



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0020960

(51)⁷ **A61K 36/062**, 31/045, 31/05, 31/122, (13) **B**
31/202, 31/205, 31/4415, 31/714, 36/899

(21)	1-2013-03778	(22)	24.04.2012		
(86)	PCT/EP2012/057428	24.04.2012	(87)	WO2012/150146	08.11.2012
(30)	11164526.3	03.05.2011	EP		
(45)	27.05.2019	374	(43)	25.02.2014	311
(73)	Alfasigma S.p.A. (IT) Viale Sarca No. 223, Milano (MI) Italy				
(72)	Aleardo KOVERECH (IT), Ashraf VIRMANI (GB)				
(74)	Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)				

(54) **DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPIT**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị các rối loạn chuyển hóa lipit, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hoạt chất sau: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng: *Monascus purpureus*, (b) ít nhất một axit béo omega-3, (c) L-carnitin hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất sau: (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và (g) ít nhất một vitamin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa các hoạt chất và dược phẩm chứa hỗn hợp này dùng cho mục đích y tế và dinh dưỡng để bào chế thuốc chữa bệnh hoặc thực phẩm bổ sung hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipit và các biến chứng của nó.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hoạt chất bao gồm: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất sau: (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và (g) ít nhất một vitamin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tim mạch liên quan đến sự chuyển hóa lipit bất thường rất thường gặp ở các nước công nghiệp. Chẳng hạn, ở Ý, các bệnh này chiếm hơn 40% tổng tỷ lệ tử vong (Capocaccia R., Farchi G., Prati S. et al.: *La mortalità in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22*). Chúng ta đã biết mối liên hệ giữa cholesterol và bệnh tim mạch vành từ các nghiên cứu dịch tễ học được tiến hành trong vài năm qua. Kết luận đạt được trong các nghiên cứu này cho thấy rằng sự phát triển của bệnh xơ vữa động mạch vành nặng và bệnh tim mạch có tương quan chặt chẽ với nồng độ cholesterol trong huyết thanh (McGill H.C. Jr. et al.: *The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463-653, 1968; Keys A.: Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980*).

Việc điều chỉnh thói quen ăn uống bằng chế độ ăn thích hợp luôn luôn là giải pháp được chọn trước tiên trong các trường hợp tăng lipit huyết. Tuy nhiên, không thường xuyên thu được kết quả tốt do việc không tuân thủ rộng rãi quy định nghiêm ngặt của chế độ ăn, mức độ nghiêm trọng của chứng tăng cholesterol huyết hoặc sức đề kháng kiểu di truyền.

Để đạt được kết quả mong muốn ở các bệnh nhân này, nghĩa là bình thường hóa

nồng độ triglycerit và cholesterol trong máu, cần sử dụng phương pháp điều trị được lý. Các dược chất làm giảm nồng độ lipit rơi vào hai nhóm: nhóm dược chất làm giảm nồng độ cholesterol và nhóm dược chất chủ yếu làm giảm nồng độ triglycerit.

Nhóm dược chất làm giảm nồng độ cholesterol bao gồm statin, probucol và nhựa, trong khi nhóm dược chất chủ yếu làm giảm nồng độ triglycerit bao gồm fibrat, axit nicotinic và các axit béo thuộc dòng omega-3.

Các dược chất statin (lovastatin, simvastatin, provastatin, fluvastatin và dược chất tương tự) là các chất ức chế enzym hydroxy-metyl-glutaryl-coenzym A (hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme A: HMG-CoA) reductaza. Bằng cách ức chế enzym này, chúng làm giảm mức độ tổng hợp cholesterol ở gan (*Lancet* 1994; 334: 1383-1389). Để làm giảm nồng độ cholesterol nội bào, tế bào gan tạo ra một số thụ thể của lipoprotein có tỷ trọng thấp (Low Density Lipoprotein: LDL) và lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (Very Low Density Lipoprotein: VLDL), do đó các lipoprotein này bị loại bỏ ra khỏi dòng máu.

Statin là dược chất được dung nạp tốt hơn so với các chất làm giảm mức cholesterol huyết khác nhưng các dược chất này vẫn có một số nhược điểm, các tác dụng phụ thường gặp nhất do các dược chất này gây ra là rối loạn đường dạ dày-ruột, phát ban trên da và đau đầu.

Đã có thông báo rằng mặc dù các dược chất statin làm giảm số ca tử vong do bệnh tim mạch nhưng đã quan sát được tỷ lệ tử vong gia tăng ở các bệnh nhân được điều trị do các sự kiện khác như do khối u hoặc chấn thương (*Davey-Smith G., Song F., Sheldon T.A.: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ, 1993; 306: 1367-1373; Ravnshov U.: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 1992; 305: 15-19*). Kết quả thử nghiệm ở đối tượng là động vật và người đã gợi ý rằng để làm giảm nồng độ cholesterol, việc điều trị được lý bằng statin ở các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh mạch vành ở mức cao chỉ nên thực hiện trong thời gian ngắn (*JAMA, 1996; 275: 55-60*).

Gạo đỏ lên men là sản phẩm thu được từ quá trình phát triển của nấm men (*Monascus purpureus*) trong gạo và được dùng làm thực phẩm chính ở một số nước châu Á. Sản phẩm này chứa một số hợp chất được gọi chung là monacolin, chất này đã

biết là có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp cholesterol. Một trong số các chất này là “monacolin K”, chất ức chế mạnh HMG-CoA reductaza.

Tài liệu *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 69, No. 2, 231-236, February 1999 mô tả hiệu quả làm giảm nồng độ cholesterol của sản phẩm bổ sung gạo đỏ lên men.

Hiệu quả làm giảm nồng độ triglycerit của các axit béo omega-3 và hiệu quả làm tăng mức lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein: HDL) của chúng là đã biết.

Tài liệu *BMJ*. 2006 April 1; 332(7544): 752-760 mô tả việc sử dụng các axit béo omega-3 để điều trị bệnh tim mạch.

Các hợp chất policosanol là rượu béo mạch dài. Ví dụ về các hợp chất policosanol là triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, octacontanol, tetracosanol, dotriacontanol và tetracontanol. Hợp chất policosanol có thể có mặt ở dạng này hoặc dạng chất chiết từ các sản phẩm tự nhiên chứa nó, ví dụ mầm lúa mì hoặc mầm lúa gạo, vỏ sáp của cây mía hoặc lá cây bạch quả *Ginkgo biloba*. Các hợp chất policosanol được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực y tế và dinh dưỡng.

Tài liệu *Nutr Rev*. 2003 Nov; 61(11): 376-83 mô tả việc sử dụng hợp chất policosanol để điều trị bệnh tim mạch.

Hợp chất resveratrol (trans-3,4',5,-trihydroxystilben) là phân tử polyphenol được tìm thấy trong nhiều loài thực vật bao gồm nho và các loài khác.

Tài liệu *Free Radic Res*. 2000 Jul;33(1):105-14 mô tả việc sử dụng hợp chất resveratrol để ức chế sự peroxy hóa lipid.

Hiện nay, coenzym Q10 đã được biết rõ trong việc sử dụng ở người nên không cần giải thích cụ thể và chất này có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tham khảo các tài liệu patent được nộp bởi Người nộp đơn này, trong đó chất này được mô tả đầy đủ.

Vitamin B₆ là vitamin tan trong nước và là một phần của nhóm vitamin B phức hợp được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực y tế và dinh dưỡng. Một số dạng vitamin là đã biết nhưng pyridoxal phosphat (pyridoxal phosphate: PLP) là dạng có hoạt tính và là đồng nhân tố trong nhiều phản ứng chuyển hóa axit amin, bao gồm phản ứng

chuyển amin, phản ứng loại amin và phản ứng tách nhóm carboxyl. PLP còn là chất cần thiết cho phản ứng lên men để tạo ra sự giải phóng glucoza từ glycogen.

Vitamin B₁₂, còn được gọi là cobalamin, là vitamin tan trong nước có vai trò quan trọng trong sự hoạt động bình thường của não và hệ thần kinh và sự tạo máu. Đây là một trong số 8 vitamin B. Vitamin này thường liên quan đến sự chuyển hóa của mọi tế bào trong cơ thể người, đặc biệt không chỉ ảnh hưởng đến sự tổng hợp và điều hòa ADN mà còn ảnh hưởng đến sự tổng hợp axit béo và tạo ra năng lượng. Do là vitamin lớn nhất và có cấu trúc phức tạp nhất, nó có thể được tạo ra trong công nghiệp chỉ bằng cách tổng hợp-lên men nhờ vi khuẩn.

Vitamin B₁₂ cũng được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực y tế và dinh dưỡng.

L-carnitin là hợp chất amoni bậc bốn được tổng hợp sinh học từ các axit amin là lysin và methionin. Trong các tế bào sống, chất này cần thiết cho sự vận chuyển các axit béo từ phần bào tan vào ty thể trong quá trình phá vỡ lipid (chất béo) để tạo ra năng lượng chuyển hóa.

Patent Hoa Kỳ số 4255449 bộc lộ L-carnitin dùng để làm tăng mức cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein: HDL) và để điều trị các bệnh liên quan đến mức cholesterol cao.

WO040916029 bộc lộ L-carnitin dùng để điều trị bệnh tim mạch.

Mặc dù có nhiều tài liệu công bố khác chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị chứng tăng triglycerit huyết và chứng tăng cholesterol huyết và các tình trạng bệnh liên quan, nhưng không tài liệu nào trong số chúng đề cập hoặc gợi ý tác dụng hiệp đồng bất ngờ của dược phẩm theo sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Giờ đây, đã bất ngờ phát hiện được rằng việc sử dụng phối hợp, thuật ngữ này được định nghĩa chính xác dưới đây, dược phẩm chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất sau: (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và (g) ít nhất một vitamin; có thể có hiệu quả gia tăng về tác dụng làm giảm mức cholesterol huyết và mức

triglycerit huyết đạt được so với việc sử dụng độc lập, riêng rẽ các hoạt chất này hoặc hỗn hợp có tỷ lệ rất nhỏ của chúng.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất sau: (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và (g) ít nhất một vitamin.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm có tác dụng hiệp đồng chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và tùy ý (g) ít nhất một vitamin.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm có tác dụng hiệp đồng chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus* với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 3000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 2000mg, lượng được ưu tiên nhất là 200mg; (b) ít nhất một axit béo omega-3, với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 2000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nhất là 600mg; (c) L-carnitin hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 3000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nhất là 100mg, dưới dạng muối nội; (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (f) coenzym Q10 với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (g) vitamin B6 với lượng nằm trong khoảng từ 0,03mg đến 300mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 30mg, lượng được ưu tiên nhất là 3mg; và (h) vitamin B12 với lượng nằm trong khoảng từ

0,025 μ g đến 250 μ g, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,25 μ g đến 25 μ g, lượng được ưu tiên nhất là 2,5 μ g (mcg).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm có tác dụng hiệp đồng chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus* với lượng 200mg chứa 3mg Monacolin K; (b) dầu cá với lượng 600mg chứa 120mg DHA và 165mg EPA; (c) L-carnitin tartrat với lượng 147mg tương ứng với 100mg muối nội của L-carnitin; (d) chất chiết từ cây mía chứa các hợp chất policosanol với lượng 10mg; (e) resveratrol với lượng 10mg; (f) coenzym Q10 với lượng 10mg; (g) vitamin B6 với lượng 3mg; và (h) vitamin B12 với lượng 2,5 μ g.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm nêu trên dùng làm tác nhân làm giảm mức cholesterol huyết và mức triglycerit huyết, và để làm tăng mức cholesterol HDL.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm nêu trên dùng để phòng hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid và các biến chứng của nó, trong đó các biến chứng này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm nêu trên dùng để bào chế thuốc chữa bệnh để phòng hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid và các biến chứng của nó, trong đó các biến chứng này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc bệnh huyết khối tắc mạch

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm nêu trên dùng để tạo ra thực phẩm bổ sung để phòng hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid và các biến chứng của nó, trong đó các biến chứng này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng nồng độ cholesterol HDL và làm giảm nồng độ cholesterol và triglycerit, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng thích hợp của được phẩm đã mô tả nêu trên.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp phòng hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid và các biến chứng của nó, trong đó các biến chứng

này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch và/hoặc bệnh huyết khối tắc mạch, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng thích hợp của dược phẩm đã mô tả nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các vitamin khác, co-enzym, chất khoáng và chất chống oxy hóa; hoặc các hoạt chất khác có thể dùng để điều trị sự rối loạn chuyển hóa lipid.

Mô tả chi tiết sáng chế

Muối của L-carnitin là muối bất kỳ của L-carnitin với axit và không gây ra tác dụng phụ hoặc tác dụng độc hại.

Ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về muối này là: clorua, bromua, orotat, aspartat, axit aspartat, axit xitrat, magie xitrat, phosphat, axit phosphat, fumarat và axit fumarat, magie fumarat, lactat, maleat và axit maleat, oxalat, axit oxalat, pamoat, axit pamoat, sulphat, axit sulphat, glucoza phosphat, tartrat và axit tartrat, glyxerophosphat, mucat, magie tartrat, 2-amino-etansulphonat, magie 2-amino-etansulphonat, metansulphonat, cholin tartrat, tricloaxetat, và trifloaxetat.

Danh mục các muối được dụng được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận được đưa ra trong tài liệu: *Int. J. of Pharm.* 33 (1986), 201-217.

Nấm men *Monascus purpureus* được sử dụng theo sáng chế là sản phẩm chiết từ gạo đỏ (*Oryza sativa*) được lên men bằng nấm men đỏ (*Monascus purpureus*) có độ chuẩn trong monacolin K là 1,5%.

Axit béo omega-3 theo sáng chế có thể được este hóa hoặc muối hóa. Các axit béo này có thể thu được bằng cách tổng hợp, hoặc tốt hơn là thu từ dầu cá. Khi đó, có thể sử dụng các hỗn hợp khác nhau của các axit béo omega-3 tùy thuộc vào các tính chất của chúng. Tốt hơn, nếu các axit béo omega-3 là các axit béo mạch dài (có từ 20 đến 22 nguyên tử cacbon). Các axit béo omega-3 được ưu tiên nhất là axit 5,8,11,14,17-eicosapentanoic (EPA) và axit *cis*-0,13,16,19-docosahexanoic (DHA). Các axit béo omega-3 này có thể được este hóa hoặc muối hóa thành các dẫn xuất được dụng, bằng rượu hoặc bazơ tương ứng. Các axit béo omega-3, hoặc các este hoặc muối của chúng, một mình hoặc ở dạng hỗn hợp, có thể mua được trên thị trường,

hoặc có thể điều chế được bằng các phương pháp đã biết. Các hỗn hợp này có thể được bào chế riêng cho được phẩm theo sáng chế.

Các hợp chất policosanol theo sáng chế là rượu béo mạch dài. Ví dụ về các hợp chất policosanol là triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, octacontanol, tetracosanol, dotriacontanol, và tetracontanol. Hợp chất policosanol có thể có mặt ở dạng này hoặc dạng chất chiết từ các sản phẩm tự nhiên chứa nó, ví dụ mầm lúa mì hoặc mầm lúa gạo, vỏ sáp của cây mía, hoặc lá cây bạch quả *Ginkgo biloba*.

Hợp chất resveratrol theo sáng chế là phân tử polyphenol được tìm thấy trong nhiều loài thực vật bao gồm nho và các loài khác. Các hợp chất polyphenol, bao gồm flavonoid, flavonol, catechin, và stilben có mặt trong chế độ ăn chứa thành phần nguyên liệu thực vật ở người, ở đó chúng đóng vai trò làm chất chống oxy hóa và bảo vệ cây trồng khỏi bị hư hại do vi khuẩn, nấm, và bức xạ tử ngoại gây ra. Do hợp chất resveratrol có mặt trong rượu, người ta cho rằng nó có thể là nguyên nhân của “hiện tượng nghịch lý Pháp”, hiện tượng dịch tễ học trong đó dân số Pháp có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch thấp hơn đáng kể, mặc dù người Pháp sử dụng chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao hơn so với người dân ở nước khác.

Nấm men *Monascus purpureus*, axit béo omega-3, policosanol, resveratrol, coenzym Q10, vitamin B6, vitamin B12 và L-carnitin theo sáng chế có thể được sử dụng theo “cách phối hợp”. “Cách phối hợp” các hợp chất nêu trên có nghĩa là sử dụng đồng thời, tức là bổ sung gần như đồng thời hoặc liên tiếp *Monascus purpureus* và ít nhất một axit béo omega-3, ít nhất một hợp chất policosanol, resveratrol, coenzym Q10, vitamin B6, vitamin B12 và L-carnitin hoặc sử dụng được phẩm chứa các hoạt chất nêu trên ở dạng kết hợp hoặc ở dạng hỗn hợp tùy ý chứa thêm một hoặc nhiều tá dược hoặc chất pha loãng được dùng.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng, ở dạng thích hợp bất kỳ. Ví dụ về dạng sử dụng là dạng lỏng, bán lỏng hoặc dạng rắn trong túi nhỏ, viên tròn, lọ thuốc, thuốc mỡ, gel hoặc liposom.

Nấm men *Monascus purpureus*, các axit béo omega-3, hợp chất policosanol, resveratrol, coenzym Q10, Vitamin B6, Vitamin B12 và L-carnitin theo sáng chế là các hợp chất đã biết có thể mua được dễ dàng trên thị trường.

Dược phẩm theo sáng chế chứa các hoạt chất quen thuộc đối với những người

hoạt động trong lĩnh vực y học và đã được sử dụng. Các hoạt chất nêu trên không có tác dụng phụ của các dược chất chống tăng lipit-huyết đã biết trong lĩnh vực này (statin, probucol, nhựa và fibrat).

Do đó, chúng rất dễ kiểm, đó là các sản phẩm đã xuất hiện trên thị trường trong thời gian dài và thích hợp để sử dụng cho người.

Đối với hợp chất bất kỳ, liệu có hiệu quả điều trị có thể được ước lượng ban đầu trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào hoặc trên mẫu động vật, thường là chuột nhắt hoặc chuột cống.

Mẫu động vật cũng có thể được sử dụng để xác định khoảng nồng độ thích hợp và đường sử dụng. Sau đó, thông tin này có thể được sử dụng để xác định liều có thể sử dụng và đường sử dụng ở người.

Liều có hiệu quả chính xác cho người sẽ phụ thuộc vào mức độ của tình trạng bệnh, tình trạng sức khỏe của đối tượng, tuổi, trọng lượng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn, thời gian và tần suất sử dụng, sự kết hợp thuốc, phản ứng miễn cảm, và mức độ dung nạp/đáp ứng với việc điều trị.

Điều này cho thấy, ngoài việc xem xét tác dụng hiệp đồng được chứng minh dưới đây, liều dùng và tỷ lệ của các thành phần riêng biệt có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng các thử nghiệm lâm sàng và tiền lâm sàng, hoặc bằng cách xem xét về dạng bào chế của sản phẩm thuộc chế độ ăn.

Các dược phẩm được thể hiện bởi sáng chế hoàn toàn là các sản phẩm thông thường và thu được bằng các phương pháp thực hiện thông thường trong ngành công nghiệp dược phẩm. Các dược phẩm theo sáng chế chứa, cùng với hoạt chất, ít nhất một chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dụng. Chất dẫn thuốc hoặc tá dược đặc biệt hiệu quả có thể là các chất phụ trợ dùng cho việc bào chế, ví dụ, chất hòa tan, chất phân tán, chất tạo hỗn dịch và chất nhũ hóa. Tài liệu tham khảo chung là Sổ tay *Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*, phiên bản mới nhất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế sau đây minh họa thêm cho sáng chế.

Ví dụ 1: Tác dụng làm giảm nồng độ lipid trong huyết thanh ở chuột db/db

Sử dụng chuột đực CD1 có chế độ ăn giàu cholesterol (DP/104, Altromin-Rieper) trong khoảng 25 ngày. Thời gian để cho chuột quen với khí hậu trước khi bắt đầu chế độ ăn này là 7 ngày.

Chuột được nhốt trong lồng có nắp đậy thức ăn bằng thép không gỉ và được tiết trùng và lổ ngõ làm nền không chứa bụi. Các con chuột được nhốt trong điều kiện có chu kỳ sáng tối, duy trì nhiệt độ và độ ẩm không đổi. Các thông số của phòng nuôi chuột được điều chỉnh như sau: nhiệt độ $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối $55 \pm 10\%$, số lần thay đổi không khí lọc là khoảng 15-20 lần/giờ và chu kỳ sinh học của ánh sáng nhân tạo là 12 giờ (7 giờ sáng, 7 giờ tối). Các điều kiện môi trường được theo dõi.

Chuột được chia thành các nhóm (mỗi nhóm 10 con) và được điều trị qua đường miệng bằng các hợp chất theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng (1ml), hai lần mỗi ngày, với liều dùng được thể hiện dưới đây:

- Monacolin K 2 mg/kg (được hòa tan trong nước);
- Dầu cá 200 mg/kg (được hòa tan trong etanol);
- Hexacosanol 25 mg/kg (được hòa tan trong etanol);
- Resveratrol 5 mg/kg (được hòa tan trong etanol);
- Coenzym Q10 50 mg/kg (được hòa tan trong nước);
- Vitamin B6 0,3 mg/kg (được hòa tan trong nước);
- Vitamin B12 0,25 mg/kg (được hòa tan trong nước);
- L-carnitin 20 mg/kg (được hòa tan trong nước).

Khi bắt đầu điều trị, trọng lượng cơ thể của các con chuột được kiểm tra và việc theo dõi mức sử dụng nước và thức ăn được tiến hành theo định kỳ.

Vào ngày thứ 18, đánh giá mức cholesterol, triglycerit và cholesterol HDL trong huyết tương.

Các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi nhờ sự trợ giúp của ống thông Jelco 22G (sản phẩm của Johnson and Johnson) ở trạng thái sau khi hấp thu (nhịn đói từ 9 giờ sáng đến 4 giờ 30 phút chiều) và ở thời điểm 7 giờ 30 phút sau khi điều trị lần cuối.

Kết quả thu được được thể hiện trong các bảng 1 đến bảng 3 dưới đây.

Bảng 1: Mức cholesterol toàn phần trong huyết tương ở chuột đực CD1 (mỗi nhóm 10 con) có chế độ ăn giàu cholesterol được điều trị qua đường miệng bằng các hợp chất theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc chất dẫn thuốc, hai lần mỗi ngày trong 17 ngày và một lần vào ngày thứ 18. Mẫu máu được lấy ở trạng thái sau khi hấp thu (nhịn đói từ 9 giờ sáng đến 5 giờ chiều), ở thời điểm 8 giờ sau khi điều trị lần cuối.

Giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn (S.E.)

Kiểm định t-Student.

Bảng 1

Nhóm	Điều trị	Cholesterol toàn phần (mg/dl) Giá trị trung bình $\pm$ S.E.	Mức giảm tính theo tỷ lệ %	Kiểm định t-Student	
				P<	So với nhóm
1	Đối chứng (Chế độ ăn giàu cholesterol)	366,8 $\pm$ 17,3	-	-	-
2	Chế độ ăn chuẩn (chất dẫn thuốc)	143,4 $\pm$ 16,1	- 60	0,001	Đối chứng
3	Monacolin K 2 mg/kg	289,7 $\pm$ 21,0	-21	0,05	Đối chứng
4	Dầu cá 200 mg/kg	337,4 $\pm$ 23,4	-8	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
5	Hexacosanol 25 mg/kg	307,2 $\pm$ 23,9	-16	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
6	Resveratrol 5 mg/kg	352,1 $\pm$ 19,1	-4	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
7	Coenzym Q10 50 mg/kg	355,8 $\pm$ 25,2	-3	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
8	Vitamin B6 0,3 mg/kg	348,5 $\pm$ 18,5	-5	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
9	Vitamin B12 0,25 mg/kg	352,1 $\pm$ 20,2	-4	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
10	L-carnitin 20 mg/kg	322,8 $\pm$ 21,1	-12	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng

11	Monacolin K Dầu cá	$278,7 \pm 26,7$	-24	0,05	Đối chứng
12	Monacolin K Hexacosanol	$264,1 \pm 22,3$	-28	0,01	Đối chứng
13	Monacolin K Resveratrol	$282,4 \pm 24,6$	-23	0,05	Đối chứng
14	Monacolin K L-carnitin	$286,1 \pm 23,1$	-22	0,05	Đối chứng
15	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol	$263,1 \pm 24,7$	-28	0,01	Đối chứng
16	Monacolin K Dầu cá Resveratrol	$278,7 \pm 25,8$	-24	0,05	Đối chứng
17	Monacolin K Dầu cá L-carnitin	$275,3 \pm 27,6$	-25	0,05	Đối chứng
18	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$278,8 \pm 26,9$	-24	0,05	Đối chứng
19	Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$275,0 \pm 26,7$	-25	0,01	Đối chứng
20	Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$333,7 \pm 24,8$	-9	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
21	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$253,4 \pm 24,3$	-31	0,01	Đối chứng
22	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$256,7 \pm 24,8$	-30	0,01	Đối chứng
23	Monacolin K Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$268,7 \pm 26,6$	-24	0,05	Đối chứng

24	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$282,0 \pm 26,0$	-23	0,05	Đối chứng
25	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$256,8 \pm 27,1$	-30	0,01	Đối chứng
26	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$176,0 \pm 33,6$	-52	0,001	Đối chứng
27	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$190,7 \pm 30,3$	-48	0,001	Đối chứng
28	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$242,1 \pm 31,1$	-34	0,01	Đối chứng
29	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$276,1 \pm 26,6$	-25	0,01	Đối chứng
30	Monacolin K Dầu cá Resveratrol- Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$220,0 \pm 28,6$	-40	0,001	Đối chứng
31	Monacolin K Dầu cá	$183,4 \pm 29,5$	-50	0,001	Đối chứng
			-30	0,05	15

	Hexacosanol		-34	0,05	16
	Resveratrol		-33	0,05	17
	Coenzym Q10		-34	0,05	18
	L- carnitin		-33	0,05	19
			-45	0,05	20
32	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Coenzym Q10 L-carnitin	220,3 ± 29,4	-40	0,001	Đối chứng
33	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	242,0 ± 33,7	-34	0,01	Đối chứng
34	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	223,7 ± 34,5	-39	0,001	Đối chứng
35	Monacolin K Dầu cá Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	234,7 ± 35,7	-36	0,01	Đối chứng
36	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	94,3 ± 6,2	-74	0,001	Đối chứng
			-63	0,001	15
			-63	0,001	21
			-63	0,001	22
			-63	0,001	25
			-46	0,05	26
			-51	0,01	27
			-61	0,001	28
			-48	0,05	31

Bảng 2: Mức triglyxerit trong huyết tương ở chuột đực CD1 (mỗi nhóm 10 con) có chế độ ăn giàu cholesterol được điều trị qua đường miệng bằng các hợp chất theo sáng chế hoặc các hỗn hợp của chúng, hoặc chất dẫn thuốc, hai lần mỗi ngày trong 17

ngày và một lần vào ngày thứ 18. Lấy mẫu máu ở trạng thái sau khi hấp thu (nhịn đói từ 9 giờ sáng đến 5 giờ chiều), ở thời điểm 8 giờ sau khi điều trị lần cuối.

Giá trị trung bình $\pm$ S.E.

Kiểm định t-Student.

Bảng 2

Nhóm	Điều trị	Triglyxerit (mg/dl) Giá trị trung bình $\pm$ S.E.	Mức giảm tính theo tỷ lệ %	Kiểm định t-Student	
				P<	So với nhóm
1	Đối chứng (Chế độ ăn giàu cholesterol)	202,5 $\pm$ 19,7	-	-	-
2	Chế độ ăn chuẩn (chất dẫn thuốc)	35,5 $\pm$ 6,3	- 82	0,001	Đối chứng
3	Monacolin K 2 mg/kg	186,3 $\pm$ 20,8	-8	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
4	Dầu cá 200 mg/kg	182,2 $\pm$ 20,7	-10	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
5	Hexacosanol 25 mg/kg	172,1 $\pm$ 12,3	-15	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
6	Resveratrol 5 mg/kg	157,9 $\pm$ 12,4	-22	0,05	Đối chứng
7	Coenzym Q10 50 mg/kg	196,4 $\pm$ 22,1	-3	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
8	Vitamin B6 0,3 mg/kg	194,3 $\pm$ 16,7	-4	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
9	Vitamin B12 0,25 mg/kg	194,5 $\pm$ 17,4	-4	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
10	L-carnitin 20 mg/kg	192,3 $\pm$ 16,4	-5	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
11	Monacolin K Dầu cá	172,3 $\pm$ 15,4	-15	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng

12	Monacolin K Hexacosanol	$158,0 \pm 12,5$	-22	0,05	Đối chứng
13	Monacolin K Resveratrol	$143,8 \pm 11,2$	-29	0,01	Đối chứng
14	Monacolin K L-carnitin	$178,3 \pm 13,4$	-12	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
15	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol	$135,7 \pm 13,9$	-33	0,01	Đối chứng
16	Monacolin K Dầu cá Resveratrol	$135,1 \pm 14,2$	-33	0,01	Đối chứng
17	Monacolin K Dầu cá L-carnitin	$149,9 \pm 12,1$	-26	0,05	Đối chứng
18	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$131,6 \pm 11,7$	-35	0,01	Đối chứng
19	Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$141,8 \pm 16,7$	-30	0,01	Đối chứng
20	Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$135,6 \pm 13,3$	-33	0,01	Đối chứng
21	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$146,8 \pm 15,9$	-27	0,01	Đối chứng
22	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$137,8 \pm 14,4$	-32	0,01	Đối chứng

23	Monacolin K Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$125,6 \pm 11,6$	-38	0,01	Đối chứng
24	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$131,6 \pm 14,5$	-35	0,01	Đối chứng
25	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$137,7 \pm 14,8$	-32	0,01	Đối chứng
26	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$83,0 \pm 15,0$	-59	0,001	Đối chứng
27	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$81,0 \pm 17,1$	-60	0,001	Đối chứng
28	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$117,5 \pm 13,6$	-42	0,001	Đối chứng

29	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$121,5 \pm 12,0$	-40	0,001	Đối chứng
30	Monacolin K Dầu cá Resveratrol- Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$107,3 \pm 13,2$	-47	0,001	Đối chứng
31	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$85,3 \pm 19,2$	-58	0,001	Đối chứng
			-37	0,05	15
			-37	0,05	16
			-43	0,01	17
			-35	0,05	18
			-40	0,05	19
			-37	0,05	20
32	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Coenzym Q10 L-carnitin	$81,0 \pm 21,1$	-60	0,001	Đối chứng
33	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$91,1 \pm 23,0$	-55	0,001	Đối chứng

34	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	113,4 ± 15,3	-44	0,001	Đối chứng
35	Monacolin K Dầu cá Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	111,4 ± 15,7	-45	0,001	Đối chứng
36	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	15,2 ± 10,2	-92	0,001	Đối chứng
			-89	0,001	15
			-89	0,001	21
			-89	0,001	22
			-89	0,001	25
			-82	0,01	26
			-81	0,01	27
			-87	0,001	28
			-82	0,01	31

Bảng 3: Mức cholesterol HDL trong huyết tương ở chuột đực CD1 (mỗi nhóm 10 con) có chế độ ăn giàu cholesterol được điều trị qua đường miệng bằng các hợp chất theo sáng chế hoặc các hỗn hợp của chúng, hoặc chất dẫn thuốc, hai lần mỗi ngày trong 17 ngày và một lần vào ngày thứ 18. Lấy mẫu máu ở trạng thái sau khi hấp thu (nhịn đói từ 9 giờ sáng đến 5 giờ chiều), ở thời điểm 8 giờ sau khi điều trị lần cuối.

Giá trị trung bình ± S.E.

Kiểm định t-Student.

Bảng 3

Nhóm	Điều trị	Cholesterol HDL (mg/dL)	Mức tăng tính theo tỷ lệ %	Kiểm định t-Student	
				P<	So với nhóm
1	Đối chứng (chế độ ăn giàu cholesterol)	23,0 ± 2,3	-	-	-
2	Chế độ ăn chuẩn (chất dẫn thuốc)	30,6 ± 2,4	+33	0,05	Đối chứng
3	Monacolin K 2 mg/kg	25,3 ± 2,1	+10	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
4	Dầu cá 200 mg/kg	27,6 ± 1,8	+20	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
5	Hexacosanol 25 mg/kg	26,4 ± 2,0	+15	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
6	Resveratrol 5 mg/kg	23,7 ± 1,9	+3	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
7	Coenzym Q10 50 mg/kg	23,9 ± 2,2	+4	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
8	Vitamin B6 0,3 mg/kg	24,1 ± 2,5	+5	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
9	Vitamin B12 0,25 mg/kg	24,3 ± 2,3	+5	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
10	L-carnitin 20 mg/kg	27,8 ± 2,1	+21	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
11	Monacolin K Dầu cá	29,2 ± 2,6	+27	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
12	Monacolin K Hexacosanol	28,3 ± 2,4	+23	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
13	Monacolin K Resveratrol	25,8 ± 2,1	+12	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng
14	Monacolin K L-carnitin	29,4 ± 2,5	+27	Không có ý nghĩa thống kê	Đối chứng

15	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol	$30,6 \pm 2,6$	+33	0,05	Đối chứng
16	Monacolin K Dầu cá Resveratrol	$30,8 \pm 2,8$	+34	0,05	Đối chứng
17	Monacolin K Dầu cá L-carnitin	$34,5 \pm 3,2$	+50	0,01	Đối chứng
18	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$30,6 \pm 2,7$	+33	0,05	Đối chứng
19	Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$32,6 \pm 3,2$	+42	0,05	Đối chứng
20	Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$32,4 \pm 3,4$	+41	0,05	Đối chứng
21	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol	$32,9 \pm 3,1$	+43	0,05	Đối chứng
22	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol L-carnitin	$34,0 \pm 2,9$	+47	0,01	Đối chứng
23	Monacolin K Dầu cá Resveratrol L-carnitin	$34,5 \pm 3,3$	+50	0,01	Đối chứng
24	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$34,7 \pm 3,4$	+51	0,01	Đối chứng

25	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol L-carnitin	$33,4 \pm 3,5$	+45	0,05	Đối chứng
26	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$34,3 \pm 3,2$	+49	0,05	Đối chứng
27	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$34,1 \pm 3,0$	+48	0,01	Đối chứng
28	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$33,6 \pm 3,2$	+46	0,01	Đối chứng
29	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$33,8 \pm 3,1$	+47	0,05	Đối chứng
30	Monacolin K Dầu cá Resveratrol- Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$33,5 \pm 3,3$	+45	0,05	Đối chứng

31	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$33,5 \pm 3,2$	+45	0,05	Đối chứng
32	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Coenzym Q10 L-carnitin	$35,4 \pm 3,6$	+54	0,01	Đối chứng
33	Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$33,6 \pm 3,2$	+46	0,05	Đối chứng
34	Monacolin K Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$33,3 \pm 3,3$	+45	0,05	Đối chứng
35	Monacolin K Dầu cá Resveratrol Coenzym Q10 L-carnitin	$34,5 \pm 3,1$	+50	0,01	Đối chứng
36	Monacolin K Dầu cá Hexacosanol Resveratrol Coenzym Q10 Vitamin B6 Vitamin B12 L-carnitin	$45,6 \pm 4,6$	+83	0,001	Đối chứng
			+49	0,01	15
			+39	0,05	21
			+34	0,05	22
			+36	0,05	25
			+33	0,05	26
			+34	0,05	27

			+36	0,05	28
			+36	0,05	31

Các kết quả được đưa ra trên đây chứng minh rõ ràng tác dụng hiệp đồng bất ngờ của dược phẩm theo sáng chế so với các thành phần riêng lẻ hoặc hỗn hợp có tỷ lệ rất nhỏ của chúng.

Một số ví dụ về dược phẩm theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

Dược phẩm 1

(a) Chất chiết từ gạo đỏ	200mg
(b) Dầu cá	600mg
(c) L-carnitin tartrat	147mg
(d) Policosanol (chất chiết từ cây mía)	10mg
(e) Resveratrol	10mg
(f) Coenzym Q10	10mg
(g) Vitamin B6	3mg
(h) Vitamin B12	2,5 μ g (mcg).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất sau: (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và (g) ít nhất một vitamin.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus*; (b) ít nhất một axit béo omega-3; (c) L-carnitin hoặc muối của nó; (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol; (f) coenzym Q10; và tùy ý (g) ít nhất một vitamin.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus* với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 3000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 2000mg, lượng được ưu tiên nhất là 200mg; (b) ít nhất một axit béo omega-3 với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 2000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nhất là 600mg; (c) L-carnitin hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 3000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nhất là 100mg, dưới dạng muối nội; (d) ít nhất một hợp chất policosanol hoặc chất chiết tự nhiên chứa các hợp chất policosanol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (e) resveratrol hoặc chất chiết tự nhiên chứa resveratrol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (f) coenzym Q10 với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg, lượng được ưu tiên nhất là 10mg; (g) vitamin B6 với lượng nằm trong khoảng từ 0,03mg đến 300mg, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 30mg, lượng được ưu tiên nhất là 3mg; và (h) vitamin B12 với lượng nằm trong khoảng từ 0,025 μ g đến 250 μ g, lượng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,25 μ g đến 25 μ g, lượng được ưu tiên nhất là 2,5 μ g.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa các hoạt chất: (a) chất chiết từ gạo được lên men bằng *Monascus purpureus* với lượng 200mg chứa 3mg Monacolin K; (b) dầu cá với lượng 600mg chứa 120mg DHA và 165mg EPA; (c) L-carnitin tartrat với lượng 147mg tương ứng với 100mg muối nội của L-carnitin; (d) chất chiết từ cây mía

chứa các hợp chất policosanol với lượng 10mg; (e) resveratrol với lượng 10mg; (f) coenzym Q10 với lượng 10mg; (g) vitamin B6 với lượng 3mg; và (h) vitamin B12 với lượng 2,5µg.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa các vitamin khác, coenzym, chất khoáng và chất chống oxy hóa hoặc các hoạt chất có thể dùng để điều trị rối loạn lipid.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất dẫn thuốc và/hoặc tá dược được dùng.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối của L-carnitin được chọn từ nhóm bao gồm clorua, bromua, orotat, aspartat, axit aspartat, axit xitrat, magie xitrat, phosphat, axit phosphat, fumarat và axit fumarat, magie fumarat, lactat, maleat và axit maleat, oxalat, axit oxalat, pamoat, axit pamoat, sulphat, axit sulphat, glucoza phosphat, tartrat và axit tartrat, glyxerophosphat, mucat, magie tartrat, 2-amino-etansulphonat, magie 2-amino-etansulphonat, metansulphonat, cholin tartrat, tricloaxetat hoặc trifloaxetat.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất policosanol được chọn từ nhóm bao gồm triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, eicocontanol, tetracosanol, dotriacontanol và tetracontanol.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất policosanol ở dạng chất chiết từ các sản phẩm tự nhiên được chọn từ nhóm bao gồm: mầm lúa mì, mầm lúa gạo, cây mía hoặc lá cây bạch quả *Ginkgo biloba*.