



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ A61K 31/202; A61P 9/10; A61K 9/107; (13) B
A61P 3/06; A61K 47/24; A61K 47/44



1-0051854

-
- (21) 1-2017-02799 (22) 21/01/2015
(86) PCT/JP2015/051558 21/01/2015 (87) WO 2016/117057 A1 28/07/2016
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/10/2017 355A
(73) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 1608515, Japan
(72) ITO Hiromitsu (JP); FUJII Hirosato (JP); YAMAGATA Motoo (JP).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)
-

- (54) HỢP PHẦN TỰ NHỮ HÓA CHỨA AXIT BÉO OMEGA 3

(21) 1-2017-02799

(57) Sáng chế đề cập đến hợp phân tự nhũ hóa chứa: 70 đến 90% theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có axit béo đa không no $\omega 3$ và muối và este được dụng của nó; 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước; 1 đến 29% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa (tùy ý bao gồm polyoxyl dầu thầu dầu, và không bao gồm lexitin); và lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của axit béo đa không no $\omega 3$ và tương tự. Hợp phân tự nhũ hóa là rất tốt ở đặc tính tự nhũ hóa, tính phân tán của hợp phân, tính ổn định nhũ tương, và độ hấp thụ, không có etanol và rượu polyhydric hoặc chỉ có rượu được bổ sung cho nó ở nồng độ thấp, và là hữu dụng dùng cho thực phẩm và dược phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp phần tự nhiên hóa chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có axit béo đa không no omega 3 ($\omega 3$) và muối và este được dụng của nó. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất này, phương pháp sản xuất được phẩm này, phương pháp chữa bệnh sử dụng được phẩm này, và phương pháp sử dụng được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết axit béo đa không no $\omega 3$ (dưới đây được gọi tắt là PUFA $\omega 3$) bao gồm α -axit linolenic, axit eicosapentaenoic (dưới đây được gọi tắt là EPA), và axit docosahexaenoic (dưới đây được gọi tắt là DHA). Bởi vì PUFA $\omega 3$ và muối và este được dụng của nó (dưới đây được gọi tắt là PUFA $\omega 3$) có các hoạt tính như hoạt tính chống xơ cứng động mạch, hoạt tính ngăn chặn kết tập tiểu cầu, hoạt tính hạ thấp tăng lipit huyết, hoạt tính chống viêm, hoạt tính gây ung thư tĩnh, và hoạt tính tác động đến hệ thần kinh trung ương, chúng được trộn trong các sản phẩm đồ ăn khác nhau, và được bán trên thị trường ở dạng thực phẩm có lợi cho sức khỏe và thuốc và được phẩm.

Ethyl eicosapentaenoat este (dưới đây được gọi tắt là EPA-E) được bán trên thị trường ở Nhật Bản làm thuốc chữa bệnh dùng theo đường miệng để cải thiện chỗ loét, đau, và lạnh kết hợp với làm tắc gây xơ cứng động mạch (dưới đây được gọi tắt là ASO) cũng như tăng lipit huyết (tên sản phẩm Epadel, là sản phẩm của Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.). Khi EPA-E được dùng theo đường miệng ở tình trạng đói, việc tăng nồng độ EPA trong huyết tương nhỏ hơn so với trường hợp của dùng theo đường miệng sau khi ăn tin được là bởi vì hấp thụ của EPA-E đòi hỏi việc tiết axit mật và các thành phần đồ ăn làm chất mang. Do đó, Epadel được chỉ định để dùng theo đường miệng sau khi ăn (tham khảo Tài liệu phi sáng chế 1).

Tuy nhiên, phương pháp dùng thuốc hoặc tuân thủ cách dùng thuốc đã trở thành vấn đề đối với những người mà không ăn sáng với thay đổi hiện nay về phong cách sống, những người bệnh có thể chỉ dùng đồ ăn ở giảm lượng, những người bệnh

có thể chỉ dùng đồ ăn kiêng dạng lỏng (sữa, cháo gạo, cháo tinh bột, trứng, xúp, nước ép, hoặc đồ ăn dinh dưỡng dùng theo đường miệng), những người bệnh với khả năng hấp thụ của đường tiêu hóa giảm (ví dụ, người lớn tuổi, những người bệnh bệnh đường tiêu hóa, những người bệnh sau khi phẫu thuật đường tiêu hóa, những người bệnh ung thư giai đoạn cuối, và những người bệnh dùng chất ức chế lipaza), hoặc những người bệnh không có khả năng dùng đồ ăn như là những người sau khi tai biến mạch máu não.

Mối quan tâm còn được đặt ra cho sự liên hệ giữa tăng triglycerit huyết trong điều kiện không đói, trong đó huyết thanh triglycerit (dưới đây được gọi tắt là TG) mà đã thông thường trong tình trạng đói thể hiện tăng bất thường sau khi ăn và tình trạng này được duy trì một lúc và các bệnh động mạch vành, và do đó, có nhu cầu đối với chế phẩm PUFA ω 3 mà được hấp thụ nhanh bằng cách dùng trước khi ăn để ngăn chặn tăng của tăng TG của huyết thanh sau ăn.

Chế phẩm tự nhũ hóa mà không chứa nước trong chế phẩm và mà dễ dàng phân tán được và tự nhũ hóa khi vào tiếp xúc với nước đã được báo cáo (tham khảo Tài liệu sáng chế 1 và Tài liệu phi sáng chế 4). Chế phẩm này chứa PUFA ω 3 và fenofibrat (làm giảm các thành phần gây vữa xơ) làm thành phần hiệu quả của nó, etanol, và chất hoạt động bề mặt.

Các hợp phần này chứa etanol làm thành phần được bổ sung để cải thiện việc hòa tan fenofibrat (làm giảm các thành phần gây vữa xơ). Tuy nhiên, việc bay hơi của etanol kết hợp với rủi ro là viên nang biến dạng và vùi bột khí trong viên nang, làm hỏng chất lượng như là viên nang biến dạng và nứt vỡ, cũng như biến tính của phần được chứa trong viên nang như là tạo vẩn đục và phân ly. Ngoài ra, sử dụng loại thuốc chứa hợp phần như thế nên là không thể hoặc khó nếu không phải là không thể đối với những người bệnh không dung nạp đối với rượu (etanol).

Còn có báo cáo là, hợp phần tự nhũ hóa chứa etanol và rượu polyhydric ngoài PUFA ω 3 và chất hoạt động bề mặt mà có khả năng hình thành dạng phân tán có kích cỡ hạt trung bình nhỏ hoặc rất nhỏ khi vào tiếp xúc với nước (Tài liệu sáng chế 2).

Khi xét đến hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng etanol thấp, hợp phần tự nhũ hóa gồm có PUFA ω 3, chất nhũ hóa có cân bằng tính ưa nước ưa béo (dưới đây được

gọi tắt là HLB) ít nhất là 10, lexitin, và rượu polyhydric (rượu nhiều lần) như là propylen glycol hoặc glyxerin đó có đặc tính tự nhũ hóa cao, độ hấp thụ khi đối theo đường miệng và tốc độ hấp thụ đã được báo cáo (Tài liệu sáng chế 3).

Hợp phần tự nhũ hóa chứa este của PUFA ω 3 và chất hoạt động bề mặt nhưng không chứa axit PUFA ω 3 tự do, mà là không bị ảnh hưởng bởi đồ ăn đã được báo cáo (Tài liệu sáng chế 4). Tuy nhiên, hợp phần trong đó EPA-E có mặt chủ yếu là este của PUFA ω 3 không được thẩm định.

Khi hợp phần chứa đồng dung môi như là rượu polyhydric được bao nang trong viên nang, đồng dung môi chuyển dịch đến màng viên nang gây ra biến tính của hợp phần cũng như viên nang biến dạng do việc mềm đi của viên nang (Tài liệu sáng chế 5).

Các hợp phần tự nhũ hóa, do thường chứa lượng lớn hơn của chất nhũ hóa và, do đó, là tăng về tổng lượng, có khả năng gây ra viêm của đường dạ dày ruột hoặc có hàm lượng giảm cho mỗi viên nang của thành phần hoạt động sinh học hòa tan trong thành phần dầu (Tài liệu sáng chế 6). Do đó, chất nhũ hóa được sử dụng trong hợp phần tự nhũ hóa tốt hơn là loại không độc hoặc ít độc thậm trí trong trường hợp dùng liên tục, và chất nhũ hóa tốt hơn là được sử dụng ở hàm lượng thấp.

Khi xét đến việc tuân thủ, lượng của chất nhũ hóa và rượu được phối kết nên là giảm cả khi xét đến giảm kích cỡ của chế phẩm bởi vì lượng của chế phẩm mà cần được lấy để dùng là tăng với làm tăng ở lượng của các thành phần khác với PUFA ω 3 trong hợp phần tự nhũ hóa do lượng được xác định trước của PUFA ω 3 nên được xác định cho mỗi lần dùng.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] JP 2008-516890A

[Tài liệu sáng chế 2] JP 2012-519728 A

[Tài liệu sáng chế 3] WO 2010/134614

[Tài liệu sáng chế 4] WO 2013/148136

[Tài liệu sáng chế 5] JP 2011-12003 A

[Tài liệu sáng chế 6] JP 2012-180337 A

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] Epadel S (Drug Interview Form), Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., June, 2012

[Tài liệu phi sáng chế 2] “Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, 2007 Edition” edited by Japan Atherosclerosis Society and published by Kyowa Kikaku Ltd., April 25, 2007

[Tài liệu phi sáng chế 3] Diabetes, vol. 57, no. 9, 2382-2392, 2008

[Tài liệu phi sáng chế 4] European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 33, 351-360, 2008

[Tài liệu phi sáng chế 5] “2007 Dictionary of Thuốc Additives” edited by International Pharmaceutical Excipients Council Japan and published by Yakuji Nippo Ltd., July 25, 2007

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Có nhu cầu đối với chế phẩm, trong đó lượng của etanol và rượu polyhydric trong hợp phân tự nhũ hóa là giảm.

Còn có nhu cầu đối với chế phẩm, trong đó lượng của chất nhũ hóa trong hợp phân tự nhũ hóa là giảm.

Còn có nhu cầu đối với chế phẩm, trong đó lượng của PUFA ω 3 trong hợp phân tự nhũ hóa là tăng.

Còn có nhu cầu đối với hợp phân tự nhũ hóa với việc tuân thủ rất tốt.

Còn có nhu cầu đối với hợp phân tự nhũ hóa mà có thể duy trì hình thức đẹp của nó không thể hiện biến tính như là tạo vẩn đục hoặc phân ly thậm chí nếu được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ cao ngoài nhiệt độ trong phòng do hợp phân tự nhũ hóa có thể được bảo quản trong khu vực lạnh trong việc sử dụng nó làm thuốc.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa, trong đó hợp phần có chất lượng ổn định.

Còn có nhu cầu đối với chế phẩm, trong đó hợp phần được bao nang.

Còn có nhu cầu đối với chế phẩm, trong đó việc mềm đi của màng viên nang trong phần bao nang của hợp phần được ngăn chặn sao cho chế phẩm không bị biến dạng.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa với việc hấp thụ PUFA ω 3 được cải thiện.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa mà thể hiện được phẩm này được động học làm được động học thông thường ngay sau khi dùng sau ăn chế phẩm PUFA ω 3 thậm trí nếu được dùng ở nhỏ hơn liều dùng PUFA ω 3.

Còn có nhu cầu đối với phương pháp làm tăng nồng độ PUFA ω 3 trong máu (thuật ngữ "trong máu" nghĩa là "trong nguyên huyết, huyết tương, hoặc huyết thanh" và điều này còn áp dụng cho phần mô tả dưới đây) sau khi dùng hợp phần tự nhũ hóa.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa với việc giảm tác dụng phụ (tác dụng phụ ở đường dạ dày ruột dưới, buồn nôn, đầy bụng, tiêu chảy, đau bụng, ợ nóng, nôn mửa, chán ăn, táo bón, viêm miệng, khát, sung phòng, đầy hơi, v.v..) cũng như phương pháp cho việc giảm này.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa, trong đó hấp thụ PUFA ω 3 không bị ảnh hưởng hoặc ít bị ảnh hưởng bởi đồ ăn cũng như phương pháp của nó.

Còn có nhu cầu đối với hợp phần tự nhũ hóa mà có thể được hấp thụ thậm trí khi được dùng ở liều dùng cao ở mức mà việc hấp thụ PUFA ω 3 sẽ được bão hòa và không hấp thụ hơn nữa trong máu nếu chỉ PUFA ω 3 được dùng.

Còn có nhu cầu đối với nhũ tương với việc hấp thụ PUFA ω 3 được cải thiện, hợp phần tự nhũ hóa để tạo khả năng tạo nhanh nhũ tương, và phương pháp sản xuất nhũ tương.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp phần tự nhũ hóa mà có khả năng giải quyết ít nhất một trong các vấn đề như được mô tả trên đây, được phẩm được tạo

ra bằng cách bao nang hợp phần này, phương pháp chữa bệnh sử dụng chế phẩm này, và phương pháp sử dụng chế phẩm này.

Giải pháp cho vấn đề

Trong bối cảnh của tình trạng kỹ thuật như được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế theo sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu về các thành phần mà có thể thay thế ethanol và rượu polyhydric và phát hiện ra rằng, lượng được xác định trước của nước là hữu dụng để cải thiện tính tương thích của hợp phần tự nhũ hóa.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng, do hàm lượng của nước trong hợp phần có thể giảm đến lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng mà là thấp hơn so với trường hợp với ethanol và rượu polyhydric, và hàm lượng của chất nhũ hóa có thể giảm hơn nữa bằng cách cải thiện về tính tương thích bị gây ra bởi lượng nước nhỏ này, do đó có thể sản xuất hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng PUFA ω 3 cao.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng, hợp phần tự nhũ hóa mà là rất tốt ở ít nhất một của mục đích như được mô tả trên đây có thể được sản xuất ra, và do đó hoàn thiện sáng chế.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng, hàm lượng của chất nhũ hóa có thể giảm hơn nữa và do đó sáng chế về hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng cao của PUFA ω 3 được hoàn thiện.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng, việc kết hợp của chất nhũ hóa cụ thể, tạo khả năng cho sản xuất hợp phần tự nhũ hóa mà được thỏa mãn ít nhất một trong các dấu hiệu: nồng độ PUFA ω 3 trong máu cao hơn, giảm tác dụng phụ, hấp thụ PUFA ω 3 không bị ảnh hưởng hoặc bị ảnh hưởng ít nhất bởi đồ ăn, không bão hòa ở lượng hấp thụ PUFA ω 3, và tương tự, và do đó hoàn thiện sáng chế.

Hợp phần theo sáng chế là hợp phần mà là rất tốt ở ít nhất một trong các khía cạnh như được mô tả trên đây.

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(1-1) Hợp phần tự nhũ hóa được đặc trưng là, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, nó bao gồm

a) 70 đến 90% theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa (không bao gồm lexitin), mà tốt hơn là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và

d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của axit béo đa không no ω 3 hoặc muối và este được dụng của nó, trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(1-2) Hợp phần tự nhũ hóa được đặc trưng là, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, nó bao gồm

a) 70 đến 90% theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa mà tốt hơn là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và

d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có axit béo đa không no ω 3 và muối và este được dụng của nó, và

e) hàm lượng của etanol lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng, và

f) hàm lượng của rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(1-3) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (1-1) hoặc (1-2) nêu trên đây, trong đó este của axit béo polyoxyetylen sorbitan ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat, polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat, polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat, polyoxyetylen (20) sorbitan monoisostearat, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat.

(1-4) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-3) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa còn bao gồm thêm dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc dầu thầu dầu polyoxyetylen.

(1-5) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-4) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa còn bao gồm thêm dầu thầu dầu polyoxyetylen.

(1-6) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-5) nêu trên đây, trong đó rượu polyhydric là propylen glycol hoặc glyxerin.

(1-7) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-6) nêu trên đây, trong đó hàm lượng rượu polyhydric trong hợp phần nằm trong khoảng từ 0 đến 4% theo trọng lượng.

(1-8) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-6) nêu trên đây, trong đó hàm lượng rượu polyhydric trong hợp phần không vượt quá 4% theo trọng lượng.

(1-9) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-8) nêu trên đây, trong đó hàm lượng rượu polyhydric trong hợp phần lên đến 1% theo trọng lượng.

(1-10) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-9) nêu trên đây, trong đó hàm lượng rượu polyhydric trong hợp phần nằm trong khoảng từ 0 đến 1% theo trọng lượng,

(1-11) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-8) nêu trên đây, trong đó hàm lượng rượu polyhydric trong hợp phần không vượt quá 1% theo trọng lượng.

(1-12) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-11) nêu trên đây, trong đó hợp phần cơ bản là không có rượu polyhydric.

(1-13) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-12) nêu trên đây, trong đó hàm lượng etanol trong hợp phần lên đến 4% theo trọng lượng.

(1-14) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-12) nêu trên đây, trong đó hàm lượng etanol trong hợp phần nằm trong khoảng từ 0 đến 4% theo trọng lượng.

(1-15) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-12) nêu trên đây, trong đó hàm lượng etanol trong hợp phần không vượt quá 4% theo trọng lượng.

(1-16) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-15) nêu trên đây, trong đó hợp phần cơ bản là không có etanol.

(1-17) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-16) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA, DHA, và muối và este được dụng của chúng.

(1-18) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-17) nêu trên đây, trong đó este của PUFA ω 3 là etyl este hoặc triglycerit este.

(1-19) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-18) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó là EPA-E hoặc etyl este của DHA (sau đây được gọi là DHA-E).

(1-20) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-19) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA, DHA, và muối và este được dụng của chúng làm thành phần hiệu quả của nó.

(1-21) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-20) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa EPA-E và/hoặc DHA-E làm thành phần hiệu quả của nó.

(1-22) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-21) chứa EPA-E làm thành phần hiệu quả của nó.

(1-23) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-22) nêu trên đây, trong đó lexitin ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có lexitin của đậu tương, lexitin của đậu tương phân giải bằng enzym, lexitin được hydro hóa của đậu tương, và lexitin ở lòng đỏ trứng.

(1-24) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-23) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một chất nhũ hóa được chọn từ nhóm gồm có dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, polyetylen glycol este của axit béo, và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol là nhỏ hơn 5% theo trọng lượng của tổng lượng của hợp phần. Và ngoài ra, hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-23) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của từng loại trong số chất nhũ hóa, tức là, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, polyoxyetylen glycol este của axit béo, và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol là nhỏ hơn 5% theo trọng lượng của tổng lượng của chế phẩm.

(1-25) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-24) được đặc trưng là các phần từ a) đến d) được trộn theo trình tự bất kỳ.

(1-26) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-25) nêu trên đây, trong đó hợp phần có hình thức trong suốt khi nó được để đó.

(1-27) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-25) nêu trên đây, trong đó hợp phần với hình thức không có phân ly hoặc tạo vẩn đục khi nó được để đó.

(1-28) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-27) nêu trên đây, trong đó hợp phần có hình thức trong suốt khi nó được bảo quản trong môi trường ở 5°C hoặc 40°C trong 12 giờ.

(1-29) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-28) nêu trên đây, trong đó hợp phần với hình thức không có phân ly hoặc tạo vẩn đục khi nó được bảo quản trong môi trường ở 5°C hoặc 40°C trong 12 giờ.

(1-30) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-29) nêu trên đây, trong đó hợp phần là rất tốt ở ít nhất một trong số đặc tính tự nhũ hóa, tính phân tán của hợp phần, và tính ổn định nhũ tương.

(1-31) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-30) nêu trên đây, trong đó hợp phần nhũ hóa bởi chính nó khi bổ sung 10 μ L hợp phần nhỏ giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch thứ nhất của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản ở 37°C.

(1-32) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-31) nêu trên đây, trong đó hợp phần tạo phân tán bằng cách khuấy khi bổ sung 10 μ L hợp phần nhỏ giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch thứ nhất của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản ở 37°C.

(1-33) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-32) nêu trên đây, trong đó hợp phần không trải qua tách dầu khi bổ sung 10 μ L hợp phần nhỏ giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch thứ nhất của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản ở 37°C.

(1-34) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó bằng 600mg được dùng theo đường miệng cho từng con đực chó săn thỏ dưới điều kiện là ít nhất 18 giờ bỏ đói, và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (còn gọi là nồng độ tối đa trong máu) ít nhất là 50 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 30 μ g.giờ/mL; nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 50 μ g.giờ/mL; nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 60 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 60 μ g.giờ/mL; hoặc nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 70 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới

đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 70 μ g.giờ/mL.

(1-35) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó bằng 45mg/kg thể trọng được dùng theo đường miệng cho từng con đực khi dạng chó dưới điều kiện là ít nhất 12 giờ bỏ đói, và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 12 giờ ít nhất là 400 μ g.giờ/mL; hoặc nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 70 μ g/ml, và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 12 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(1-36) Sử dụng hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) được dùng theo đường miệng ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó là giá trị được chọn từ nhóm gồm có 500mg, 1000mg, 1800mg, 2000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg, và 8000 cho từng người trước khi ăn, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và/hoặc nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 10 μ g/mL.

(1-37) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-33) được dùng theo đường miệng ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó là giá trị được chọn từ nhóm gồm có 500mg, 1000mg, 1800mg, 2000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg, và 8000 cho từng người trước khi ăn, và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở

huyết tương ít nhất là 10 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 250 μ g.giờ/mL.

(1-38) Hợp phần tự nhũ hóa theo các phần từ (1-1) đến (1-37) nêu trên đây, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

(1-39) Hợp phần tự nhũ hóa được đặc trưng là, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, nó bao gồm

- a) 70 đến 90% theo trọng lượng là EPA-E,
- b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,
- c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa mà là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và
- d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của EPA-E, và
- e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(1-40) Hợp phần tự nhũ hóa được đặc trưng là, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, nó bao gồm

- a) 70 đến 90% theo trọng lượng là EPA-E,
- b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,
- c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa mà là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và
- d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của EPA-E, và
- e) hàm lượng của etanol lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng, và
- f) hàm lượng của rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

Khía cạnh thứ hai theo sáng chế là chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang như được mô tả dưới đây.

(2-1) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa, trong đó có thành phần là hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và, trong đó hợp phần được bao nang bởi viên nang cứng và/hoặc viên nang mềm.

(2-2) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa theo các phần từ (2-1) có độ cứng tốt ngay sau khi sản xuất nó.

(2-3) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa theo các phần (2-1) hoặc (2-2) có độ cứng ít nhất là 18kgf ngay sau khi sản xuất nó.

(2-4) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (2-1) đến (2-3) nêu trên đây, trong đó, khi chế phẩm được đậy kín trong bao gói bằng nhôm và được bảo quản ở 40°C trong 1 tuần, chế phẩm không bị mất độ cứng bằng 6kgf hoặc lớn hơn so với độ cứng trước khi bảo quản.

(2-5) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (2-1) đến (2-4) nêu trên đây, trong đó, khi chế phẩm được đậy kín trong bao gói bằng nhôm và được bảo quản ở 40°C trong 1 tuần, chế phẩm duy trì độ cứng ít nhất là 20kgf.

(2-6) Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (2-1) đến (2-5) nêu trên đây, trong đó, khi chế phẩm được đậy kín trong bao gói bằng nhôm và được bảo quản ở 40°C trong 1 tuần, độ cứng sau khi bảo quản là lớn hơn 60% của độ cứng trước khi bảo quản.

(2-7) Chế phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (2-1) đến (2-6) mà ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có thuốc chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipit huyết (tăng cholesteol huyết, tăng LDL cholesteol huyết, tăng cholesteol huyết không HDL, tăng VLDL cholesteol huyết, giảm HDL cholesteol huyết, tăng triglixerit huyết, tăng ApoB huyết, giảm ApoAI huyết, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng lipoprotein cholesteol tàn dư (còn lại) (RLP-C) huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng nhạy CRP (sau đây

được gọi là hs-CRP) huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng hemoglobin A1c (sau đây được gọi là HbA1c) huyết, tăng chỉ số kháng insulin (sau đây được gọi là HOMA-IR) huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng interleukin-6 (sau đây được gọi là IL-6) huyết, tăng ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (sau đây được gọi là PAI-1) huyết, tăng creatin huyết, tăng axit aspartic aminotransferase (dưới đây được viết là AST) huyết, tăng alanine aminotransferase (sau đây được gọi là ALT) huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng thromboxan A2 (sau đây được gọi là TXA2) huyết, tăng leukotrien B2 (sau đây được gọi là LTB2) huyết, v.v.), thuốc chữa bệnh đối với tăng đường huyết sau ăn, thuốc chống xơ cứng động mạch, thuốc ngăn chặn kết tập tiểu cầu, thuốc chữa bệnh đối với suy mạch ngoại biên, thuốc ngăn ngừa khởi phát các tai biến tim mạch, thuốc chữa bệnh đối với các bệnh viêm (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (sau đây được gọi là NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (sau đây được gọi là NASH), v.v.), thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm và thuốc chữa bệnh sa sút trí tuệ (sa sút trí tuệ dạng Alzheimer, sa sút trí tuệ não mạch, sa sút trí tuệ hỗn hợp, v.v.), thuốc chống ung thư, và thuốc ngăn ngừa và thuốc chữa bệnh và thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, v.v.)

Khía cạnh thứ ba của sáng chế là phương pháp sản xuất hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(3-1) Phương pháp sản xuất hợp phần tự nhũ hóa gồm có bước, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, trộn các thành phần từ a) đến d) sau theo trình tự bất kỳ

a) 70 đến 90% theo trọng lượng của 90% theo trọng lượng là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa mà là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và

d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có axit béo đa không no $\omega 3$ hoặc muối và este được dụng của nó, trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(3-2) Phương pháp sản xuất hợp phần tự nhũ hóa gồm có bước, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, trộn các thành phần từ a) đến d) sau theo trình tự bất kỳ

a) 70 đến 90% theo trọng lượng của 90% theo trọng lượng là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA $\omega 3$ và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là chất nhũ hóa mà là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và

d) lexitin với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của axit béo đa không no $\omega 3$ hoặc muối và este được dụng của nó, trong đó

e) hàm lượng của etanol lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng, và

f) hàm lượng của rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(3-3) Phương pháp sản xuất hợp phần tự nhũ hóa theo các phần từ (3-1) hoặc (3-2) nêu trên đây, trong đó phương pháp bao gồm bước trộn a), b) và/hoặc c) của bước như được mô tả trên đây dưới điều kiện gia nhiệt đến 70°C.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế là thuốc để dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường dùng cụ thể.

(4-1) Chế phẩm để dùng theo đường miệng hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang, thuốc hoặc thuốc thú y theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và (2-1) đến (2-7) khi đói hoặc trước khi đi ngủ.

(4-2) Chế phẩm để dùng theo đường miệng hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang, thuốc hoặc thuốc thú y được sản xuất ra bởi phương pháp sản xuất theo phần bất kỳ trong số các phần từ (3-1) đến (3-3) khi đói hoặc trước khi đi ngủ.

(4-3) Chế phẩm theo phần (4-1) hoặc (4-2) nêu trên đây, trong đó thuốc ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có thuốc chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipid huyết (tăng cholesteryl huyết, tăng LDL cholesteryl huyết, tăng cholesteryl huyết không HDL, tăng VLDL cholesteryl huyết, giảm HDL cholesteryl huyết, tăng triglycerit huyết, tăng ApoB huyết, giảm ApoA-I huyết, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng RLP-C huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng hs-CRP huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng HbA1c huyết, tăng HOMA-IR huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng IL-6 huyết, tăng PAI-1 huyết, tăng creatin huyết, tăng AST huyết, tăng ALT huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng TXA2 huyết, tăng LTB2 huyết, v.v.), thuốc chữa bệnh đối với tăng đường huyết sau ăn, thuốc chống xơ cứng động mạch, thuốc ngăn chặn kết tập tiểu cầu, thuốc chữa bệnh đối với suy mạch ngoại biên, thuốc ngăn ngừa khởi phát các tai biến tim mạch, thuốc chữa bệnh đối với các bệnh viêm (NAFLD, NASH, v.v.), thuốc chống ung thư, và thuốc ngăn ngừa và thuốc chữa bệnh và thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm đối với bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, v.v.).

(4-4) Chế phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (4-1) đến (4-3) mà được dùng ngày một lần.

(4-5) Phương pháp dùng và/hoặc sử dụng chế phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (4-1) đến (4-4).

(4-6) Phương pháp làm tăng nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương bằng cách dùng theo đường miệng theo phần bất kỳ trong số các phần từ (4-1) đến (4-4).

Khía cạnh thứ năm của sáng chế là phương pháp ngăn ngừa, ngăn chặn tiến triển, hoặc phương pháp chữa bệnh ít nhất là trong một bệnh được chọn từ nhóm sau.

(5-1) Phương pháp ngăn ngừa, ngăn chặn tiến triển, hoặc phương pháp chữa bệnh ít nhất là trong một bệnh được chọn từ rối loạn tăng lipit huyết (tăng cholesteol huyết, tăng LDL cholesteol huyết, tăng cholesteol huyết không HDL, tăng VLDL cholesteol huyết, giảm HDL cholesteol huyết, tăng triglixerit huyết, tăng ApoB huyết, giảm ApoAI huyết, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng RLP-C huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng hs-CRP huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng HbA1c huyết, tăng HOMA-IR huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng IL-6 huyết, tăng PAI-1 huyết, tăng creatin huyết, tăng AST huyết, tăng ALT huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng TXA2 huyết, tăng LTB2 huyết, v.v.), tăng đường huyết sau ăn, xơ cứng động mạch, làm tăng kết tập tiểu cầu, suy mạch ngoại biên, các tai biến tim mạch, các bệnh viêm (NAFLD, NASH, v.v.), sa sút trí tuệ (sa sút trí tuệ dạng Alzheimer, sa sút trí tuệ não mạch, sa sút trí tuệ hỗn hợp, v.v.), cancer, và bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, v.v.) nêu trên đây, trong đó ít nhất một hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang, thuốc hoặc thuốc thú y được chọn từ các loại theo phần (1-1) đến (1-40) và (2-1) đến (2-7), được dùng theo đường miệng cho người bệnh.

(5-2) Phương pháp theo phần (5-1) nêu trên đây, trong đó hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang, thuốc hoặc thuốc thú y được dùng theo đường miệng khi đói hoặc trước khi đi ngủ.

(5-3) Phương pháp theo phần (5-1) hoặc (5-2) nêu trên đây, trong đó hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang, thuốc hoặc thuốc thú y được dùng ngày một lần.

Khía cạnh thứ sáu của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(6-1) Hợp phần tự nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và từ (2-1) đến (2-7) nêu trên đây ở lượng tương ứng với 600mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cho chó sẵn thỏ, con đực dưới điều kiện là ít nhất 18 giờ bỏ đói, và tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 30 μ g.giờ/mL; nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 50 μ g.giờ/mL; nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 60 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 60 μ g.giờ/mL; hoặc nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 70 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ít nhất là 70 μ g.giờ/mL.

(6-2) Hợp phần tự nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và từ (2-1) đến (2-7) nêu trên đây ở lượng tương ứng với 45mg/kg thể trọng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cho con đực khi dạng chó dưới điều kiện là ít nhất 12 giờ bỏ đói, và tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 12 giờ ít nhất là 400 μ g.giờ/mL; hoặc nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 70 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 12 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(6-3) Hợp phần tự nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và từ (2-1) đến (2-7) nêu trên đây ở lượng tương ứng với 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cho người trước khi ăn, và tiến hành

hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 10 μ g/mL.

(6-4) Hợp phần tự nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (1-1) đến (1-40) và từ (2-1) đến (2-7) nêu trên đây ở lượng tương ứng với 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cho người trước khi ăn, và tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 10 μ g/mL và/hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 250 μ g.giờ/mL.

Khía cạnh thứ bảy của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(7-1) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, mà tùy theo việc dùng cho người thỏa mãn ít nhất một trong các phần từ (a) đến (e) sau, được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng:

- (a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,
- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL, và
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL.

(7-2) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-1) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được

dụng của nó trong hợp phần được dùng cho người nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg.

(7-3) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-1) hoặc (7-2) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó trong hợp phần được dùng cho người ít nhất là một trong số 500mg, 1000mg, 1800mg, 2000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg, và 8000mg.

(7-4) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-3) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó trong hợp phần được dùng cho người ở lượng được chọn từ 1800mg, 2000mg, 3600mg, và 4000mg.

(7-5) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-4) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó trong hợp phần được dùng cho người ít nhất là một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó.

(7-6) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-5) nêu trên đây, trong đó EPA và muối và este được dụng của nó là etyl este của EPA.

(7-7) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-6) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần được dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(7-8) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-7) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần được dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL, và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL.

(7-9) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-8) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần được dùng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3

ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là $50\mu\text{g/mL}$, và thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (T_{max}) lên đến 6 giờ.

(7-10) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-9) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần được dùng, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là $500\mu\text{g.giờ/mL}$, và thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (T_{max}) lên đến 6 giờ.

(7-11) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-10) nêu trên đây, trong đó, khi hợp phần được dùng ở tình trạng đối, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ở 3 lần cao hơn so với nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ngay sau khi ăn, hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất với diện tích gấp 2 lần diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương ngay sau khi ăn.

(7-12) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-11) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa.

(7-13) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-12) nêu trên đây, trong đó hợp phần còn chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa.

(7-14) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-13) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-15) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-14) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của lexitin nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so

với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó.

(7-16) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-15) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

(7-17) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-14) nêu trên đây, trong đó hợp phần ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có thuốc chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipit huyết (tăng cholesteol huyết, tăng LDL cholesteol huyết, tăng cholesteol huyết không HDL, tăng VLDL cholesteol huyết, giảm HDL cholesteol huyết, tăng triglixerit huyết, tăng ApoB huyết, giảm ApoAI huyết, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng RLP-C huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng hs-CRP huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng HbA1c huyết, tăng HOMA-IR huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng IL-6 huyết, tăng PAI-1 huyết, tăng creatin huyết, tăng AST huyết, tăng ALT huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng TXA2 huyết, tăng LTB2 huyết, v.v.), thuốc chữa bệnh đối với tăng đường huyết sau ăn, thuốc chống xơ cứng động mạch, thuốc ngăn chặn kết tập tiểu cầu, thuốc chữa bệnh đối với suy mạch ngoại biên, thuốc ngăn ngừa khởi phát các tai biến tim mạch, thuốc chữa bệnh đối với các bệnh viêm (NAFLD, NASH, v.v.), thuốc chống ung thư, và thuốc ngăn ngừa và thuốc chữa bệnh và thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm đối với bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, v.v.).

(7-18) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-17) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa 500 đến 10000mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó được dùng ngày một lần.

(7-19) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-18) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng ở tình trạng đối, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn.

(7-20) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-19) gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần, và, trong đó, khi hợp phần được dùng cho người ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(7-21) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-20) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-22) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-21) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-23) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-22) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của lexitin nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó.

(7-24) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-23) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa nước.

(7-25) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-24) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của nước trong hợp phần nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

(7-26) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-25) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của etanol trong hợp phần lên đến 4% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

f) Rượu polyhydric có mặt lên đến 4% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

(7-27) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-26) bao gồm, khi tổng lượng của hợp phần bằng 100% theo trọng lượng,

a) 70 đến 90% theo trọng lượng là EPA-E,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, và

d) 3 đến 40 phần theo trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin so với 100 phần theo trọng lượng của lexitin, trong đó

e) etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của tổng lượng của hợp phần.

(7-28) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-27) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng theo đường miệng.

(7-29) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-28) nêu trên đây, trong đó hợp phần là hợp phần để dùng theo đường miệng.

(7-30) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-29) nêu trên đây, trong đó hợp phần là viên nang.

(7-31) Phương pháp dùng ít nhất một hợp phần tự nhũ hóa được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-30) nêu trên đây cho người hoặc phương pháp sử dụng hợp phần này ở người.

(7-32) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, lexitin, hoặc chất nhũ hóa mà, khi được dùng cho người, thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i), được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng:

- (a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,
- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL,
- (f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,
- (g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 50 μ g/mL,
- (h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 10 μ g/mL, và
- (i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-33) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc chất nhũ hóa, mà, khi được dùng cho người, thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i), được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng:

- (a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,
- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL,
- (f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,
- (g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g/mL,
- (h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g/mL, và
- (i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-34) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-33) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa ít nhất là một thành phần được chọn từ các chất hoạt động bề mặt cation, các chất hoạt động bề mặt anion, các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, và các chất hoạt động bề mặt không ion.

(7-35) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-33) hoặc (7-34) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa hoặc chất hoạt động bề mặt không ion là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan.

(7-36) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, mà, khi được dùng cho người, thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i), được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng:

- (a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,
- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL,
- (f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,
- (g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g/mL,
- (h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g/mL, và
- (i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-37) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-36) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó có mặt trong hợp phần để được dùng cho người nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg.

(7-38) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-37) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó có mặt trong hợp phần để được dùng cho người ít nhất là một lượng được chọn từ 500mg, 1000mg, 1800mg, 2000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg, và 8000mg.

(7-39) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-38) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó có mặt trong hợp phần để được

dùng cho người ít nhất ở lượng được chọn từ 1800mg, 2000mg, 3600mg, và 4000mg.

(7-40) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-39) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó có mặt trong hợp phần để được dùng cho người ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó.

(7-41) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-40) nêu trên đây, trong đó EPA và muối và este được dụng của nó là etyl este của EPA.

(7-42) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-41) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(7-43) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-42) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL.

(7-44) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-43) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ.

(7-45) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-44) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 500 μ g.giờ/mL, và thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ.

(7-46) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-45) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-47) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-46) nêu trên đây, trong đó, tùy theo việc dùng hợp phần, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là cao hơn 3 lần so với nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ngay sau khi ăn, hoặc diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất với diện tích gấp 2 lần diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương ngay sau khi ăn.

(7-48) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-47) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và chất nhũ hóa.

(7-49) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-48) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và chất hoạt động bề mặt không ion làm chất nhũ hóa.

(7-50) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-49) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa.

(7-51) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-50) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất hoạt động bề mặt không ion.

(7-52) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-51) nêu trên đây, trong đó hợp phần còn chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa.

(7-53) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-52) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến

29% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-54) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-53) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của đầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

(7-55) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-54) nêu trên đây, trong đó hợp phần ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có thuốc chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipit huyết (tăng cholesteryl huyết, tăng LDL cholesteryl huyết, tăng cholesteryl huyết không HDL, tăng VLDL cholesteryl huyết, giảm HDL cholesteryl huyết, tăng triglycerit huyết, tăng ApoB huyết, giảm ApoAI huyết, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng RLP-C huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng hs-CRP huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng HbA1c huyết, tăng HOMA-IR huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng IL-6 huyết, tăng PAI-1 huyết, tăng creatin huyết, tăng AST huyết, tăng ALT huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng TXA2 huyết, tăng LTB2 huyết, v.v.), thuốc chữa bệnh đối với tăng đường huyết sau ăn, thuốc chống xơ cứng động mạch, thuốc ngăn chặn kết tập tiểu cầu, thuốc chữa bệnh đối với suy mạch ngoại biên, thuốc ngăn ngừa khởi phát các tai biến tim mạch, thuốc chữa bệnh đối với các bệnh viêm (NAFLD, NASH, v.v.), thuốc chống ung thư, và thuốc ngăn ngừa và thuốc chữa bệnh và thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm đối với bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, v.v.).

(7-56) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-55) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg được dùng ngày một lần.

(7-57) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-56) gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần, và, trong đó, khi hợp phần được dùng cho người ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 50 μ g/mL và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(7-58) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-57) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-59) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-58) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(7-60) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-59) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của lexitin nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó.

(7-61) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-60) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa nước.

(7-62) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-61) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của etanol trong hợp phần lên đến 4% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

f) Rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

(7-63) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-62) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của nước trong hợp phần nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng của tổng trọng lượng hợp phần.

(7-64) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-63) bao gồm, khi hợp phần tổng bằng 100% theo trọng lượng,

a) 70 đến 90% theo trọng lượng là EPA-E,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, và

d) từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin so với 100 phần theo trọng lượng của EPA-E, trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng.

(7-65) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-64) bao gồm, khi hợp phần tổng bằng 100% theo trọng lượng,

a) 70 đến 90% theo trọng lượng là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, và

d) 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của tổng lượng của hợp phần, và

f) hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần;

hợp phần thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i) như được mô tả dưới đây, được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ngày một lần ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó ở lượng được chọn từ 1800mg, 2000mg, 3600mg, và 4000mg:

(a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,

(b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,

(c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,

(d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,

(e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL,

(f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,

(g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g/mL,

(h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g/mL, và

(i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-66) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (7-65) nêu trên đây, trong đó ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó là EPA-E.

(7-67) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (6-1) đến (7-66) mà cơ bản là không có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có DHA và muối và este được dụng của nó.

(7-68) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-1) đến (7-67) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có DHA và muối và este được dụng của nó lên đến 1% theo trọng lượng của tổng lượng của hợp phần.

(7-69) Phương pháp dùng ít nhất một hợp phần tự nhũ hóa được chọn từ phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-68) nêu trên đây cho người hoặc sử dụng hợp phần này ở người.

(7-70) Phương pháp dùng hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, trong đó phương pháp thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i) như được mô tả dưới đây, được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng cho người:

- (a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,
- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ, và
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 500 μ g/mL,

(f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,

(g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g/mL,

(h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g/mL, và

(i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

(7-71) Phương pháp sử dụng hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (7-33) đến (7-67) bao gồm, khi hợp phần tổng bằng 100% theo trọng lượng,

a) 70 đến 90% theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó,

b) 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,

c) 1 đến 29% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, và

d) từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric lên đến 4% theo trọng lượng của hợp phần tổng,

phương pháp thỏa mãn ít nhất một phần trong số các phần từ (a) đến (i) như được mô tả dưới đây, được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 trong huyết tương trước khi dùng, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ngày một lần ở lượng khi xét đến ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó ở lượng được chọn từ 1800mg, 2000mg, 3600mg, và 4000mg:

(a) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL,

- (b) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL,
- (c) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Tmax) lên đến 6 giờ,
- (d) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL,
- (e) nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL,
- (f) diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL,
- (g) nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g/mL,
- (h) nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g/mL, và
- (i) nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g/mL.

Khía cạnh thứ tám của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(8-1) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, trong đó khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 2500mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(8-2) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, trong đó khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 2500mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(8-3) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc chất nhũ hóa, trong đó khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 2500 cho từng cá thể, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi, tối thiểu PUFA ω 3 nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đổi, và nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đổi cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(8-4) Hợp phần tự nhũ hóa gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó cũng như lexitin và/hoặc chất nhũ hóa, trong đó khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 10000 cho từng cá thể, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng

cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi, tối thiểu PUFA ω 3 nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đổi, và nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đổi nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(8-5) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (8-3) hoặc (8-4) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa ít nhất là một thành phần được chọn từ chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, và chất hoạt động bề mặt không ion.

(8-6) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (8-5) nêu trên đây, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan.

(8-7) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-6) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL.

(8-8) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-7) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL.

(8-9) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-8) nêu trên đây, trong đó thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương lên đến 6 giờ.

(8-10) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-9) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(8-11) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-3) đến (8-10) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL.

(8-12) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-3) đến (8-11) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g.giờ/mL.

(8-13) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-3) đến (8-12) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g.giờ/mL.

(8-14) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-3) đến (8-13) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g.giờ/mL.

(8-15) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-14) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó được dùng ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó.

(8-16) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-15) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(8-17) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (8-15) nêu trên đây, trong đó EPA và muối và este được dụng của nó là etyl este của EPA.

(8-18) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-17) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(8-19) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-18) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và chất hoạt động bề mặt không ion làm chất nhũ hóa.

(8-20) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-19) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa.

(8-21) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-20) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất hoạt động bề mặt không ion.

(8-22) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-21) nêu trên đây, trong đó hợp phần còn chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa.

(8-23) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-22) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(8-24) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-23) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

(8-25) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-24) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng ngày một lần.

(8-26) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-25) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn.

(8-27) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-26) nêu trên đây gồm có EPA-E, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg hoặc 2000mg cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết

tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở liều dùng ngày 1 lần khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg ngay sau khi ăn.

(8-28) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-27) gồm có EPA-E, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg hoặc 2000mg cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở liều dùng ngày 1 lần khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg ngay sau khi ăn.

(8-29) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-28) gồm có EPA-E, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 1500 cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ về cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở liều dùng ngày 1 lần khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg ngay sau khi ăn.

(8-30) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (8-1) đến (8-29) gồm có EPA-E, lexitin, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được

dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 1500 cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng ở liều dùng ngày 1 lần khi xét đến PUFA ω 3 bằng 1800mg ngay sau khi ăn.

Khía cạnh thứ chín của sáng chế là phương pháp như được mô tả dưới đây.

(9-1) Phương pháp làm tăng nồng độ PUFA ω 3 trong máu, trong đó ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó được dùng kết hợp với lexitin.

(9-2) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần (9-1) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ít nhất là 500mg/ngày.

(9-3) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần (9-1) nêu trên đây hoặc (9-2) nêu trên đây, trong đó este của axit béo polyoxyetylen sorbitan được dùng kết hợp.

(9-4) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-3) nêu trên đây, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen được dùng kết hợp.

(9-5) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-4) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa được dùng kết hợp ở lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 45 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của PUFA ω 3.

(9-6) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần (9-4) hoặc (9-5) nêu trên đây, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen được dùng ở lượng của lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan.

(9-7) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-6) nêu trên đây, trong đó lexitin được dùng kết hợp ở lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của PUFA ω 3.

(9-8) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-7) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng một lần ngày.

(9-9) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-8) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn.

(9-10) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-9) nêu trên đây, trong đó khi hợp phần được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(9-11) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-10) nêu trên đây, trong đó khi hợp phần được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(9-12) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-9) nêu trên đây, trong đó khi hợp phần được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ huyết tương tối đa trong trạng thái không đói, tối thiểu nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đói, và nồng độ huyết tương trung bình trong trạng thái không đói cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(9-13) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-9) nêu trên đây, trong đó khi hợp phần được dùng ở lượng, khi xét đến PUFA ω 3, nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) cho từng cá thể ngày một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ huyết tương tối đa trong trạng thái không đói, tối thiểu nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đói, và nồng độ huyết tương trung bình trong trạng thái không đói nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(9-14) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-13) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL.

(9-15) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-14) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL.

(9-16) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần (9-1) nêu trên đây đến (9-15) nêu trên đây, trong đó thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ huyết tương tối đa lên đến 6 giờ.

(9-17) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-16) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(9-18) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-17) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL.

(9-19) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-18) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 50 μ g.giờ/mL.

(9-20) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-19) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 10 μ g.giờ/mL.

(9-21) Phương pháp làm tăng nồng độ trong máu theo phần bất kỳ trong số các phần từ (9-1) đến (9-20) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đổi ít nhất là 30 μ g.giờ/mL.

Khía cạnh thứ mười theo sáng chế là phương pháp như được mô tả dưới đây.

(10-1) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ của PUFA ω 3, trong đó ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó và lexitin được dùng kết hợp.

(10-2) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-1) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể ngày 1 lần 1800mg hoặc 2000mg.

(10-3) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-1) hoặc (10-2) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể ngày 1 lần 3600mg hoặc 4000mg.

(10-4) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-1) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể ngày 1 lần ít nhất 4000mg.

(10-5) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-4) nêu trên đây, trong đó este của axit béo polyoxyetylen sorbitan còn được dùng kết hợp.

(10-6) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-5) nêu trên đây, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen còn được dùng kết hợp.

(10-7) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-6) nêu trên đây, trong đó từ 5 đến 45 phần theo trọng lượng của chất nhũ hóa được dùng kết hợp so với 100 phần theo trọng lượng của PUFA ω 3.

(10-8) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-7) nêu trên đây, trong đó lên đến 120 phần theo trọng lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen được dùng kết hợp so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan.

(10-9) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-8) nêu trên đây, trong đó 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin được dùng kết hợp với 100 phần theo trọng lượng của PUFA ω 3.

(10-10) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-9) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ngày một lần.

(10-11) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-10) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 được dùng ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn.

(10-12) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-11) nêu trên đây, trong đó, khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) ngày

một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một thành phần được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ về cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(10-13) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-12) nêu trên đây, trong đó, khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(10-14) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-13) nêu trên đây, trong đó, khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) ngày một lần ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói, tối thiểu PUFA ω 3 nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đói, và nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong

trạng thái không đổi cơ bản là giống như giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 ngay sau khi ăn.

(10-15) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-14) nêu trên đây, trong đó, khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg) ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn, ít nhất một giá trị được chọn từ nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi, tối thiểu PUFA ω 3 nồng độ ở huyết tương trong trạng thái không đổi, và nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đổi nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của giá trị tương ứng thu được bằng cách dùng 1800mg/ngày của PUFA ω 3 (ví dụ, Epadel chứa EPA-E) ngay sau khi ăn.

(10-16) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-1) đến (10-15) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL.

(10-17) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-16) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL.

(10-18) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần (10-1) đến (10-17) nêu trên đây, trong đó thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương lên đến 6 giờ.

(10-19) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-18) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(10-20) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-19) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của

nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL.

(10-21) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-20) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g.giờ/mL.

(10-22) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-21) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g.giờ/mL.

(10-23) Phương pháp làm giảm tác dụng phụ theo phần bất kỳ trong số các phần từ (10-1) đến (10-22) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g.giờ/mL.

Khía cạnh thứ mười một của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp như được mô tả dưới đây.

(11-1) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó, trong đó, khi hợp phần gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó, cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg khi xét đến PUFA ω 3, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ở tình trạng đói được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ngay sau khi ăn.

(11-2) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó, trong đó, khi hợp phần gồm có ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó, cũng như lexitin và/hoặc chất nhũ hóa, được dùng ở liều dùng cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg khi xét đến PUFA ω 3, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ở tình trạng đói được tính bởi việc hiệu chuẩn giá trị bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng nằm trong khoảng từ 70 đến 130% của nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ngay sau khi ăn.

(11-3) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần (11-1) hoặc (11-2) nêu trên đây, trong đó chất nhũ hóa ít nhất là một thành phần được chọn

từ chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, và chất hoạt động bề mặt không ion.

(11-4) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần (11-3) nêu trên đây, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan.

(11-5) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-4) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng ngày một lần.

(11-6) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-5) nêu trên đây, trong đó hợp phần được dùng ở tình trạng đối, trước khi ăn, ngay sau khi ăn, hoặc sau khi ăn.

(11-7) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-6) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL.

(11-8) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-7) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL.

(11-9) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-8) nêu trên đây, trong đó thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương lên đến 6 giờ.

(11-10) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-9) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(11-11) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-10) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 24 giờ ít nhất là 100 μ g.giờ/mL.

(11-12) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-11) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 50 μ g.giờ/mL.

(11-13) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-12) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 10 μ g.giờ/mL.

(11-14) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-13) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 trung bình ở huyết tương trong trạng thái không đói ít nhất là 30 μ g.giờ/mL.

(11-15) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-14) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó được dùng ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó.

(11-16) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-15) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(11-17) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần (11-15) nêu trên đây, trong đó EPA và muối và este được dụng của nó là etyl este của EPA.

(11-18) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-17) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(11-19) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-18) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và chất hoạt động bề mặt không ion làm chất nhũ hóa.

(11-20) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-19) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa.

(11-21) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-20) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất hoạt động bề mặt không ion.

(11-22) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-21) nêu trên đây, trong đó hợp phần còn chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa.

(11-23) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-22) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(11-24) Hợp phần tự nhũ hóa hoặc phương pháp dùng nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ (11-1) đến (11-23) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

Khía cạnh thứ mười hai của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(12-1) Hợp phần tự nhũ hóa chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần chứa 3600mg/cá thể của PUFA ω 3 và tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 1,2 lần cao như nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần chứa 1800mg/cá thể của PUFA ω 3.

(12-2) Hợp phần tự nhũ hóa chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần chứa 4000mg của

PUFA ω 3 và tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng ít nhất là 1,2 lần cao như nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương được xác định bằng cách dùng hợp phần chứa 2000mg của PUFA ω 3.

(12-3) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (12-1) hoặc (12-2) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ít nhất là 50 μ g/mL.

(12-4) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-3) nêu trên đây, trong đó nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ ít nhất là 20 μ g/mL.

(12-5) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-4) nêu trên đây, trong đó thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương lên đến 6 giờ.

(12-6) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-5) nêu trên đây, trong đó diện tích dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ít nhất là 500 μ g.giờ/mL.

(12-7) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-6) nêu trên đây, trong đó PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó được dùng ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó.

(12-8) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-7) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(12-9) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (12-8) nêu trên đây, trong đó EPA và muối và este được dụng của nó là etyl este của EPA.

(12-10) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-9) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có EPA và muối và este được dụng của nó nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(12-11) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-10) nêu trên đây, trong đó hợp phần chứa lexitin và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa.

(12-12) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-11) nêu trên đây, trong đó hợp phần còn chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa.

(12-13) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-12) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần.

(12-14) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-13) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

(12-15) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12-1) đến (12-14) nêu trên đây, trong đó hàm lượng của lexitin nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó.

Khía cạnh thứ mười ba của sáng chế là chế phẩm nhũ tương được bào chế bằng cách tạo phân tán hợp phần tự nhũ hóa trong dung dịch nước như được mô tả dưới đây.

(13-1) Chế phẩm nhũ tương chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó, cũng như lexitin và/hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa lượng nước nhỏ thay cho etanol và rượu polyhydric trong thành phần của nó. Tính tương thích của hợp phần cải thiện bởi hợp phần này, và lượng của chất nhũ hóa được sử dụng còn có thể giảm, và do

đó, cải thiện tính an toàn cho động vật (bao gồm người) nhờ đó. Ngoài ra, PUFA ω 3 sẽ bao gồm là ở hàm lượng cao hơn, và điều này tạo khả năng cho giảm lượng chất nhũ hóa được sử dụng, và do đó được cải thiện khả năng tuân thủ.

Việc đưa nước vào trong hợp phần còn tạo khả năng cho hợp phần không có hoặc có với mức giảm thiểu sử dụng etanol hoặc rượu polyhydric, và vì vậy, ngăn ngừa việc mềm đi của màng viên nang, và biến dạng của viên nang.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là rất tốt ít nhất ở một trong tính tương thích (hình thức), đặc tính tự nhũ hóa, tính phân tán của hợp phần, tính ổn định nhũ tương, và độ hấp thụ, và nó sẽ được hấp thụ nhanh thậm trí nếu nó được dùng trước khi ăn hoặc sau khi ăn đồ ăn béo thấp do đó ngăn chặn làm tăng trong huyết thanh TG sau khi ăn hoặc được dùng trước khi đi ngủ do đó ngăn ngừa thiếu hụt axit béo thiết yếu tùy theo việc dùng chất ức chế lipaza.

Hợp phần tự nhũ hóa không chỉ tạo khả năng cho việc bảo quản ở nhiệt độ trong phòng mà còn bảo quản dưới điều kiện nhiệt độ thấp (ví dụ, 5°C) và nhiệt độ cao (ví dụ, 40°C) không có gây ra phân ly hoặc tạo vẩn đục của hợp phần, tức là, với hình thức đẹp.

Hợp phần tự nhũ hóa thể hiện tốt hấp thụ PUFA ω 3 bất chấp thời điểm dùng cho dù dùng lúc đói hay không, trước khi ăn, hoặc sau khi ăn đồ ăn béo thấp, và giới hạn cho thời điểm dùng là giảm so với các chế phẩm PUFA ω 3 thông thường (ví dụ, Epadel và Lotriga) mà đòi hỏi dùng ngay sau khi ăn, và hiệu quả hấp thụ không bị ảnh hưởng bởi đồ ăn.

Hợp phần tự nhũ hóa thể hiện cao hấp thụ, và do đó, nó có hiệu quả chữa bệnh cao, và lượng của PUFA ω 3 cần thiết để điều trị có thể giảm.

Khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cao (ví dụ, 4000mg/ngày/cá thể) để thu được hiệu quả chữa bệnh cao, dư PUFA ω 3 mà không bị hấp thụ bởi người duy trì trong đường tiêu hóa, và tác dụng phụ ở đường dạ dày ruột dưới và tương tự do đó bị dẫn đến. Ngược lại, do hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có thể hấp thụ được cao, và duy trì PUFA ω 3 nằm lại trong đường tiêu hóa có thể giảm hoặc được loại, tác dụng phụ sẽ giảm. Ngoài ra, do hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế is hấp thụ được thậm trí khi dùng liều dùng mà chỉ dùng PUFA ω 3 sẽ dẫn đến bão hòa nồng độ trong

huyết, nồng độ trong máu có thể là tăng tùy thuộc vào nồng độ trong máu khi dùng riêng PUFA ω 3.

Khi dùng, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có khả năng cải thiện (giảm) ít nhất một thông số được chọn từ TG, T-cho, LDL-C, C không HDL, VLDL-C, VLDL-TG, LDL được oxy hóa, LDL mật độ thấp, RLP-C, ApoB, ApoCIII, lipoprotein (a), Lp-PLA2, hoạt tính CETP, hs-CRP, phospholipit huyết tương, axit béo tự do, glucoza trong máu khi đói, HbA1c, HOMA-IR, phân tử bám dính giữa các tế bào-1, IL-6, PAI-1, creatinin, AST, ALT, axit uric, 8-isoprostan, TXA2 và LTB2 và các chất chuyển hóa của chúng (axit hydroxy eicosatetraenoic, HETE), và tương tự. Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế còn có khả năng cải thiện (làm tăng) ít nhất một thông số được chọn từ HDL-C, apoA-I, tỷ lệ apoA-I/ApoB, EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu hoặc màng tiểu cầu. Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế còn có khả năng giảm số lượng các hạt LDL, làm tăng cỡ hạt LDL, và cải thiện ít nhất một thông số được chọn từ: bất thường ở kiểu di truyền ApoE, bất thường ở hemoglobin, bất thường ở hematocrit, bất thường huyết khối tế bào, và tương tự.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có ít nhất trên, ưu tiên ít nhất là 2, và ưu tiên hơn tất cả trong số các dấu hiệu được ưu tiên như được mô tả trên đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tiếp theo là phần mô tả chi tiết sáng chế.

Sáng chế đề cập đến hợp phần tự nhũ hóa gồm có từ 70 đến 90% theo trọng lượng trong tổng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có axit béo đa không no ω 3, muối được dụng của nó, và của nó este, 1 đến 29% theo trọng lượng của tác nhân nhũ hóa cụ thể, và 3 đến 40 phần theo trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần theo trọng lượng của lexitin so với 100 phần theo trọng lượng của axit béo đa không no ω 3, muối được dụng của nó, hoặc este, trong đó hợp phần có hàm lượng etanol hoặc rượu polyhydric thấp hoặc không có. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm tự nhũ hóa có hợp phần tự nhũ hóa này được bao nang trong đó, và được phẩm, phương pháp sản xuất, và phương pháp sử dụng nó.

Trong sáng chế, “PUFA ω 3” là axit béo có nhiều liên kết đôi cacbon - cacbon trong phân tử, và liên kết đôi đầu tiên ở vị trí thứ ba từ đầu ở phía nhóm metyl. Các ví dụ điển hình bao gồm axit α -linolenic, EPA, DHA, axit eicosatrienoic, axit stearidonic, axit eicosatetraenoic, axit clupanodonic, axit tetracosapentaenoic, và axit nisinic. Trừ khi được nêu cụ thể khác, các thuật ngữ “PUFA ω 3”, “EPAs”, “DHAs”, và “axit béo” như được sử dụng trong sáng chế có nghĩa là không chỉ PUFA ω 3, EPA, DHA, và axit béo mà cả muối và este được dùng của nó.

PUFA ω 3 được sử dụng trong sáng chế có thể là PUFA ω 3 tổng hợp, bán tổng hợp, PUFA ω 3 tự nhiên, hoặc dầu tự nhiên chứa PUFA ω 3 này. Các ví dụ về tự nhiên PUFA ω 3 bao gồm chiết xuất từ dầu tự nhiên chứa PUFA ω 3, dầu tự nhiên tinh khiết sơ chứa PUFA ω 3, và dầu tự nhiên có độ tinh khiết cao chứa PUFA ω 3 được sản xuất ra bởi phương pháp đã biết trong ngành. PUFA ω 3 bán tổng hợp làm ví dụ bao gồm PUFA ω 3 được sản xuất ra bởi vi sinh vật hoặc tương tự và các PUFA ω 3 hoặc tự nhiên các PUFA ω 3 đã được đưa vào xử lý hóa học như là este hóa hoặc trao đổi este. Trong sáng chế, các PUFA ω 3 có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai

Trong sáng chế, EPA và DHA là các ví dụ được ưu tiên về các PUFA ω 3, và EPA được ưu tiên hơn. Các ví dụ về muối được dùng của PUFA ω 3 bao gồm các muối vô cơ như là muối natri và muối kali, muối hữu cơ như là muối benzylamin và muối chế độ ăn kiêngylamin, muối với amin của axit bazơ như là muối arginin và muối lysin, và làm ví dụ este bao gồm alkyl este như là etyl este, và este như là monoglycerit(MG), diglycerit(DG) và triglycerit(TG). Các ví dụ được ưu tiên bao gồm etyl este và TG este, và được ưu tiên hơn là etyl este. Cụ thể hơn, các ví dụ được ưu tiên bao gồm EPA-E, TG este của EPA, DHA-E, và TG este của DHA, và trong số các hợp chất này, được ưu tiên hơn là EPA-E và DHA-E, và được tốt nhất là là EPA-E.

PUFA ω 3 được sử dụng để làm vật liệu khởi đầu của hợp phần tự nhiên hóa theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể về độ tinh khiết của nó. Độ tinh khiết thường sao cho hàm lượng của các PUFA ω 3 trong tổng axit béo của hợp phần theo sáng chế có thể be ưu tiên ít nhất là 50% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 70% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 80% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 90% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 96,5% theo trọng lượng, và tốt nhất ít nhất là

98% theo trọng lượng. Các PUFA ω 3 chứa EPA ở độ tinh khiết cao, ví dụ, một với EPA hàm lượng của ít nhất là 50% theo trọng lượng so với các PUFA ω 3 được ưu tiên, và hàm lượng được ưu tiên là hơn ít nhất là 60% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 70% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 80% theo trọng lượng, tốt hơn nữa ít nhất là 90% theo trọng lượng, và tốt nhất ít nhất là 98% theo trọng lượng. Nói cách khác, hợp phần theo sáng chế ưu tiên có độ tinh khiết cao của các PUFA ω 3 trong tổng axit béo, ưu tiên hơn, độ tinh khiết cao of EPA và DHA mà là các PUFA ω 3, và tốt nhất là độ tinh khiết EPA cơ bản là không có DHA hoặc có DHA, ví dụ nhỏ hơn 1,0% theo trọng lượng, ưu tiên nhỏ hơn 0,5% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn nhỏ hơn 0,2% theo trọng lượng

Ví dụ, khi EPA-E và DHA-E được sử dụng, tỷ lệ hợp phần của EPA-E / DHA-E và hàm lượng của (EPA-E + DHA-E) so với tổng axit béo không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là độ tinh khiết của EPA-E trong hợp phần theo sáng chế ở trong khoảng giá trị như được mô tả trên đây. Tuy nhiên, tỷ lệ hợp phần của EPA-E / DHA-E ưu tiên ít nhất là 0,8, tốt hơn nữa ít nhất là 1,0, và tốt nhất ít nhất là 1,2.

Hợp phần theo sáng chế còn có thể chứa axit béo không bão hòa đa khác với PUFA ω 3 như là axit linoleic, γ axit linolenic, hoặc dihomogamma-axit linolenic hoặc muối hoặc este được dụng của nó. Tuy nhiên, hàm lượng của axit arachidonic hoặc muối hoặc este được dụng của nó tốt hơn là thấp, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nhỏ hơn 2% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nhỏ hơn 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là, hợp phần cơ bản là không có axit arachidonic hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Ở hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế, hàm lượng của PUFA ω 3 nằm trong khoảng từ 50 đến 95% theo trọng lượng, 60 đến 92% theo trọng lượng, 70 đến 90% theo trọng lượng, và ưu tiên 70 đến 86% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 72 đến 85% theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 74 đến 84% theo trọng lượng. PUFA ω 3 được sử dụng có thể bao gồm hợp chất đơn hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này. Trong trường hợp của hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này, tổng hàm lượng của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng của hợp phần tự nhũ hóa.

PUFA ω 3 được sử dụng có thể là viên nang mềm chứa EPA-E ở độ tinh khiết cao (ít nhất 96,5% theo trọng lượng) (tên sản phẩm, Epadel; là sản phẩm của là sản phẩm của Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) có trên thị trường ở Nhật Bản làm thuốc chữa bệnh đối với ASO và tăng lipid huyết hoặc EPA-E có độ tinh khiết cao chứa viên nang (tên sản phẩm, VASCEPA; Amarin) có trên thị trường ở Mỹ làm thuốc chữa bệnh đối với tăng triglycerit huyết. PUFA ω 3 được sử dụng còn có thể là hỗn hợp của EPA-E và DHA-E, ví dụ, Lovaza (Nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng 46,5% theo trọng lượng là EPA-E và khoảng 37,5% theo trọng lượng của DHA-E từ GlaxoSmithKline) có trên thị trường ở Mỹ làm thuốc chữa bệnh đối với tăng triglycerit huyết hoặc LOTRIGA (Nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng 46,5% theo trọng lượng là EPA-E và khoảng 37,5% theo trọng lượng của DHA-E từ Takeda Dược phẩm Co., Ltd.) có trên thị trường ở Nhật Bản. Hỗn hợp gồm EPA và DHA được sử dụng có thể be, ví dụ, EPANOVA (Nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng 50 đến 60% theo trọng lượng của EPA axit tự do và khoảng 15 đến 25% theo trọng lượng của DHA axit tự do từ AstraZeneca) có trên thị trường ở Mỹ làm thuốc chữa bệnh đối với tăng triglycerit huyết.

Dầu cá tinh khiết còn có thể được sử dụng đối với PUFA ω 3, và sử dụng các chất dẫn xuất monoglycerit(MG), diglycerit(DG), và TG và các dạng kết hợp của chúng làm PUFA ω 3 cũng là các phương án được ưu tiên. Various các sản phẩm chứa PUFA ω 3 là có trên thị trường, ví dụ, Incromega F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525, và E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, England), và EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, K85TG, K85EE, và K80EE (Pronova Biopharma, Lysaker, Norway). Các sản phẩm này có thể mua được và được sử dụng đối với hợp phần theo sáng chế.

Trong sáng chế, “este của axit béo polyoxyetylen sorbitan” là polyoxyetylen ete của este của axit béo, trong đó phần của nhóm hydroxy của sorbitol khan đã được este hóa với axit béo. Các hợp chất khác nhau này với axit béo este hóa khác là có trên thị trường, và các ví dụ bao gồm polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (NIKKOL TL-10, polysorbat 20, Tween 20), polyoxyetylen (20) sorbitan

monopalmitat (NIKKOL TP-10V, Polysorbat 40, Tween 40), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (NIKKOL TS-10MV, polysorbat 60, Tween 60), polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat (NIKKOL TS-30V, polysorbat 65), polyoxyetylen (20) sorbitan monoisostearat (NIKKOL TI-10V), polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (NIKKOL TO-10MV, polysorbat 80, Tween 80), và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat (NIKKOL TO-30V, polysorbat 85), và Được ưu tiên là polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat, và được ưu tiên hơn là polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat.

Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Thuật ngữ “este của axit béo polyoxyetylen sorbitan” như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất loại này.

Hàm lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là ưu điểm/hiệu quả của sáng chế không bị ảnh hưởng ngược lại. Hàm lượng này thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng, ưu tiên 3 đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 15% theo trọng lượng, và tốt nhất là 5 đến 9% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “dầu thầu dầu polyoxyetylen” là hợp chất được bào chế bằng cách polyme hóa bổ sung của etylen oxit vào dầu thầu dầu. Các hợp chất khác nhau này với số mol oxit etylen trung bình khác là có trên thị trường, và các ví dụ bao gồm NIKKOL CO-3 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 3, NIKKOL CO-10 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 10, EMALLEX C-20 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 20, EMALLEX C-30 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 30, Kolliphor EL (BASF) (dầu thầu dầu polyoxyl 35) với số mol oxit etylen trung bình bằng 35, EMALLEX C-40 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 40, và EMALLEX C-50 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) với số mol oxit etylen trung bình bằng 50, và Được ưu tiên là Kolliphor EL. Các hợp chất các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Thuật ngữ “dầu thầu dầu polyoxyetylen” như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất này trừ khi được nêu cụ thể khác.

Hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không chỉ giới hạn cụ thể như trong phần mô tả này chỉ cần là ưu điểm/hiệu quả của sáng chế không bị ảnh hưởng ngược lại. Hàm lượng này thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên 2 đến 15% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 10% theo trọng lượng, và tốt nhất là 5 đến 9% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng. Hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần tốt hơn là lên đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là lên đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 130 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 120 phần theo trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là lên đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là lên đến 100 phần theo trọng lượng. Este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen tốt hơn là được phối kết sao cho tỷ lệ hàm lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan so với dầu thầu dầu polyoxyetylen trong hợp phần bằng 100 phần theo trọng lượng : 5 đến 150 phần theo trọng lượng, ưu tiên 100 phần theo trọng lượng : 10 đến lên đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 phần theo trọng lượng : 20 đến lên đến 130 phần theo trọng lượng và tốt hơn nữa là 30 đến 120 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 100 phần theo trọng lượng : 50 đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là 100 phần theo trọng lượng : 80 đến 120 phần theo trọng lượng.

Trong sáng chế, "dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen" là hợp chất được bào chế bằng cách hydro hóa dầu thầu dầu với hydrogen, và đưa vào dầu thầu dầu được hydro hóa tạo thành vào polyme hóa bổ sung với etylen oxit. Các hợp chất khác nhau này có mức độ polyme hóa trung bình khác of etylen oxit là có trên thị trường, và các ví dụ bao gồm polyoxyetylen (20) dầu thầu dầu được hydro hóa (NIKKOL HCO-20, Nikko Chemicals Co., Ltd.), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (40) (NIKKOL HCO-40, Nikko Chemicals Co., Ltd.), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (50) (NIKKOL HCO-50, Nikko Chemicals Co., Ltd.), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (60) (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.), và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (100) (NIKKOL HCO-100, Nikko Chemicals Co., Ltd.), và Được ưu tiên là, ví dụ, dầu

thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (60). Các hợp chất các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Trừ khi được nêu cụ thể khác, thuật ngữ "dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen" theo sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất loại này.

Hàm lượng của dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là ưu điểm/hiệu quả mong muốn của sáng chế thực hiện được. Tuy nhiên, hàm lượng này thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn là 2 đến 15% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 10% theo trọng lượng, và tốt nhất 5 đến 9% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng. Ngoài ra, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen tốt hơn là được phối kết trong hợp phần ở tỷ phần so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan là lên đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là lên đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 130 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 120 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất lên đến 100 phần theo trọng lượng. Este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen tốt hơn là được phối kết sao cho tỷ lệ hàm lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan so với dầu thầu dầu polyoxyetylen trong hợp phần bằng 100 phần theo trọng lượng : 5 đến 150 phần theo trọng lượng, ưu tiên 100 phần theo trọng lượng : 10 đến lên đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 phần theo trọng lượng : 20 đến lên đến 130 phần theo trọng lượng và tốt hơn hơn nữa là 30 đến 120 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 phần theo trọng lượng : 50 đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất 100 phần theo trọng lượng : 80 đến 120 phần theo trọng lượng.

Trong sáng chế, thuật ngữ "chất nhũ hóa" bao gồm các chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt có thể được chọn từ chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, chất hoạt động bề mặt không ion, và tương tự, và Được ưu tiên là chất hoạt động bề mặt không ion. Các chất hoạt động bề mặt không ion đã biết làm ví dụ bao gồm este của axit béo polyoxyetylen

sorbitan, sorbitan este của axit béo, glycerin este của axit béo, sucroza este của axit béo, dầu thầu dầu polyoxyetylen, và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có dấu hiệu đặc trưng trong đó nó chứa este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa. Trong một phương án được ưu tiên theo sáng chế, hợp phần chứa este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen và/hoặc dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen làm chất nhũ hóa. Trong phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, hợp phần chứa este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa. Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có thể chứa chất nhũ hóa khác với este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen đối với chất nhũ hóa, và hàm lượng lên đến 20 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 10 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa nhỏ hơn 5 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là cơ bản là zero khi tổng hàm lượng của chất nhũ hóa được sử dụng trong hợp phần bằng 100 phần theo trọng lượng. Chất nhũ hóa mà có thể được phối kết bổ sung không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là ít nhất một trong các vấn đề như được mô tả trên đây có thể giải quyết, và các ví dụ bao gồm sorbitan este của axit béo, glycerin este của axit béo, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, propylen glycol este của axit béo, được bão hòa polyglycolated glyxerit, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, sucroza fatty este, polyetylen glycol este của axit béo, tocopherol - polyetylen glycol - este của axit suxinic (TPGS), và tương tự.

Tổng hàm lượng của chất nhũ hóa trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là hiệu quả mong muốn theo sáng chế thực hiện được. Tuy nhiên, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, tổng hàm lượng của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng, ưu tiên 3 đến 27% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 27% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 5 đến 24% theo trọng lượng, và tốt nhất là 10 đến 20% theo trọng lượng. Theo cách khác, tổng hàm lượng được ưu tiên là 8 đến 27% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn 10 đến 27% theo trọng lượng. Ngoài ra, tổng hàm lượng so với 100 phần theo trọng lượng của PUFA ω 3 nằm trong khoảng từ 5 đến 45 phần theo trọng lượng, tốt hơn là 10 đến 45 phần theo

trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 35 phần theo trọng lượng, và tốt nhất 15 đến 20 phần theo trọng lượng.

Hợp phần và chế phẩm được theo sáng chế chứa lượng nước nhỏ. Việc bổ sung nước vào hợp phần chứa lipit không ưa nước thường được xem là mất tính tương thích. Sự có mặt của nước trong hợp phần dẫn đến sự cải thiện tính tương thích của hợp phần, và sử dụng của rượu polyhydric và etanol trở thành không cần thiết. Nói cách khác, sản phẩm có hình thức trong suốt mà không có vấn đề phân ly hoặc việc tạo vẩn đục của hợp phần được sản xuất ra không có sử dụng rượu polyhydric hoặc etanol.

Lượng nước nhỏ có thể được bổ sung trong quá trình phối chế hợp phần tự nhũ hóa, và nước trong màng viên nang gelatin có thể chuyển vào hợp phần tự nhũ hóa sau khi bao nang chế phẩm tự nhũ hóa trong gelatin viên nang.

Ngoài ra, hợp phần không có rượu polyhydric và etanol không làm cho viên nang bị mềm đi hoặc bị biến dạng sau khi bao nang, cũng không có tác dụng phụ của etanol trên rượu không dung nạp những người bệnh nhận hợp phần.

Nước tốt hơn là được sử dụng ở lượng của 0,5 đến 6% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% theo trọng lượng, và tốt nhất là ở 1 đến 3% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng. Theo cách khác, nước tốt hơn là được sử dụng ở lượng của ít nhất 0,5% theo trọng lượng và nhỏ hơn 3% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn ít nhất là 0,5% theo trọng lượng và nhỏ hơn 1,5% theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “lexitin” là một dạng của glyxerophospholipit, và các ví dụ bao gồm lexitin của đậu tương, lexitin của đậu tương phân giải bằng enzym, lexitin được hydro hóa của đậu tương, đậu tương phospholipit, tinh khiết đậu tương phospholipit, phospholipit đậu tương được hydro hóa, lexitin ở lòng đỏ trứng, phospholipit lòng đỏ trứng, phospholipit được hydro hóa, phospholipit từ sữa, độ tinh khiết cao tổng hợp phospholipit, không bão hòa phospholipit, lysolexitin, phospholipit hỗn hợp sơ bộ, axit phosphatidic, phosphatidyletanolamin, phosphatidylcholin (tinh khiết phosphatidylcholin, phosphatidylcholin lòng đỏ trứng

tinh khiết, được hydro hóa phosphatidylcholin, polyenephosphatidylcholin, và được hydro hóa phosphatidylcholin lòng đỏ trứng tinh khiết), phosphatidylserin, phosphatidylglyxerol (tinh khiết phosphatidylglyxerol, phosphatidylglyxerol lòng đỏ trứng tinh khiết, được hydro hóa phosphatidylglyxerol), phosphatidylinocitol, cardiolipin, α -glyxerophosphocholin, và sphingomyelin lòng đỏ trứng tinh khiết.

Được ưu tiên là lexitin của đậu tương, lexitin của đậu tương phân giải bằng enzym, lexitin được hydro hóa của đậu tương, và lexitin ở lòng đỏ trứng, và được ưu tiên hơn là lexitin của đậu tương. Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Thuật ngữ "lexitin" như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả glyxerophospholip của nó trừ khi được nêu cụ thể khác. Trong sáng chế, lexitin không có mặt trong chất nhũ hóa (tức là, không có trong "chất nhũ hóa" làm constituent của sáng chế, và không được đưa vào cân nhắc khi tính hàm lượng của chất nhũ hóa trong hợp phần).

Các sản phẩm khác nhau của lexitin là có trên thị trường, và các sản phẩm làm ví dụ bao gồm lexitin của đậu tương tinh khiết (Nisshin Oil), tinh khiết lexitin ở lòng đỏ trứng (Asahi Kasei Pharma Corporation), và lexitin ở lòng đỏ trứng PL-100M (Kewpie Corporation). Lexitin của đậu tương làm ví dụ bao gồm BASIS LP-20B (Nisshin Oil Mills, Ltd.) và Lipoid S45 và S20 (Lipoid), và lexitin phân giải bằng enzym làm ví dụ bao gồm BASIS LP-20E (Nisshin Oil Mills, Ltd.) và Phospholipon RLPC20 (Lipoid). Các sản phẩm khác nhau có trên thị trường có thể được sử dụng trong hợp phần.

Hàm lượng của lexitin được bổ sung trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, hàm lượng so với 100 phần theo trọng lượng của các PUFA ω 3, ưu tiên 0,5 đến 40 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 40 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 2 đến 40 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3 đến 40 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3 đến 30 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3 đến 25 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3 đến 20 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3,2 đến 17 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa

là nằm trong khoảng từ nửa 3,5 đến 15 phần theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 3,7 đến 17 phần theo trọng lượng. Theo cách khác, hàm lượng được ưu tiên là 3 đến 15 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 12 phần theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 3 đến 10 phần theo trọng lượng. Tốt nhất là, hàm lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10 phần theo trọng lượng.

Hàm lượng của lexitin ưu tiên là 2,1 đến 36% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2,1 đến 20% theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 2,1 đến 15% theo trọng lượng khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng. Theo cách khác, hàm lượng được ưu tiên là 0,5 đến 30% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 25% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1 đến 20% theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 2 đến 15% theo trọng lượng. Tốt nhất là, hàm lượng nằm trong khoảng từ 2,1 đến 10% theo trọng lượng.

Hàm lượng của lexitin tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 75 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 11 đến 60 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 20 đến 55 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là 25 đến 35 phần theo trọng lượng khi tổng hàm lượng của chất nhũ hóa trong hợp phần tự nhũ hóa bằng 100 phần theo trọng lượng.

Hàm lượng của lexitin tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 120 phần theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 40 đến 90 phần theo trọng lượng khi tổng hàm lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan trong hợp phần tự nhũ hóa bằng 100 phần theo trọng lượng. Tốt nhất là, hàm lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 70 phần theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “rượu polyhydric” là hợp chất polyol có cấu trúc mạch thẳng hoặc hydrocacbon béo mạch vòng, trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bởi một nhóm hydroxy. Rượu polyhydric làm ví dụ bao gồm rượu bậc hai như là etylen glycol, propylen glycol, trimetylen glycol, 1,2-butylen glycol, tetrametylen glycol, 1,3-butylen glycol, 2,3-butylen glycol, và pentametylen glycol; rượu bậc ba như là glyxerin, trimetylolpropan, và 1,2,6-hexan triol; và các polyme của rượu polyhydric như là dietylen glycol, dipropylen glycol trietylen glycol, polyetylen glycol, polypropylen glycol, và polyglyxerin, và Được ưu tiên là propylen glycol

hoặc glyxerin. Glyxerin còn bao gồm glyxerin đậm đặc. Thuật ngữ “rượu polyhydric” như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất polyol này trừ khi được nêu cụ thể khác.

Hàm lượng của rượu polyhydric được bổ sung trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là lượng mà viên nang không bị biến dạng khi hợp phần được nạp trong viên nang. Ví dụ, hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là không lớn hơn 4% theo trọng lượng khi hợp phần tổng bằng 100% theo trọng lượng. Hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là lên đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 3% theo trọng lượng, còn tốt hơn nữa là lên đến 2% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Hàm lượng của etanol trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế ưu tiên là lượng mà không dẫn đến thay đổi về chất lượng trong quá trình bao nang, phân phối, hoặc bảo quản, và biến tính của viên nang hàm lượng không có bị dẫn đến. ngoài ra, hàm lượng etanol tốt hơn là không vượt quá mỗi ngày liều dùng thuốc cho phép qua thực nghiệm. Ví dụ, hàm lượng của etanol trong hợp phần tốt hơn là không lớn hơn 4% theo trọng lượng khi hợp phần tổng bằng 100% theo trọng lượng. Hàm lượng của etanol trong hợp phần tốt hơn là lên đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 3% theo trọng lượng, còn tốt hơn nữa là lên đến 2% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Khi etanol và rượu polyhydric có mặt trong hợp phần tự nhũ hóa, tổng hàm lượng của etanol và rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là không lớn hơn 4% theo trọng lượng khi tổng lượng của hợp phần bằng 100% theo trọng lượng. Trong một phương án được ưu tiên, hợp phần chứa cơ bản là không chứa etanol và không chứa rượu polyhydric. Tổng hàm lượng của etanol và rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là lên đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 3% theo trọng lượng, còn tốt hơn nữa là lên đến 2% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là lên đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Nồng độ etanol được ưu tiên có thể được xác định dựa trên nồng độ PUFA ω 3 của hợp phần tự nhũ hóa và liều dùng ngày 1 lần hợp phần tự nhũ hóa. Khi hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế được dùng theo đường miệng cho từng cá thể ở liều dùng

ngày 1 lần 1800mg khi xét đến PUFA ω 3, và chế phẩm chứa PUFA ω 3, ví dụ, ở lượng của 75% theo trọng lượng được bào chế, liều dùng etanol sẽ không vượt quá 3,26mg mà là liều dùng tối đa mỗi ngày được mô tả trong “Sổ tay Các chất bổ trợ Dược phẩm” khi etanol nồng độ lên đến 0,135% theo trọng lượng.

Đối với hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa PUFA ω 3 này và chất nhũ hóa như được mô tả trên đây, phương án được ưu tiên là dạng kết hợp bao gồm 1) EPA-E và/hoặc DHA-E, 2) nước, 3) este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, và 4) lexitin. Khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, EPA-E và/hoặc DHA-E 1) nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm polyoxyetylen sorbitan 3) nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng (không tính lexitin), và lexitin 4) nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của EPA-E và/hoặc DHA-E. Một phương án được ưu tiên khác là dạng kết hợp bao gồm 1) EPA-E và/hoặc DHA-E, 2) nước, 3) este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa, 4) polyoxyl dầu thầu dầu, và 5) lexitin. Khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, EPA-E và/hoặc DHA-E 1) nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm polyoxyetylen sorbitan 3) và polyoxyl dầu thầu dầu (không tính lexitin) nằm trong khoảng từ 1 đến 29% theo trọng lượng, và lexitin 4) nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của EPA-E và/hoặc DHA-E. Phương án được ưu tiên khác là dạng kết hợp bao gồm 1) ít nhất một hợp chất được chọn từ các PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó, 2) nước, 3) este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, và 4) lexitin. Khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa bằng 100% theo trọng lượng, ít nhất một hợp chất được chọn từ các PUFA ω 3 và muối và este được dùng của nó 1) nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và dầu thầu dầu polyoxyetylen 3) nằm trong khoảng từ 5 đến 24% theo trọng lượng, với dầu thầu dầu polyoxyetylen lên đến 120 phần theo trọng lượng so với 100 phần theo trọng lượng của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và lexitin 4) nằm trong khoảng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng so với

100 phần theo trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ các PUFA ω 3 và muối và este được dụng của nó.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có thể được bao nang trong viên nang. Viên nang được chọn có thể là viên nang cứng hoặc viên nang mềm, và ưu tiên, viên nang được sử dụng là viên nang mềm. Viên nang mềm không bị giới hạn cụ thể trong hình dạng, và ưu tiên, viên nang mềm là viên nang mềm dạng đĩa quay hoặc viên nang liền khối.

Ở viên nang mềm theo sáng chế, màng viên nang không nhất thiết bị giới hạn đối với hợp phần của nó, và các thành phần chính làm ví dụ bao gồm gelatin, carageenan, pectin, pululan, natri arginat, starch, hypromelozơ, hydroxypropyl xenlulozơ, và các thành phần đã biết khác. Được ưu tiên là gelatin, và dạng of gelatin được sử dụng không bị giới hạn cụ thể. Gelatin làm ví dụ bao gồm axit-được xử lý gelatin, gelatin được xử lý kiềm, lưỡng tính gelatin, gelatin được biến đổi hóa học, và các gelatin đã biến khác, mà có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Gelatin được sử dụng ưu tiên là gelatin được xử lý axit hoặc gelatin được xử lý kiềm. Nguồn của gelatin không nhất thiết bị giới hạn, và gelatin được sử dụng có thể loại được tạo từ xương gia súc, da gia súc, xương lợn, da lợn, vảy cá, hoặc da cá, và ưu tiên, một từ xương gia súc, da gia súc, xương lợn, hoặc da lợn.

“Gelatin” được sử dụng có thể là loại thường được sử dụng trong sản xuất viên nang mềm, ví dụ, gelatin được phẩm (gelatin và tinh khiết gelatin) được xác định theo Dược điển Nhật Bản ấn bản thứ 16. Gelatin còn có thể ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều loại, và màng viên nang còn có thể chứa các thành phần khác như là chất tạo dẻo.

“Chất tạo dẻo” được bổ sung vào màng viên nang có thể là loại thường được sử dụng trong sản xuất viên nang mềm, với các ví dụ được ưu tiên bao gồm rượu polyhydric như là glycerin (ví dụ, glycerin đậm đặc), etylen glycol, polyetylen glycol, propylen glycol, hoặc polypropylen glycol, và sugar rượu như là sorbitol, manitol, hoặc xylitol. Đây các chất tạo dẻo có thể được sử dụng trong việc kết hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Đặc biệt được ưu tiên là glycerin và sorbitol. Còn được ưu tiên là dạng kết hợp của glycerin và sorbitol, và trong trường hợp này,

glyxerin và sorbitol có thể được sử dụng ở tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 5:1, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1.

Trong chế phẩm viên nang mềm, và cụ thể là, ở viên nang liền khối theo sáng chế, dung dịch màng viên nang ưu tiên chứa gelatin và chất tạo dẻo ở tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1.

Tỷ lệ trọng lượng giữa dung dịch màng viên nang và viên nang hàm lượng thường 10:1 đến 1:10, và tốt hơn là 3:1 đến 1:10.

Nếu mong muốn, màng viên nang còn có thể chứa các chất bổ trợ khác nhau thường được sử dụng trong đóng viên nang. Ví dụ về các chất bổ trợ này bao gồm axit amin, axit xitric, glyxerin, sorbitol, trehaloza, và các chất tạo dẻo khác, chất khử trùng, thuốc nhuộm, titan oxit, và các chất tạo màu khác, và các axit hữu cơ.

Hợp phần dùng cho màng viên nang có thể được bào chế bằng cách hòa tan gelatin, chất tạo dẻo, và các chất bổ trợ lựa chọn trong nước ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.

Chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang có hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế do hàm lượng chất lỏng của tốt hơn là có độ cứng cao ngay sau khi sản xuất, và điều này độ cứng ưu tiên được duy trì trong quá trình bảo quản. Mất độ cứng là không được mong muốn khi xét đến chất lượng bởi vì mất độ cứng không chỉ dẫn đến biến dạng mà cả tính giòn và nứt vỡ của viên nang và rò rỉ hàm lượng. Việc mềm đi của viên nang có thể được phát hiện bằng cách đo độ cứng với máy đo độ cứng thông thường.

Chế phẩm tự nhũ hóa được bao nang theo sáng chế có độ cứng ngay sau khi sản xuất ít nhất là 18kgf, ưu tiên ít nhất là 20kgf, và ưu tiên hơn ít nhất là 22kgf. Mong muốn rằng, độ cứng của chế phẩm cơ bản là không giảm, hoặc không có giảm bởi 6kgf hoặc lớn hơn khi chế phẩm được bảo quản trong đậy kín ở bao gói bằng nhôm ở 40°C trong 1 tuần so với độ cứng ngay sau khi sản xuất. Ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế có độ cứng ít nhất là 10kgf, tốt hơn nữa ít nhất là 15kgf, và còn tốt hơn nữa là ít nhất là 20kgf sau khi bảo quản ở 40°C trong 1 tuần.

Với độ cứng ngay sau khi sản xuất được giả sử là 100%, ít nhất 60%, ưu tiên ít nhất là 70%, tốt hơn nữa ít nhất là 80%, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 85%, và tốt nhất ít nhất là 90% của nó được duy trì sau khi bảo quản trong đây kín ở bao gói bằng nhôm ở 40°C trong 1 tuần.

Liều dùng và khoảng thời gian dùng liều của PUFA ω 3 được sử dụng trong hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế được tạo ra đủ để hiện thực tác động mong muốn, và có thể được điều chỉnh thích đáng phụ thuộc vào đường dùng thuốc, tần suất dùng thuốc dùng ngày 1 lần, mức độ trầm trọng của triệu chứng, thể trọng, độ tuổi, và các yếu tố khác.

Trong trường hợp dùng theo đường miệng, hợp phần được dùng 1 đến 3 lần một ngày ở liều dùng EPA-E, ví dụ, cho một cá thể với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 12000mg/ngày, 50 đến 10000mg/ngày, tốt hơn là từ 50 đến 8000mg, 100 đến 5000mg/ngày, 100 đến 4000mg/ngày, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ là từ 200 đến 3000mg/ngày, 300 đến 3000mg/ngày, và tốt hơn nữa là 500 đến 3000mg/ngày; hoặc được dùng 1 đến 3 lần một ngày ở liều dùng EPA-E cho một cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg/ngày, 500 đến 4500mg/ngày, 1500 đến 4200mg/ngày, và tốt hơn là 1500 đến 2400mg/ngày, 3300 đến 4200mg/ngày, 7000 đến 8100mg/ngày. Việc dùng có thể được tiến hành một thời gian ở toàn bộ liều dùng hoặc một vài lần ở liều dùng được chia nhỏ như cần thiết. Hợp phần có thể được dùng 1 đến 3 lần một ngày ở liều dùng EPA-E cho một cá thể là 1800mg, 2000mg, 2700mg, 3000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg, 8000mg hoặc 10000mg, với dùng được tiến hành một thời gian ở toàn bộ liều dùng hoặc một vài lần ở liều dùng được chia nhỏ như cần thiết. Chênh lệch của liều dùng ngày 1 lần hoặc một liều dùng được chia nhỏ như được mô tả trên đây là $\pm 5\%$. Tần suất dùng ngày 1 lần tốt hơn là ngày 1 lần hoặc 2 hoặc 3 lần một ngày. Trong trường hợp dùng ngày 1 lần, 1 đến 10 viên nang, ưu tiên 1 đến 8 viên nang, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 6 viên nang, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1 đến 4 viên nang, và còn tốt hơn nữa là 1 đến 3 viên nang làm viên nang mềm từng loại chứa 1000mg của EPA-E, ví dụ, có thể được dùng. Viên nang mềm từng loại chứa 100mg của EPA-E có thể được kết hợp với viên nang mềm từng loại chứa 500mg của este sao cho dùng hợp phần ở liều dùng EPA-E 500mg, 1500mg, 2500mg, 3500mg, 4500mg hoặc 5500mg/dùng. Trong

khi dùng EPA-E trong quá trình sau khi ăn được xem là được ưu tiên, và dùng ngay sau khi ăn (trong phạm vi 30 phút sau khi ăn) được ưu tiên hơn, bởi vì độ hấp thụ của EPA-E bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn kiêng, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có độ hấp thụ rất tốt ở tình trạng đói, và do đó, nó cho hiệu quả mong muốn thậm trí khi được dùng ở thời điểm khác với trong quá trình, sau khi hoặc ngay sau khi ăn, ví dụ, ở tình trạng đói (ít nhất 8 giờ, và ưu tiên ít nhất là 10 giờ sau khi ăn kéo dài), trước khi hoặc ngay trước khi ăn, giữa các bữa ăn, hoặc ở thời gian ngủ; khi được dùng cho những người bệnh với khả năng hấp thụ của đường tiêu hóa giảm (ví dụ, người lớn tuổi, những người bệnh bệnh đường tiêu hóa, những người bệnh sau khi phẫu thuật đường tiêu hóa, những người bệnh ung thư giai đoạn cuối, hoặc những người bệnh dùng chất ức chế lipaza); hoặc khi được dùng ở liều dùng giảm.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế ưu tiên được đặc trưng là thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương sau khi dùng theo đường miệng tương thích với hoặc ngắn hơn so với thời gian được tìm ra đối với dung dịch gốc PUFA ω 3. Mặt khác, hợp phần theo sáng chế ưu tiên được đặc trưng là nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương là cao hơn so với nồng độ được tìm ra đối với dung dịch gốc PUFA ω 3 (hợp phần chứa PUFA ω 3 ở cùng lượng như hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế nhưng không chứa chất nhũ hóa và tương tự). Ngoài ra, hợp phần theo sáng chế ưu tiên được đặc trưng về nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương sau khi dùng 2 giờ, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ, và/hoặc diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ tương thích với hoặc là cao hơn so với nồng độ được tìm ra đối với dung dịch gốc PUFA ω 3. Tốt hơn là, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế được đặc trưng là thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương là ngắn, nồng độ tối đa là cao, và cả hai nồng độ huyết tương sau khi dùng 2 giờ và diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 2 giờ và/hoặc sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ là cao so với các nồng độ đối với dung dịch gốc PUFA ω 3, tương ứng. Tốt nhất là, trên đây các thông số của hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là cao hơn so với các giá trị này thu được trong trường hợp khi dung dịch gốc PUFA ω 3 được dùng ngay sau khi ăn.

Được động học này như đã nêu trên đây có thể được khẳng định với chó, khi hoặc động vật khác, và ưu tiên bằng cách xét nghiệm trên người.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho chó săn thỏ, con đực như được bỏ đói ít nhất là trong 18 giờ ở liều dùng PUFA ω 3 cho một cá thể bằng 600mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương là, ví dụ, ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, và còn tốt hơn nữa là ít nhất là 70 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 2 giờ ưu tiên ít nhất là 50 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g·giờ/mL, và còn tốt hơn nữa là ít nhất là 70 μ g·giờ/mL. Việc kết hợp của các khoảng nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương và diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian ưu tiên là việc kết hợp của khoảng ít nhất là 50 μ g/mL và khoảng ít nhất là 50 μ g·giờ/mL, việc kết hợp được ưu tiên hơn của khoảng ít nhất 60 μ g/mL và khoảng ít nhất là 60 μ g·giờ/mL, và còn tốt hơn nữa là việc kết hợp của khoảng ít nhất là 70 μ g/mL và khoảng ít nhất là 70 μ g·giờ/mL.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho con đực khỉ ăn cua mà được bỏ đói ít nhất là trong 12 giờ ở liều dùng PUFA ω 3 45mg/kg thể trọng, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, và ưu tiên hơn 70 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 12 giờ sau khi dùng ưu tiên ít nhất là 400 μ g·giờ/mL, và ưu tiên hơn 500 μ g/mL. Việc kết hợp của các khoảng nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương và diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là việc kết hợp của khoảng ít nhất là 50 μ g/mL và khoảng ít nhất là 400 μ g·giờ/mL, và việc kết hợp được ưu tiên hơn của khoảng ít nhất là 70 μ g/mL và khoảng ít nhất là 500 μ g·giờ/mL.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 1800mg,

nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 180 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 350 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 700 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 600 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 50 đến 500 μ g/mL, và tốt nhất là 60 đến 480 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng ưu tiên là 5 đến 100 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 90 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 15 đến 85 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 20 đến 80 μ g/mL, và tốt nhất là 30 đến 70 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 800 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g-giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 1500 μ g-giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 1800 μ g-giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 9000 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 600 đến 8000 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 700 đến 7000 μ g-giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 800 đến 5000 μ g-giờ/mL, và tốt nhất là 1500 đến 4500 μ g-giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể nằm trong khoảng từ 1500 đến 4200mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 70 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 100 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 150 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 600 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 400 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 50 đến 300 μ g/mL, và tốt nhất là 60 đến 250 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng ưu tiên là 5 đến 100 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 90 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 12 đến 60 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 15 đến 50 μ g/mL, và tốt nhất là 20 đến 45 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 800 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g-giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 1500 μ g-giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 2000 μ g-giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 6000 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 600 đến 5000 μ g-giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 700 đến 4000 μ g-giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 800 đến 3500 μ g-giờ/mL, và tốt nhất là 1000 đến 3000 μ g-giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa

là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể nằm trong khoảng từ 1500 đến 2400mg (ví dụ, 2000mg), nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 40 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 65 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 100 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 300 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 50 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là 60 đến 120 μ g/mL. Nồng độ huyết tương 24 giờ sau khi dùng ưu tiên là 5 đến 70 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 60 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 15 đến 50 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 18 đến 40 μ g/mL, và tốt nhất là 20 đến 35 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ tốt hơn ít nhất là 500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 800 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 1200 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 1500 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây tốt hơn là 500 đến 5000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 600 đến 4000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 700 đến 3000 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 800 đến 2500 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 1000 đến 2100 μ g·giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20

giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể bằng 3300 đến 4200mg (ví dụ, 4000mg), nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 160 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 180 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 400 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 100 đến 300 μ g/mL, và tốt nhất là 150 đến 200 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 80 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 60 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 25 đến 55 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 50 μ g/mL, và tốt nhất là 35 đến 45 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 2000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 2500 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 5000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1000 đến 4700 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1500 đến 4500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 2000 đến 4000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 2500 đến 3500 μ g·giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5

đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ loại ở huyết tương tốt hơn ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa theo đường miệng cho người trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể bằng 7000 đến 8500mg (ví dụ, 8000mg), nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 200 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 300 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 350 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 400 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 100 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ là từ 200 đến 800 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 300 đến 600 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 300 đến 500 μ g/mL, và tốt nhất là 350 đến 500 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 đến 90 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 85 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 55 đến 85 μ g/mL, và tốt nhất là 65 đến 80 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 2000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 3000 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 4000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 5000 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 1000 đến 10000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2000 đến 8000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 3000 đến 7000 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 3500 đến 6500 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 4000 đến 6500 μ g·giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở

huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa theo đường miệng cho người ở tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể là 1800mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 200 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 300 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 300 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 50 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là 50 đến 100 μ g/mL. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 65 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 80 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 100 μ g/mL. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 300 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 50 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là 60 đến 120 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng ưu tiên là 5 đến 70 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 60 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 13 đến 50 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 40 μ g/mL, và tốt nhất là 18 đến 30 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ

PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 2000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 3000 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 4500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 600 đến 3000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 700 đến 2500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 800 đến 2000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 1000 đến 1500 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 800 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 1500 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 1800 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 4500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 600 đến 3000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 700 đến 2500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 800 đến 2200 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 1000 đến 2100 μ g·giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 3 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 1 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 5 giờ, và tốt nhất là 2,5 đến 4 giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 7 giờ, và tốt nhất là 3 đến 6 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt

hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người ở khoảng thời gian trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA bằng 3600mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 200 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 300 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 160 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 180 μ g/mL. Theo cách khác, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 400 μ g/mL, còn tốt hơn nữa là 100 đến 300 μ g/mL, và tốt nhất là 150 đến 200 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 80 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 60 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 25 đến 50 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 45 μ g/mL, và tốt nhất là 35 đến 40 μ g/mL. Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ ưu tiên ít nhất là 500 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 1500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 2000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất ít nhất là 2500 hoặc 3000 μ g·giờ/mL. Theo cách khác, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây ưu tiên là 500 đến 5000 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1000 đến 4700 μ g·giờ/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1500 đến 4500 μ g·giờ/mL, còn tốt hơn nữa là 2000 đến 4000 μ g·giờ/mL, và tốt nhất là 2500 đến 3500 μ g·giờ/mL. Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 3 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 1 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương tốt hơn là lên

đến 6 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5,5 giờ, tốt hơn nữa là lên đến 5 giờ, còn tốt hơn nữa là lên đến 4,5 giờ, và tốt nhất là nhỏ hơn một giờ. Theo cách khác, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương ưu tiên là 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 1,5 đến 7 giờ, còn tốt hơn nữa là 2 đến 6 giờ, và tốt nhất là 3,5 đến 5,5 giờ hoặc 3 đến 5 giờ. Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên ít nhất là 10 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 20 giờ, tốt hơn nữa ít nhất là 30 giờ, còn tốt hơn nữa là ít nhất là 40 giờ, và tốt nhất ít nhất là 50 giờ. Theo cách khác, nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ưu tiên là 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 120 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 30 đến 100 giờ, còn tốt hơn nữa là 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là 25 đến 50 giờ.

Trong trường hợp nghiên cứu được động học với người, các khoảng giá trị số nêu trên đây còn có thể thay thế bởi các khoảng giá trị số được nêu dưới đây. Cụ thể là: Trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa theo đường miệng ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể là 1800mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân không bị giới hạn cụ thể, trong khi nó có thể được đưa ra cụ thể là: 10 đến 150, 20 đến 160, 30 đến 170, 40 đến 180, 50 đến 190, 60 đến 200, 10 đến 50, 50 đến 100, 100 đến 150, 150 đến 200, 200 đến 250, 250 đến 300, 300 đến 350, 350 đến 400, 400 đến 450, 450 đến 500, 500 đến 600, 600 đến 700, 700 đến 800, 800 đến 900, 900 đến 1000, 10 đến 30, 20 đến 40, 30 đến 50, 40 đến 60, 50 đến 70, 60 đến 80, 70 đến 90, 80 đến 100, 90 đến 110, 100 đến 120, 110 đến 130, 120 đến 140, 130 đến 150, 140 đến 160, 150 đến 170, 160 đến 180, 170 đến 190, 180 đến 200, 190 đến 210, 200 đến 220, 220 đến 240, 240 đến 260, 260 đến 280, 280 đến 300, 10 đến 20, 15 đến 25, 20 đến 30, 25 đến 35, 30 đến 40, 35 đến 45, 40 đến 50, 45 đến 55, 50 đến 55, 53 đến 58, 55 đến 60, 58 đến 63, 60 đến 65, 63 đến 68, 65 đến 70, 68 đến 73, 70 đến 75, 73 đến 78, 75 đến 80, 78 đến 83, 80 đến 85, 83 đến 88, 85 đến 90, 88 đến 93, 90 đến 95, 93 đến 98, 95 đến 100, 98 đến 103, 100 đến 105, 103 đến 108, 105 đến 110, 108 đến 113, 110 đến 115, 113 đến 118, 115 đến 120, 118 đến 123, 120 đến 125, 123 đến 128, 125 đến

130, 128 đến 133, 130 đến 135, 133 đến 138, 135 đến 140, 138 đến 143, 140 đến 145, 143 đến 148, 145 đến 150, 150 đến 160, 155 đến 165, 160 đến 170, 165 đến 175, 170 đến 180, 175 đến 185, 180 đến 190, 185 đến 195, 190 đến 200, 195 đến 205, 200 đến 210, 205 đến 215, 210 đến 220, 215 đến 225, 220 đến 230, 225 đến 235, 230 đến 240, 235 đến 245, hoặc 240 đến 250 μ g/ml. Trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể bằng 3600mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương có thể được đưa ra cụ thể là: 10 đến 200, 30 đến 220, 50 đến 240, 70 đến 260, 90 đến 280, 110 đến 300, 130 đến 320, 150 đến 350, 10 đến 50, 50 đến 100, 100 đến 150, 150 đến 200, 200 đến 250, 250 đến 300, 300 đến 350, 350 đến 400, 400 đến 450, 450 đến 500, 500 đến 600, 600 đến 700, 700 đến 800, 800 đến 900, 900 đến 1000, 10 đến 30, 20 đến 40, 30 đến 50, 40 đến 60, 50 đến 70, 60 đến 80, 70 đến 90, 80 đến 100, 90 đến 110, 100 đến 120, 110 đến 130, 120 đến 140, 130 đến 150, 140 đến 160, 150 đến 170, 160 đến 180, 170 đến 190, 180 đến 200, 190 đến 210, 200 đến 220, 220 đến 240, 240 đến 260, 260 đến 280, 280 đến 300, 10 đến 20, 15 đến 25, 20 đến 30, 25 đến 35, 30 đến 40, 35 đến 45, 40 đến 50, 45 đến 55, 50 đến 55, 53 đến 58, 55 đến 60, 58 đến 63, 60 đến 65, 63 đến 68, 65 đến 70, 68 đến 73, 70 đến 75, 73 đến 78, 75 đến 80, 78 đến 83, 80 đến 85, 83 đến 88, 85 đến 90, 88 đến 93, 90 đến 95, 93 đến 98, 95 đến 100, 98 đến 103, 100 đến 105, 103 đến 108, 105 đến 110, 108 đến 113, 110 đến 115, 113 đến 118, 115 đến 120, 118 đến 123, 120 đến 125, 123 đến 128, 125 đến 130, 128 đến 133, 130 đến 135, 133 đến 138, 135 đến 140, 138 đến 143, 140 đến 145, 143 đến 148, 145 đến 150, 150 đến 160, 155 đến 165, 160 đến 170, 165 đến 175, 170 đến 180, 175 đến 185, 180 đến 190, 185 đến 195, 190 đến 200, 195 đến 205, 200 đến 210, 205 đến 215, 210 đến 220, 215 đến 225, 220 đến 230, 225 đến 235, 230 đến 240, 235 đến 245, hoặc 240 đến 250 μ g/ml.

Diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể là 1800mg có thể được đưa ra cụ thể là: 500 đến 2000, 700 đến 2200, 900 đến 2400,

1100 đến 2600, 500 đến 1500, 1000 đến 2000, 1500 đến 2500, 2000 đến 3000, 2500 đến 3500, 3000 đến 4000, 500 đến 1000, 750 đến 1250, 1000 đến 1500, 1250 đến 1750, 1500 đến 2000, 1750 đến 2250, 2000 đến 2500, 2250 đến 2750, 2500 đến 3000, 2750 đến 3250, 3000 đến 3500, 3250 đến 3750, 3500 đến 4000, 3750 đến 4250, 4000 đến 4500, 4250 đến 4750, 4500 đến 5000, 500 đến 700, 600 đến 800, 700 đến 900, 800 đến 1000, 900 đến 1100, 1000 đến 1200, 1100 đến 1300, 1200 đến 1400, 1300 đến 1500, 1400 đến 1600, 1500 đến 1700, 1600 đến 1800, 1700 đến 1900, 1800 đến 2000, 1900 đến 2100, 2000 đến 2200, 2100 đến 2300, 2200 đến 2400, 2300 đến 2500, 2400 đến 2600, 2500 đến 2700, 2600 đến 2800, 2700 đến 2900, 2800 đến 3000, 2900 đến 3100, 3000 đến 3200, 3100 đến 3300, 3200 đến 3400, 3300 đến 3500, 3400 đến 3600, 3500 đến 3700, 3600 đến 3800, 3700 đến 3900, 3800 đến 4000, 3900 đến 4100, 4000 đến 4200, 4100 đến 4300, 4200 đến 4400, 4300 đến 4500, 500 đến 600, 550 đến 650, 600 đến 700, 650 đến 750, 700 đến 800, 750 đến 850, 800 đến 900, 850 đến 950, 900 đến 1000, 950 đến 1050, 1000 đến 1100, 1050 đến 1150, 1100 đến 1200, 1150 đến 1250, 1200 đến 1300, 1250 đến 1350, 1300 đến 1400, 1350 đến 1450, 1400 đến 1500, 1450 đến 1550, 1500 đến 1600, 1550 đến 1650, 1600 đến 1700, 1650 đến 1750, 1700 đến 1800, 1750 đến 1850, 1800 đến 1900, 1850 đến 1950, 1900 đến 2000, 1950 đến 2050, 2000 đến 2100, 2050 đến 2150, 2100 đến 2200, 2150 đến 2250, 2200 đến 2300, 2250 đến 2350, 2300 đến 2400, 2350 đến 2450, 2400 đến 2500, 2450 đến 2550, 2500 đến 2600, 2550 đến 2650, 2600 đến 2700, 2650 đến 2750, 2700 đến 2800, 2750 đến 2850, 2800 đến 2900, 2850 đến 2950, 2900 đến 3000, 2950 đến 3050, 3000 đến 3100, 3150 đến 3250, 3200 đến 3300, 3250 đến 3350, 3300 đến 3400, 3350 đến 3450, 3400 đến 3500, 3500 đến 3600, 3600 đến 3700, 3700 đến 3800, 3800 đến 3900, 3900 đến 4000, 4000 đến 4100, 4100 đến 4200, 4200 đến 4300, 4300 đến 4400, hoặc 4400 đến 4500 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$. Trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể bằng 3600mg, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như đã nêu trên đây có thể được đưa ra cụ thể là: 1500 đến 3000, 1800 đến 3300, 2100 đến 3600, 2400 đến 3900, 500 đến 1500, 1000 đến 2000, 1500 đến 2500, 2000 đến 3000, 2500 đến 3500, 3000 đến 4000, 500 đến 1000, 750 đến 1250,

1000 đến 1500, 1250 đến 1750, 1500 đến 2000, 1750 đến 2250, 2000 đến 2500, 2250 đến 2750, 2500 đến 3000, 2750 đến 3250, 3000 đến 3500, 3250 đến 3750, 3500 đến 4000, 3750 đến 4250, 4000 đến 4500, 4250 đến 4750, 4500 đến 5000, 500 đến 700, 600 đến 800, 700 đến 900, 800 đến 1000, 900 đến 1100, 1000 đến 1200, 1100 đến 1300, 1200 đến 1400, 1300 đến 1500, 1400 đến 1600, 1500 đến 1700, 1600 đến 1800, 1700 đến 1900, 1800 đến 2000, 1900 đến 2100, 2000 đến 2200, 2100 đến 2300, 2200 đến 2400, 2300 đến 2500, 2400 đến 2600, 2500 đến 2700, 2600 đến 2800, 2700 đến 2900, 2800 đến 3000, 2900 đến 3100, 3000 đến 3200, 3100 đến 3300, 3200 đến 3400, 3300 đến 3500, 3400 đến 3600, 3500 đến 3700, 3600 đến 3800, 3700 đến 3900, 3800 đến 4000, 3900 đến 4100, 4000 đến 4200, 4100 đến 4300, 4200 đến 4400, 4300 đến 4500, 500 đến 600, 550 đến 650, 600 đến 700, 650 đến 750, 700 đến 800, 750 đến 850, 800 đến 900, 850 đến 950, 900 đến 1000, 950 đến 1050, 1000 đến 1100, 1050 đến 1150, 1100 đến 1200, 1150 đến 1250, 1200 đến 1300, 1250 đến 1350, 1300 đến 1400, 1350 đến 1450, 1400 đến 1500, 1450 đến 1550, 1500 đến 1600, 1550 đến 1650, 1600 đến 1700, 1650 đến 1750, 1700 đến 1800, 1750 đến 1850, 1800 đến 1900, 1850 đến 1950, 1900 đến 2000, 1950 đến 2050, 2000 đến 2100, 2050 đến 2150, 2100 đến 2200, 2150 đến 2250, 2200 đến 2300, 2250 đến 2350, 2300 đến 2400, 2350 đến 2450, 2400 đến 2500, 2450 đến 2550, 2500 đến 2600, 2550 đến 2650, 2600 đến 2700, 2650 đến 2750, 2700 đến 2800, 2750 đến 2850, 2800 đến 2900, 2850 đến 2950, 2900 đến 3000, 2950 đến 3050, 3000 đến 3100, 3150 đến 3250, 3200 đến 3300, 3250 đến 3350, 3300 đến 3400, 3350 đến 3450, 3400 đến 3500, 3500 đến 3600, 3600 đến 3700, 3700 đến 3800, 3800 đến 3900, 3900 đến 4000, 4000 đến 4100, 4100 đến 4200, 4200 đến 4300, 4300 đến 4400, hoặc 4400 đến 4500 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$.

Thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể có trọng lượng nằm trong khoảng từ 1800 đến 3600mg hoặc nằm trong khoảng từ 1800 đến 4000mg có thể được đưa ra cụ thể là: 0 đến 5,5, 1 đến 6, 1,5 đến 6,5, 2 đến 7, 0 đến 2, 1 đến 3, 2 đến 4, 3 đến 5, 4 đến 6, 5 đến 7, 6 đến 8, 7 đến 9, 8 đến 10, 0 đến 1, 0,5 đến 1,5, 1 đến 2, 1,5 đến 2,5, 2

đến 3, 2,5 đến 3,5, 3 đến 4, 3,5 đến 4,5, 4 đến 5, 4,5 đến 5,5, 5 đến 6, 5,5 đến 6,5, 6 đến 7, 6,5 đến 7,5, 7 đến 8, 7,5 đến 8,5, 8 đến 9, 8,5 đến 9,5, 9 đến 10, 0 đến 0,5, 0,3 đến 0,8, 0,5 đến 1, 0,8 đến 1,3, 1 đến 1,5, 1,3 đến 1,8, 1,5 đến 2, 1,8 đến 2,3, 2 đến 2,5, 2,3 đến 2,8, 2,5 đến 3, 2,8 đến 3,3, 3 đến 3,5, 3,3 đến 3,8, 3,5 đến 4, 3,8 đến 4,3, 4 đến 4,5, 4,3 đến 4,8, 4,5 đến 5, 4,8 đến 5,3, 5 đến 5,5, 5,3 đến 5,8, 5,5 đến 6, 5,8 đến 6,3, 6 đến 6,5, 6,3 đến 6,8, 6,5 đến 7, 6,8 đến 7,3, 7 đến 7,5, 7,3 đến 7,8, 7,5 đến 8, 7,8 đến 8,3, 8 đến 8,5, 8,3 đến 8,8, 8,5 đến 9, 8,8 đến 9,3, 9 đến 9,5, 9,3 đến 9,8, hoặc 9,5 đến 10 giờ.

Nửa chu kỳ giảm thiểu PUFA ω 3 ở huyết tương trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể có trọng lượng nằm trong khoảng từ 1800 đến 3600mg hoặc nằm trong khoảng từ 1800 đến 4000mg có thể được đưa ra cụ thể là: 0 đến 70, 10 đến 80, 20 đến 90, 30 đến 100, 40 đến 110, 0 đến 50, 25 đến 75, 50 đến 100, 75 đến 125, 100 đến 150, 125 đến 175, 150 đến 200, 0 đến 20, 10 đến 30, 20 đến 40, 30 đến 50, 40 đến 60, 50 đến 70, 60 đến 80, 70 đến 90, 80 đến 100, 90 đến 110, 100 đến 120, 110 đến 130, 120 đến 140, 130 đến 150, 0 đến 10, 5 đến 15, 10 đến 20, 15 đến 25, 20 đến 30, 25 đến 35, 30 đến 40, 35 đến 45, 40 đến 50, 45 đến 55, 50 đến 60, 55 đến 65, 60 đến 70, 65 đến 75, 70 đến 80, 75 đến 85, 80 đến 90, 85 đến 95, 90 đến 100, 95 đến 105, 100 đến 110, 105 đến 115, hoặc 110 đến 120 giờ.

Trong nghiên cứu được động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa theo đường miệng cho người ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA bằng 1800mg hoặc 2000mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói (Css tối đa) ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 200 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 300 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân. Theo cách khác, Css max tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 400 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 100 đến 300 μ g/mL, và tốt nhất là 150 đến 200 μ g/mL.

Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương tối thiểu ở trạng thái không đói (Css tối thiểu) ưu tiên ít nhất là 10 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 20 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 30 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 40 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 50 μ g/mL. Theo cách khác, Css tối thiểu tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 200 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 60 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là 75 đến 95 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 trung bình của huyết tương ở trạng thái không đói (Css trung bình) ưu tiên ít nhất là 30 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 90 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 120 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 150 μ g/mL. Theo cách khác, Css trung bình tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 700 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 300 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 100 đến 200 μ g/mL, và tốt nhất là 130 đến 150 μ g/mL.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phân tự nhũ hóa theo đường miệng cho người ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA bằng 3600mg hoặc 4000mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đói (Css tối đa) ưu tiên ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 200 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 250 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 300 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 350 μ g/mL, như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân. Theo cách khác, Css max tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 800 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 200 đến 600 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 250 đến 500 μ g/mL, và tốt nhất là 350 đến 400 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương tối thiểu ở trạng thái không đói (Css tối thiểu) ưu tiên ít nhất là 50 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 100 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 150 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 170 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 200 μ g/mL. Theo cách khác, Css tối thiểu tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 40 đến 200 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 60 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là 75 đến 95 μ g/mL. Nồng độ PUFA ω 3 trung bình của huyết tương ở trạng

thái không đổi (Css trung bình) ưu tiên ít nhất là 30 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 60 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 90 μ g/mL, tốt hơn nữa ít nhất là 120 μ g/mL, và tốt nhất ít nhất là 150 μ g/mL. Theo cách khác, Css trung bình tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 700 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 50 đến 300 μ g/mL, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 100 đến 200 μ g/mL, và tốt nhất là 130 đến 150 μ g/mL.

Trong nghiên cứu dược động học được tiến hành bằng cách dùng hợp phần tự nhũ hóa theo đường miệng cho người ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói, trước khi ăn, ngay sau khi ăn hoặc sau khi ăn và ở liều dùng PUFA ω 3 hoặc EPA cho một cá thể bằng 500mg, 1000mg, 1800mg, 2000mg, 3600mg, 4000mg, 6000mg hoặc 8000mg, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi (Css tối đa), nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu của huyết tương trong trạng thái không đổi (Css tối thiểu) và nồng độ PUFA ω 3 trung bình của huyết tương trong trạng thái không đổi (Css trung bình) như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phần không bị giới hạn cụ thể, trong khi từng loại trong số đó có thể được đưa ra cụ thể là: 10 đến 110, 20 đến 120, 30 đến 130, 40 đến 140, 50 đến 150, 60 đến 160, 70 đến 170, 80 đến 180, 90 đến 190, 100 đến 200, 110 đến 210, 120 đến 220, 130 đến 230, 140 đến 240, 150 đến 250, 160 đến 260, 170 đến 270, 180 đến 280, 190 đến 290, 200 đến 300, 210 đến 310, 220 đến 320, 230 đến 330, 240 đến 340, 250 đến 350, 260 đến 360, 270 đến 370, 280 đến 380, 290 đến 390, 300 đến 400, 310 đến 410, 320 đến 420, 330 đến 430, 340 đến 440, 350 đến 450, 360 đến 460, 370 đến 470, 380 đến 480, 390 đến 490, 400 đến 500, 410 đến 510, 420 đến 520, 430 đến 530, 440 đến 540, 450 đến 550, 460 đến 560, 470 đến 570, 480 đến 580, 490 đến 590, 500 đến 600, 510 đến 610, 520 đến 620, 530 đến 630, 540 đến 640, 550 đến 650, 560 đến 660, 570 đến 670, 580 đến 680, 590 đến 690, 600 đến 700, 610 đến 710, 620 đến 720, 630 đến 730, 640 đến 740, 650 đến 750, 660 đến 760, 670 đến 770, 680 đến 780, 690 đến 790, 700 đến 800, 810 đến 910, 820 đến 920, 830 đến 930, 840 đến 940, 850 đến 950, 860 đến 960, 870 đến 970, 880 đến 980, 890 đến 990, 900 đến 1000, 10 đến 30, 20 đến 40, 30 đến 50, 40 đến 60, 50 đến 70, 60 đến 80, 70 đến 90, 80 đến 100, 90 đến 110, 100 đến 120, 110 đến 130, 120 đến 140, 130 đến 150, 140 đến 160, 150 đến 170, 160 đến

180, 170 đến 190, 180 đến 200, 190 đến 210, 200 đến 220, 210 đến 230, 220 đến 240, 230 đến 250, 240 đến 260, 250 đến 270, 260 đến 280, 270 đến 290, 280 đến 300, 290 đến 310, 300 đến 320, 310 đến 330, 320 đến 340, 330 đến 350, 340 đến 360, 350 đến 370, 360 đến 380, 370 đến 390, 380 đến 400, 390 đến 410, 400 đến 420, 410 đến 430, 420 đến 440, 430 đến 450, 440 đến 460, 450 đến 470, 460 đến 480, 470 đến 490, 480 đến 500, 490 đến 510, 500 đến 520, 510 đến 530, 520 đến 540, 530 đến 550, 540 đến 560, 550 đến 570, 560 đến 580, 570 đến 590, 580 đến 600, 590 đến 610, 600 đến 620, 610 đến 630, 620 đến 640, 630 đến 650, 640 đến 660, 650 đến 670, 660 đến 680, 670 đến 690, 680 đến 700, 690 đến 710, 700 đến 720, 710 đến 730, 720 đến 740, 730 đến 750, 740 đến 760, 750 đến 770, 760 đến 780, 770 đến 790, 780 đến 800, 790 đến 810, 800 đến 820, 810 đến 830, 820 đến 840, 830 đến 850, 840 đến 860, 850 đến 870, 860 đến 880, 870 đến 890, 880 đến 900, 890 đến 910, 900 đến 920, 910 đến 930, 920 đến 940, 930 đến 950, 940 đến 960, 950 đến 970, 960 đến 980, 970 đến 990, 980 đến 1000, 990 đến 1010, 1000 đến 1020, 1010 đến 1030, 1020 đến 1040, 1030 đến 1050, 1040 đến 1060, 1050 đến 1070, 1060 đến 1080, 1070 đến 1090, 1080 đến 1100, 1090 đến 1110, 1100 đến 1120, 1110 đến 1130, 1120 đến 1140, 1130 đến 1150, 1140 đến 1160, 1150 đến 1170, 1160 đến 1180, 1170 đến 1190, hoặc 1180 đến 1200.

Sáng chế có thể được xác định bằng cách kết hợp hai hoặc nhiều trong số nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng, diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian sau khi dùng từ 0 đến 72 giờ, thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, và nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương.

Khi dùng, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế tốt hơn là có khả năng cải thiện (giảm) ít nhất một thông số được chọn từ TG, T-cho, LDL-C, C không HDL, VLDL-C, VLDL-TG, LDL được oxy hóa, LDL mật độ thấp, lipoprotein cholesteryl tàn dư (còn lại), ApoB, ApoCIII, lipoprotein (a), Lp-PLA2, hoạt tính CETP, hs-CRP, phospholipid huyết tương, axit béo tự do, glucoza trong máu khi đói, HbA1c, HOMA-IR, phân tử bám dính giữa các tế bào-1, IL-6, PAI-1, creatinin, AST, ALT, axit uric, 8-isoprostan, TXA2 và LTB2 và các chất chuyển hóa của chúng (axit hydroxy eicosatetraenoic, HETE), và tương tự. Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế

còn tốt hơn là có khả năng cải thiện (làm tăng) ít nhất một thông số được chọn từ HDL-C, apoA-I, tỷ lệ apoA-I/ApoB, EPA trong huyết tương hoặc huyết thanh, EPA trong đông hồng cầu hoặc màng tiểu cầu, và tương tự. Hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế còn tốt hơn là có khả năng giảm số lượng các hạt LDL, làm tăng cỡ hạt LDL, và cải thiện ít nhất một thông số được chọn từ: bất thường ở kiểu di truyền ApoE, bất thường ở hemoglobin, bất thường ở hematocrit, bất thường huyết khối tế bào, và tương tự.

Đặc biệt được ưu tiên là cải thiện (giảm) của ít nhất một thông số được chọn từ LDL mật độ thấp, 8-isoprostan, và TXA2 và LTB2 và các chất chuyển hóa của chúng (HETE).

Tốt hơn là, lượng của PUFA ω 3 được hấp thụ tùy theo việc dùng hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế không được bão hòa bởi liều dùng cao, và nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng, hoặc diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian tốt hơn là tăng theo cách phụ thuộc liều. Khi hợp phân được dùng trước khi, ngay sau khi hoặc sau khi ăn ở liều dùng EPA gấp đôi cho một cá thể nằm trong khoảng từ 500 đến 10000mg (ví dụ, 3600mg đối với liều dùng 1800mg, 4000mg đối với liều dùng 2000mg, 8000mg đối với liều dùng 4000mg, hoặc tương tự), giá trị của nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng, hoặc diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian trở thành 1,2 lần, ưu tiên 1,5 lần, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,8 lần, và tốt nhất là 2,0 lần cao hơn.

Khi PUFA ω 3 được dùng ở liều dùng cao, (ví dụ, ở liều dùng cá thể mỗi ngày 4000mg) trong order để hiện thực hiệu quả chữa bệnh cao, lượng dư mà có thể không được hấp thụ bởi người, duy trì trong đường tiêu hóa và điều này dẫn đến tác dụng phụ ở đường dạ dày ruột dưới hoặc tương tự. Ngược lại, trong trường hợp của hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế, hấp thụ rất tốt thực hiện được thậm trí trong trường hợp có liều dùng cao như được mô tả trên đây, và PUFA ω 3 duy trì trong đường tiêu hóa sẽ giảm hoặc được loại. Do đó giảm tác dụng phụ.

Các ví dụ về tác dụng phụ mà có thể giảm hoặc được loại bỏ bao gồm tác dụng phụ ở đường dạ dày ruột dưới, buồn nôn, đầy bụng, tiêu chảy, đau bụng, ợ nóng, nôn mửa, chán ăn, táo bón, viêm miệng, khát, sưng phồng, đầy hơi, v.v..

Khi hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế được dùng ở thời điểm khác với trong quá trình, sau khi hoặc ngay sau khi ăn, có nghĩa là, ở khoảng thời gian gồm trong tình trạng đói (ít nhất 8 giờ, và ưu tiên ít nhất là 10 giờ sau khi ăn kéo dài), trước khi ăn, ngay trước khi ăn, giữa các bữa ăn hoặc ở thời gian ngủ, hoặc cho người bệnh đang bị bệnh khả năng hấp thụ của đường tiêu hóa giảm (người lớn tuổi, người bệnh với bệnh đường tiêu hóa, người bệnh sau khi phẫu thuật đường tiêu hóa, ung thư giai đoạn cuối người bệnh, người bệnh dùng chất ức chế lipaza), các kết quả của việc dùng tốt hơn là giống nhau như các trường hợp khác.

Ví dụ, khi hợp phân tự nhũ hóa được dùng ở thời điểm khác với ngay sau khi ăn (ví dụ, trước khi ăn) và ở liều dùng EPA cho một cá thể nằm trong khoảng từ 1500 đến 4200mg (ví dụ, 1800mg, 2000mg, 3000mg, 3600mg hoặc 4000mg), nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng hoặc diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian như được tính với việc hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương trước khi dùng hợp phân tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 150%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 140%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ nửa 70 đến 130%, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80 đến 120%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 90 đến 110% của nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương, nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng hoặc diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian trong trường hợp dùng ngay sau khi ăn.

Hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế còn có thể chứa các chất bổ trợ như là chất hỗ trợ nhũ hóa, chất ổn định, chất khử trùng, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa. Chất hỗ trợ nhũ hóa làm ví dụ chứa axit béo chứa từ 12 đến 22 nguyên tử cacbon như là axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit palmitic, axit linolenic, và axit myristic và muối của chúng. Chất ổn định làm ví dụ bao gồm axit phosphatidic, axit ascorbic, glycerin, và xetanol, và chất khử trùng làm ví dụ bao gồm etyl paraoxybenzoat và propyl paraoxybenzoat. Các chất hoạt động bề mặt làm

ví dụ bao gồm sucroza este của axit béo, sorbitan este của axit béo, glyxerin este của axit béo, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen este của axit béo, polyoxyetylen alkyl phenyl ete, và polyoxyetylen polyoxypropylen alkyl ete. Chất chống oxy hóa làm ví dụ bao gồm chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu như là hydroxy toluen được butyl hóa, hydroxy anisol được butyl hóa, propyl galat, propyl galat, quinon được dụng, astaxanthin, và α -tocopherol.

Ngoài ra, chất mang hoặc chất dẫn thích đáng, chất tạo màu, chất tạo hương, và tùy ý, dầu thực vật và chất bổ trợ như là dung môi hữu cơ không độc hoặc tác nhân hòa tan không độc, chất nhũ hóa, tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, Tween 80 và dung dịch gôm arabic), tác nhân đăng trương, tác nhân điều chỉnh độ pH, chất ổn định, chất bổ trợ, tác nhân tạo hương, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, hoặc chất xúc tiến hấp thụ thường được sử dụng trong ngành có thể được kết hợp thích đáng với hợp phần theo sáng chế để bào chế chế phẩm được.

Cụ thể hơn, do PUFA ω 3 là không bão hòa ở mức độ cao, lượng có hiệu quả của chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu, ví dụ, ít nhất một thành phần được chọn từ hydroxytoluen được butyl hóa, hydroxyanisol được butyl hóa, propyl galat, propyl galat, quinon được dụng, astaxanthin, và α -tocopherol tốt hơn là được phối kết trong hợp phần.

Do hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế còn được sử dụng cho ứng dụng được phẩm, tốt hơn là có hình thức đẹp, đặc tính tự nhũ hóa, tính phân tán của hợp phần, tính ổn định nhũ tương, và ổn định bảo quản tính. Hình thức của hợp phần tự nhũ hóa là sao cho hợp phần không bị phân ly, tạo vẩn đục, bị rắn hóa, hoặc bị kết tủa, nhưng trong suốt. Hợp phần có hình thức kém có thể không phù hợp làm dược phẩm, và hợp phần này có thể không thỏa mãn đủ hiệu quả cần thiết như là đặc tính tự nhũ hóa.

Xét đến nhiệt độ bảo quản, hợp phần tự nhũ hóa và chế phẩm được bào chế bởi bằng cách bao nang hợp phần này tốt hơn là trong suốt ở cả hai nhiệt độ thấp và nhiệt độ cao khi xét đến việc sử dụng nó trong khu vực lạnh hoặc môi trường nóng.

Trong trường hợp của hợp phân tự nhũ hóa có đặc tính tự nhũ hóa tốt, tính phân tán tốt của hợp phân, và độ ổn định nhũ tương cao, hợp phân nhanh tạo phân tán tùy thuộc vào tiếp xúc với nước để hình thành vi nhũ tương có đường kính giọt nhỏ nhũ tương thích đáng. Độ hấp thụ của dầu như là EPA-E liên quan đến kích cỡ của đường kính giọt nhỏ nhũ tương, và mức độ hấp thụ tùy theo việc dùng cho động vật có thể được đánh giá bằng cách đo đường kính giọt nhỏ nhũ tương.

Trong sáng chế, "đường kính giọt nhỏ trung bình" là giá trị đường kính thể tích trung bình trong số các giọt nhỏ của hợp phân được nhũ hóa đo được bằng cách sử dụng máy phân tích kích cỡ hạt (ví dụ, Nakhongorac là sản phẩm của Nikkiso Co., Ltd.) với nước được sử dụng cho môi trường phân tán theo phương pháp đo tiêu chuẩn (ví dụ, thời gian cài đặt zero bằng 30 giây, thời gian đo bằng 30 giây, trung bình từ được lấy từ 3 lần đo). Đường kính giọt nhỏ trung bình khi hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế được tạo phân tán trong nước hoặc tương tự không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là nó lên đến $2\mu\text{m}$, và sản phẩm có tính phân tán nhũ tương tốt, tính ổn định nhũ tương tốt, hoặc độ hấp thụ tốt, và đường kính giọt nhỏ trung bình thường lên đến $1,5\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là lên đến $1,0\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là lên đến $0,5\mu\text{m}$, và tốt nhất là lên đến $0,3\mu\text{m}$.

Hợp phân tự nhũ hóa theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách kết hợp với thành phần có hiệu quả thứ hai. Thành phần có hiệu quả thứ hai có thể là thành phần bất kỳ được chọn thích đáng phụ thuộc vào dạng mong muốn và mức độ trầm trọng của bệnh chỉ cần là nó không có tác động ngược ưu điểm của các PUFA ω 3. Làm ví dụ về thành phần có hiệu quả thứ hai này bao gồm thuốc chữa bệnh đối với tăng lipit huyết, tăng huyết áp, các thuốc chống đái tháo đường, chất chống oxy hóa, tác nhân cải thiện dòng chảy của huyết, các chất dẫn xuất axit mật, thuốc chữa bệnh đối với NAFLD và NASH, cũng như thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm và thuốc chữa bệnh đối với sa sút trí tuệ.

Các ví dụ về thành phần có hiệu quả thứ hai được ưa thích bao gồm thuốc chữa bệnh đối với tăng lipit huyết như polyen phosphatidyl cholin, đối tượng không xà phòng hóa trong dầu đậu tương (soysterol), gama orizanol, riboflavin butyrat, dextran sulfat natri sulfur 18, pantethin, và elastaza. Thành phần này còn bao gồm statin như là pravastatin, simbastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin,

rosuvastatin và xerivastatin; fibrat như là simfibrat, clofibrat, clinofibrat, bezafibrat và fenofibrat (làm giảm các thành phần gây vữa xơ); chất ức chế enzym phân giải béo như là orlistat và xetlistat; nhựa như là cholestyramin và cholestyramit; và ezetimib.

Chất tăng huyết áp làm ví dụ bao gồm: chất đối kháng thụ thể angiotensin II như là irbesartan, olmesartan medoxomil, candesartan xilexetil, telmisartan, valsartan, và losartan kali; chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin như là alaxepiril, imidapril hydroclorua, enalapril maleat, captopril, quinapril hydroclorua, xilazapril hydrat, temocapril hydroclorua, delapril hydroclorua, trandolapril, benazepril hydroclorua, perindopril, và lisinopril hydrat; chất đối kháng canxi như là azelnidipin, amlodipin besylat, aranidipin, efonidipin hydroclorua, xilnidipin, nicardipin hydroclorua, nifedipin, nimodipin, nitrendipin, nilvadipin, barnidipin hydroclorua, felodipin, benidipin, và manidipin; chất chặn thụ thể α như là tolazolin và phentolamin; chất chặn thụ thể β như là atenolol, metoprolol, axebutolol, propranolol, pindolol, carvedilol, và labetalol hydroclorua; chất kích thích thụ thể α như là clonidin và metyldopa; và thuốc lợi tiểu như là eplerenon, hydroclothiazit và furosemit.

Các thuốc chống đái tháo đường làm ví dụ bao gồm: chất ức chế α -glucosidaza như acarboza, vogliboza và miglitol; tác nhân hạ đường huyết sulfonylurea như là gliclazit, glibenclamit, glimepirit và tolbutamit; chất tăng tiết insulin tác động ngắn như là nateglinit và mitiglinit; tác nhân hạ đường huyết biguanit như là metformin hydroclorua và buformin hydroclorua; chất ức chế dipeptidyl phosphataza-4 như là sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, linagliptin, teneligliptin, anagliptin và saxagliptin; thiazolidin như là pioglitazon hydroclorua và rosiglitazon maleat; các dẫn xuất của peptit dạng glucagon 1 như là exenatit và liraglutit; và chất ức chế đồng chuyển natri-glucoza 2 như ipragliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, canagliflozin và empagliflozin.

Chất chống oxy hóa làm ví dụ bao gồm các vitamin như axit ascorbic (vitamin C), tocopherol (vitamin E) và tocopherol nicotinat este, N-axetylxcystein, và probucol.

Chất cải thiện dòng chảy của máu làm ví dụ bao gồm xilostazol, ticlopidin hydroclorua, alprostadil, limaprost, beraprost natri, sarpogrelat hydroclorua, argatroban, naftidrofuryl, isoxsuprin hydroclorua, batroxobin, dihydroergotoxin mesylat, tolazolin hydroclorua, hepronicat, và dịch chiết shimotsuto.

Các chất dẫn xuất axit mật làm ví dụ bao gồm axit ursodeoxycholic, axit chenodeoxycholic, bột mật, axit deoxycholic, axit cholic, chiết xuất mật, mật gấu, oriental bezoar, và axit dehydrocholic. Các ví dụ Được ưu tiên là biotin (vitamin B7), xyanocobalamin (vitamin B12), axit pantotenic (vitamin B5), axit folic (vitamin B9), thiamin (vitamin B1), vitamin A, vitamin D, vitamin K, tyrosin, pyridoxin (vitamin B6), axit amin được tạo nhánh như là leuxin, isoleuxin và valin, canxi, sắt, kẽm, đồng, magie, và tương tự. Còn được ưa thích các hợp phần từ đồ ăn để có tác dụng đặc hiệu cho sức khỏe và đồ ăn với các yêu cầu về chức năng dinh dưỡng như là protein ở đậu tương, chitosan, natri alginat trọng lượng phân tử thấp, dạng xơ ăn kiêng có nguồn gốc từ vỏ hạt mã đề, peptit đậu tương liên kết vào phospholipit, sterol este thực vật, stanol este thực vật, diacylglycerol, sản phẩm phân giải globin protein, và catechin của cây chè.

Thuốc chữa bệnh làm ví dụ đối với NAFLD và NASH bao gồm statin như là pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin và xerivastatin; chất đối kháng thụ thể angiotensin II như là irbesartan, olmesartan medoxomil, candesartan lexetil, telmisartan, valsartan, và losartan kali; tác nhân hạ đường huyết biguanit như là metformin hydroclorua và buformin hydroclorua; và thiazolidin như pioglitazon hydroclorua và rosiglitazon maleat như được nêu trên đây, cũng như aspirin và phối tử của thụ thể farnesoit X (sau đây được viết tắt là FXR) như là axit ursodeoxycholic, axit chenodeoxycholic và axit obeticholic.

Thuốc ngăn chặn tiến triển làm ví dụ và thuốc chữa bệnh đối với sa sút trí tuệ bao gồm chất ức chế axetylcholinesteaza như là donepezil hydroclorua và galantamin hydrobromua; chất ức chế thụ thể NMDA như là memantin hydroclorua; chất hủy tiểu cầu như là aspirin, clopidorel sulfat, xilostazol, và ticlopidin hydroclorua; và chất ức chế yếu tố Xa như là rivaroxaban và apixaban. Ngoài ra, thuốc chữa bệnh đối với tăng lipid huyết, tăng huyết áp, các thuốc chống đái tháo đường, chất chống oxy hóa và tác nhân cải thiện dòng chảy của máu như được nêu

trên đây còn hữu dụng làm tác nhân thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm và thuốc chữa bệnh đối với sa sút trí tuệ.

Để hiện thực tác động dược động học của PUFA ω 3, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế ưu tiên có ít nhất một ưu điểm được chọn từ hình thức đẹp, đặc tính tự nhũ hóa tốt, tính phân tán cao của hợp phần, cao tính ổn định nhũ tương, tính ổn định bảo quản cao (bao gồm tính ổn định ở nhiệt độ thấp và nhiệt độ cao), độ hấp thụ cao, cụ thể là độ hấp thụ cao và tốc độ hấp thụ ở tình trạng đói cao, độ hấp thụ không phụ thuộc chế độ ăn kiêng, sự thuận tiện cho những người bệnh nhận hợp phần, giảm tác dụng phụ, và chế phẩm dễ tuân thủ.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế được tạo thích ứng rất tốt để sử dụng làm thuốc chữa bệnh để điều trị các bệnh khác nhau ở động vật, cụ thể là động vật có vú, có nghĩa là, hữu dụng làm, ví dụ, thuốc chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipit huyết (tăng cholesteol huyết, tăng LDL cholesteol huyết, tăng cholesteol huyết không HDL, VLDL tăng cholesteol huyết, giảm HDL cholesteol huyết, tăng triglixerit huyết, tăng lipoprotein huyết (apoB), giảm lipoprotein huyết apo A-I, tăng số lượng hạt LDL huyết, LDL máu cỡ hạt nhỏ, tăng LDL được oxy hóa huyết, tăng LDL mật độ thấp huyết, tăng RLP-C huyết, giảm tỷ lệ apoA-I/ApoB huyết, tăng ApoCIII huyết, rối loạn kiểu di truyền ApoE huyết, tăng lipoprotein (a) huyết, tăng Lp-PLA2 huyết, tăng hoạt tính CETP huyết, tăng hs-CRP huyết, giảm EPA máu (trạng thái, trong đó giá trị EPA trong huyết tương, huyết thanh, màng hồng cầu, màng tiểu cầu là thấp), tăng axit béo tự do trong máu), tăng đường huyết khi đói, tăng HbA1c huyết, tăng HOMA-IR huyết, tăng phân tử bám dính giữa các tế bào-1 huyết, tăng IL-6 huyết, tăng PAI-1 huyết, tăng creatin huyết, tăng AST huyết, tăng ALT huyết, tăng axit uric huyết, tăng 8-isoprostan huyết, tăng TXA2 huyết, tăng LTB2 huyết, và tương tự), thuốc chữa bệnh đối với tăng triglixerit huyết sau ăn, chống xơ cứng động mạch, ngăn chặn kết tập tiểu cầu, thuốc chữa bệnh đối với suy mạch ngoại biên, tác nhân phòng ngừa đối với các tai biến tim mạch, thuốc chữa bệnh đối với bệnh viêm (NAFLD, NASH, và tương tự), thuốc ngăn chặn tiến triển nặng thêm và thuốc chữa bệnh đối với sa sút trí tuệ (sa sút trí tuệ dạng Alzheimer, sa sút trí tuệ do tai biến mạch máu não, sa sút trí tuệ hỗn hợp, và tương tự), thuốc chống ung thư, và thuốc chữa bệnh đối với bệnh thần kinh trung ương (trầm cảm, tình trạng trầm cảm, rối

loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn hoảng sợ, và tương tự). Trong điều trị các bệnh như đã nêu trên đây, hợp phần theo sáng chế tự nhũ hóa không bị giới hạn cụ thể ở tần suất dùng thuốc dùng ngày 1 lần, và tốt hơn là được dùng ngày 1 lần ở toàn bộ liều dùng ngày 1 lần hoặc ở liều dùng được chia nhỏ 2 hoặc 3 lần một ngày, với 1 hoặc 2 lần dùng mỗi ngày được ưu tiên hơn và dùng ngày 1 lần được tốt nhất là.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là đặc biệt hiệu quả để cải thiện hoặc điều trị rối loạn tăng lipid huyết và tăng triglycerit huyết sau ăn, và ngăn ngừa tái phát hoặc tiến triển của chúng đối với hội chứng chuyển hóa, tai biến tim mạch máu não, và chỗ loét hoặc hoại tử ở đầu chi xa. Động vật có vú làm ví dụ bao gồm người, động vật trong nhà như là gia súc, ngựa, và lợn, và động vật nuôi như là chó, mèo, thỏ, chuột, và chuột nhỏ, và được ưu tiên là người. Cụ thể hơn, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế biết trước được là thể hiện hiệu quả cải thiện hoặc hiệu quả chữa bệnh đối với rối loạn tăng lipid huyết và tăng triglycerit huyết sau ăn ở những người bệnh với rối loạn tăng lipid huyết đang bị bệnh tăng lipid huyết, thể hiện kháng insulin hoặc đang bị bệnh tăng huyết áp, như là người bệnh có hội chứng chuyển hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ và các ví dụ so sánh dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Cân 0,09g nước, 0,53g polyoxyetylen (20) sorbitan oleat, 0,39g lexitin của đậu tương, và 4,0g của EPA-E, rồi đậy kín, và trộn trong khi gia nhiệt đến khoảng 70°C, do đó bào chế được hợp phần tự nhũ hóa. Hợp phần tự nhũ hóa được đậy kín sau khi sục khí nitơ, và được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi tiến hành đánh giá. Thành phần hợp phần tự nhũ hóa được thể hiện trong Bảng 1.

Các ví dụ từ 2 đến 11 và các ví dụ so sánh 1 và 2

Hợp phần tự nhũ hóa của các ví dụ từ 2 đến 8 và hợp phần của các ví dụ so sánh 1 và 2 được bào chế và được bảo quản bằng cách lặp lại phương pháp của Ví dụ 1 sao cho tỷ lệ thành phần là như được thể hiện trong Bảng 1. Công thức của các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần khác được thể hiện trong Bảng 1.

Các ví dụ so sánh 3 và 4

Hợp phần của các ví dụ so sánh 3 và 4 được bào chế và được bảo quản bằng cách lặp lại phương pháp của Ví dụ 1 sao cho tỷ lệ thành phần là như được thể hiện trong Bảng 1. Công thức bào chế của hợp phần được thể hiện trong Bảng 1.

Các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần theo các ví dụ so sánh như được chuẩn bị bằng phương pháp như được mô tả trên đây, từng loại được bao nang trong viên nang chứa gelatin làm thành phần chính của nó.

Ví dụ thử nghiệm 1 <Đánh giá về hình thức>

Các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần theo các ví dụ so sánh như được sản xuất ra bằng phương pháp sản xuất nêu trên đây được để đó, và sau khoảng 1 giờ, đánh giá hình thức của chúng. Khi hợp phần là đồng nhất do tương thích tốt, hợp phần được đánh giá là "trong suốt." Hợp phần được đánh giá là "bị phân ly" khi quan sát tính phân ly, và là "đục vẩn" khi quan sát độ đục.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 2 <Đánh giá về đặc tính tự nhũ hóa>

Các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần theo các ví dụ so sánh như được sản xuất ra bằng phương pháp sản xuất nêu trên đây được đánh giá về đặc tính tự nhũ hóa bằng cách bổ sung 10 μ L mỗi giọt chế phẩm vào 5mL nước tinh khiết hoặc chất lưu thứ nhất đối với thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopeia) ở 37°C trong ống thử nghiệm. Hợp phần mà đồng thời được nhũ hóa chỉ bằng cách bổ sung nhỏ giọt được đánh giá là "tốt," và trường hợp mà không trở thành nhũ tương chỉ bằng cách bổ sung nhỏ giọt được đánh giá là "kém." Sau đó khuấy nhẹ hợp phần dưới điều kiện thích hợp, và được xét nghiệm đối với các đặc tính khác của chúng. Khi xét đến tính phân tán của hợp phần, hợp phần được đánh giá là "tốt" khi được tạo phân tán và là "kém" khi hợp phần phần còn lại không được tạo phân tán, mà là một khối. Khi xét đến tính ổn định nhũ tương, hợp phần được đánh giá là "tốt" khi không quan sát thấy sự tách dầu, và là "kém" khi quan sát thấy sự tách dầu. Lưu ý rằng, hợp phần mà không được đánh giá là "trong suốt" khi đánh giá hình thức không được đánh giá về các đặc tính này do hợp phần không đồng nhất được xem là không thích đáng để đánh giá đặc tính.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 3 <Đánh giá về đường kính giọt nhỏ nhũ tương>

Sử dụng khoảng 1,5mL hợp phần được nhũ hóa như thu được trong Ví dụ thử nghiệm 2, đường kính giọt nhỏ trung bình (đường kính thể tích trung bình) được đo bằng máy phân tích kích cỡ hạt (Nakhongorac, là sản phẩm của Nikkiso Co., Ltd.) sử dụng nước làm môi trường phân tán.

Ví dụ thử nghiệm 4 <Đánh giá hình thức sau khi bảo quản ở điều kiện nghiêm ngặt>

Các hợp phần mà được đánh giá là "trong suốt" hoặc "đục vẩn" trong Ví dụ thử nghiệm 1 được để đó và được bảo quản qua đêm (trong khoảng 12 giờ) ở 5°C hoặc 40°C trước khi đánh giá hình thức của chúng. Khi hợp phần là đồng nhất do của nó tương thích tốt, hợp phần được đánh giá là "trong suốt." Hợp phần được đánh giá là "bị phân ly" khi quan sát tính phân ly, và là "đục vẩn" khi quan sát độ đục.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 5 <Được động học trên chó săn thỏ>

Các hợp phần hoặc viên nang đã được bào chế (Các ví dụ 1, 3 và 5) từng loại được dùng theo đường miệng cho 6 chó săn thỏ, con đực (ở độ tuổi nằm trong khoảng từ 2 đến 6 năm với thể trọng của 8 đến 13kg, 3 chó săn thỏ Marshall và 3 chó săn thỏ Nosan) ở tình trạng đói, và nồng độ EPA trong máu được đánh giá. Thử nghiệm động vật mà bị bỏ đói 18 giờ hoặc lâu hơn trước khi dùng, và từng loại động vật được dùng với hợp phần ở lượng tương ứng với 600mg của EPA-E. Máu được gom trước khi dùng, và 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, và 24 giờ sau khi dùng, và huyết tương được tách để đo nồng độ EPA trong huyết tương bằng LC/MS/MS (phương pháp trong đó mẫu được phân tách bằng sắc ký lỏng, sau đó được đưa vào quang phổ khối để tiến hành tách và đo trên đó). Nhóm đối chứng được dùng với dung dịch gốc EPA-E được bao nang trong viên nang.

Bảng 1 thể hiện nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (Cmax), diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 2 giờ (AUC₀₋₂) và diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong

theo thời gian từ 0 đến 24 giờ (AUC_{0-24}) như được tính từ các kết quả thử nghiệm. Khi tính từng loại thông số, thực hiện hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng từ nồng độ trong máu đo được.

Ví dụ thử nghiệm 6 <Được động học trên khỉ ăn cua>

Các hợp phần hoặc viên nang đã được bào chế được dùng theo đường miệng cho 6 khỉ ăn cua (ở độ tuổi nằm trong khoảng từ 2 đến 5 năm với thể trọng nằm trong khoảng từ 2,70 đến 4,65kg; Hamuri) ở tình trạng đói, và nồng độ EPA trong máu được đánh giá. Thử nghiệm động vật được bỏ đói trong 12 giờ hoặc lâu hơn trước khi dùng, và từng loại động vật được dùng với hợp phần tự nhũ hóa ở lượng tương ứng với 45mg/kg thể trọng của EPA-E. Nhóm đối chứng được dùng với dung dịch gốc EPA-E được bao nang trong viên nang. Máu được gom trước khi dùng, và 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 và 72 giờ sau khi dùng, và huyết tương được tách để đo EPA trong huyết tương bằng LC/MS/MS. Từ các kết quả thử nghiệm, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (C_{max}), tính diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 12 giờ (AUC_{0-12}), và diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 72 giờ (AUC_{0-72}). Khi tính từng loại thông số, thực hiện hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng từ nồng độ trong máu đo được.

Ở động vật mà hợp phần được dùng cho nó, các giá trị của các thông số nồng độ trong huyết, như là C_{max} và AUC_{0-12} , là tăng so với nhóm đối chứng. Cụ thể hơn, khẳng định được rằng, khi hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế được dùng, lượng của EPA được hấp thụ là tăng, và ngoài ra, hấp thụ EPA là nhanh sau khi dùng theo đường miệng.

Ví dụ thử nghiệm 6-2 <Được động học trên người (thử nghiệm dùng liều đơn, dùng 1800mg)>

Viên nang có hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa 80% theo trọng lượng là EPA-E do hàm lượng của nó được dùng theo đường miệng cho người (12 trường hợp, nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi từ 20 đến 40 với thể trọng nằm trong khoảng từ 55,0 đến 77,0kg và BMI bằng 18,5 hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 25,0) ở tình trạng đói để đánh giá thay đổi về nồng độ EPA trong máu. Chế phẩm tự

nhũ hóa ở lượng tương ứng với 1800mg của EPA-E được dùng theo đường miệng trong liều dùng đơn cho từng người mà bị bỏ đói 10 giờ hoặc lâu hơn trước khi dùng bằng cách sử dụng 200mL nước vào buổi sáng ở tình trạng đói. Máu được gom 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 24, 48 và 72 giờ sau khi dùng. Ngay sau khi gom, máu được giữ lạnh trên đá, và ly tâm ở tốc độ 2000xg ở 4°C trong 10 phút để gom riêng rẽ huyết tương. Sau khi đã được bảo quản huyết tương tạo thành ở nhiệt độ không cao hơn -20°C trong trạng thái đông lạnh, nồng độ của EPA trong huyết tương được đo bằng LC/MS/MS (phương pháp trong đó mẫu được phân tách bằng sắc ký lỏng, sau đó được đưa vào quang phổ khối để tiến hành tách và đo trên đó).

Viên nang có hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa 80% theo trọng lượng là EPA-E do hàm lượng của nó còn được dùng theo đường miệng cho người ngay sau khi ăn, và việc đo được tiến hành bằng cách lặp lại quy trình như được mô tả trên đây.

Đối với nhóm đối chứng, dung dịch gốc EPA-E (EPA-E có độ tinh khiết cao (ít nhất 96,5% theo trọng lượng) không chứa chất nhũ hóa hoặc tương tự và được sử dụng với cùng lượng EPA-E như lượng ở hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế; áp dụng tương tự sau đây) được nạp trong viên nang được dùng theo đường miệng cho người (12 trường hợp, nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi từ 20 đến 40 với thể trọng nằm trong khoảng từ 55,0 đến 77,0kg và BMI bằng 18,5 hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 25,0) ở tình trạng đói (bỏ đói từ ít nhất 10 giờ trước khi dùng), và việc đo được tiến hành bằng cách lặp lại quy trình như được mô tả trên đây.

Bảng 2 thể hiện nồng độ huyết tương tối đa (C_{max}), nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng (C_{24}), diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 72 giờ (AUC_{0-72}), thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (T_{max}), và nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ($t_{1/2}$) như được tính từ các kết quả thử nghiệm. Khi tính từng loại thông số, thực hiện hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng từ nồng độ trong máu đo được.

Ví dụ thử nghiệm 6-3 <Dược động học trên người (thử nghiệm dùng liều đơn, dùng 3600mg)>

Quy trình thử nghiệm của ví dụ thử nghiệm 6-2 được lặp lại ngoại trừ là liều dùng cho một cá thể bằng 3600mg. Thử nghiệm này được tiến hành trên 6 người. Bảng 3 thể hiện nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (C_{max}), nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng (C_{24}), diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 72 giờ (AUC_{0-72}), thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (T_{max}), và nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ($t_{1/2}$) như được tính từ các kết quả thử nghiệm. Khi tính từng loại thông số, thực hiện hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng từ nồng độ trong máu đo được.

Ví dụ thử nghiệm 6-4 <Dược động học trên người (thử nghiệm dùng tiếp tục)>

Viên nang có hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa 80% theo trọng lượng là EPA-E do hàm lượng của nó được dùng theo đường miệng cho người (nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi từ 20 đến 40 với thể trọng nằm trong khoảng từ 55,0 đến 77,0kg và BMI bằng 18,5 hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 25,0) ngày một lần ngay sau bữa sáng trong 11 ngày để đánh giá thay đổi về nồng độ EPA trong máu. Hợp phần tự nhũ hóa ở lượng tương ứng với 500, 1000, 2000, 40000, 6000 hoặc 8000g của EPA-E được dùng theo đường miệng cho từng người bằng cách sử dụng 200mL nước. Cho ăn ba lần mỗi ngày. Máu được gom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 và 24 giờ sau khi dùng ở ngày 1 và ngày 11 ("24 giờ sau khi dùng" là để chỉ "chỉ trước khi dùng vào ngày tiếp theo"), và 24 giờ sau khi dùng ở ngày 2 đến 10. Ngay sau khi gom, máu được giữ lạnh trên đá, và ly tâm ở tốc độ 2000xg ở 4°C trong 10 phút để gom riêng rẽ huyết tương. Sau khi bảo quản huyết tương tạo thành ở nhiệt độ không cao hơn -20°C trong trạng thái đông lạnh, nồng độ của EPA trong huyết tương được đo bằng LC/MS/MS.

Đối với nhóm đối chứng, viên nang có dung dịch gốc EPA-E được nạp trong viên nang được dùng theo đường miệng cho người (nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi từ 20 đến 40 với thể trọng nằm trong khoảng từ 55,0 đến 77,0kg và

BMI bằng 18,5 hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 25,0) ở lượng tương ứng với 1800mg của EPA-E ngày một lần ngay sau bữa sáng trong 11 ngày, và thay đổi về nồng độ EPA trong máu được đánh giá bằng cách lặp lại quy trình như được mô tả trên đây.

Viên nang có hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa 80% theo trọng lượng là EPA-E do hàm lượng của nó còn được dùng theo đường miệng cho người ở tình trạng đói, và việc đo được tiến hành bằng cách lặp lại quy trình như được mô tả trên đây.

Từ các kết quả thử nghiệm, nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (C_{max}), diện tích dưới nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương đối lại đường cong theo thời gian từ 0 đến 24 giờ (AUC_{0-24}), thời gian cho đến khi đạt được nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương (T_{max}) và nửa chu kỳ loại PUFA ω 3 ở huyết tương ($t_{1/2}$) ở ngày 1 của việc dùng và nồng độ PUFA ω 3 ở huyết tương 24 giờ sau khi dùng (C_{24}) ở ngày 1 đến 11 được tính. Nồng độ PUFA ω 3 tối đa ở huyết tương trong trạng thái không đổi (C_{ss} tối đa), nồng độ PUFA ω 3 tối thiểu của huyết tương trong trạng thái không đổi (C_{ss} tối thiểu) và nồng độ PUFA ω 3 trung bình của huyết tương trong trạng thái không đổi (C_{ss} trung bình) cũng được tính. Khi tính từng loại thông số, thực hiện hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng từ nồng độ trong máu đo được.

Ví dụ thử nghiệm 7 <Hình thức của viên nang>

Viên nang mềm thu được ở các ví dụ được kiểm tra bằng mắt về màu và hình dạng của viên nang và đặc tính của viên nang, hàm lượng sau khi hoàn thành việc nạp và làm khô.

Viên nang với thay đổi về "màu", vắn vẹo, bị ép, hoặc tương tự về "hình dạng", và việc tạo vắn đục, phân ly, hoặc tương tự về "đặc tính của viên nang hàm lượng" được đánh giá là "kém," và viên nang không có các vấn đề được đánh giá là "thông thường."

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1. Trong Bảng dưới đây, "-" nghĩa là thành phần tương ứng không được bổ sung hoặc là chỉ tiêu tương ứng không đo được.

[Bảng 1]

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5 /Dung dịch gốc EPA-E (khi đối -kiểm soát)
Được nạp trong viên nang	Có	Có	Có	—	Có	Có	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Etyl eicosapentaenoat	80,0	75,0	80,0	80,0	80,0	83,0	80,0	80,0	80,0	80,0	83,0	80,0	80,0	75,2	80,0	
Nước tinh khiết	1,7	1,1	1,2	1,2	2,0	1,0	1,2	1,2	4,0	2,0	2,0	—	8,0	—	1,2	
Sorbitan oleat Polyoxetylen (20)	10,5	10,8	7,2	6,5	5,8	8,5	11,1	13,1	5,1	—	8,0	7,2	3,8	5,8	—	
Polyoxetylen sorbitan trioleat	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,8	—	—	—	—	—	
Dầu thầu dầu Polyoxyl 35	—	10,8	7,2	7,9	5,8	4,5	3,3	1,3	5,1	5,8	—	7,2	3,8	5,8	14,4	
Dầu thầu dầu được hydro hóa Polyoxetylen (60)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,0	—	—	—	—	
Lexitin của đậu tương	7,8	2,4	4,4	4,4	6,4	3,0	4,4	4,4	5,8	6,4	3,0	5,6	4,4	6,5	4,4	
Propylen glycol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,7	—	
Tổng	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Ví dụ thử nghiệm 1	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Phân ly	Phân ly	Trong suốt	Vấn đục	
Ví dụ thử nghiệm 2	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Không được đánh giá		Tốt	Tốt	
	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt			Tốt	Tốt	
	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt			Tốt	Tốt	
	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt			Tốt	Tốt	
Ví dụ thử nghiệm 3	0,44	0,34	0,27	—	0,35	0,25	—	—	0,28	—	—	Không được đánh giá		0,15	—	
Đường kính giọt nhỏ nhũ tương	0,36	0,29	0,22	—	0,57	0,29	—	—	0,32	—	—			0,18	—	
Ví dụ Thử nghiệm 4	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Không được đánh giá		Trong suốt	Vấn đục	
Hình thức	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt			Phân ly	Vấn đục	
	104,7	—	128,7	—	80,0	—	—	—	—	—	—			—	—	
	94,0	—	97,8	—	60,7	—	—	—	—	—	—			—	—	
Ví dụ thử nghiệm 5	617,8	—	1036,3	—	566,6	—	—	—	—	—	—	Không được đánh giá		—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	
Ví dụ thử nghiệm 6	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—	Không được đánh giá		—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	
	Thông thường	Thông thường	Thông thường	—	Thông thường	Thông thường	—	—	—	—	—			—	—	

[Bảng 2]

Ví dụ thử nghiệm 6-2	Chế phẩm viên nang của Ví dụ thử nghiệm 6-2 (Liều dùng, 1800mg)	Chế phẩm viên nang của Ví dụ thử nghiệm 6-2 (Liều dùng, 1800mg)	Nhóm đối chứng, dung dịch gốc EPA- E
Cho ăn	Không	Có	Không
C _{max} (µg/mL)	65,1	111,3	4,6
C ₂₄ giờ (µg/mL)	19,5	28,6	2,4
AUC ₀₋₇₂ giờ (µg·giờ/mL)	1266,0	1932,1	113,1
T _{max} (giờ)	5,2	3,3	10,8
t _{1/2} (giờ)	31,2	42,6	71,7

[Bảng 3]

Ví dụ thử nghiệm 6-3	Chế phẩm viên nang của Ví dụ thử nghiệm 6-2 (Liều dùng, 3600mg)	Chế phẩm viên nang của Ví dụ thử nghiệm 6-2 (Liều dùng, 3600mg)	Nhóm đối chứng, dung dịch gốc EPA- E
Cho ăn	Không	Có	Không
C _{max} (µg/mL)	174,2	184,5	3,6
C ₂₄ giờ (µg/mL)	36,4	37,7	1,2
AUC ₀₋₇₂ giờ (µg·giờ/mL)	2845,5	2615,9	113,7
T _{max} (giờ)	5,2	4,3	21,8
t _{1/2} (giờ)	58,7	42,4	22,8

Ví dụ 1 là hợp phần chứa este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa duy nhất cùng với lượng nào đó của lexitin và nước, và như được thể hiện trong Bảng 1, hợp phần này có hình thức đẹp cũng như đặc tính tự nhũ hóa rất tốt. Kết quả này chỉ ra rằng, ưu điểm/hiệu quả của sáng chế thực hiện được bởi hợp phần chứa lexitin, trong đó este của axit béo polyoxyetylen sorbitan là chất nhũ hóa duy nhất.

Các ví dụ từ 2 đến 10 là các hợp phần chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa bổ sung. Các hợp phần này còn thể hiện hình thức đẹp cũng như đặc tính tự nhũ hóa rất tốt như được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ 11 là hợp phần chứa dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen làm chất nhũ hóa bổ sung. Hợp phần này còn thể hiện hình thức đẹp cũng như đặc tính tự nhũ hóa rất tốt như được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ so sánh 1 là hợp phần không chứa nước, và hợp phần này trở thành bị phân ly. Ví dụ so sánh 2 là hợp phần chứa 8% theo trọng lượng là nước, và hợp phần này còn trở thành bị phân ly.

Trong sáng chế, nước được sử dụng thay cho bổ sung etanol hoặc rượu polyhydric do đó cải thiện tính tương thích của hợp phần. Hợp phần trở thành bị phân ly do tương thích không thích đáng khi không sử dụng nước, trong khi hợp phần vẫn còn phân ly thậm trí có sử dụng nước khi lượng của nước quá nhiều so với lượng của hợp phần. Trong một số trường hợp, phân ly không xuất hiện ở các ví dụ 1 đến 6 chứa nước với lượng từ 1 đến 4% theo trọng lượng. Các kết quả này chỉ ra rằng, việc có mặt lượng nào đó (khoảng 0,5 đến 6% theo trọng lượng) của nước là quan trọng để cho hình thức đẹp.

Ví dụ so sánh 3 là hợp phần không chứa nước mà chứa rượu polyhydric. Như trong trường hợp của Ví dụ 1, hợp phần này có hình thức đẹp cũng như đặc tính tự nhũ hóa tốt.

Tuy nhiên, hợp phần của Ví dụ so sánh 3 bị phân ly sau khi bảo quản qua đêm ở 40°C, và điều này cho thấy tầm quan trọng của việc bổ sung lượng cụ thể (khoảng 0,5 đến 6% theo trọng lượng) của nước vào hợp phần khi xét đến cải thiện hình thức và tương tự.

Ví dụ so sánh 4 là hợp phần chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen đối với chất nhũ hóa và không chứa este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và trong trường hợp của hợp phần này, hợp phần có hình thức đục vẩn.

Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc kết hợp của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan làm chất nhũ hóa để cho hình thức đẹp.

Các ví dụ 1, 3, và 5 thể hiện động học khi hợp phần tự nhũ hóa được bổ sung cho động vật được bỏ đói.

Ở động vật mà các hợp phần tự nhũ hóa này được dùng cho nó, các giá trị C_{max} và AUC₀₋₂ mà là các thông số về tốc độ hấp thụ là cao hơn rõ rệt so với các giá trị này ở nhóm động vật kiểm soát (ở tình trạng đói) được dùng với dung dịch gốc EPA-E làm

kiểm soát. Cụ thể hơn, đã khẳng định được rằng, khi hợp phần tự nhũ hóa theo các ví dụ được dùng, lượng của EPA được hấp thụ cho đến khi đạt 24 giờ sau khi dùng theo đường miệng là tăng, và ngoài ra, hấp thụ EPA đặc biệt nhanh sau khi dùng theo đường miệng so với nhóm đối chứng.

Ví dụ thử nghiệm 6-2 thể hiện các thông số khi hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế chứa 80% theo trọng lượng là EPA-E ở lượng tương ứng với 1800mg của EPA-E và 1800mg của EPA-E tương ứng được dùng cho người. Ở tình trạng đói, tất cả các thông số C_{max} , C_{24} và AUC_{0-72} ở khoảng 10 lần cao hơn trong trường hợp của hợp phần của Ví dụ (C_{max} ở 14,2 lần cao hơn, C₂₄ ở 8,1 lần cao hơn, và AUC_{0-72} ở 11,2 lần cao hơn), và hấp thụ nhanh của EPA sau khi dùng theo đường miệng được khẳng định. Ví dụ thử nghiệm 6-3 thể hiện các thông số khi hợp phần theo sáng chế tự nhũ hóa ở lượng tương ứng với 3600mg của EPA-E và 3600mg của EPA-E tương ứng được dùng, và các thông số vài chục lần cao hơn (C_{max} bằng 48,4 lần cao hơn, C₂₄ là cao hơn 30,3 lần, và AUC_{0-72} là cao hơn 25,0 lần), khẳng định hấp thụ nhanh tương tự. Còn khẳng định được rằng, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế tương tự là ít bị ảnh hưởng bởi đồ ăn, và nó thể hiện hấp thụ EPA cao không tương ứng với trường hợp được lấy trước khi hoặc sau khi ăn.

Do đó, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế sẽ là ứng viên đối với chế phẩm tự nhũ hóa có khả năng nhanh và làm tăng rõ rệt nồng độ EPA trong máu với tác động dược động học nhanh và hiệu quả thậm trí nếu được lấy ở tình trạng đói, có nghĩa là, được lấy trước khi ăn, ở thời gian ngủ hoặc tương tự.

Chế phẩm viên nang tự nhũ hóa của các ví dụ 2-1 và 2-2 và chế phẩm viên nang của Ví dụ so sánh 2-3

Các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần theo Ví dụ so sánh 2-3 được bào chế và được bảo quản bằng cách lặp lại quy trình của Ví dụ 1 sao cho tỷ lệ thành phần là như được thể hiện trong Bảng 4. Công thức của các hợp phần tự nhũ hóa được thể hiện trong Bảng 4.

375mg hợp phần tự nhũ hóa được nạp trong viên nang ở các ví dụ 2-1 và 2-2, và 441mg hợp phần tự nhũ hóa được nạp trong viên nang ở ví dụ so sánh 2-3 (300mg của EPA-E trong cả hai trường hợp). Trong từng trường hợp, viên nang gelatin mềm có hàm lượng được nạp trong đó được sản xuất ra bằng phương pháp quay. Biến dạng của màng

viên nang không nhận thấy đối với chế phẩm viên nang tự nhũ hóa được bào chế bằng phương pháp này.

Tỷ lệ thành phần của được hàm lượng bao nang được thể hiện trong Bảng 4.

Ví dụ thử nghiệm 8 <Độ cứng của viên nang>

Chế phẩm viên nang của các ví dụ 2-1 và 2-2 và Ví dụ so sánh 2-3 được đo về độ cứng. Chế phẩm sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối bằng 75% trong 1, 2, và 4 tuần còn đo được về độ cứng.

Các kết quả ở giai đoạn đầu và các kết quả sau khi bảo quản ở 40°C trong 1, 2, và 4 tuần được thể hiện trong Bảng 4. Chế phẩm ở giai đoạn đầu là để chỉ chế phẩm mà đã được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng sau khi sản xuất nó cho đến khi đánh giá độ cứng. Do đã được bảo quản ở 40°C như được đây kín trong bao gói bằng nhôm, chế phẩm không bị ảnh hưởng bởi hơi ẩm.

[Bảng 4]

Thành phần		Ví dụ 2-1 % theo trọng lượng	Ví dụ 2-2 % theo trọng lượng	Ví dụ so sánh 2-3 % theo trọng lượng
Etyl eicosapentaenoat		80,0	80,0	68,0
Nước tinh khiết		2,0	1,8	-
Polyoxyetylen (20) sorbitan oleat		5,8	5,8	7,1
Dầu thầu dầu polyoxyl 35		5,8	5,8	7,1
Lexitin của đậu tương		6,4	6,4	9,5
Lexitin phân giải bằng enzym		-	0,2	-
Tocopherol		-	-	-
Natri erythorbat		^	-	-
Propylen glycol		-	-	8,3
Tổng		100,0	100,0	100,0
Ví dụ thử nghiệm 7 Độ cứng (kgf)	Giai đoạn đầu	28,9	24,7	15,7
	40°C, 1 tuần	25,5	22,3	9,1
	40°C, 2 tuần	24,5	20,5	8,9
	40°C, 4 tuần	27,4	22,3	8,1

Các ví dụ 2-1 và 2-2 là các chế phẩm được sản xuất ra bằng cách bao nang hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế. Các viên nang này có độ cứng bằng 20kgf hoặc cao hơn. Mặt khác, hợp phần của Ví dụ so sánh 2-3 chứa lượng lớn hơn (8,3% theo trọng lượng) của propylen glycol (rượu polyhydric), và độ cứng của chế phẩm viên nang là thấp hơn so với độ cứng với các ví dụ ở giai đoạn đầu. Khi độ cứng được đánh giá sau khi bảo quản trong môi trường kín ở 40°C trong 1 đến 4 tuần, cơ bản là không nhận thấy có thay đổi ở các ví dụ 2-1 và 2-2, trong khi, ở ví dụ so sánh 2-3, độ cứng giảm xuống đến 57% của độ cứng ban đầu trong 1 tuần, và giảm hơn nữa theo thời gian.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là rất tốt ở ít nhất một trong các dấu hiệu: tính tương thích (hình thức), đặc tính tự nhũ hóa, tính phân tán của hợp phần, tính ổn định nhũ tương và độ hấp thụ, và nó, do được hấp thụ nhanh thậm trí nếu được lấy trước khi ăn, ngăn chặn làm tăng huyết thanh TG sau khi ăn. Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế là hữu dụng để phối kết trong các đồ ăn khác nhau, hoặc làm đồ ăn để sử dụng cho việc ăn kiêng đặc hiệu, đồ ăn với các yêu cầu có lợi cho sức khỏe (đồ ăn để có tác dụng đặc hiệu cho sức khỏe và đồ ăn với các yêu cầu về chức năng dinh dưỡng), đồ ăn có lợi cho sức khỏe (bổ sung), hoặc dược phẩm.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế không có hoặc có hàm lượng thấp của rượu polyhydric, và do đó, hợp phần không có vấn đề mềm đi và biến dạng của viên nang trong quá trình phân phối hoặc bảo quản bị gây ra bởi rượu polyhydric. Nói cách khác, hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế kết hợp với việc giảm rủi ro thay đổi chất lượng.

Hợp phần tự nhũ hóa theo sáng chế có chất lượng làm dược phẩm có khả năng được bảo quản ở khu vực lạnh hoặc nóng do hợp phần không trở thành đục vẩn hoặc phân ly thậm trí nếu được bảo quản ở môi trường nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi tổng lượng hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng:

- a) từ 50 đến 90% theo trọng lượng là etyl este của axit eicosapentaenoic (EPA),
- b) từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng là nước,
- c) từ 3 đến 20% theo trọng lượng là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan,
- d) từ 1 đến 20% theo trọng lượng là dầu thầu dầu polyoxyetylen,
- e) đến 1% theo trọng lượng là etanol và/hoặc rượu polyhydric, và
- f) từ 10 đến 150 phần theo trọng lượng là lexitin dựa trên 100 phần theo trọng lượng của c) este của axit béo polyoxyetylen sorbitan

mà khi dùng cho người thỏa mãn ít nhất một điều kiện được chọn trong số các điều kiện từ (A) đến (E) dưới đây khi được tính bằng cách tiến hành hiệu chuẩn bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong huyết tương trước khi dùng:

- (A) nồng độ EPA trong huyết tương tối đa ít nhất là 50 μ g/mL;
- (B) nồng độ EPA trong huyết tương vào thời điểm 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 20 μ g/mL;
- (C) thời gian cần thiết để đạt tới nồng độ EPA trong huyết tương tối đa (Tmax) là lên đến 6 giờ;
- (D) diện tích dưới đường cong của nồng độ EPA trong huyết tương tại thời điểm từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng ít nhất là 500 μ g.giờ/mL; và
- (E) nồng độ EPA trong máu 24 giờ sau khi dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 μ g/mL.

2. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm 1, trong đó tổng hàm lượng của chất nhũ hóa chứa c) este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và d) dầu thầu dầu polyoxyetylen là từ 1 đến 29% theo trọng lượng, và

trong đó, hàm lượng của lexitin là từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng dựa trên 100 phần theo trọng lượng của a) etyl este của EPA.

3. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm 1 hoặc 2, mà có dạng trong suốt khi được bảo quản ở môi trường 5°C trong thời gian 12 giờ.
4. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, mà có dạng trong suốt khi được bảo quản ở môi trường 40°C trong thời gian 12 giờ.
5. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hàm lượng của b) nước là từ 1 đến 4 % theo trọng lượng.
6. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hàm lượng của a) etyl este của EPA là từ 72 đến 85 % theo trọng lượng.
7. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hàm lượng của axit docosahexaenoic (DHA) là thấp hơn 1,0% theo trọng lượng.
8. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hàm lượng của axit arachidonic là thấp hơn 2% theo trọng lượng.
9. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng của f) lexitin là từ 2,1 đến 36% theo trọng lượng.
10. Hợp phần tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hàm lượng của e) etanol là 0% theo trọng lượng.