiếp theo của S-adenosylmethionin.

Phosphatidylcolin uống vào được hấp thu dễ dàng từ ruột và vận chuyển đến gan để chuyển hóa qua hệ thống dẫn lưu tĩnh mạch cửa. Tính sinh khả dụng của colin từ việc bổ sung bằng đường uống bị ảnh hưởng nhiều bởi tình trạng sức khỏe đường tiêu hóa. Khi colin được truyền vào tĩnh mạch, phosphatidylcolin sẽ đi qua quá trình hấp thụ ở ruột, quá trình thoái hóa và giảm sản xuất trimethylamin trong cơ thể người, và được đưa đến gan qua động mạch gan,

Gan là nơi chuyển hóa colin chính, nơi nó được tìm thấy chủ yếu dưới dạng phosphatidylcolin, điều quan trọng là duy trì nguồn cung cấp phosphatidylcolin trong gan.

Tham khảo chuỗi chuyển hóa colin, colin đầu tiên được chuyển hóa thành phosphocolin bằng colin kinaza (CK), sử dụng ATP làm chất cho phosphat. Enzym được gọi là phosphocolin xytydyltransferaza (CCT) sử dụng xytidin triphosphat (CTP) để chuyển hóa phosphocolin thành CDP colin. Sự chuyển hóa phosphocolin thành CDP colin là bước chậm nhất trong chuỗi chuyển hóa colin. CDP colin có trong chế phẩm của sáng chế bởi vì nó là dạng colin được sản xuất sau bước giới hạn tốc độ và có khả năng vượt qua hàng rào máu não và đến được hệ thần kinh trung ương.

CDP colin không chỉ là một nguồn colin; nó chứa một lượng cân bằng choline và xytidin sẽ giúp tăng nucleotit uridin huyết tương và colin trong cơ thể. Nucleotit uridin là yếu tố chính trong sức mạnh khớp thần kinh và kết nối thần kinh. Trong sáng chế này, CDP colin đóng vai trò là tiền chất của nucleotit uridin và các thành phần nootropic. Uridin, cùng với CDP colin, thúc đẩy sự phát triển của các thụ thể dopamin mới trong não bằng cách kích hoạt tín hiệu của thụ thể D1 và D2.

Trong bước cuối cùng của con đường, CDP colin được este hóa với diacylglycerol (DAG) bởi colinphosphotransferaza (CEPT) để tạo ra phosphatidylcolin. Các axit béo thiết yếu như axit eicosapentaenoic (EPA) và axit docosahexaenoic (DHA) tham gia vào việc tạo ra DAG. Phosphatidylcolin là sản phẩm cuối cùng của con đường colin CDP, hầu hết colin trong cơ thể và não đều ở dạng phosphatidylcolin, nó đóng vai trò là nơi dự trữ colin. Phosphatidylcolin liên quan đến việc vận chuyển VLDL (lipoprotein mật độ rất thấp) ở gan và duy trì tính toàn vẹn của màng tế bào, điều quan trọng đối với tất cả các quá trình sinh học cơ bản.

Alpha GPC thu được trong cơ thể bằng cách phân hủy phosphatidylcolin. Phản ứng enzym trong con đường colin là hai chiều, việc tăng cường alpha GPC trong chế phẩm cho phép phosphatidylcolin được sử dụng cho mục đích khác thay vì phân hủy thành colin. Alpha GPC đi vào nhóm colin tại các điểm khác nhau trong con đường colin và có khả năng vượt qua hàng rào máu não và đến hệ thống thần kinh trung ương. Theo sáng chế này, alpha GPC đóng vai trò là một thành phần có tác dụng tăng cường trí nhớ mạnh mẽ và để duy trì sự hấp thu colin của bộ não đang lão hóa.

Alpha GPC có vai trò riêng biệt bên cạnh khả năng vượt qua hàng rào máu não để trực tiếp làm tăng mức độ axetylcolin trong hệ thống thần kinh trung ương. Alpha GPC cũng đóng vai trò là tiền thân cho quá trình sinh tổng hợp phospholipid của tế bào thần kinh, đồng thời tăng thêm nhóm colin để sản xuất betain có chức năng làm giảm lượng homoxystein trong máu.

Alpha GPC dùng đường uống được thủy phân trong niêm mạc ruột bởi phosphodiesteraza và sau đó được vận chuyển vào hệ tuần hoàn. Tuy nhiên, khi tiêm tĩnh mạch nó bị oxy hóa bởi glyxerophosphorylcolin phosphodiesteraza (GPCP) trong não để tạo ra colin và glyxerophosphat. Alpha GPC đã được chứng minh là được

chuyển hóa nhanh hơn sau khi tiêm tĩnh mạch so với uống, cho thấy sự trao đổi chất khác nhau giữa hai đường.

Các vận động và tương tác khác nhau với các con đường colin, việc củng cố alpha GPC và CDP colin trong chế phẩm sẽ cho phép điều chỉnh lại các con đường CDP colin và luân chuyển chu trình phosphatidylcolin; do đó cung cấp lượng colin cao hơn để tổng hợp axetylcolin và các chức năng trao đổi chất khác.

Dược phẩm (chất dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa) của sáng chế này chứa các thành phần sau:

2000 – 2500mg	Phosphatidylcolin
250 – 350mg	CDP-Colin
200 – 300mg	Alpha-GPC
1000 – 1500mg	Axit deoxycolic
10 – 15mg	Tocopherol (Vitamin E)
5 – 10mg	Axit nicotinic (Vitamin B3)
5 – 10mg	Adenosin triphosphat

Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước, bao gồm bước trộn 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit deoxycolic với rượu benzyl và etanol, khuấy hỗn hợp đến khi thu được dung dịch trong, bổ sung 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin, 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích) xytidin diphosphat-colin và 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích) colin alfosxerat (Alpha GPC) vào hỗn hợp này, bổ sung 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) tocopherol, 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit nicotinic và 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) adenosin triphosphat vào hỗn hợp, khuấy hỗn hợp thu được đến khi phosphatidylcolin, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat (Alpha GPC) được hòa tan, điều chỉnh tổng thể tích xác định của hỗn hợp trong nước có thể tiêm được và trộn đều chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được.

Chế phẩm chứa 0,8 – 1,0% (trọng lượng/thể tích) rượu benzyl và 0,24 – 0,26% (trọng lượng/thể tích) etanol làm chất bảo quản và nước tiêm vô trùng. Sau đó, chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được được lọc thông qua bộ phận lọc để loại bỏ tế bào vi khuẩn và sau đó dung dịch lọc được nạp vào chai trong điều kiện vô trùng trước khi đóng nắp.

Phản ứng enzym trong chuỗi chuyển hóa colin có xu hướng hai chiều. Do đó, tính sẵn có cao hơn của CDP colin và Alpha GPC cho phép phosphatidylcolin được sử dụng để vận chuyển lipid, hình thành phosphatidylserin, sphingomyelin và hỗ trợ chức năng và cấu trúc màng tế bào thay vì phá vỡ để tăng thêm nhóm colin.

Cung cấp colin thông qua việc dùng CDP colin, alpha GPC và phosphatidylcolin sẽ giúp khởi động hành động ngay lập tức trong việc hỗ trợ chức năng não và giảm lượng homoxystein trong máu. Chế phẩm chứa colin cũng được sản xuất đặc hiệu để chuyển hóa lipid, giảm tích tụ axit béo tự do tại vị trí tổn thương thần kinh do đột quỵ và làm tan cục máu đông.

Trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác hoặc quy định cụ thể ngược lại, các số nguyên, bước hoặc phần tử của sáng chế được nêu ở đây dưới dạng số nguyên, bước hoặc phần tử số ít rõ ràng bao gồm cả dạng số ít và số nhiều của số nguyên, bước hoặc phần tử được nêu.

Trong suốt bản mô tả, trừ khi trường hợp khác chỉ ra, từ “gồm có” hoặc biến thể như “chứa” hoặc “bao gồm”, sẽ được hiểu là bao gồm một bước hoặc phần tử hoặc số nguyên hoặc nhóm các bước hoặc phần tử hoặc phần tử hoặc số nguyên đã nêu, nhưng không loại trừ bất kỳ bước hoặc phần tử hoặc số nguyên hoặc nhóm các bước, phần tử hoặc số nguyên nào khác. Vì vậy, trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng theo nghĩa bao gồm và do đó nên được hiểu là “bao gồm chủ yếu, nhưng không nhất thiết chỉ bao gồm”.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước, bao gồm:
axit deoxycolic;
xytidin diphosphat-colin; và
colin alfosxerat,
đặc trưng ở chỗ,
chế phẩm dinh dưỡng còn bao gồm 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin và 2,0-4,0% (trọng lượng/thể tích) axit deoxycolic, trong đó sự kết hợp của phosphatidylcolin và axit deoxycolic với xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat làm tăng tính sinh khả dụng của colin để làm giảm lượng homoxystein trong máu.
2. Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn bao gồm 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) tocopherol, 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit nicotinic, và 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) adenosin triphosphat.
3. Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 1, trong đó nồng độ của xytidin diphosphat-colin là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).
4. Chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 1, trong đó nồng độ của colin alfosxerat là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).
5. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước (100), bao gồm bước:
trộn 2,0%-4,0% (trọng lượng/thể tích) axit deoxycolic với rượu benzyl và etanol (102);
khuấy hỗn hợp đến khi thu được dịch trong (104);
bổ sung 4,5-5,5% (trọng lượng/thể tích) phosphatidylcolin, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat vào hỗn hợp (106);
khuấy hỗn hợp đến khi phosphatidylcolin, xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat được hòa tan (110); và
điều chỉnh tổng thể tích xác định của hỗn hợp bằng nước và trộn đều chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được (112),
đặc trưng ở chỗ,

sự kết hợp của phosphatidylcolin với xytidin diphosphat-colin và colin alfosxerat trong chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước thu được làm tăng tính sinh khả dụng của colin để làm giảm lượng homoxystein trong máu.

6. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 5, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung 0,01-0,03% (trọng lượng/thể tích) tocopherol, 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) axit nicotinic và 0,01%-0,03% (trọng lượng/thể tích) adenosin triphosphat (108).
7. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 5, trong đó nồng độ của xytidin diphosphat-colin là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).
8. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa dạng nước theo điểm 5, trong đó nồng độ của colin alfosxerat là 0,4-0,6% (trọng lượng/thể tích).

100

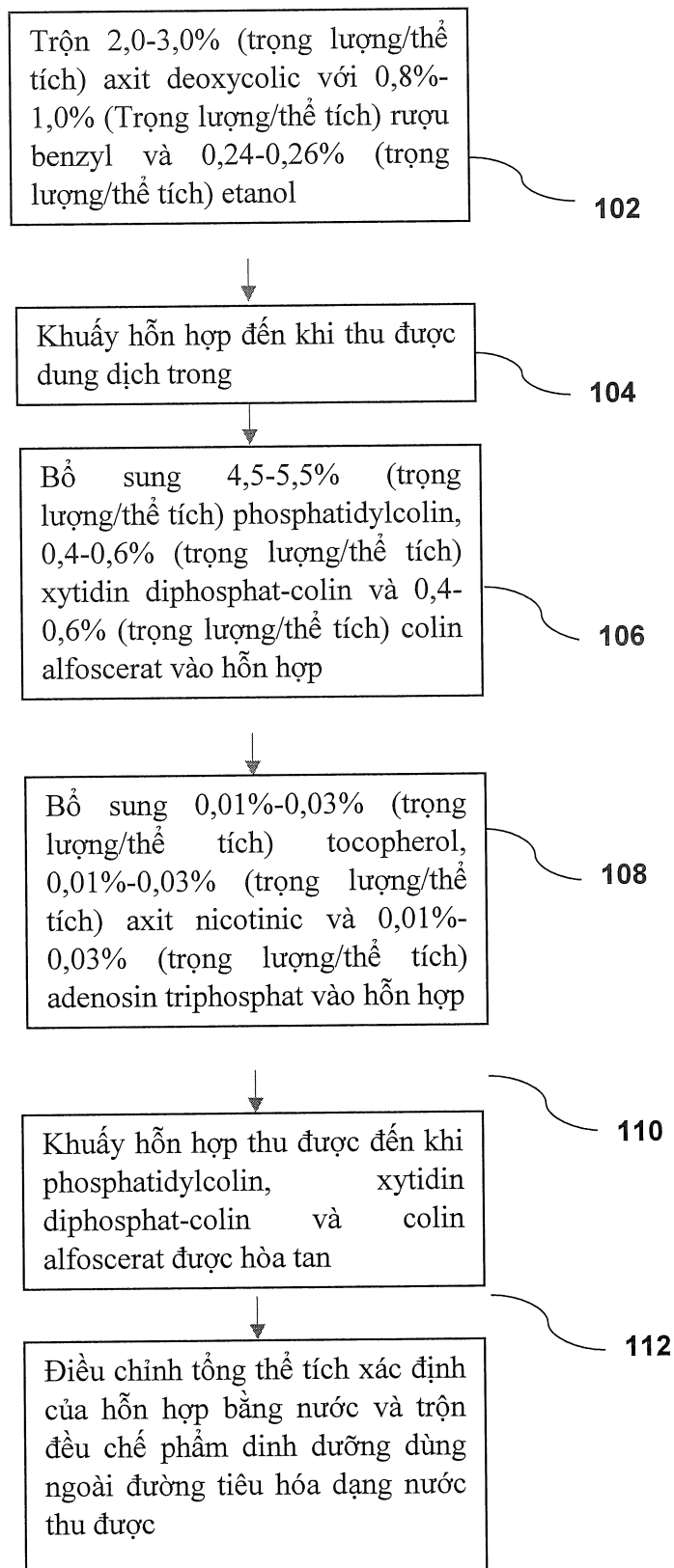


FIG. 1