



(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)



1-0049601

(51)^{2020.01} A61K 9/08; A61K 47/10

(13) B

(21) 1-2021-06653

(22) 25/01/2021

(86) PCT/IB2021/050538 25/01/2021

(87) WO 2021/152441 05/08/2021

(30) 202021003641 27/01/2020 IN

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/11/2022 416A

(73) FRIMLINE PRIVATE LIMITED (IN)

5th Floor-511, Iscon Elegance, Nr. Circle P, Nr. Jain Temple, Prahlad Nagar Cross
Rd, Ahmedabad 380015 (IN)

(72) SHYAM, Ankit (IN); CHHUNCHHA, Alpesh (IN).

(74) Công ty TNHH Dương và Trần (DUONG & TRAN CO., LTD)

(54) CHẾ PHẨM DƯỢC LÀM GIẢM ĐỘC TÓ URÊ MÁU LIÊN KẾT VỚI PROTEIN

(21) 1-2021-06653

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm/công thức bào chế để làm giảm các độc tố urê máu, cụ thể là các độc tố urê máu liên kết với protein ở bệnh thận mãn tính (CKD). Cụ thể hơn, chế phẩm dược/công thức bào chế dược phẩm chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối dược dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein. Đơn sáng chế này cũng đề xuất nhiều loại chế phẩm/các công thức bào chế khác nhau và quá trình bào chế chúng.

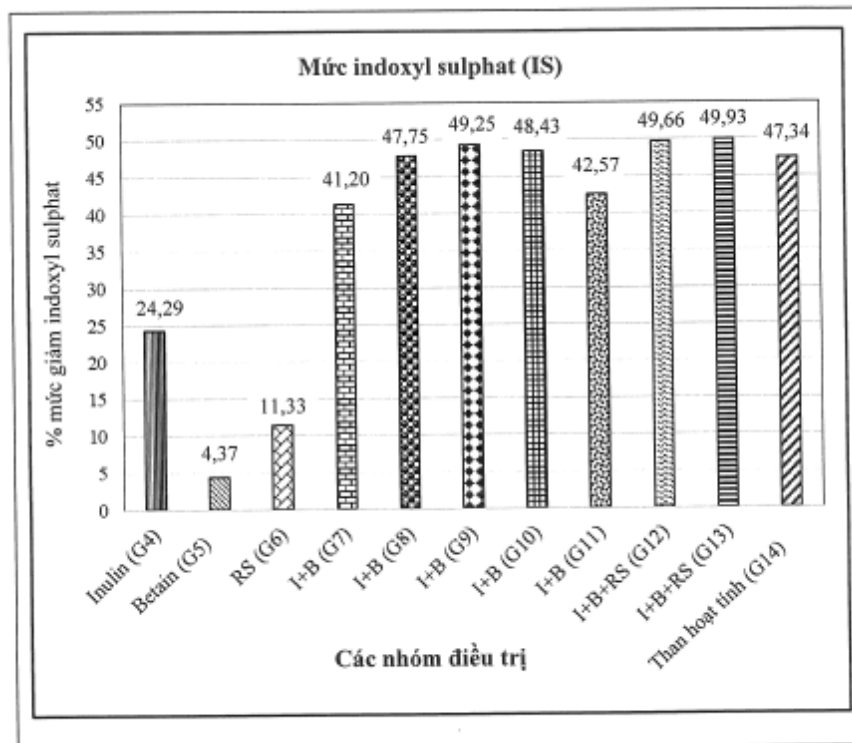


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm/ công thức bào chế để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở bệnh thận mãn tính (chronic kidney disease - CKD). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược/công thức bào chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối dược dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein. Đơn sáng chế này cũng đề xuất nhiều loại chế phẩm/công thức bào chế khác nhau và quá trình bào chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong hai thập kỷ gần đây, mối quan tâm mới đã xuất hiện về hội chứng urê máu. Hội chứng urê máu có thể được coi là sự loại bỏ không đầy đủ và tích tụ sau đó của các sản phẩm hữu cơ thường được thận chuyển hóa hoặc bài tiết ở các bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính (CKD).

Hội chứng urê máu là kết quả của sự suy giảm dần chức năng của thận dẫn đến sự tích tụ các sản phẩm thải bỏ hữu cơ. Những sản phẩm thải bỏ này thường được gọi là các “độc tố urê” hoặc “chất hòa tan giữ urê”. Nói chung, các độc tố urê liên kết với protein được tạo ra từ quá trình chuyển hóa các axit amin trong ruột.

Ở CKD, dòng urê chảy vào và các chất độc bị giữ lại khác gây ra sự thay đổi về hệ vi sinh vật đường ruột. Số lượng vi khuẩn có lợi sản xuất các axit béo mạch ngắn, chất dinh dưỡng cần thiết cho biểu mô ruột kết giảm đi, đồng thời gia tăng số lượng vi khuẩn sản xuất các độc tố urê máu chẳng hạn như indoxyl sulphat (IS), p-cresyl sulphat (PCS), và trimetylamin-N-oxit (TMAO).

Bệnh tim mạch (CVD) rất phổ biến ở bệnh nhân mắc CKD. Tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch là nguyên nhân gây ra khoảng một nửa số ca tử vong ở bệnh nhân CKD. Các độc tố urê máu liên kết với protein liên quan đến sự tiến triển CKD là các yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập ở cả bệnh nhân không lọc máu và bệnh nhân lọc máu.

Hiện có năm độc tố urê máu có nguồn gốc từ ruột khác nhau có liên quan đến bệnh tim mạch (CVD) và tỷ lệ tử vong của CVD cũng như độc tính của cơ quan cuối

khác: indoxyl sulphat (IS), axit indol-3 axetic (IAA), p-cresyl sulphat (PCS), trimetylamin-N-oxit (TMAO), và phenylaxetylglutamin (PAG).

PCS và IS là những độc tố urê máu liên kết với protein chính, đã được báo cáo là không chỉ làm giảm sự tăng sinh nội mô mà còn ức chế các cơ chế sửa chữa nội mô. Ngoài ra, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy những độc tố này là yếu tố dự báo có giá trị về các biến cố tim mạch, biến cố nhiễm trùng và biến cố tử vong do mọi nguyên nhân ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Tuy nhiên, cũng có mối liên quan đáng kể giữa PCS huyết thanh với CVD ở các bệnh nhân mắc CKD. PCS và IS có vẻ như là chất thay thế mới và quan trọng ở các bệnh nhân CKD.

Cách điều trị hiện nay và các nhược điểm:

Đã có những nỗ lực được thực hiện trong việc tìm hiểu các cơ chế gây ra độc tính urê máu như vậy và phát triển các can thiệp điều trị có thể làm giảm tác dụng phụ của độc tố urê máu. Một biện pháp thay thế để làm giảm nồng độ trong huyết tương của độc tố là giảm mức độ sản xuất ra chúng.

Các quá trình thẩm tách đã được đề xuất để tách các phần tử trong dung dịch bằng cách khuếch tán qua màng bán thấm (vận chuyển chất tan khuếch tán) xuống một gradien nồng độ. Thẩm tách máu giúp bệnh nhân CKD bị mất chức năng thận có thể sống sót trong thời gian dài hơn, và sự ra đời của liệu pháp thẩm tách đã mang lại niềm tin lớn cho nhiều bệnh nhân. Việc điều trị bằng thẩm tách máu sử dụng máu của bệnh nhân để loại bỏ chất thải, độc tố và nước thừa ra khỏi cơ thể bệnh nhân. Tuy nhiên, trừ khi tiến hành ghép thận, liệu pháp thẩm tách, vốn gây ra các biến chứng mãn tính như ngứa và thiếu máu, phải tiếp tục kéo dài suốt đời và gây căng thẳng về tinh thần và thể chất cho bệnh nhân. Thường xuyên có báo cáo rằng sự tích tụ các chất urê máu trong cơ thể có liên quan đến sự phát triển của các biến chứng thẩm tách, và do vậy, có vấn đề là làm thế nào để giảm nhanh và nhiều các chất độc hại mà không thể loại bỏ hoàn toàn hoặc đủ bằng cách thẩm tách ra khỏi cơ thể người. Một nhược điểm khác của kỹ thuật thẩm tách máu là cần phải sử dụng thuốc chống đông máu trong quá trình điều trị, điều này chắc chắn có thể làm tăng nguy cơ chảy máu trong. Quan trọng hơn, với CKD ngay cả khi qua thẩm tách máu, các độc tố urê huyết liên kết với protein không thể được bài tiết qua thận và được tích tụ trong huyết tương. Hơn nữa, phương pháp thẩm tách rất tốn kém, bất tiện, tốn thời gian và đôi khi có thể tạo ra một hoặc nhiều

tác dụng phụ. Với một ca ghép thận thành công, bệnh nhân có thể sống cuộc sống bình thường hơn với ít chi phí dài hạn hơn. Tuy nhiên, cũng có những chi phí cao liên quan đến việc phẫu thuật cấy ghép, thời gian hồi phục, và nhu cầu dùng thuốc chống thải ghép liên tục. Ngoài ra, thường xuyên thiếu những người cho phù hợp.

Trong số những nỗ lực khả thi khác, việc quản lý dinh dưỡng hoặc quản lý chế độ ăn uống/thực phẩm đã được công nhận là một trong những cách thức nổi bật để quản lý CKD. Ngoài ra, chế độ ăn ít protein thường được coi là phương pháp ăn kiêng khả thi để làm giảm nồng độ huyết thanh chứa độc tố urê máu. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy nguy cơ suy dinh dưỡng trong chế độ ăn ít protein ở nhóm người mắc CKD thậm chí còn cao hơn.

Ngoài các biện pháp trên, nhiều nỗ lực đã được thực hiện để loại bỏ các độc tố urê máu ở bệnh nhân CKD bằng cách hấp phụ các chất độc hại đó ở đường tiêu hóa bằng than hoạt tính. Tuy nhiên, than hoạt tính cũng hấp phụ các enzym, vitamin, chất khoáng và các chất tương tự. Hơn nữa, việc điều trị bằng than hoạt tính có gánh nặng thuốc viên cao và đi kèm với tình trạng táo bón và rối loạn tiêu hóa.

Do những hạn chế và tác dụng phụ nêu trên liên quan đến các biện pháp điều trị thông thường, điều mong muốn là phát triển công thức bào chế không chỉ sẽ làm giảm hiệu quả các độc tố urê máu liên kết với protein mà còn không có bất kỳ tác dụng phụ nào ở các bệnh nhân CKD. Ngoài ra, cũng mong muốn có được chế phẩm/công thức bào chế mà sẽ tiết kiệm chi phí và có lợi cho bệnh nhân ở tất cả các lứa tuổi.

Một biện pháp tiềm năng để ngăn chặn việc sản xuất các chất hòa tan như vậy (độc tố urê máu) là tăng lượng nạp chất xơ thực phẩm. Thuật ngữ “chất xơ” bao gồm nhiều loại cacbohydrat và các chất liên quan có khả năng chống lại sự tiêu hóa trong ruột non. Các vi khuẩn ruột kết có thể phá vỡ các axit béo mạch ngắn mà cung cấp năng lượng cho vật chủ và cho sự phát triển của vi sinh vật. Việc phân phối lượng chất xơ gia tăng đến ruột kết có thể khiến cho các vi khuẩn sử dụng các axit amin để phát triển, thay vì chuyển đổi chúng thành các chất hòa tan urê. Ngoài ra, chất xơ có thể thay đổi quần thể vi sinh vật của ruột kết theo cách làm giảm sự sản xuất các chất hòa tan không mong muốn. Chất xơ cũng có thể làm giảm thời gian vận chuyển trong ruột kết có lợi cho quá trình trao đổi chất của vi sinh vật.

Chất xơ thực phẩm như inulin có thể đóng vai trò đặc biệt trong bệnh thận vì nó có khả năng làm giảm sự sản xuất các chất hòa tan urê có nguồn gốc từ protein nhờ hệ vi sinh vật trong ruột kết mà không làm hạn chế protein. Có lẽ, chất xơ có thể ảnh hưởng đến việc sản xuất các chất hòa tan nitơ bằng cách cung cấp năng lượng cho các vi khuẩn ruột kết. Inulin cũng là một loại oligosaccarit được gọi là fructan. Fructan là một chuỗi các phân tử fructoza (đường) xâu kết lại với nhau. Inulin được lên men nhờ các vi khuẩn bình thường hóa ruột kết và được coi là prebiotic. Inulin và oligofructoza có giá trị nhiệt lượng thấp hơn so với các cacbohydrat điển hình vì chúng không thể đồng hóa được bởi các enzym đường ruột của người. Do đó, inulin và oligofructoza đi qua miệng, dạ dày và ruột non mà chưa được chuyển hóa. Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng hầu hết tất cả inulin hoặc oligofructoza được đưa vào cơ thể đều đi vào ruột già, nơi nó được lên men hoàn toàn bởi hệ vi sinh vật trong ruột kết, do đó làm tăng việc sử dụng các axit amin tyrosin và tryptophan, dẫn đến giảm sự sản xuất p-cresol và indol.

Betain là các axit amin được N-metyl hóa hoàn toàn. Betain là sản phẩm tự nhiên có chức năng quan trọng trong quá trình trao đổi chất của cả thực vật và động vật. Betain, còn được gọi là glyxinbetain hoặc trimethylglyxin, là dẫn xuất của glyxin trong đó ba nhóm methyl được liên kết với nguyên tử nitơ của phân tử glyxin. Betain có cấu trúc lưỡng cực và nó chứa một số nhóm methyl phản ứng hóa học và do đó, có thể cho chất này vào trong các phản ứng có xúc tác của enzym. Betain tham gia vào quá trình chuyển hóa homoxystein. Nồng độ homosystein cao trong máu có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Tổng số homoxystein trong huyết tương (tHcy) tăng khi chức năng thận suy giảm và hơn 80% những người bị bệnh thận giai đoạn cuối bị tăng homoxystein máu. Betain được sử dụng, trong số những thành phần khác, làm chất phụ gia thức ăn chăn nuôi và làm chất cải thiện giống cây trồng trong các điều kiện căng thẳng, cũng như trong các ngành công nghiệp mỹ phẩm, dược phẩm và thực phẩm.

Giải pháp kỹ thuật liên quan:

CN1504229 bộc lộ thuốc bộ loại bỏ độc tố miễn dịch để điều trị chứng urê huyết trong đó thuốc bột này chứa rễ cây xương cựa, rễ cây bạch chỉ Trung Quốc, thân rễ cây bạch chỉ, rễ nước bọt rễ đỏ, chất tạo màu hồng còrinth (corinth pink) và cây đại hoàng.

WO2005056040 đề cập đến việc điều trị in vivo các độc tố urê máu ở bệnh thận hoặc rối loạn chức năng sử dụng các enzym điều trị độc tố urê máu. Chế phẩm được bộc lộ trong tài liệu này, có thể chứa một, hai hoặc nhiều enzym điều trị độc tố urê máu chẳng hạn như urêaza, uricaza hoặc creatininaza.

EP2754446 bộc lộ chế phẩm probiotic để làm giảm các độc tố urê máu. Chế phẩm probiotic được bộc lộ trong tài liệu này chứa: ít nhất một loại vi khuẩn trong số *Lactobacillus plantarum* BCRC 12251, *Lactobacillus paracasei* BCRC 12188, *Streptococcus thermophilus* BCRC 13869 và *Enterococcus faecalis*. Chế phẩm nêu trên có thể được sử dụng để loại bỏ các độc tố urê trong máu chẳng hạn như các độc tố urê máu liên kết với protein.

CN104740611 bộc lộ chế phẩm y học cổ truyền Trung Quốc để điều trị chứng urê huyết chứa bột đông khô hoocmon polypeptit não, cỏ sữa lá nhỏ (*humifuse euphorbia*), phá cố chỉ (*fructus psoraleae*) và thanh cao chỉ (*artemisia capillaries*). Chế phẩm nêu trên không gây độc, không có tác dụng phụ và có hiệu quả trong việc cải thiện chứng urê huyết.

US20160051600 bộc lộ việc sử dụng hỗn hợp gelatin gồm các probiotic và prebiotic với tác dụng cộng sinh hiệp đồng để điều trị bệnh thận mãn tính, để làm giảm nồng độ của các độc tố urê máu, cải thiện chức năng thận của bệnh nhân với sự gia tăng urê, creatinin, axit uric, các p-cresol hoặc indol trong máu. Tài liệu tham khảo này bộc lộ hỗn hợp gelatin gồm các probiotic và prebiotic có chứa nước, đường mía, glucoza ở trạng thái lỏng, yếu tố protein, chất gồm xanthan, chất xơ prebiotic có nguồn gốc thực vật, các vitamin, chiết xuất hạt cam quýt, axit xitric, axit malic, bifidobacteria, lactobacilli, chất tạo màu là hỗn hợp của chất màu dạng bột mịn cùng với nước và hương thơm.

Từ phân bộc lộ ở trên và các giải pháp kỹ thuật đã biết được xác định, rõ ràng là mặc dù các lựa chọn hiện có để làm giảm mức độ độc tố urê máu bao gồm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD, tuy nhiên, nhiều lựa chọn điều trị như vậy có liên quan đến các tác dụng phụ gây khó chịu hoặc có hại. Do đó, vẫn có nhu cầu về các chế phẩm/ công thức bào chế làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở các bệnh nhân mắc CKD mà không có bất kỳ tác dụng phụ nào ở người hoặc động vật kèm theo khả năng dung nạp tốt ở liều lượng hiệu quả và đặc tính an toàn tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đã phát hiện rằng việc làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở các bệnh nhân mắc CKD (người hoặc động vật) mà không có bất kỳ tác dụng phụ nào ở người hoặc động vật kèm theo khả năng dung nạp tốt ở liều lượng hiệu quả và đặc tính an toàn tốt đạt được thông qua việc sử dụng chế phẩm/công thức bào chế ổn định chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin cùng với betain.

Theo đó, sáng chế đề xuất các chế phẩm/công thức bào chế để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein.

Theo khía cạnh ưu tiên, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược/các công thức bào chế dược phẩm để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở bệnh thận mãn tính (CKD).

Dạng kết hợp của inulin và betain theo sáng chế có thể mang lại chế phẩm dược/công thức bào chế an toàn có tác dụng tăng cường và/hoặc tác dụng hiệp đồng so với chỉ riêng một mình inulin hoặc betain hoặc các muối dược dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD.

Sáng chế đề xuất các chế phẩm dược/các công thức bào chế dược phẩm chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin hoặc các muối dược dụng của nó, và betain hoặc các muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm/công thức bào chế để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD, trong đó chế phẩm nêu trên/công thức bào chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm/công thức bào chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối dược dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein như p-cresyl sulfat (PCS) và indoxyl sulfat (IS) ở CKD.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược/công thức bào chế chứa dạng kết hợp của inulin và betain hoặc các muối dược dụng của chúng với tỷ lệ hiệp đồng được tối ưu hóa và/hoặc được lựa chọn một cách hợp lý.

Cũng theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng bào chế phù hợp chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế độ liều lượng phù hợp của chế phẩm/công thức bào chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD.

Theo khía cạnh ưu tiên, sáng chế đề xuất các chế phẩm được/các công thức bào chế được phẩm chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng cùng với các tá được dụng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế còn chứa kháng tinh bột, axit béo omega-3, (các) axit béo chuỗi ngắn (SCFA) hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa inulin hoặc các muối được dụng của nó, betain hoặc các muối được dụng của nó và các thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ kháng tinh bột, axit béo omega-3, (các) axit béo chuỗi ngắn (SCFA) hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo khía cạnh ưu tiên, sáng chế đề xuất các chế phẩm được/các công thức bào chế được phẩm chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng với các thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ kháng tinh bột, axit béo omega-3, (các) axit béo chuỗi ngắn (SCFA) cùng với các tá được dụng.

Theo khía cạnh ưu tiên khác nữa, sáng chế đề xuất dạng bào chế phù hợp bất kỳ đối với chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế. Tốt hơn nếu chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế được bào chế thành dạng bào chế dùng qua đường miệng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm/công thức bào chế thử nghiệm đối với mức indoxyl sulphat (IS) so với mẫu đối chứng bệnh ở bệnh thận mãn tính do 5/6 Nephrectomy gây ra ở chuột.

Fig.2: Hiệu quả của chế phẩm thử nghiệm/công thức bào chế thử nghiệm đối với mức p-cresyl sulphat (PCS) so với mẫu đối chứng bệnh ở bệnh thận mãn tính do 5/6 Nephrectomy gây ra ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù sáng chế dễ bị ảnh hưởng bởi các sửa đổi và các dạng thay thế khác nhau, nhưng các phương án cụ thể của chúng được mô tả chi tiết trong phần ví dụ bên dưới. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng điều đó không nhằm giới hạn sáng chế ở những dạng cụ thể được bộc lộ, mà ngược lại, sáng chế bao gồm tất cả các sửa đổi, dạng tương đương và các lựa chọn thay thế thuộc phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu thêm rằng tất cả các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách thức hoặc phạm vi bất kỳ.

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các cách diễn đạt khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà các phương án của sáng chế đề cập đến.

Khi mô tả và yêu cầu bảo hộ các phương án của sáng chế, thuật ngữ sau sẽ được sử dụng phù hợp với các định nghĩa nêu dưới đây, được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dạng số ít “a,” “an” và “the” bao gồm cả dạng tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng cách theo cách khác.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các tỷ lệ phần trăm và hàm lượng được trình bày ở đây và ở những chỗ khác trong bản mô tả phải được hiểu là dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm theo khối lượng. Các lượng được đưa ra dựa trên khối lượng hoạt tính của vật liệu.

Thuật ngữ ‘chế phẩm’ bao gồm các chế phẩm được, các chế phẩm được thực phẩm, các chế phẩm thực phẩm bổ sung, các chế phẩm dùng làm thuốc, các chế phẩm bổ sung dinh dưỡng, thực phẩm dùng cho mục đích y tế đặc biệt và chế phẩm phù hợp khác bất kỳ.

Thuật ngữ ‘công thức bào chế’ bao gồm cả các công thức bào chế được phẩm, các công thức bào chế được thực phẩm, công thức bào chế thực phẩm bổ sung, công

thức bào chế dùng làm thuốc, công thức bào chế bổ sung dinh dưỡng, thực phẩm dùng cho mục đích y tế đặc biệt và công thức bào chế phù hợp khác bất kỳ. Các thuật ngữ chế phẩm và công thức bào chế được sử dụng thay thế được cho nhau trừ khi ngữ cảnh yêu cầu theo cách khác.

Thuật ngữ “các muối được dụng” như được sử dụng ở đây đại diện cho các muối mà, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, phù hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, không gây kích ứng, đáp ứng dị ứng và tác dụng tương tự và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Cụ thể, thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit vô cơ và hữu cơ tương đối không độc của các hợp chất cũng như các dạng solvat, đồng tinh thể, dạng đa hình, dẫn xuất và các dạng tương tự của các muối này.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm được/công thức bào chế được phẩm chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin hoặc các muối được dụng của nó và betain hoặc các muối được dụng của nó để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein, như p-cresyl sulfat (PCS) và indoxyl sulfat (IS), ở bệnh thận mãn tính (CKD). Về vấn đề này, các tác giả sáng chế đã thực hiện một nghiên cứu sâu rộng cùng với các nghiên cứu tiền lâm sàng và phát hiện rằng dạng kết hợp của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng mang lại tác dụng hiệp đồng đối với sự giảm các độc tố urê máu liên kết với protein, như PCS và IS, ở CKD.

Một số nghiên cứu thuộc tình trạng kỹ thuật của sáng chế cho thấy hiệu quả của inulin trong việc hạ thấp nồng độ trong huyết tương của IS và PCS ở CKD. Tuy nhiên, vai trò của betain trong việc làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein, như IS và PCS, ở CKD vẫn chưa được biết. Hơn nữa, hiệu quả của chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của Inulin và Betain hoặc các muối được dụng của chúng, giúp cải thiện mạnh mẽ/đáng kể việc giảm các độc tố urê máu liên kết với protein, chưa được báo cáo.

Dạng kết hợp hiệp đồng theo sáng chế có thể mang lại chế phẩm được/công thức bào chế an toàn chứa inulin cùng với betain hoặc các muối được dụng của chúng có các tác dụng tăng cường và/hoặc tác dụng hiệp đồng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD so với chỉ riêng inulin hoặc betain hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong phạm vi của sáng chế, giờ đây đã có phát hiện rằng dạng kết hợp hiệp đồng/công thức bào chế của inulin với betain hoặc các muối được dụng của chúng có những tác dụng có lợi ngạc nhiên và đặc biệt. Điều này làm cho chúng đặc biệt phù hợp để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD.

Inulin có thể được dùng ở dạng phù hợp bất kỳ của nó. Cụ thể hơn, inulin có thể được chọn từ các muối được dụng của nó, các este, các dạng đa hình hoặc các dẫn xuất. Theo các tính đặc trưng cụ thể, sáng chế sử dụng inulin propionat este (IPE), inulin được làm giàu bởi oligofructoza, inulin sulphat hoặc inulin.

Theo một phương án, chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế chứa inulin hoặc các muối được dụng của nó, trong đó hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó trong chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế là ít nhất 90% theo khối lượng của chế phẩm. Theo phương án khác nữa, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế là nhỏ hơn hoặc bằng 99% theo khối lượng của chế phẩm. Theo một phương án khác nữa, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó mà có thể được sử dụng trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 90% đến 99% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế. Theo một phương án khác, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 90% đến 95% theo khối lượng của chế phẩm. Theo phương án khác nữa, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 95% đến 99% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một phương án khác, chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế chứa inulin hoặc các muối được dụng của nó, trong đó hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó trong chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế là ít nhất 1gm trên một liều đơn vị. Theo một phương án khác, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa là nhỏ hơn hoặc bằng 20gm inulin hoặc các muối được dụng của nó trên một liều đơn vị. Theo một phương án khác nữa, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó mà có thể được sử dụng trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1gm đến 20gm trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, hàm lượng của inulin hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 5gm đến 20gm trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, lượng dùng của inulin hoặc các muối được dụng của nó là khoảng 1gm đến 20gm trên một ngày.

Chế phẩm theo sáng chế cũng bao gồm betain ở dạng kết hợp hiệp đồng với inulin, trong đó betain có thể tham gia vào quá trình chuyển hóa homoxystein. Betain có thể được dùng ở dạng phù hợp bất kỳ của nó. Cụ thể, betain có thể được chọn từ các muối được dụng của nó, các este, các dạng đa hình hoặc các dẫn xuất. Cụ thể hơn, betain có thể là ở dạng hút ẩm hoặc dạng không hút ẩm. Đặc biệt, betain có thể là ở dạng monohydrat, dạng khan, glyxin betain hoặc các muối được dụng của nó, như betain hydroclorua.

Theo một phương án, chế phẩm được/công thức bào chế được phẩm theo sáng chế chứa betain hoặc các muối được dụng của nó, trong đó hàm lượng của betain trong chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế là ít nhất 0,5% theo khối lượng của chế phẩm. Theo một phương án khác, hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó trong chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế là nhỏ hơn hoặc bằng 10% theo khối lượng của chế phẩm. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa betain hoặc các muối được dụng của nó với hàm lượng được chọn một cách thận trọng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm. Theo một phương án khác, hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo khối lượng của chế phẩm. Theo phương án khác nữa, hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 5% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một phương án khác, chế phẩm được/công thức bào chế được phẩm theo sáng chế chứa betain hoặc các muối được dụng của nó, trong đó hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó trong chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế là ít nhất 1mg trên một liều đơn vị. Theo một phương án khác, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa betain hoặc các muối được dụng của nó với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 1000mg trên một liều đơn vị. Theo một phương án khác nữa, hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó mà có thể được sử dụng trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, hàm lượng của betain hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, lượng dùng của betain hoặc các muối được dụng của nó là khoảng 1mg đến 1000mg trên một ngày.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin hoặc các muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 90% đến 99% theo khối lượng của chế phẩm và betain hoặc các muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế sử dụng betain hoặc các muối được dụng của nó ở dạng kết hợp với inulin hoặc các muối được dụng của nó để mang lại tác dụng hiệp đồng và tăng cường hiệu quả của inulin hoặc các muối được dụng của nó trong việc làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD. Theo một phương án khác, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế sử dụng inulin hoặc các muối được dụng của nó ở dạng kết hợp với betain hoặc các muối được dụng của nó theo tỷ lệ được tối ưu hóa một cách hợp lý (khối lượng/khối lượng) là 1:0,006 đến 1:0,111 để làm giảm tác dụng hiệp đồng mức độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng với các tá được dụng dụng.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế còn chứa thêm các thành phần hoạt tính khác chẳng hạn như kháng tinh bột, axit béo omega-3, (các) axit béo chuỗi ngắn (SCFA), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng với các thành phần hoạt tính bổ sung và các tá được dụng dụng. Các thành phần hoạt tính bổ sung chẳng hạn như kháng tinh bột, axit béo omega-3, (các) axit béo mạch ngắn (SCFA) hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng có thể còn tăng cường hiệu quả của dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm được/công thức bào chế được phẩm theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng với kháng tinh bột. Theo một phương án ưu tiên khác, chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dụng của chúng với kháng tinh bột và các tá được dụng dụng.

Theo một phương án, hàm lượng của kháng tinh bột mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,8% đến 9% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Theo một phương án khác, hàm lượng của kháng tinh bột mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,5gm đến 20gm trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, lượng dùng kháng tinh bột là 0,5gm đến 20gm trên một ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dùng của chúng với axit béo omega-3. Theo một phương án ưu tiên khác, chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dùng của chúng với axit béo omega-3 và các tá dược được dùng.

Theo một phương án, axit béo omega-3 có thể là axit alpha-linolenic (ALA), axit eicosapentaenoic (EPA), axit docosahexaenoic (DHA) hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo phương án ưu tiên, hàm lượng của axit béo omega-3 mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,89% đến 9% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Theo phương án ưu tiên, hàm lượng của axit béo omega-3 mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 100mg đến 3gm trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, lượng dùng axit béo omega-3 là 100mg đến 3gm trên một ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dùng của chúng với SCFA hoặc các muối được dùng của nó. Theo một phương án ưu tiên khác, chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế chứa dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc các muối được dùng của chúng với SCFA và các tá dược được dùng.

Theo một phương án, SCFA là các axit hữu cơ C1-C5 monocarboxylic mạch thẳng hoặc mạch nhánh chẳng hạn như axit axetic, propionic, butyric và isovaleric. Các muối được dùng của SCFA bao gồm nhưng không giới hạn ở natri propionat, natri butyrat, v.v. Theo một phương án khác, SCFA có thể được sử dụng trong chế phẩm

được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,8% đến 8,2% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Theo phương án ưu tiên, hàm lượng của SCFA mà có thể được sử dụng trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 150mg đến 3gm trên một liều đơn vị. Theo phương án ưu tiên, lượng dùng SCFA là khoảng 150mg đến 3gm trên một ngày.

Theo một phương án khác nữa, các chế phẩm được/các công thức bào chế được phẩm theo sáng chế được bào chế/cung cấp ở dạng sử dụng phù hợp bất kỳ như dạng bào chế rắn và lỏng. Dạng bào chế rắn bao gồm dạng bào chế dùng qua đường miệng như bột, viên nén, viên nang, viên nang cứng được làm đầy bằng chất lỏng hoặc chất rắn, viên nang mềm, viên tròn nhỏ, túi nhỏ, hạt cốm v.v. Dạng bào chế lỏng bao gồm dạng bào chế dùng qua đường miệng như dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch, xi-rô, v.v.

Thuật ngữ “tá dược” hoặc “tá dược phù hợp” được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp phần không có hoạt tính về mặt dược lý. Các tá dược mà rất hữu ích trong việc bào chế chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nói chung là an toàn và không độc hại. Việc tham chiếu tá dược bao gồm cả một tá dược và nhiều hơn một tá dược như vậy. Các tá dược được xử lý đồng thời cũng được đề cập trong phạm vi của sáng chế này. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế chứa các chất mang/chất dẫn/chất pha loãng được dùng hoặc các tá dược để tạo ra chế phẩm/công thức bào chế hoặc dạng bào chế mong muốn. “Các chất mang/chất dẫn/chất pha loãng được dùng hoặc các tá dược” như được sử dụng ở đây dự định có nghĩa là, nhưng không giới hạn ở, bất kỳ các chất bổ trợ, các chất mang, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị (chất tăng cường hương vị), các chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất tạo màu, chất hoạt động bề mặt, chất làm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất tạo phức, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, chất nhũ hóa, chất tạo bao nang, polyme, chất bao phủ, sáp, hệ phân phối polyme tạo bao nang. Các tá dược cũng có thể bao gồm các chất chống kết dính, chất chống oxy hóa, chất gắn kết, chất điều chỉnh độ pH, dung môi, chất phủ ngoài, chất hỗ trợ nén, chất rã thuốc, chất làm mềm, chất độn, chất tạo màng phim, chất tạo hương thơm, chất chảy (chất tăng cường độ chảy), chất bôi trơn, chất bảo quản, chất hấp thụ, chất chống đông vón, các chất phụ gia thực phẩm, hoặc nước hydrat hóa.

Theo phương án ưu tiên, các tá dược được dùng là các chất tạo hương vị và chất tạo ngọt.

Các chất tạo ngọt ở đây bao gồm nhưng không giới hạn ở lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, sucroza, xylitol, acesulfam kali, alitam, aspartam, đường nén, đường làm bánh kẹo, dextroza, erythritol, fructoza, glyxerin, glyxin, isomalt, glucoza lỏng, mantoza, neohesperidin dihydrochalcon, neotam, sacarin, sacarin natri, natri xyclamat, sucraloza, tagatoza, thaumatin, trehaloza hoặc loại đường tương tự. Hàm lượng của chất tạo ngọt trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế được sử dụng nằm trong khoảng 0,01% đến 1% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất tạo hương vị như được sử dụng có thể là hương vị tự nhiên hoặc tổng hợp dung được qua miệng, tinh chất tự nhiên, tinh chất chiết xuất được, tinh dầu hoặc hỗn hợp của chúng không giới hạn ở axit adipic, n-butyl lactat, đường làm bánh kẹo, denatonium benzoat, dibutyl sebacat, etyl axetat, etyl lactat, etyl maltol, etyl vanilin, etyl xenluloza, axit fumaric, leuxin, axit malic, maltol, menthol, methionin, mononatri glutamat, axit phosphoric, axit propionic, natri axetat, natri lactat, natri propionat, axit tartaric, thymol, trietyl xitrat, vanilin, vani, dừa, trái cây hỗn hợp, chuối, cam, geraniol, tinh chất phong lữ, tinh dầu bạch đàn, dầu hạnh nhân, hương thơm trái cây, mật ong hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất tạo hương vị trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất pha loãng được chọn từ xenluloza, lactoza vi tinh thể (khan/monohydrat/sấy phun), xenluloza bột, xenluloza vi tinh thể được silic hoá, amoni alginat, canxi cacbonat, canxi lactat, canxi phosphat dibazơ (khan/dibazơ dehydrat/tribazơ), canxi silic oxit, canxi sulfat, xenluloza axetat, đường nén, đường làm bánh kẹo, tinh bột ngô, tinh bột đã được gelatin hoá sơ bộ, dextrat, dextrin, dextroza, erythritol, etylxenluloza, fructoza, axit fumaric, glyxeryl palmitostearat, isomalt, cao lạnh, lactitol, magiê cacbonat, magiê oxit, mantodextrin, mantoza, manitol, triglyxerit mạch trung bình, polydextroza, polymethacrylat, simethicon, natri alginat, natri clorua, sorbitol, ngô có thể khử trùng, sucroza, đường hình cầu, sulfobutylete β -xyclodextrin, hoạt thạch, chất gôm tragacanth, trehaloza, xylitol hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất pha loãng trong chế phẩm dược/công thức bào chế

theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất gắn kết được chọn từ hypromenloza, gồm cây keo, aga, axit alginic, canxi cacbonat, canxi lactat, carbome, carboxymetyl xenluloza natri, carrageenan, xenluloza axetat phthalat, ceratonia, chitosan, copovidon, tinh bột ngô, tinh bột đã được gelatin hoá sơ bộ, dầu hạt bông, dextrat, dextrin, dextroza, etylxenluloza, gelatin, glyxeryl behenat, gồm guar, dầu thực vật được hydro hóa loại I, hydroxyetyl xenluloza, hydroxy-etylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, lactoza, glucoza lỏng, hypromenloza thay thế trọng lượng phân tử thấp, magiê nhôm silic oxit, maltodextrin, mantoza, metyl-xenluloza, xenluloza vi tinh thể, pectin, poloxame, polycarbophil, polydextroza, polyetylen oxit, polymethacrylat, povidon, natri alginat, axit stearic, sucroza, dầu hương dương, tricaprylin, vitamin E polyetylen glycol succinat, zein hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất gắn kết trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất rắn thuốc được chọn từ croscarmenloza natri, crospovidon, carboxymetyl xenluloza (natri/canxi), natri tinh bột glycolat, axit alginic, canxi alginat, xenluloza dạng bột, chitosan, silic dioxit dạng keo, tinh bột ngô, docusat natri, glyxin, gồm guar, hydroxypropyl xenluloza thay thế trọng lượng phân tử thấp, magiê nhôm silic oxit, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, polacrilin kali, povidon, natri alginat, tinh bột đã được gelatin hoá sơ bộ hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất rắn thuốc trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất bôi trơn được chọn từ magiê stearat, kẽm stearat, canxi stearat, glyxerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, dầu thực vật được hydro hóa loại I, dầu khoáng nhẹ, magiê lauryl sulfat, triglyxerit mạch trung bình, dầu khoáng, axit myristic, axit palmitic, poloxame, polyetylen glycol, natri benzoat, natri clorua, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, axit stearic, hoạt thạch, kali benzoat hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất bôi trơn trong chế phẩm dược/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 5% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất chảy được chọn từ silic dioxit dạng keo, hoạt thạch, canxi phosphat tribazơ, xenluloza dạng bột, magiê oxit, magiê silic oxit, magiê trisilic oxit hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất chảy trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 5% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Lớp phủ dùng cho chế phẩm/công thức bào chế theo sáng chế được chọn từ lớp bao phim, bao chống thấm hoặc bao tan trong ruột. Hàm lượng tổng số của chất bao phủ trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất bao chống thấm được chọn từ instamoistshield (Hydroxypropyl methyl xenluloza, polyetylen glycol, hoạt thạch, titan dioxit, etyl xenluloza), gelatin, copovidon, hydroxyetyl xenluloza, etyl xenluloza, vanilin, hydroxypropyl xenluloza, gôm guar, axit maleic, hypromenloza, polymethacrylat, methyl xenluloza hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất bao chống thấm trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 3,0% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất bao tan trong ruột được chọn từ instacoat EN HPMC P (hydroxypropyl methyl xenluloza phthalat, polyetylen glycol, titan dioxit, oxit sắt đỏ), methacrylat copolyme, shenlac, natri alginat, axetyltributyl xitrat, carbome, xenluloza axetat phthalat, gôm guar, hypromenloza axetat succinat, hypromenloza phthalat, polymethacrylat, polyvinyl axetat phthalat, kali clorua, glyxerin, sureteric, tributyl xitrat, trietyl xitrat, triolein, sáp màu trắng, zein, xenluloza axetat phthalat với etyl xenluloza, chitosan, hydroxypropyl xenluloza hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất bao tan trong ruột trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 10,0% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Chất bao phim được chọn từ Instacoat Universal (hydroxypropyl methyl xenluloza, polyetylen glycol, hoạt thạch, titan dioxit), gôm guar, hypromenloza, povidon, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza axetat, polydextroza, etyl xenluloza, methylxenluloza, gelatin, glyxerin, maltodextrin hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất bao phim trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 3,0% theo khối lượng của chế phẩm/công thức bào chế.

Dung môi được chọn từ nước, rượu, rượu isopropyl, propylen glycol, dầu hạnh nhân, rượu benzyl, benzyl benzoat, butylen glycol, cacbon dioxit, dầu thầu dầu, dầu ngô (bắp), dầu hạt bông, dibutyl phthalat, dietyl phthalat, dimetyl ete, albumin, dimetyl phthalat, dimetyl sulfoxit, dimetylaxetamit, etyl axetat, etyl lactat, etyl oleat, glyxerin, glycofurol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch trung bình, metyl lactat, dầu khoáng, monoetanolamin, octyldodecanol, dầu ôliu, dầu lạc, polyetylen glycol, polyoxyl 35 dầu thầu dầu, propylen cacbonat, pyrrolidon, dầu cây rum, dầu vùng, dầu đậu nành, dầu hướng dương, triaxetin, tricaprylin, trietanolamin, trietyl xitrat, triolein, các dung môi có thể trộn lẫn với nước hoặc chất tương tự. Hàm lượng của dung môi trong chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế được sử dụng với lượng vừa đủ.

Chất hòa tan được chọn từ polysorbat 80, natri lauryl sulfat, sáp nhũ hóa anion, glyxerol, sáp nhũ hóa nonion, glyxeryl monooleat, các phospholipit, polyoxyetylen alkyl ete, các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen stearat, polyoxylglyxerit, các este sorbitan, trietyl xitrat, vitamin E polyetylen glycol succinat, xenluloza vi tinh thể, carboxymetylxenluloza natri, dietanolamin, etylen glycol palmitostearat, glyxerin monostearat, hypromenloza, hypromenloza axetat succinat, lexithin, polyetylen alkyl ete, nhôm oxit, poly(metylvinyl ete/anhydrit maleic), canxi cacbonat, crospovidon, xyclodextrin, fructoza, hydroxpropyl betadex, rượu oleyl, povidon, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, rượu benzyl, benzyl benzoat, xetylpyridinium clorua, meglumin, poloxame, pyrrolidon, natri bicacbonat, axit stearic, sulfobutylete β -xyclodextrin, tricaprylin, triolein, docusat natri, glyxin, rượu, glyxeryl monooleat tự nhũ hóa, benzethonium clorua cation, xetrimit, gôm xanthan, axit lauric, rượu myristyl, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, axit sorbic hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất hòa tan trong chế phẩm được theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 5% theo khối lượng của chế phẩm.

Chất chống oxy hoá được chọn từ propyl gallat, lexithin, vitamin E, tocopherol, sesamin, sesamol, sesamolin, alpha tocopherol, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, axit fumaric, axit malic, natri metabisulphit, hydroxyanisol được butyl hoá (BHA), hydroxytoluen được butyl hoá (BHT) hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất chống

oxy hoá trong chế phẩm được theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 1% theo khối lượng của chế phẩm.

Chất bảo quản được chọn từ diazolidinyl urê, iodopropnyl butylcacamat, vitamin E (alpha-tocopherol) và các dẫn xuất của nó bao gồm vitamin E axetat (alpha-tocopherol axetat), vitamin C (axit ascorbic), hydroxytoluen được butyl hoá (BHT), hydroxyanisol được butyl hoá (BHA), các este của axit p-hydroxy benzoic, etylparaben, propylparaben, butylparaben hoặc chất tương tự. Hàm lượng của chất bảo quản trong chế phẩm được theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0% đến 1% theo khối lượng của chế phẩm.

Theo một đặc tính khác, các tá dược có mặt với lượng vừa đủ để tạo ra chế phẩm/công thức bào chế hoặc dạng bào chế phù hợp.

Các hợp phần hoạt tính có mặt trong chế phẩm/công thức bào chế có thể được sử dụng ở trạng thái vật lý thích hợp nhất để sản xuất dạng chế phẩm phù hợp để sử dụng. Tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế được dự định để sử dụng qua đường miệng và dạng ưu tiên là dạng rắn hoặc dạng lỏng. Để sản xuất các dạng rắn này, cụ thể là dạng bột hoặc hạt cốm ở dạng túi nhỏ hoặc để độn thành các viên nang hoặc viên nén, các thành phần mà ở trạng thái lỏng một cách tự nhiên, có thể được điều chỉnh theo cách thích hợp để bào chế các dạng rắn. Ví dụ, do axit butyric là chất lỏng, muối dạng rắn của axit chẳng hạn như, ví dụ, canxi butyrat, natri butyrat, natri propionat hoặc beta hydroxybutyrat có thể được sử dụng hoặc bản thân axit có thể được hỗ trợ trên nền rắn làm từ vật liệu trợ nhờ kỹ thuật sấy phun đã biết hoặc bằng cách hấp phụ. Là chất nền rắn, có thể sử dụng các tá dược mà bình thường được sử dụng để bào chế các chế phẩm dạng bột hoặc hạt cốm chẳng hạn như, ví dụ, pectin, đường monosacarit và polysacarit, alginat, xenluloza vi tinh thể, chất gôm arabic, tinh bột bắp, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, các dẫn xuất alkyl hoặc các dẫn xuất hydroxyalkyl của xenluloza có độ nhớt thấp, trung bình và cao, các muối khoáng monoprotic và polyprotic, cyclodextrin, alkylcyclodextrin, hydroxyalkylcyclodextrin, pyrrolidon hoặc các dẫn xuất, các muối hữu cơ monocarboxylic và/hoặc các este, các muối hữu cơ polycarboxylic và/hoặc các este, các chất nền vô cơ chẳng hạn như oxit silic dạng keo, hoạt thạch và các loại nhựa trao đổi ion hữu cơ và vô cơ. Để sản xuất dạng bột từ chất lỏng, quá trình phun sương được thực hiện bằng cách làm khô hỗn dịch của axit

butyric dạng lỏng và chất nền rắn bằng kỹ thuật sấy phun, hoặc axit butyric được hấp thụ trên một trong các chất nền nêu trên.

Một vài chế phẩm dùng làm ví dụ theo sáng chế được mô tả dưới đây:

Chế phẩm/Công thức bào chế 1 – Dạng kết hợp/hỗn hợp hiệp đồng

Số thứ tự	Các thành phần	Hàm lượng (% khối lượng/khối lượng)
1.	Inulin hoặc các muối được dụng của nó	90 đến 99
2.	Betain hoặc các muối được dụng của nó	0,5 đến 10

Chế phẩm/Công thức bào chế 2 – Dạng kết hợp/hỗn hợp hiệp đồng

Số thứ tự	Các thành phần	Hàm lượng (% khối lượng/khối lượng)
1.	Inulin hoặc các muối được dụng của nó	90 đến 99
2.	Betain hoặc các muối được dụng của nó	0,5 đến 10
3	Kháng tinh bột	0,8 đến 9

Chế phẩm/Công thức bào chế 3 – Dạng kết hợp/hỗn hợp hiệp đồng

Số thứ tự	Các thành phần	Hàm lượng (% khối lượng/khối lượng)
1.	Inulin hoặc các muối được dụng của nó	90 đến 99
2.	Betain hoặc các muối được dụng của nó	0,5 đến 10
3	Axit béo omega-3	0,89 đến 9

Chế phẩm/Công thức bào chế 4 – Dạng kết hợp/hỗn hợp hiệp đồng

Số thứ tự	Các thành phần	Hàm lượng (% khối lượng/khối lượng)
1.	Inulin hoặc các muối được dụng của nó	90 đến 99
2.	Betain hoặc các muối được dụng của nó	0,5 đến 10
3	Axit béo mạch ngắn (SCFA) hoặc các muối được dụng của nó	0,8 đến 8,2

Chế phẩm/Công thức bào chế 5 – Dạng kết hợp/hỗn hợp hiệp đồng

Số thứ tự	Các thành phần	Hàm lượng (% khối lượng/khối lượng)
1.	Inulin hoặc các muối được dụng của nó	90 đến 99
2.	Betain hoặc các muối được dụng của nó	0,5 đến 10
3	Kháng tinh bột	0,8 đến 9
4	Axit béo omega-3	0,89 đến 9
5	Axit béo mạch ngắn (SCFA) hoặc các muối được dụng của nó	0,8 đến 8,2

Quá trình chung để bào chế các công thức bào chế theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất quá trình bào chế chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế. Một khi chế phẩm theo sáng chế được bào chế theo đơn này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chỉnh thêm quá trình được đề xuất dưới đây, với những sửa đổi phù hợp, để bào chế các chế phẩm được/các công thức bào chế được phẩm theo sáng chế.

Quá trình bào chế chung:

Quy trình sản xuất: - (Dạng bào chế bột)

1. Cân chính xác tất cả các thành phần trong các vật chứa riêng biệt.
2. Rây các thành phần đã được cân trước đó riêng biệt qua rây lọc #40.
3. Trộn tất cả các vật liệu đã được rây sử dụng máy trộn trong khoảng 30 phút với tốc độ quay khoảng 20 vòng/phút và lưu trữ hỗn hợp pha trộn này trong vật chứa được lót hai lớp polyetylen và bịt kín các túi polyetylen một cách thích hợp và giữ túi silic oxit giữa các túi polyetylen để bảo vệ khỏi độ ẩm.
4. Đổ đầy hỗn hợp thu được ở bước 3 vào túi nhỏ hoặc vật liệu đóng gói phù hợp khác.
5. Nhiệt độ không vượt quá 25°C và duy trì điều kiện độ ẩm ở mức 40% độ ẩm tương đối ở tất cả các giai đoạn của quá trình sản xuất.

Quy trình sản xuất: - (Dạng bào chế viên nang)

1. Cân chính xác tất cả các thành phần trong các vật chứa riêng biệt.

2. Chuyển các thành phần đã được cân trước đó riêng biệt qua rây lọc #30.
3. Trộn thành phần của bước 2 trong máy trộn với tốc độ chậm.
4. Chuyển chất bôi trơn đã được cân trước đó qua rây lọc # 40. Chuyển thành phần này vào máy trộn và chạy máy trộn.
5. Làm đầy và bọc kín hỗn hợp pha trộn thu được ở bước 4 với vỏ viên nang bằng HPMC.
6. Chuyển các viên nang đã được làm đầy vào phễu của máy đánh bóng và kiểm tra bằng mắt để loại bỏ mảnh vụn của bột dính với vỏ viên nang.
7. Nhiệt độ không vượt quá 25°C và duy trì điều kiện độ ẩm ở mức 40% độ ẩm tương đối ở tất cả các giai đoạn của quá trình sản xuất.

Quy trình sản xuất: - (Dạng bào chế viên nén)

1. Cân từng thành phần riêng lẻ và rây các thành phần qua rây lọc phù hợp.
2. Trộn các thành phần đã được cân trước đó.
3. Chuẩn bị bột nhào bằng cách thêm dung dịch kết dính vào các thành phần đã được trộn và rây bột nhào để thu được các hạt nhỏ.
4. Làm khô các hạt nhỏ thu được ở bước 3 cho đến khi mức độ khô (LOD) giảm xuống 1,3 đến 1,7% khối lượng/khối lượng để thu được các hạt nhỏ bán khô.
5. Rây các hạt nhỏ bán khô thu được ở bước 4 qua rây lọc phù hợp.
6. Thêm các chất bôi trơn hoặc chất chảy vào các hạt nhỏ bán khô thu được ở bước 5 và ép các hạt nhỏ này thành viên nén.
7. Quá trình này còn bao gồm bước điều chế dung dịch bao chống thấm và bao tan trong ruột dùng cho các viên nén có vỏ bọc tan trong ruột và dung dịch bao phim dùng cho các viên nén bao phim.
8. Nhiệt độ không vượt quá 25°C và duy trì điều kiện độ ẩm ở mức 40% độ ẩm tương đối ở tất cả các giai đoạn của quá trình sản xuất.

Quy trình sản xuất: - (Dạng bào chế dung dịch)

1. Cân chính xác tất cả các thành phần trong các vật chứa riêng biệt.
2. Rây các thành phần đã được cân trước đó riêng biệt qua rây lọc #40.

3. Cho tất cả các thành phần đã được rây vào máy trộn cùng với dung môi.
4. Trộn kỹ và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt.
5. Nhiệt độ không vượt quá 25°C và duy trì điều kiện độ ẩm ở mức 40% độ ẩm tương đối ở tất cả các giai đoạn của quá trình sản xuất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Cần phải hiểu rằng các ví dụ trên chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế. Có thể thực hiện một số sửa đổi nhất định đối với các vật phẩm và/hoặc phương pháp được sử dụng mà vẫn đạt được các mục tiêu của sáng chế. Những sửa đổi như vậy được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa các chế phẩm được/các công thức bào chế được phẩm theo sáng chế. Các ví dụ này cũng đem lại và/hoặc chứng minh hiệu quả hoặc tác dụng hiệp đồng của chế phẩm được/công thức bào chế theo sáng chế. Những ví dụ này không nhằm mục đích bao gồm tất cả các khía cạnh của đối tượng được bộc lộ ở đây, mà nhằm mục đích minh họa các phương pháp, các chế phẩm và kết quả đại diện. Những ví dụ này không nhằm mục đích loại trừ các điểm tương đương và các biến thể của sáng chế, điều này là hiển nhiên đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Ví dụ 1

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	88,52
2	Betain	11,46
3	Chất tạo hương vị (Cam)	0,01
4	Chất tạo ngọt (Xylitol)	0,01
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 2

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	90,00
2	Betain	10,00
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 3

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	95,97
2	Betain	2,88
3	Chất tạo hương vị (Vani)	0,96
4	Chất tạo ngọt (Sucraloza)	0,19
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 4

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	98,99
2	Betain	0,99
3	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,01
4	Chất tạo ngọt (Sucroza)	0,01
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 5

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	99,67
2	Betain	0,11
3	Chất tạo hương vị (Chuối)	0,11
4	Chất tạo ngọt (Aspartam)	0,11
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 6

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	90,01
2	Betain	0,90
3	Kháng tinh bột	9,00

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
4	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,09
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 7

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Propionat Este	94,07
2	Betain Hydroclorua	0,94
3	Kháng tinh bột	4,70
4	Chất tạo hương vị (Vani)	0,09
5	Chất tạo ngọt (Aspartam)	0,19
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 8

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	90,01
2	Betain	0,90
3	Axit béo omega-3	9,00
4	Chất tạo hương vị (Cam)	0,09
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 9

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Propionat Este	97,86
2	Betain khan	0,93
3	Axit béo omega-3	0,93
4	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,09
5	Chất tạo ngọt (Manitol)	0,19
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 10

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	90,66
2	Betain	0,91
3	SCFA (Natri Butyrat)	8,16
4	Chất tạo hương vị (Chuối)	0,09
5	Chất tạo ngọt (Sorbitol)	0,18
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 11

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	98,89
2	Betain	0,56
3	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,22
4	Chất tạo ngọt (Sucroza)	0,33
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 12

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin được làm giàu bởi oligofructoza	95,45
2	Betain Hydroclorua	4,09
3	Chất tạo hương vị (Cam)	0,18
4	Chất tạo ngọt (Sucraloza)	0,27
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 13

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	95,15
2	Betain	1,90
3	Axit béo omega-3	1,90
4	Kháng tinh bột	0,95
5	Chất tạo hương vị (Chuối)	0,10
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 14

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	94,34
2	Betain	1,80
3	axit béo omega-3	2,70
4	SCFA (Natri Propionat)	0,90
5	Chất tạo hương vị (Vani)	0,09
6	Chất tạo ngọt (Sucraloza)	0,18
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 15

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Sulphat	93,75
2	Glyxin Betain	5,09
3	Axit béo omega-3	0,89
4	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,09
5	Chất tạo ngọt (Aspartam)	0,18
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 16

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	93,94
2	Betain	1,71
3	SCFA (Natri Butyrat)	1,71
4	kháng tinh bột	2,56
5	Chất tạo hương vị (Cam)	0,09
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 17

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	96,40
2	Betain	2,51
3	Kháng tinh bột	0,84
4	Chất tạo hương vị (Chuối)	0,08
5	Chất tạo ngọt (Sorbitol)	0,17
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 18

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin được làm giàu bởi oligofructoza	91,44
2	Glyxin Betain	7,48
3	SCFA (Natri Butyrat)	0,83
4	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,08
5	Chất tạo ngọt (Xylitol)	0,17
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 19

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	94,00
2	Betain	1,00
3	Kháng tinh bột	5,00
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 20

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	91,96
2	Betain	2,68
3	axit béo omega-3	5,36
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 21

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin	92,00
2	Betain	3,20
3	SCFA (Natri Butyrat)	4,80
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 22

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Propionat Este	92,88
2	Glyxin Betain	2,06
3	SCFA (Natri Propionat)	5,06
	Khối lượng cuối cùng của bột	100

Ví dụ 23

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Propionat Este	94,74
2	Betain Hydroclorua	1,58
3	MCC pH 101	1,05
4	Croscarmenloza Natri	1,05
5	Magiê Stearat	0,53
6	Hoạt thạch	0,42
7	Kẽm Stearat	0,32
8	Silic dioxit dạng keo	0,32
	Khối lượng cuối cùng của viên nang	100,00

Ví dụ 24

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
Các thành phần bên trong hạt		
1	Inulin Sulphat	90,36
2	Betain khan	2,26
3	MCC pH 101	1,66
4	Croscarmenloza Natri	1,51
Dung dịch kết dính		
5	Hypromenloza	1,51
6	Polysorbat 80	1,51
7	IPA	Lượng vừa đủ
8	Nước	Lượng vừa đủ
Các thành phần bên ngoài hạt		
9	Magiê Stearat	0,45
10	Hoạt thạch	0,15
11	Kẽm Stearat	0,30
12	Silic dioxit dạng keo	0,30
	Khối lượng cuối cùng của viên nang	100,00

Ví dụ 25

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
Các thành phần bên trong hạt		
1	Inulin Propionat Este	94,74
2	Glyxin Betain	0,74
4	Lactosa monohidrat	1,05
5	Natri tinh bột glycolat	1,05
	Dung dịch kết dính	
6	PVP K-30	0,53
7	Polysorbat 80	1,05
9	Rượu isopropyl (IPA)	Lượng vừa đủ
10	Nước	Lượng vừa đủ
Các thành phần bên ngoài hạt		
11	Natri tinh bột glycolat	0,53
12	Magiê Stearat	0,16
13	Silic dioxit dạng keo	0,16
	Khối lượng cuối cùng của viên nén	100

Ví dụ 26

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
Trộn khô		
1	Inulin được làm giàu bởi oligofructoza	92,78
2	Betain Hydroclorua	1,03
3	MCC pH 102	1,24
4	Crospovidon	0,62
5	Croscarmelloza natri	0,41
6	Magiê Stearat	0,52
7	Silic dioxit dạng keo	0,31
Các thành phần bao chống thấm		
8	InstaMoistshield	0,62

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
9	Rượu isopropyl	Lượng vừa đủ
10	Metylen diclorua	Lượng vừa đủ
Các thành phần bao tan trong ruột		
11	Instacoat EN HPMC P	2,47
12	Rượu isopropyl	Lượng vừa đủ
13	Metylen diclorua	Lượng vừa đủ
	Khối lượng cuối cùng của viên nén tan trong ruột có vỏ bọc	100,00

Ví dụ 27

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin Sulphat	93,46
2	Betain khan	1,87
3	Chất tạo hương vị (Vani)	0,37
4	Chất tạo ngọt (Sucraloza)	0,09
5	Glyxerol	3,74
6	Chất bảo quản (Metylparaben)	0,37
7	Chất chống oxy hoá (Lexithin)	0,09
8	Nước	Lượng vừa đủ
	Khối lượng cuối cùng của dung dịch	100

Ví dụ 28

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
1	Inulin được làm giàu bởi oligofructoza	95,24
2	Glyxin Betain	2,86
3	Chất tạo hương vị (Trái cây hỗn hợp)	0,19
4	Chất tạo ngọt (Aspartam)	0,05
5	Glyxerol	1,43
6	Chất bảo quản (Etylparaben)	0,19

Số thứ tự	Các thành phần	% khối lượng/khối lượng
7	Chất chống oxy hoá (Axit fumaric)	0,05
8	Nước	Lượng vừa đủ
	Khối lượng cuối cùng của dung dịch	100

Ví dụ 29: Dữ liệu về độ ổn định theo Ví dụ 2

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	101,50%	97,90%	98,10%	98,20%	97,60%
2.2	Betain	90% - 110%	102,00%	99,80%	100,20%	98,50%	97,20%

Ví dụ 30: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 3

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	99,60%	98,90%	98,60%	98,60%	97,90%
2.2	Betain	90% - 110%	102,40%	100,20%	99,70%	99,30%	98,70%

Ví dụ 31: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 4

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	98,70%	99,10%	98,00%	97,60%	97,90%
2.2	Betain	90% - 110%	99,40%	97,90%	99,70%	97,20%	98,20%

Ví dụ 32: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 6

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	99,80%	98,30%	97,40%	97,20%	98,20%
2.2	Betain	90% - 110%	97,50%	98,50%	97,40%	98,10%	97,50%

Ví dụ 33: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 8

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	98,30%	97,60%	98,20%	97,20%	96,20%
2.2	Betain	90% - 110%	99,10%	98,90%	97,40%	98,10%	97,30%
2.3	Omega-3 Axit béo	90% - 110%	97,30%	96,80%	97,40%	96,80%	96,70%

Ví dụ 34: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 10

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	97,90%	97,20%	98,10%	97,30%	96,40%
2.2	Betain	90% - 110%	97,20%	98,10%	98,20%	97,50%	96,80%
2.3	SCFA (Natri Butyrat)	90% - 110%	95,40%	94,20%	95,40%	94,10%	94,50%

Ví dụ 35: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 11

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	98,30%	97,60%	98,20%	97,20%	96,20%
2.2	Betain	90% - 110%	97,50%	98,50%	97,40%	98,10%	97,50%

Ví dụ 36: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 13

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	96,90%	95,60%	96,40%	95,20%	96,30%
2.2	Betain	90% - 110%	98,10%	97,80%	97,30%	96,90%	96,50%
2.3	Omega-3 Axit béo	90% - 110%	96,40%	95,70%	96,10%	95,10%	94,70%

Ví dụ 37: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 14

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	95,60%	94,50%	94,70%	93,70%	94,30%
2.2	Betain	90% - 110%	98,40%	97,50%	96,50%	96,40%	96,30%
2.3	Omega-3 Axit béo	90% - 110%	95,70%	94,60%	93,70%	94,60%	94,80%
2.4	SCFA (Natri Propionat)	90% - 110%	94,20%	94,60%	94,10%	92,90%	93,10%

Ví dụ 38: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 16

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	95,60%	95,10%	96,00%	94,60%	94,70%
2.2	Betain	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96,40%	96,40%
2.3	SCFA (Natri Butyrat)	90% - 110%	95,80%	94,60%	94,10%	92,90%	92,70%

Ví dụ 39: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 17

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	97,60%	97,10%	97,50%	97,30%	97,70%
2.2	Betain	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96.40%	96,20%

Ví dụ 40: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 19

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	99,60%	98,90%	98,60%	98,60%	97,90%
2.2	Betain	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96.40%	96.40%

Ví dụ 41: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 20

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	98,60%	98,10%	97,10%	97,60%	96,70%
2.2	Betain	90% - 110%	98,30%	98,30%	97,80%	97,40%	97,40%
2.3	Omega-3 Axit béo	90% - 110%	96,80%	96,50%	96,10%	95,90%	95,70%

Ví dụ 42: Dữ liệu về độ ổn định trong Ví dụ 21

Số thứ tự	Khoảng thời gian nghiên cứu		Ban đầu	3M 40°C	3M 25°C	6M 40°C	6M 25°C
	Thử nghiệm	Đặc điểm		/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối	/ 75% độ ẩm tương đối	/60% độ ẩm tương đối
1	Mô tả	Bột chảy tự do màu trắng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng	Đáp ứng
2	Phân tích						
2.1	Inulin	90% - 110%	97,60%	97,10%	98,10%	97,90%	97,70%
2.2	Betain	90% - 110%	97,50%	97,30%	98,10%	97,90%	97,20%
2.3	SCFA (Natri Butyrat)	90% - 110%	95,80%	94,60%	94,10%	94,50%	94,40%

Ví dụ 43: Nghiên cứu trên động vật

Hiệu quả của các chế phẩm theo sáng chế và các chế phẩm thử nghiệm khác và các chế phẩm tham chiếu đã được nghiên cứu trên động vật. Đối với nghiên cứu này, hiệu quả sàng lọc của dạng kết hợp hiệp đồng hoặc chế phẩm/công thức bào chế chứa

inulin và các thành phần hoạt tính khác đối với bệnh thận mãn tính do 5/6 Nephrectomy gây ra (CKD) trên chuột đã được thực hiện. Các thử nghiệm sau được thực hiện:

Tám mươi tư (84) con chuột cái (chuột Wistar (*Rattus norvegicus*)) được chia thành 14 nhóm (mỗi nhóm 6 con) được duy trì trong lồng nuôi với bầu không khí sáng/tối dựa trên chu kỳ 12 giờ có nhiệt độ và độ ẩm tương đối theo tương ứng nằm trong khoảng 19 đến $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và 30 - 70% . Để duy trì các điều kiện thích hợp, nhiệt độ và độ ẩm tương đối được ghi lại ba lần mỗi ngày. Tất cả các con vật đã được làm thích nghi với môi trường trong thời gian tối thiểu là năm ngày. Các con chuột được duy trì trong chế độ thiết lập thử nghiệm tối thiểu 30 phút một lần trong thời gian thích nghi để giảm bớt căng thẳng. Cân những con chuột này vào ngày nhận và theo dõi hàng ngày để phát hiện những bất thường nếu có. Hồ sơ chi tiết về quá trình thích nghi với môi trường cũng được duy trì. Chuột được nhốt 3 con một lồng trong lồng polypropylen đã được khử trùng sạch sẽ. Trong quá trình thí nghiệm hoàn chỉnh, chuột được cung cấp thức ăn dạng viên cho chuột được chứng nhận tiêu chuẩn và nước uống được xử lý bằng phương pháp thẩm thấu ngược tùy ý.

Để đánh giá hoạt tính chống lại bệnh thận mãn tính, tám mươi tư (84) con chuột được sàng lọc và chia thành mười bốn (14) nhóm. Để phân tích so sánh, các nhóm được chia thành nhóm đối chứng chuẩn (Nhóm 1 (G1)), nhóm đối chứng giả dược (Nhóm 2 (G2)), nhóm đối chứng bệnh (Nhóm 3 (G3)), các nhóm điều trị có từng hợp phần riêng lẻ (Nhóm 4 (G4), Nhóm 5 (G5) và Nhóm 6 (G6) là inulin, betain và kháng tinh bột theo tương ứng), chế phẩm thử nghiệm (Nhóm 7 (G7) đến Nhóm 11 (G11) (dạng kết hợp của inulin với betain ở mức liều khác nhau), chế phẩm thử nghiệm Nhóm 12 (G12) đến Nhóm 13 (G13) (dạng kết hợp của inulin, betain và kháng tinh bột) và tiêu chuẩn tham chiếu (Nhóm 14 (G14)) (Than hoạt tính). Bảng 1 đề xuất chi tiết về các nhóm và biện pháp điều trị khác nhau được tiến hành trong thử nghiệm trong đó G4 đến G14 là các nhóm điều trị. Thí nghiệm được thực hiện trong 3 tháng với hai giai đoạn.

Bảng 1

Số thứ tự	Nhóm	Tên nhóm	Số lượng chuột (Chuột cái)	Liều dùng (g/kg, dùng qua đường miệng)
1	G1	Đối chứng chuẩn	6	Đối chứng chuẩn
2	G2	Đối chứng giả dược	6	Đối chứng giả dược
3	G3	Mẫu đối chứng bệnh	6	Mẫu đối chứng bệnh
4	G4	Inulin	6	Inulin (1,03 g/kg)
5	G5	Betain	6	Betain (0,03 g/kg)
6	G6	Kháng tinh bột	6	kháng tinh bột (0,10 g/kg)
7	G7	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain) (Ví dụ 1)	6	Inulin (0,88 g/kg) + Betain (0,11 g/kg)
8	G8	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain) (Ví dụ 2)	6	Inulin (0,93 g/kg) + Betain (0,10 g/kg)
9	G9	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain) (Ví dụ 3)	6	Inulin (1,03 g/kg) + Betain (0,03 g/kg)
10	G10	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain) (Ví dụ 4)	6	Inulin (1,03 g/kg) + Betain (0,01 g/kg)
11	G11	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain) (Ví dụ 5)	6	Inulin (0,93 g/kg) + Betain (0,001 g/kg)
12	G12	Dạng kết hợp của Inulin (Inulin + Betain + kháng tinh bột) (Ví dụ 6)	6	Inulin (1,03 g/kg) + Betain (0,01 g/kg) + kháng tinh bột (0,10 g/kg)
13	G13	Dạng kết hợp của Inulin Inulin + Betain + kháng tinh bột (Ví dụ 7)	6	Inulin (1,03 g/kg) + Betain (0,01 g/kg) + kháng tinh bột (0,05 g/kg)
14	G14	Tiêu chuẩn tham chiếu	6	Than hoạt tính (0,62 g/kg)

Phác đồ điều trị:

Khảo sát những con chuột đang được xem xét trong thời gian nghiên cứu là 13 tuần và thực hiện quy trình phẫu thuật hai giai đoạn để thắt và loại bỏ thận.

Giai đoạn một: Tạo một đường rạch ở giữa bụng bên trong phần bụng để lộ ra thận trái của con chuột và tách cơ quan này ra khỏi mô xung quanh. Đặt một đường khâu vào mô và thắt quanh mỗi cực của thận ở vị trí một phần ba của nó. Một phần ba quả thận trên mỗi cực được cắt bỏ ngoài các ống nối và vết mổ ở bụng được khâu kín lại.

Giai đoạn hai: Quy trình này được thực hiện 7 ngày sau giai đoạn một. Đặt các con chuột ở tư thế nằm nghiêng và rạch một vết rạch song song với đường giữa. Vết rạch đi vào khoang bụng, và loại bỏ thận phải ra khỏi mô xung quanh. Kéo nhẹ quả thận ra khỏi vết mổ và tuyến thượng thận được giải phóng và thay thế vào khoang bụng. Các mạch máu thận và niệu quản được thắt lại hoặc được đốt. Sau đó, thận được cắt bỏ bằng cách cắt các mạch và niệu quản ngay đoạn xa đến phần thắt hoặc phần đốt. Vết rạch da được làm kín lại bằng kẹp vết thương.

Điều trị: Tất cả các nhóm điều trị được điều trị trên cơ sở hàng ngày trong 13 tuần sau giai đoạn hai của cuộc phẫu thuật. Việc thu thập máu và phân tích hóa sinh được thực hiện sau khi hoàn thành quá trình điều trị của tất cả các nhóm được điều trị vào cuối tuần điều trị thứ 13.

Bảng 2 đại diện cho sự tóm tắt các kết quả thu được từ hiệu quả của việc sử dụng ‘Chế phẩm thử nghiệm/công thức bào chế thử nghiệm’ đối với bệnh thận mãn tính do 5/6 Nephrectomy gây ra ở chuột.

Bảng 2

Nhóm	Tên nhóm	IS		PCS	
		Trung bình (mg/L)	% Giảm	Trung bình (mg/L)	% Giảm
G1	Đối chứng chuẩn	3,26	0	0,15	0
G2	Đối chứng giả dược	3,16	0	0,22	0
G3	Mẫu đối chứng bệnh	7,33	0	1,13	0
G4	Inulin	5,55	24,29	0,84	25,66
G5	Betain	7,01	4,37	1,09	3,54
G6	Tiêu chuẩn tham chiếu	6,5	11,33	1,01	10,62
G7	I+B (Ví dụ 1)	4,31	41,20	0,65	42,48

Nhóm	Tên nhóm	IS		PCS	
		Trung bình (mg/L)	% Giảm	Trung bình (mg/L)	% Giảm
G8	I+B (Ví dụ 2)	3,83	47,75	0,55	51,33
G9	I+B (Ví dụ 3)	3,72	49,25	0,51	54,87
G10	I+B (Ví dụ 4)	3,78	48,43	0,52	53,98
G11	I+B (Ví dụ 5)	4,21	42,57	0,63	44,25
G12	I+B+RS (Ví dụ 6)	3,69	49,66	0,50	55,75
G13	I+B+RS (Ví dụ 7)	3,67	49,93	0,49	56,64
G14	Than hoạt tính	3,86	47,34	0,56	50,44

* Tất cả các giá trị trên đều có nghĩa

Diễn giải và suy luận:

Do có nhiều lý do đằng sau các bệnh thận như đã thảo luận ở trên theo các đặc điểm, có các thông số sinh hóa quan trọng như indoxyl sulphat (IS) và p-cresyl sulphat (PCS) để chẩn đoán CKD trong đó mức độ của các thông số này tăng lên đáng kể.

Trong nghiên cứu trên, % giảm nồng độ IS và PCS trong máu đã được nghiên cứu đối với các chế phẩm thử nghiệm khác nhau. Đối với nhóm đối chứng chuẩn (G1) và nhóm đối chứng giả dược (G2), không quan sát thấy có sự khác biệt đáng kể nào về nồng độ IS và PCS trong máu. So với G1 và G2, trong nhóm mẫu đối chứng bệnh (G3), đã quan sát thấy sự gia tăng đáng kể nồng độ IS và PCS trong máu. Cuối cùng, điều này xác nhận rằng mô hình bệnh được gây ra thành công với tình trạng suy thận ở tất cả các con vật.

Phân tích các dấu ấn sinh học quan trọng:

Rõ ràng là từ dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 2, có thể thực hiện việc quan sát sau đây:

Inulin (G4), khi được sử dụng một mình, cho thấy nồng độ IS và PCS trong máu giảm đáng kể, tức là, 24,29% và 25,66% theo tương ứng. Nhưng betain (G5), khi được sử dụng một mình, không cho thấy bất kỳ tác dụng đáng kể nào. Mức giảm nồng độ IS và PCS trong máu chỉ là 4,37% và 3,54% theo tương ứng đối với betain, chỉ ra rằng một mình betain không có bất kỳ vai trò nào trong việc giảm nồng độ IS và PCS

trong máu. Đối với kháng tinh bột (G6) cũng vậy, khi được sử dụng một mình, không có sự giảm đáng kể về mặt lâm sàng của nồng độ IS và PCS trong máu. Sự giảm nồng độ IS và PCS trong máu với kháng tinh bột là 11,33% và 10,62% theo tương ứng. Việc sử dụng riêng lẻ inulin, betain và kháng tinh bột cho thấy rằng chỉ riêng inulin có thể được coi là có một số tác động đáng kể đến việc giảm nồng độ IS và PCS trong máu.

So với ở trên, khi inulin và betain được sử dụng cùng nhau hoặc dưới dạng kết hợp, (G7 đến G11), cho thấy nồng độ IS và PCS trong máu giảm đáng kể, nằm trong khoảng từ 41,20% đến 49,25% và 42,48% đến 54,87% theo tương ứng. Điều này cho thấy rằng, mặc dù một mình betain không có bất kỳ vai trò nào trong việc kiểm soát nồng độ IS và PCS, nhưng nó tăng cường hiệu quả hiệp đồng của inulin, tức là, dạng kết hợp của inulin và betain mang lại tác dụng hiệp đồng trong việc giảm nồng độ IS và PCS trong máu. Có thể quan sát thêm rằng, khi dạng kết hợp của inulin và betain được sử dụng với hàm lượng được chọn một cách thận trọng nằm trong khoảng từ 90% đến 99% theo khối lượng của chế phẩm đối với inulin và từ 0,5% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm đối với betain, có tác dụng hiệp đồng đáng kể như được quan sát đối với G8, G9 và G10.

Có thể quan sát thêm được rằng, khi kháng tinh bột được bổ sung vào dạng kết hợp của inulin và betain (G12 và G13), nồng độ IS và PCS trong máu tiếp tục giảm cho thấy ngay cả kháng tinh bột cũng hỗ trợ thêm tác dụng hiệp đồng của chế phẩm theo sáng chế. Hiệu quả đạt được bởi dạng kết hợp của inulin và betain có thể so sánh được và/hoặc tốt hơn so với nhóm tiêu chuẩn tham chiếu (G14), đặc biệt là dạng kết hợp của inulin và betain khi được kết hợp với các lượng được chọn một cách thận trọng cho thấy hiệu quả cao hơn so với tiêu chuẩn tham chiếu – Than hoạt tính. Tương tự, dạng kết hợp của inulin, betain và kháng tinh bột cho thấy hiệu quả cao hơn so với tiêu chuẩn tham chiếu – Than hoạt tính.

Dựa trên kết quả thu được ở trên, có thể kết luận rằng chế phẩm thử nghiệm/công thức bào chế thử nghiệm theo sáng chế, tức là, dạng kết hợp của inulin và betain hoặc dạng kết hợp của inulin, betain và kháng tinh bột có hoạt tính hiệp đồng vượt trên các hợp phần riêng lẻ và việc điều trị cũng có hiệu quả khi kiểm soát các chức năng thận bằng cách làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein chẳng hạn như indoxyl sulphat (IS) và p-cresyl Sulphat (PCS).

Về tỷ lệ tử vong: Không có trường hợp tử vong được quan sát thấy ở tất cả các nhóm điều trị (G4-G14) trong suốt khoảng thời gian điều trị 13 tuần.

Kết luận

Dựa trên nghiên cứu thực nghiệm được thực hiện trên động vật, có thể kết luận rằng chế phẩm/công thức bào chế thử nghiệm theo sáng chế, tức là, dạng kết hợp của inulin và betain và dạng kết hợp của inulin, betain cùng với (các) thành phần hoạt tính bổ sung như kháng tinh bột được thấy là có hiệu quả hơn trong việc làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở CKD và có tác dụng hiệp đồng (G7-G13 đặc biệt là G8-10 và G12-13) khi được so sánh với từng thành phần hoạt tính riêng lẻ. Đặc biệt là, hiệu quả đạt được bởi dạng kết hợp hiệp đồng của inulin và betain hoặc inulin, betain và (các) thành phần hoạt tính bổ sung như kháng tinh bột cho thấy hiệu quả cao hơn so với tiêu chuẩn tham chiếu – than hoạt tính.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả và minh họa với tham chiếu đến một số phương án cụ thể của nó, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá được rằng nhiều sự điều chỉnh, thay đổi, sửa đổi, thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung trong các quy trình và phác đồ điều trị khác nhau có thể được thực hiện mà không trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các liều lượng hiệu quả khác với các liều lượng cụ thể như được nêu ở trên có thể được áp dụng do những thay đổi về khả năng đáp ứng của động vật có vú được điều trị đối với chỉ định bất kỳ bởi các hợp chất theo sáng chế được chỉ ra ở trên. Các đáp ứng dược lý cụ thể được quan sát có thể thay đổi tùy theo và tùy thuộc vào các hợp chất hoạt tính cụ thể được lựa chọn hoặc liệu có các chất mang được dùng, cũng như loại công thức bào chế và phương thức dùng thuốc được sử dụng, và các biến thể dự kiến hoặc sự khác biệt về các kết quả được dự tính phù hợp với các mục đích và cách thực hành của sáng chế. Do đó, có dự định rằng sáng chế được xác định theo phạm vi của các yêu cầu bảo hộ sau đây và rằng các yêu cầu bảo hộ này được hiểu theo nghĩa rộng là hợp lý.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm được khi được sử dụng để làm giảm các độc tố urê máu liên kết với protein ở bệnh thận mãn tính (CKD), trong đó chế phẩm này chứa:

(a) inulin hoặc các muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 90% đến 99% theo khối lượng của chế phẩm; và

(b) betain hoặc các muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo khối lượng của chế phẩm.

2. Chế phẩm được theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa các thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ kháng tinh bột, (các) axit béo chuỗi ngắn hoặc các muối được dụng của nó, axit béo omega-3, hoặc dạng kết hợp của chúng.

3. Chế phẩm được theo điểm 2, trong đó lượng kháng tinh bột nằm trong khoảng từ 0,8% đến 9% theo khối lượng của chế phẩm.

4. Chế phẩm được theo điểm 2 hoặc điểm 3, trong đó lượng axit béo omega-3 nằm trong khoảng từ 0,89% đến 9% theo khối lượng của chế phẩm.

5. Chế phẩm được theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó lượng (các) axit béo chuỗi ngắn hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 0,8% đến 8,2% theo khối lượng của chế phẩm.

6. Chế phẩm được theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này còn chứa các tá dược được dụng.

7. Chế phẩm được theo điểm 6, trong đó các tá dược được dụng được chọn từ nhóm gồm có chất pha loãng, chất rã thuốc, chất kết dính, chất chảy, chất bôi trơn, chất hoạt động bề mặt, chất mang, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất tạo ngọt, dung môi, chất bao phủ và chất hòa tan hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

8. Chế phẩm được theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này là ở dạng viên nén, viên nang, túi nhỏ, viên tròn nhỏ, viên nang cứng được làm đầy bằng chất lỏng hoặc chất rắn, viên nang mềm, bột, hạt cốm, hỗn dịch, dung dịch, dạng bào chế phóng thích biến đổi, nhũ dịch, hoặc xi-rô.

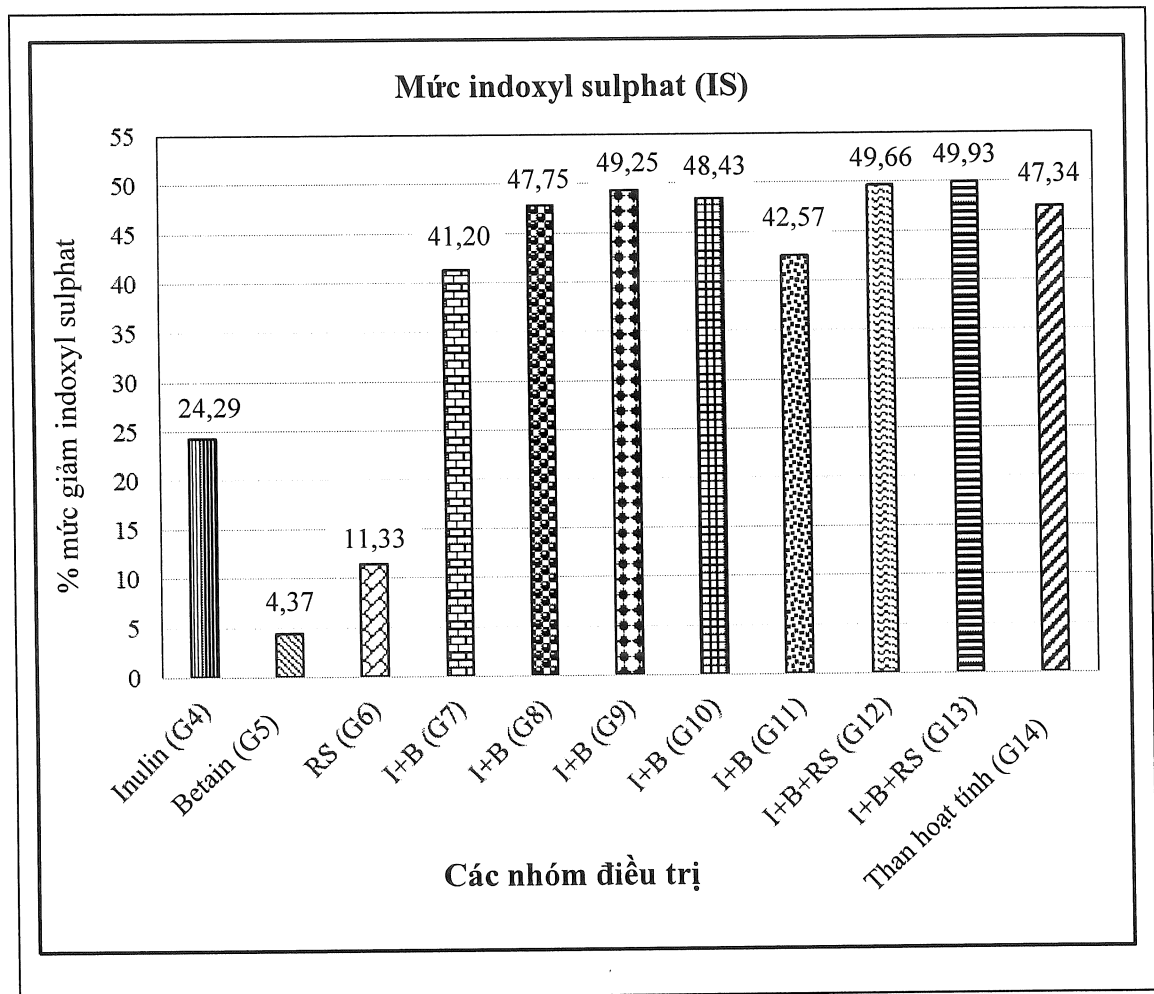
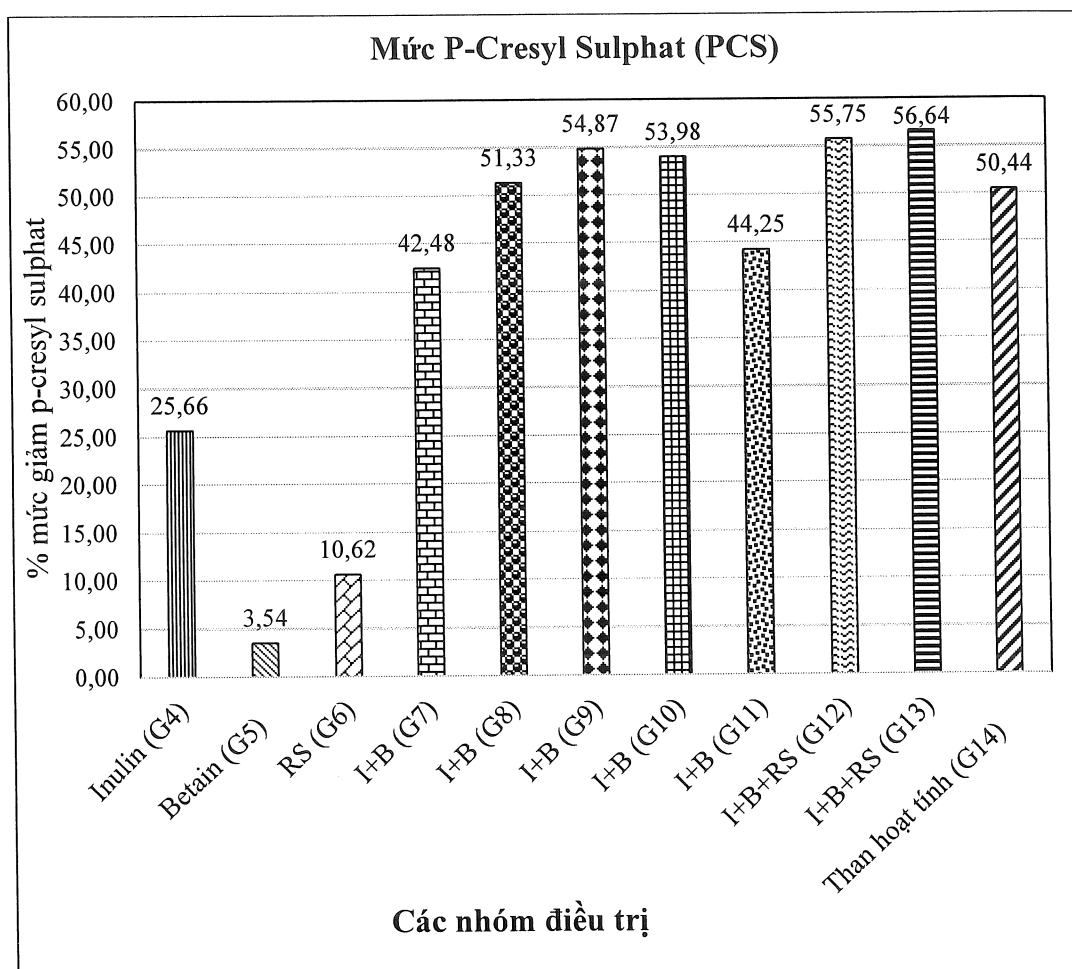


Fig.1

**Fig.2**