



(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)



1-0029775

(51)⁷ A61K 31/20; A61P 3/04; A61P 3/00;
A61K 31/19

(13) B

(21) 1-2015-03595

(22) 19/03/2014

(86) PCT/US2014/031237 19/03/2014

(87) WO/2014/153416 25/09/2014

(30) 61/803,203 19/03/2013 US; 61/926,664 13/01/2014 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/01/2016 334A

(73) UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA (US)

3802 Spectrum Blvd., Suite 100, Tampa, Florida 33612, United States of America

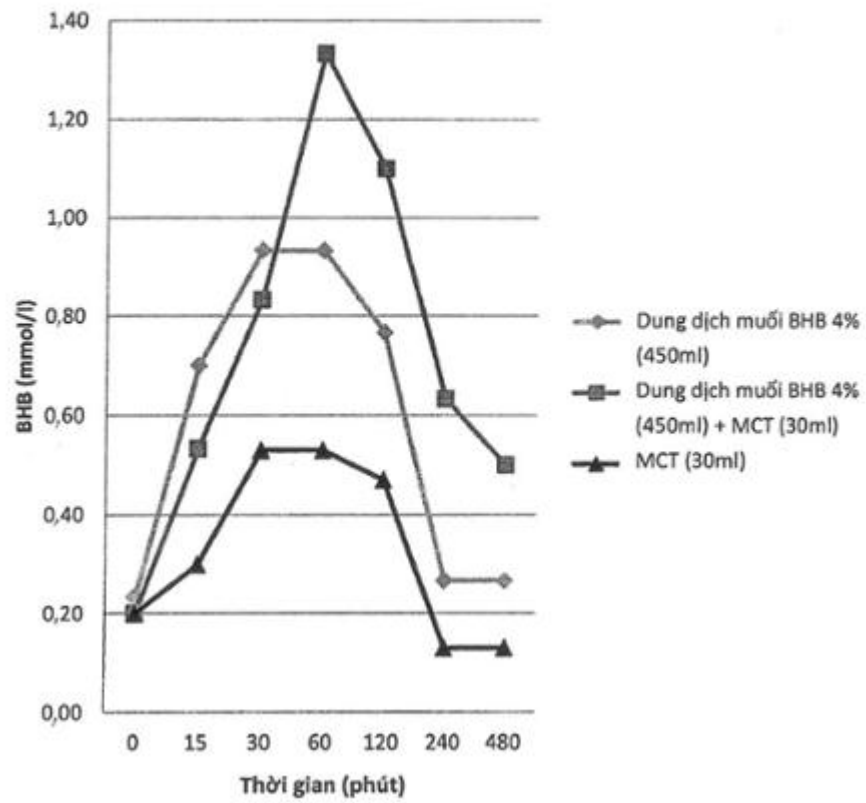
(72) D'AGOSTINO, Dominic Paul (US); ARNOLD, Patrick (US); KESL, Shannon (US).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) CHẾ PHẨM TẠO RA TRẠNG THÁI ĐA XETON TĂNG VÀ KÉO DÀI

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa muối khoáng beta-hydroxybutyrat và axit béo mạch trung bình hoặc este của nó như triglyxerit mạch trung bình, trong đó chế phẩm này được sử dụng để tạo ra trạng thái đa xeton có mức xeton-huyết nằm trong khoảng từ 2 đến 7mmol/l, có hoặc không hạn chế chế độ ăn uống. Chế phẩm theo sáng chế tạo ra sự cải thiện đáng kể về các dấu ấn sinh học chuyển hóa liên quan đến tình trạng kháng insulin, bệnh đái tháo đường, giảm cân, và hoạt động thể chất trong một khoảng thời gian ngắn. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng các chất bổ sung này để đạt được trạng thái đa xeton, làm tăng đáng kể mức xeton-huyết và làm giảm đáng kể mức glucoza-huyết. Việc sử dụng các chất này không gây ra ảnh hưởng bất lợi lên profil lipid. Bằng cách khơi mào trạng thái đa xeton một cách nhanh chóng và làm tăng tốc độ của quá trình thích nghi với xeton, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để tránh các triệu chứng của việc cắt giảm glucoza thường thấy ở các đối tượng bắt đầu chế độ ăn kiêng tạo xeton, và để giảm tới mức thấp nhất sự mất khối lượng nạc của cơ thể trong quá trình hạn chế chế độ ăn.

**Mức beta-hydroxybutyrat
(BHB; mmol/l) trung bình trong
máu của người**



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tạo ra trạng thái đa xeton để nhanh chóng tạo ra mức tăng và kéo dài của thể xeton trong máu và mô tả phương pháp hỗ trợ sự chuyển hóa của thể này thành trạng thái đa xeton dinh dưỡng. Cụ thể là, sáng chế đề cập chế phẩm bao gồm các triglycerit mạch trung bình (MCT: medium chain triglyceride) và các muối khoáng của beta-hydroxybutyrat (β HB: beta-hydroxybutyrate) để cung cấp một phương pháp dễ dàng và nhanh chóng nhằm tạo ra và kéo dài trạng thái đa xeton dinh dưỡng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trạng thái đa xeton dinh dưỡng hoặc trị liệu là trạng thái sinh lý có mức thể xeton-huyết cao (thường trên 0,5mmol/l) gây ra bởi các chế độ ăn kiêng tạo xeton, sự hạn chế calo, nhịn ăn trị liệu và/hoặc sự bổ sung tiền chất tạo xeton. Thể xeton là các chất có năng lượng khác đối với cả mô ngoại vi và hệ thần kinh trung ương. Hai thể xeton dư thừa và quan trọng về mặt sinh lý nhất là axetoaxetat và β -hydroxybutyrat (β HB), trong lúc đó thể xeton thứ ba là axeton được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ mà phổi thở ra. Cơ thể tạo ra thể xeton trong trạng thái đa xeton dinh dưỡng và trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 2 - 16mmol/l. Quá trình chuyển hóa của thể xeton này đi kèm với các tác dụng chống co giật, tăng sự chuyển hóa trong não, tính chất bảo vệ thần kinh, bảo tồn cơ và cải thiện kỹ năng nhận thức và hoạt động thể chất. Sự cải thiện hiệu lực chuyển hóa tế bào trên cơ sở khoa học, được giải quyết bằng cách bổ sung xeton, có thể có tác động có lợi lên hoạt động thể chất, sức khỏe nhận thức, sức khỏe tâm lý, khả năng phục hồi của chiến sĩ và có tác động lâu dài lên sức khỏe đối với các bệnh phổ biến có thể tránh được như bệnh béo phì, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh đái tháo đường và bệnh ung thư.

Trong các điều kiện bình thường của chế độ ăn kiêng chuẩn của Mỹ, não phụ thuộc duy nhất vào sự chuyển hóa của glucoza để cung cấp năng lượng chuyển hóa của nó. Mặc dù, não chỉ chiếm 2% thể trọng, nhưng nó tiêu thụ 25% tổng lượng glucoza. Xeton có thể thay thế glucoza để cung cấp đa số nhu cầu năng lượng chuyển hóa của não (> 50%) trong các giai đoạn có mức glucoza sẵn có bị giới hạn gây ra bởi sự thiếu

ăn/nhịn ăn, hạn chế calo hoặc hạn chế hydratcacbon như trong các chế độ ăn kiêng tạo xeton. Khi thiếu hydratcacbon, mức glucoza sẵn có giảm gây ra sự chuyển dịch chuyển hóa theo hướng oxy hóa-beta axit béo và tạo ra thể xeton để nội cân bằng năng lượng. Hydratcacbon (carb) trong chế độ ăn kiêng bao gồm các đường đơn, như đường cát (sucroza) và hydratcacbon phức hợp (tinh bột) có trong thức ăn như khoai tây và mì sợi. Sự tiêu thụ hydratcacbon và đường tăng đột ngột trong hai thập kỷ gần đây trong xã hội phương Tây. Khi người ra sử dụng đường và hydratcacbon, tụy tiết ra insulin, một hormon được sử dụng để chuyển hóa đường và hydratcacbon thành glucoza. Sau đó, cơ thể sử dụng glucoza làm nguồn nhiên liệu. Theo phần lớn các chế độ ăn kiêng phương Tây, glucoza là nguồn nhiên liệu chủ yếu của cơ thể.

Trong các giai đoạn nhịn ăn, tập luyện nặng và/hoặc tiêu thụ hydratcacbon thấp, các nguồn dự trữ glucoza trong cơ thể nhanh chóng được sử dụng và có thể trở nên mau chóng bị cạn kiệt. Sự thiếu khả năng của các nguồn glucoza bổ sung khi chúng trở nên bị cạn kiệt làm cho cơ thể chuyển sang một phương pháp khác để sinh ra năng lượng bằng cách tạo ra thể xeton. Thể xeton có thể được sử dụng bởi mọi tế bào của cơ thể dưới dạng nhiên liệu thay thế để thỏa mãn nhu cầu năng lượng của cơ thể, kể cả các nhu cầu của não. Trong lúc nhịn ăn kéo dài, ví dụ, mức xeton-huyết sẽ tăng tới mức cao như 2 hoặc 3mmol/l. Điều đó thường được hiểu và đồng ý rằng khi mức xeton-huyết tăng khoảng 0,5mmol/l, thì các mô tim, não và ngoại biên đang sử dụng thể xeton (beta hydroxybutyrat và axetoaxetat) làm nguồn nhiên liệu chủ yếu. Trạng thái này được cho là trạng thái đa xeton, hoặc “trạng thái đa xeton dinh dưỡng”. Đây là một dạng khác biệt và không nên nhầm lẫn với nhiễm xeton-axit do đái tháo đường hoặc do rượu là sự tích tụ rất nhanh của thể xeton và đi kèm với sự giảm độ pH của máu. Nhiễm xeton-axit đái tháo đường kết hợp với sự thiếu insulin như xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 1. Nhiễm xeton-axit thường làm cho mức xeton-huyết vượt quá 25mmol/l phối hợp với rối loạn chuyển hóa và mất cân bằng chất điện giải.

Khi ở trạng thái đa xeton, cơ thể chủ yếu đốt cháy mỡ để tạo ra năng lượng. Quá trình này được hoàn thành nhờ các nguồn dự trữ chất béo trong cơ thể được sử dụng để tạo ra các thể xeton tan trong nước là beta-hydroxybutyrat (BHB) và axetoaxetat (còn được gọi là axetylaxetonat). Sau đó, các thể xeton này được sử dụng bởi cơ thể dưới dạng nguồn năng lượng chủ yếu của nó.

Cơ thể đi vào trạng thái đa xeton khi nó không có nguồn glucoza hoặc đường từ chế độ ăn kiêng và nguồn dự trữ glycogen của nó đã cạn kiệt. Điều này thường xảy ra trong quá trình nhịn ăn, tập luyện và/hoặc theo chế độ ăn kiêng tạo xeton hạn chế hydratcacbon. Khi chuyển sang trạng thái đa xeton, cơ thể bắt đầu tách chất béo thành axit béo và glyxerol và biến đổi axit béo thành phân tử axetyl CoA mà sau đó được chuyển hóa cuối cùng thành thể xeton trong gan. Nói theo cách khác, trong quá trình chuyển hóa tạo xeton trong gan, cơ thể sử dụng chất béo có trong thức ăn và chất béo của cơ thể làm nguồn năng lượng chính của nó. Do đó, ở trạng thái đa xeton, người ta có thể dễ dàng giảm chất béo của cơ thể bằng cách giảm sự hấp thu chất béo trong thức ăn và điều chỉnh mức hấp thu hydratcacbon tới mức thấp đủ để duy trì trạng thái đa xeton.

Tác động của trạng thái đa xeton lên kỹ năng nhận thức và hoạt động thể chất

Các nghiên cứu đặc trưng trên các đối tượng chuột đồng, chuột nhắt và người đã cho thấy chức năng vận động, sức chịu đựng và kỹ năng nhận thức được cải thiện khi bổ sung xeton. Sự phục hồi chức năng tim-phổi và thần kinh trong các môi trường khắc nghiệt của stress oxy hóa (tình trạng tăng oxy) đã đạt được ở chuột đồng được bổ sung xeton. Nhiều người trong chế độ ăn kiêng tạo xeton cho biết tinh thần mạch lạc hơn, tăng khả năng thực hiện nhiều nhiệm vụ, và tâm trạng tốt và cân bằng hơn.

Các ích lợi khác của chế độ ăn kiêng tạo xeton bao gồm tác dụng chống lão hóa và làm ổn định tâm trạng. Các nghiên cứu gần đây trên động vật đã chứng minh đặc tính cực tốt về thời gian chịu đựng, thể tích oxy tiêu thụ, nhịp tim, mức lactat-huyết và năng lượng khi mức xeton-huyết được tăng lên.

Trạng thái đa xeton trị liệu để cải thiện bệnh tật

Chế độ ăn kiêng tạo xeton đã được chứng minh là hiệu nghiệm trong việc điều trị các rối loạn động kinh kháng thuốc. Phương pháp điều trị này đã được chứng minh rất tốt ở trẻ nhỏ và người lớn. Chế độ ăn kiêng tạo xeton được sử dụng để điều trị các cơn động kinh khó chữa trong nhi khoa từ năm 1920. Chế độ ăn kiêng này hiện đang được nghiên cứu để điều trị một nhóm lớn các trạng thái bệnh từ bệnh tim-mạch và bệnh đái tháo đường typ II đến bệnh ung thư và các rối loạn thần kinh như chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) và tổn thương não do chấn thương. Các thích nghi về mặt chuyển hóa đi kèm với chế độ ăn kiêng tạo xeton cải thiện chức năng ty lạp thể, làm giảm sự tạo ra các loại oxy phản ứng (ROS: reactive

oxygen species), làm giảm viêm và làm tăng hoạt tính của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh. Do đó, việc sử dụng xeton để điều trị tổn thương não do chấn thương cũng đã được đề xuất. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã đề xuất rằng một số tế bào ung thư không thể sống trong xeton và do đó việc nghiên cứu trạng thái đa xeton trị liệu để điều trị bệnh ung thư đang được thực hiện.

Như được mô tả trong các nghiên cứu liên quan đến tác động của trạng thái đa xeton lên nhận thức và kỹ năng, chế độ ăn kiêng sử dụng triglycerit mạch trung bình đã được áp dụng để làm giảm thiểu các triệu chứng của bệnh Alzheimer và chứng sa sút trí tuệ, như được mô tả trong Henderson, et al. (bằng sáng chế Mỹ số 8,426,468). Vì bệnh Alzheimer góp phần làm giảm sự chuyển hóa tế bào thần kinh và làm giảm mức glucoza sẵn có cho tế bào thần kinh, có gợi ý là việc tăng thể xeton ở các bệnh nhân này cung cấp nguồn nhiên liệu khác cho tế bào thần kinh. Các lipaza thủy phân triglycerit mạch trung bình thành axit béo mạch trung bình trong tá tràng, cho phép hấp thu axit béo mạch trung bình mà sau đó được oxy hóa bởi gan để tạo ra thể xeton. Theo cách khác, Henderson, et al. đề xuất sử dụng trong tĩnh mạch các triglycerit mạch trung bình, axit béo mạch trung bình, hoặc thể xeton. Việc làm tăng mức xeton-huyết cung cấp nhiên liệu bổ sung cho tế bào thần kinh trong khi glucoza không thể tới được tế bào thần kinh, như trong bệnh Alzheimer. Henderson (bằng sáng chế Mỹ số 8,124,589) đề xuất chế phẩm được sử dụng qua đường miệng chứa triglycerit mạch trung bình để điều trị chứng suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác, bằng cách đó làm tăng mức thể xeton trong máu. Veech (bằng sáng chế Mỹ số 6,323,237) cũng bộc lộ được phẩm chứa thể xeton để điều trị sự phá hủy tế bào thần kinh, và còn phát hiện các chế phẩm này có thể được sử dụng để làm tăng hiệu suất tim, cung cấp năng lượng cho người mắc bệnh đái tháo đường và các bệnh nhân mắc chứng kháng insulin. Chế phẩm này bao gồm các este và polyme. Vì protein dạng tinh bột chịu trách nhiệm đối với bệnh Alzheimer phong bế pyruvat dehydrogenaza, mà là một phần của quá trình chuyển hóa glucoza, thể xeton như D- β -3- hydroxybutarat, axetoaxetat, và các dẫn xuất của các hợp chất này là các nguồn nhiên liệu hữu hiệu.

Chế độ ăn kiêng tạo xeton và sự giảm cân

Chế độ ăn kiêng tạo xeton là chế độ sử dụng lượng chất béo ăn kiêng cao và lượng hydratcacbon thấp cùng với lượng protein trung bình (khoảng 1 - 2g/kg). Chế độ ăn kiêng tạo xeton cổ điển là một chế độ nghiêm ngặt bao gồm 4 phần chất béo cho 1

phần protein và dưới 25-50g hydratcacbon mỗi ngày. Đã được đề xuất rằng tỷ lệ chất dinh dưỡng đại lượng lý tưởng để duy trì chế độ ăn kiêng tạo xeton là 65-85% calo từ chất béo, 10-20% calo từ protein, và 5% calo từ hydratcacbon.

Một ích lợi đáng kể của việc theo đuổi giảm cân nhờ chế độ ăn kiêng tạo xeton là ở chỗ chế độ ăn kiêng tạo xeton có thể làm mất đi các nguồn dự trữ chất béo trong khi đó duy trì và bảo vệ khối lượng cơ. Một số nghiên cứu đề xuất rằng các tính chất bảo tồn cơ của chế độ ăn kiêng tạo xeton mang lại sự cải thiện hoạt động thể chất. Các vận động viên duy trì trạng thái đa xeton dinh dưỡng giữ được mức insulin thấp hơn và có thể sử dụng các axit béo và xeton một cách tốt hơn làm nhiên liệu, bảo tồn một cách hữu hiệu mức glucoza-huyết, tối ưu hóa và kéo dài hoạt động thể chất và hiệu năng trí tuệ. Trạng thái này còn được gọi là “đang được thích nghi với xeton”. Sự thích nghi với xeton xảy ra khi cơ thể điều chỉnh tới trạng thái đa xeton bằng cách tích tụ các emzym đốt cháy mỡ cần thiết, mức hormon bị thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho trạng thái đa xeton, mức glycogen dự trữ trong cơ và gan được giảm xuống, và cơ thể chứa ít nước hơn.

Các đối tượng theo chế độ ăn kiêng chuẩn của Mỹ có thể hy vọng đạt được mức oxy hóa chất béo cao nhất trong lúc luyện tập từ 60 đến 65% mức tiêu thụ oxy tối đa của họ (VO_2 max); sau đó, các mức nỗ lực cao hơn sẽ làm cạn kiệt nguồn dự trữ glycogen. Các cá nhân đã thích nghi với xeton lấy ra nhiều chất hơn một cách tương xứng từ chất béo và xeton (bảo tồn glycogen) và có thể dịch chuyển điểm cực đại tới mức VO_2 cao hơn rất nhiều và do đó duy trì nỗ lực trong một khoảng thời gian dài. Sự chuyển tiếp thành trạng thái thích nghi với xeto (mức xeton-huyết $> 0,5\text{mmol/l}$) thường cần từ 1 đến 2 tuần với sự hạn chế nghiêm ngặt hydratcacbon ($< 25\text{g/ngày}$) và hạn chế protein ở mức trung bình (1g/kg/ngày) cùng với sự cân bằng của chất dinh dưỡng đại lượng từ chất béo. Sự giảm glucoza và insulin sinh lý được duy trì là cần thiết để quá trình tạo xeton ở gan được duy trì, một điều rất quan trọng đối với hầu hết mọi người.

Vlahakos (bằng sáng chế Mỹ số 6,613,356) đề xuất chế phẩm giảm cân bằng cách sử dụng ion n-butyrat từ kali butyrat hoặc các hợp chất có liên quan. Axit butyric kích thích các thụ thể trong dạ dày tới mức dạ dày no và thức ăn không di động trong dạ dày. Do đó, sự tiêu thụ tiền chất axit butyric trước khi ăn làm giảm sự tiêu thụ thức ăn. Thử nghiệm cho thấy chế phẩm này cải thiện khả năng của bệnh nhân với bài tập

thử độ nghiêm ngặt, cải thiện tình trạng tăng cholesterol-huyết và tăng triglycerit-huyết, và làm giảm mệt mỏi.

Một lợi ích khác của việc theo đuổi giảm cân nhờ chế độ ăn kiêng tạo xeton là ở chỗ trạng thái đa xeton làm giảm đói. Thực ra, đói là rào cản chính mà thường được viện dẫn cho việc không thể duy trì chế độ ăn kiêng hạn chế calo truyền thống.

Mặc dù nhiều lợi ích đối với sức khỏe để theo đuổi chế độ ăn kiêng tạo xeton và duy trì trạng thái đa xeton dinh dưỡng, vẫn có các rào cản đáng kể để theo đuổi và duy trì lối sống tạo xeton. Một trong số các rào cản này là khó chuyển sang trạng thái tạo xeton. Cách nhanh nhất để làm cạn kiệt nguồn dự trữ glucoza trong cơ thể là nhịn ăn kết hợp với luyện tập. Đây là đòi hỏi khát khe về mặt thể chất và cảm xúc và là thử thách cực đoan ngay cả đối với những người có động lực và kỷ luật nhất.

Các báo cáo cá nhân thuật lại các khó khăn của việc đi vào trạng thái đa xeton khi sử dụng phương pháp ăn kiêng đã được công bố rộng rãi. Trong một ví dụ điển hình, một cá nhân thông báo sự không có tác động lên mức xeton- huyết ngay cả sau 4 ngày theo chế độ ăn kiêng tạo xeton nghiêm ngặt (80% chất béo/20% protein; 90% calo duy trì; dưới 15 gam carb trong ngày đã cho bất kỳ). Một kinh nghiệm phổ biến khác là cảm giác cực đói trong chế độ ăn kiêng tạo xeton kéo dài một tuần mà không có cảm giác no trong các bữa ăn trừ khi tiêu thụ từ 100 đến 200g hydratcacbon mỗi ngày.

Khả năng một số lượng người lớn hơn nhiều sử dụng các ích lợi quan trọng của trạng thái đa xeton bị hạn chế một cách khát khe bởi khả năng đi vào trạng thái đa xeton. Sáng chế bộc lộ khả năng một số lượng lớn người sẽ nhanh chóng và dễ dàng đi vào trạng thái đa xeton và có thể duy trì lối sống tạo xeton mà không gặp các thử thách về mặt sinh lý và cảm xúc suốt quá trình đi vào và duy trì trạng thái đa xeton.

Ngoài ra, sự chuyển sang trạng thái đa xeton gây ra trạng thái lơ mơ và choáng váng ở nhiều người, gây ra trạng thái sinh lý và tinh thần khó chịu thường được gọi là “ôm do carb thấp”. Một số tài liệu đề xuất rằng các triệu chứng chuyển tiếp này có thể kéo dài như từ 2 đến 3 tuần. Nếu lượng hydratcacbon bất kỳ cao hơn lượng giới hạn được tiêu thụ, thì sẽ có sự dịch chuyển ngay lập tức trở lại việc sử dụng glucoza và sự chuyển sang trạng thái đa xeton phải bắt đầu lại.

Các triệu chứng đi kèm với sự chuyển dịch từ chế độ ăn có hàm lượng đường và hydratcacbon cao sang trạng thái đa xeton sẽ thay đổi theo sinh lý học của đối tượng cụ thể. Do đó, một số người có thể hơi lo lắng vì họ chuyển sang trạng thái đa xeton.

Mặt khác, tuy nhiên, một số người có thể gặp các triệu chứng này ở mức độ mà các triệu chứng này có mặt có thể là trở ngại không khắc phục được để đạt được trạng thái đa xeton và lợi dụng các tác động tích cực lên sức khỏe mà có thể đạt được bằng cách sống ở trạng thái đa xeton. Đại đa số những người cố gắng tạo ra trạng thái đa xeton nhờ một số phối hợp các phương pháp ăn kiêng, nhịn ăn, và tập luyện sẽ trải qua một vài trong số các triệu chứng này.

Do sự có mặt của xeton-huyết dễ dàng được đo bằng việc thử nước tiểu bằng cách sử dụng một trong số nhiều que thử xeton có bán trên thị trường, vì vậy có mong muốn thu được trạng thái đa xeton để có thể thực hiện dễ việc thử nêu trên. Ngay khi những người ở chế độ ăn kiêng truyền thống có thể tự xác định trọng lượng của mình và nhận được các phản hồi tích cực bằng cách đo mức giảm cân, mong muốn thu được trạng thái đa xeton nêu trên còn có thể được khích lệ bằng cách đo mức xeton-huyết của họ. Tuy nhiên, khi chuyển sang trạng thái đa xeton, có thể cần đến từ vài ngày đến hai tuần hoặc dài hơn để làm tăng mức xeton-huyết đo được bất kỳ để chứng minh nhờ việc thử nước tiểu. Sự thiếu tiến triển đo được này có thể là một trở ngại khác nữa đối với việc theo đuổi trạng thái đa xeton.

Việc theo chế độ ăn kiêng tạo xeton đòi hỏi sự loại bỏ gần như tất cả các loại đường và tinh bột ra khỏi chế độ ăn. Đối với một số người tìm được niềm vui từ việc ăn bánh, kẹo, bánh mì và các thức ăn không tạo xeton khác, việc thay đổi cần thiết chế độ ăn của họ sẽ tạo ra một trở ngại nữa đối với việc theo đuổi trạng thái đa xeton dinh dưỡng. Với sự rèn luyện thích hợp và lên kế hoạch trước, việc thực hiện kế hoạch bữa ăn tạo xeton ở nhà là có thể quản lý được với nhiều người. Tuy nhiên, ăn ở nhà hàng là một phần của cơ cấu xã hội đối với nhiều người, nên việc duy trì chế độ ăn kiêng tạo xeton trong môi trường xã hội này đòi hỏi sự rèn luyện thêm nữa và có thể làm cho họ cảm thấy bất tiện trong xã hội, tạo ra một trở ngại khác nữa đối với việc thực hiện phổ biến chế độ ăn kiêng tạo xeton. Ngoài ra, trong xã hội ngày nay, nhiều người thường xuyên đi du lịch. Đối với các khách du lịch thường xuyên để duy trì chế độ ăn kiêng tạo xeton sẽ thường có nhu cầu hoặc mang theo thức ăn thích hợp với họ hoặc cố gắng duy trì chế độ ăn kiêng tạo xeton trong môi trường mà một số ít, nếu có, thức ăn tạo xeton có thể có được.

Có đề xuất là việc chuyển sang trạng thái đa xeton có thể được hỗ trợ bằng cách sử dụng các thức ăn y tế tạo xeton hoặc xeton bổ sung ngoại sinh. Tuy nhiên, chất béo

tạo xeton như dầu triglyxerit mạch trung bình (MCT: triglyxerit mạch trung bình), nói chung, không được dung nạp tốt bởi hệ dạ dày-ruột ở lượng cần thiết để hỗ trợ tạo ra trạng thái đa xeton. Ngoài ra, việc sử dụng qua đường miệng β HB và axetoaxetat ở dạng axit tự do của chúng là đắt và không hữu hiệu khi tạo ra trạng thái đa xeton kéo dài. Một ý kiến là sử dụng muối natri làm chất đệm cho dạng axit tự do của β HB, nhưng điều này gây ra lại gây ra sự quá tải natri có hại tiềm tàng và sự mất cân bằng khoáng chất ở mức trị liệu của trạng thái đa xeton và phần lớn không có hiệu quả trong việc phòng tránh cơn động kinh trong mô hình động vật. Muối xeton có sự cân bằng khoáng chất là cần thiết để ngăn ngừa sự quá tải natri, nhưng muối khoáng xeton này vẫn chưa được phát triển hoặc bán trên thị trường.

Ngày càng nhiều mối quan tâm về việc chế độ ăn kiêng tạo xeton làm tăng tổng cholesterol và triglyxerit trong lúc đó làm giảm mức lipoprotein tỷ trọng cao (HDL: high density lipoprotein). Profin lipit này là thông số dự báo của sức khỏe tim mạch: tổn thương vừa xơ động mạch, các dải chất béo và các mảng xơ trong động mạch chủ và động mạch vành. Điều này làm giới hạn việc điều trị người lớn bằng chế độ ăn kiêng tạo xeton. Dựa trên khả năng trị liệu rộng để theo đuổi và duy trì lối sống tạo xeton, nhu cầu phát triển chất bổ sung xeton qua đường miệng có thể làm tăng một cách an toàn mức xeton-huyết tới khoảng trị liệu của trạng thái đa xeton dinh dưỡng mà không có các tác dụng phụ đi kèm và không hạn chế chế độ ăn một cách nghiêm ngặt là lớn hơn bao giờ hết.

Như vậy, cần thiết là chế phẩm cách điều trị tương ứng và phương pháp duy trì cho phép thiết lập trạng thái đa xeton ở bệnh nhân một cách nhanh chóng, và duy trì trạng thái đa xeton có ít hoặc không có tác động nhận thấy được lên sự hài lòng về mặt sinh lý hoặc tinh thần của bệnh nhân.

Chế độ ăn kiêng tạo xeton có hiệu quả ở mức xeton-huyết cao và có ứng dụng rộng tiềm năng, nhưng để đạt được các ích lợi từ ứng dụng này lại cần sự tuân thủ chặt chẽ theo chế độ ăn kiêng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm tạo ra trạng thái đa xeton và mô tả phương pháp làm tăng và duy trì mức xeton-huyết trong cơ thể nhờ việc sử dụng các chế phẩm mới chứa chất bổ sung tạo xeton và tạo ra sự tăng nhanh và kéo dài mức xeton-huyết bằng cách sử dụng qua đường miệng liều đơn. Sáng

chế khai thác các lợi thế chuyển hóa và sinh lý học của trạng thái đa xeton kéo dài (ví dụ, sự thích nghi xeton) sử dụng xeton làm nhiên liệu thay thế để cải thiện sự trao đổi chất, hoạt động thể chất và tăng cường sự phòng ngừa bệnh.

Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa tiền chất xeton được bộc lộ chứa ít nhất một axit béo mạch trung bình, hoặc este của nó như triglycerit mạch trung bình, và nguồn hoặc tiền chất β -hydroxybutyrat xeton. Có nhiều nguồn xeton và tiền chất tạo xeton. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hợp chất beta-hydroxybutyrat bao gồm muối beta-hydroxybutyrat như natri beta-hydroxybutyrat và arginin beta-hydroxybutyrat, kali beta-hydroxybutyrat, canxi beta-hydroxybutyrat, magie beta-hydroxybutyrat, lithi beta-hydroxybutyrat, lysin beta-hydroxybutyrat, histidin beta-hydroxybutyrat, omithin beta-hydroxybutyrat, creatin beta-hydroxybutyrat, agmatin beta-hydroxybutyrat, xitruilin beta-hydroxybutyrat, muối beta-hydroxy butyrat natri, muối beta-hydroxy butyrat kali, muối beta-hydroxy butyrat canxi, muối beta-hydroxy butyrat magie, hoặc hỗn hợp bao gồm các muối này. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hỗn hợp của muối beta-hydroxybutyrat bao gồm natri beta-hydroxybutyrat và arginin beta-hydroxybutyrat hoặc muối beta-hydroxy butyrat natri và muối beta-hydroxy butyrat kali. Các nguồn p-hydroxybutyrat xeton bao gồm, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, 1,3-butandiol, etyl axetoaxetat, và etyl beta-hydroxybutyrat. Các hợp chất, được tùy ý sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2g đến 50g, từ 5g đến 30g, hoặc từ 10g đến 20g. Ví dụ, hợp chất xeton được tùy ý sử dụng với lượng 2g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 11g, 12g, 13g, 14g, 15g, 17g, 19g, 20g, 22g, 24g, 26g, 28g, 30g, 32g, 34g, 36g, 38g, 40g, 42g, 44g, 46g, 48g hoặc 50g.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất beta-hydroxy butyrat là histidin beta-hydroxybutyrat, omithin beta-hydroxybutyrat, creatin beta-hydroxybutyrat, agmatin beta-hydroxybutyrat hoặc xitruilin beta-hydroxybutyrat. Hợp chất này tùy ý là DL-beta hydroxybutyrat raxemic hoặc chất đồng phân đơn R-beta hydroxybutyrat.

Cũng được dự định là các tiền chất hoặc chất bổ sung xeton bổ sung này có thể được sử dụng phối hợp với beta hydroxybutyrat và các triglycerit mạch trung bình. Các tiền chất hoặc chất bổ sung xeton bổ sung này có thể bao gồm axetoaxetat, xeton este, và các hợp chất khác có thể làm tăng mức xeton-huyết.

Như đã lưu ý, nhiều người, đặc biệt là phụ nữ, bị hôn mê và choáng váng, mà

được gọi là “cúm carb thấp” (“low carb flu”) gây ra bởi sự giảm đột ngột glucoza trong não và sự cạn kiệt khoáng chất, đặc biệt là natri và kali trong huyết tương khi đi vào trạng thái đa xeton do chế độ ăn kiêng tạo xeton. Các triệu chứng này có thể được giảm đi hoặc đảo ngược bằng việc bổ sung đủ natri, kali, canxi và magie. Việc sử dụng khoáng chất bổ sung ngăn ngừa sự cạn kiệt kali qua con đường aldosteron thượng thận. Như vậy, sáng chế tùy ý sử dụng các muối khoáng của beta-hydroxybutyrat (β HB). Các muối khoáng của β HB được mô tả ở đây và bao gồm, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, kali β HB, natri β HB, canxi β HB, magie β HB, lithi β HB và các muối khoáng không độc chấp nhận được khác bất kỳ của β HB. Muối hữu cơ của β HB bao gồm, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, muối của bazơ hữu cơ như arginin β HB, lysin β HB, histidin β HB, omithin β HB, creatin β HB, agmatin β HB, và xitruilin β HB. Các muối này có thể chứa DL-beta hydroxybutyrat racemic hoặc chất đồng phân đơn R-beta hydroxybutyrat.

Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế và nguồn axit béo mạch trung bình, hoặc este của nó như triglyxerit mạch trung bình, bao gồm dầu dừa, bột sữa dừa, dầu dừa phân đoạn, dầu cọ, dầu hạt cọ, axit caprilic, axit béo mạch trung bình đã phân lập, như axit heptanoic phân lập, axit octanoic phân lập, axit decanoic phân lập, các triglyxerit mạch trung bình hoặc được tinh chế hoặc ở dạng tự nhiên như dầu dừa, và dẫn xuất este của axit béo mạch trung bình triglyxerit etoxyl hóa, dẫn xuất enon triglyxerit, dẫn xuất aldehyt triglyxerit, dẫn xuất monoglyxerit, dẫn xuất diglyxerit, và dẫn xuất triglyxerit, và muối của các triglyxerit mạch trung bình. Dẫn xuất este tùy ý bao gồm dẫn xuất alkyl este, như metyl, etyl, propyl, butyl, hexyl, v.v.. Dầu có thể được phun lên chất mang rắn như maltodextrin để tạo điều kiện thuận lợi nhằm phân phối ở dạng bột. Ít nhất một triglyxerit mạch trung bình được tùy ý sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5g đến 50g, từ 10g đến 40g, hoặc từ 15g đến 30g. Một ví dụ không làm giới hạn sáng chế là triglyxerit mạch trung bình được sử dụng với lượng 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 11g, 12g, 13g, 14g, 15g, 17g, 19g, 20g, 22g, 24g, 26g, 28g, 30g, 32g, 34g, 36g, 38g, 40g.

Chế phẩm này tùy ý chứa ít nhất một muối khoáng không độc. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế bao gồm các khoáng chất Na, Mg, V, K, Cr, Mn, Co, Cu, Zn, As, Mo và Se đi kèm với ion clo, sulfat, iot, brom, hoặc ion đã biết khác trong lĩnh vực này. Ví dụ bao gồm natri clorua, kẽm sulfua, kali iot.

Tốt hơn, nếu tiền chất xeton được tiêu hóa cùng với các cơ chất dinh dưỡng như axit amin tự do, chất chuyển hóa axit amin, vitamin, khoáng chất, chất điện giải và chất tối ưu hóa quá trình chuyển hóa như NADH, ubiquinol tan, tetrahydrobiopeterin, axit alpha-ketoglutaric, camitin, và/hoặc axit alpha lipoic, đồng yếu tố dinh dưỡng, canxi beta-metyl-beta-hydroxybutyrat, arginin alpha-xetoglutarat, axit natri R-alpha lipoic, thiamin, riboflavin, niacin, pyridoxin, axit ascorbic, axit xitric, axit malic, natri benzoat, kali sorbat, axesulfam K, aspartam, gôm xantan, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về đồng yếu tố dinh dưỡng bao gồm Axit R-alpha lipoic, axetyl-l-carnitin, xetoisocaproat, alpha-xetoglutarat, alpha-hydroxyisocaproat, creatin, axit amin mạch nhánh (leuxin, isoleuxin, valin), beta-hydroxy-beta metylbutyrat (HMB, vitamin B, vitamin C, ubiquinotan, và carnitin hỗ trợ chức năng ty lạp thể. Theo một vài phương án, hỗn hợp bổ sung sẽ cung cấp không lớn hơn 400 calo mỗi ngày.

Chế phẩm này có thể được sử dụng để giảm cân và điều trị chứng tăng glucoza-huyết hoặc bệnh đái tháo đường typ II và có thể cải thiện sức khỏe chung của người sử dụng trong một khoảng thời gian ngắn. Theo phương án khác, chế phẩm muối β HB/triglyxerit mạch trung bình được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình giảm cân, dưới dạng chất bổ não, để gia tăng hiệu quả của thể thao, để hỗ trợ phòng ngừa các bệnh liên quan tới loạn chức năng chuyển hóa, thiếu hụt ty lạp thể, và kháng insulin, như là một phần phụ đối với chế độ ăn kiêng tạo xeton, dưới dạng chất bổ sung chống lão hóa, và các sử dụng khác đi kèm với sự trao đổi chất được cải thiện. Chế phẩm phối hợp β HB/MCT được tùy ý sử dụng ở dạng hỗn hợp có tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2 để gia tăng mức xeton-huyết đến mức được cho là trạng thái đa xeton dinh dưỡng. Việc sử dụng này có thể được thực hiện cùng với hoặc không cùng với sự hạn chế chế độ ăn uống. Theo một vài phương án, tốt hơn là bệnh nhân theo chế độ ăn kiêng tạo xeton hạn chế hấp thu hydratcacbon và protein trong giai đoạn sử dụng chế phẩm β HB/MCT. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân theo chế độ ăn kiêng này nạp thức ăn với tỷ lệ khoảng 65% chất béo, 25% protein, và 10% hydratcacbon. Ở đây, trạng thái đa xeton trị liệu được tạo ra mang lại sự thích nghi với xeton nhanh chóng và kéo dài dưới dạng trị liệu chuyển hóa đối với rất nhiều rối loạn chuyển hóa, và cung cấp sự hỗ trợ dinh dưỡng cho quá trình nhịn ăn trị liệu, giảm cân, và làm tăng hiệu quả của quá trình này. Như vậy, chế phẩm này được tùy ý sử dụng một lần mỗi ngày, hai

lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày cho đối tượng cần thúc đẩy và/hoặc duy trì trạng thái đa xeton.

Theo một phương án của sáng chế, đường sử dụng được ưu tiên của hỗn hợp bao gồm muối β HB và dầu MCT là qua đường miệng. Sản phẩm này có thể được phân phối dưới dạng hỗn hợp bột, chất lỏng uống liền, trong viên nang gelatin rắn hoặc mềm, dưới dạng viên nén dập cứng, gel cô đặc, hoặc dạng phân liều khác bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Tốt hơn, nếu sản phẩm này được phân phối ở dạng chế phẩm uống liền chứa hỗn hợp của natri và kali β HB cùng với bột sữa dừa. Đồ uống này có thể có độ pH được điều chế bằng axit xitric và/hoặc malic, và chất tạo ngọt nhân tạo và hương liệu có thể được thêm vào. Đồ uống này nên được đồng nhất hóa và khử trùng.

Do các chất bổ sung và phương pháp theo sáng chế sẽ làm tăng mức xeton-huyết, nên đối tượng có thể cảm thấy thoải mái trong chế độ ăn kiêng này hơn là phải theo đuổi để duy trì trạng thái đa xeton. Do đó, trong lúc sử dụng một cách nhất quán chất bổ sung theo sáng chế, đối tượng có thể thỉnh thoảng sử dụng hydratcacbon hoặc đường “giả” và không gây nguy hiểm đáng kể đến trạng thái tạo xeton của họ. Thực ra, do sáng chế tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chuyển một cách dễ dàng và nhanh chóng sang trạng thái đa xeton, nên khi đối tượng cần đi trệch khỏi chế độ ăn kiêng tạo xeton nghiêm ngặt trong một ngày hoặc hai ngày, thì việc quay trở lại trạng thái đa xeton có thể nhanh chóng đạt được và không xuất hiện các triệu chứng khó chịu mà trước đây thường gây trở ngại cho quá trình này.

Nhờ việc tiêu thụ các chất bổ sung theo sáng chế, mức tăng xeton-huyết có thể đo được có thể thường ghi nhận được sau vài giờ sử dụng chất bổ sung này. Điều này đặc biệt đúng nếu đối tượng duy trì chế độ ăn kiêng tạo xeton trong lúc sử dụng các chất bổ sung này. Do đó, trong khi cần hàng tuần để đo mức tăng xeton-huyết khi chỉ theo chế độ ăn kiêng tạo xeton, việc sử dụng theo sáng chế sẽ cho phép tăng mức xeton-huyết để được đo một cách nhanh chóng, bằng cách đó khuyến khích và thúc đẩy mọi người theo đuổi trạng thái đa xeton.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Để hiểu sáng chế một cách đầy đủ hơn, nên tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây cùng với các hình vẽ đi kèm.

Fig. 1 là đồ thị minh họa số liệu tóm tắt của mức β HB trung bình trong máu của người được cho sử dụng muối β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri β HB và 7,1g kali β HB), dầu MCT, hoặc hỗn hợp bao gồm muối β HB và dầu MCT, ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng qua đường miệng.

Fig.2 là đồ thị minh họa mức β HB trung bình trong máu sau khi chỉ sử dụng muối β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri β HB và 7,1g kali β HB) ở nam giới 70kg đã nhịn ăn trong 3 ngày liên tiếp ở các thời điểm 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng qua đường miệng.

Fig.3 là đồ thị minh họa mức β HB và glucoza trung bình trong máu sau khi chỉ sử dụng muối β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri β HB và 7,1 g kali β HB) ở nam giới có trọng lượng 70kg nhịn ăn trong 3 ngày liên tiếp ở các thời điểm 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng.

Fig.4 là đồ thị cho biết rằng việc bổ sung xeton không làm ảnh hưởng đến profil lipid. Tại tuần 0 (trước khi sử dụng) và tuần 4, cholesterol toàn phần khác biệt không đáng kể đối với nhóm đối chứng đối với chất thử nghiệm bất kỳ. Phép phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng phép phân tích phương sai Two-Way (ANOVA) cùng với thử nghiệm Dunnett's post hoc, các kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM).

Fig.5 là đồ thị cho biết rằng sự bổ sung xeton không làm ảnh hưởng đến profil lipid. Ở tuần 0 và tuần 4, mức HDL không khác biệt đáng kể với nhóm đối chứng trong nhóm điều trị bất kỳ. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Fig.6 là đồ thị cho biết rằng sự bổ sung xeton không làm ảnh hưởng đến profil lipid. Ở tuần 0 và tuần 4, mức triglycerit không khác biệt đáng kể với nhóm đối chứng trong nhóm bất kỳ trong số các nhóm điều trị. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Các Fig.7(A) và (B) là đồ thị cho biết tác dụng của sự bổ sung xeton lên mức xeton-huyết ở chuột đồng. Sự bổ sung xeton chứng minh sự tăng đáng kể của mức xeton-huyết qua 4 tuần. (A) tuần 0 và (B) tuần 1, chất bổ sung xeton được đưa ra ở liều dùng qua đường miệng là 5g/kg thể trọng. Động vật chỉ được bổ sung dầu MCT cho

thấy mức xeton-huyết tăng đáng kể bắt đầu ở thời điểm 30 phút và kéo dài trong 8 giờ; Hỗn hợp bao gồm muối β HB/dầu MCT làm tăng đáng kể mức xeton ở thời điểm 4 giờ. Chỉ riêng muối β HB không làm tăng đáng kể xeton. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Các Fig.8(A) và (B) là đồ thị cho biết tác dụng của sự bổ sung xeton lên mức xeton-huyết ở chuột đồng. Sự bổ sung xeton chứng minh sự tăng đáng kể của xeton qua 4 tuần. Ở tuần 2 (Fig.8(a)) và tuần 3 (Fig.8(b)), liều lượng của chất bổ sung xeton được tăng đến 10g/kg đối với cả muối β HB/dầu MCT và dầu MCT. Mức xeton-huyết được tăng đáng kể ở thời điểm 30 phút, kéo dài trong 12 giờ bằng muối β HB/dầu MCT, cực đại ở 8 giờ và dầu MCT cực đại ở thời điểm 4 giờ. Việc bổ sung chỉ một riêng dầu MCT làm tăng đáng kể mức xeton- huyết bắt đầu ở thời điểm 30 phút và kéo dài trong 8 giờ; Việc điều trị bằng hỗn hợp bao gồm muối β HB/dầu MCT làm tăng đáng kể mức xeton-huyết ở thời điểm 4 giờ. Chỉ riêng muối β HB không làm mức xeton tăng đáng kể. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Fig.9 là đồ thị minh họa tác dụng của sự bổ sung xeton lên mức xeton- huyết ở chuột đồng. Sự bổ sung xeton chứng minh sự tăng đáng kể của mức xeton-huyết qua 4 tuần. Ở tuần 4, liều lượng của chất bổ sung xeton được tăng đến 10g/kg đối với cả nhóm điều trị bằng hỗn hợp muối β HB/dầu MCT và nhóm điều trị chỉ bằng dầu MCT. Mức xeton-huyết tăng đáng kể bắt đầu ở thời điểm 30 phút và kéo dài trong 12 giờ, với muối β HB/dầu MCT mức xeton-huyết đạt cực đại ở thời điểm 8 giờ và với dầu MCT mức xeton-huyết đạt cực đại ở thời điểm 4 giờ. Sự bổ sung xeton bằng dầu MCT làm tăng đáng kể mức xeton bắt đầu ở thời điểm 30 phút và kéo dài trong 8 giờ; sự bổ sung hỗn hợp bao gồm muối β HB và dầu MCT làm tăng đáng kể mức xeton ở thời điểm 4 giờ. Sự bổ sung chỉ muối β HB không làm mức xeton tăng đáng kể. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Các Fig. 10(A) và (B) là đồ thị cho biết tác dụng của sự bổ sung xeton ở chuột đồng lên mức glucoza-huyết ở (A) tuần 0 và (B) tuần 1. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là

có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Các Fig. 11(A) và (B) là đồ thị cho biết tác dụng của sự bổ sung xeton ở chuột đồng lên mức glucoza-huyết ở (A) tuần 2 và (B) tuần 3. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Fig. 12 là đồ thị minh họa tác dụng của sự bổ sung xeton ở chuột đồng lên mức glucoza-huyết ở tuần 4. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Các Fig. 13(A) và (B) là đồ thị cho biết tác dụng của sự bổ sung xeton ở chuột đồng lên (A) trọng lượng cơ quan, và (B) trọng lượng gan. Ở tuần 4, trọng lượng gan thu được giảm đáng kể ở chuột đồng được cho ăn hỗn hợp bao gồm muối β HB và dầu MCT và ở chuột đồng chỉ được cho ăn muối β HB, trong khi đó trọng lượng gan tăng đáng kể ở chuột được bổ sung chỉ riêng dầu MCT. Đối với phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều và kiểm định Dunnett's post hoc, kết quả được cho là có ý nghĩa nếu $p < 0,05$. Thanh sai số là $\pm$ SEM.

Fig. 14 là đồ thị minh họa tác dụng của sự bổ sung xeton ở chuột đồng lên sự thay đổi thể trọng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả chi tiết các phương án ưu tiên dưới đây, tham khảo các hình vẽ đính kèm mà tạo ra một phần của sáng chế, và trong đó các phương án cụ thể được thể hiện bằng cách minh họa, bằng cách đó sáng chế có thể được thực hiện. Hiểu được rằng các phương án khác có thể được sử dụng và các thay đổi về cấu trúc có thể được thực hiện mà không đi trệch ra khỏi phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “khoảng” như được sử dụng ở đây nghĩa là trong khoảng sai số chấp nhận được đối với giá trị cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, sẽ phụ thuộc một phần vào việc giá trị này được đo hoặc được xác định như thế nào, nghĩa là các giới hạn của hệ đo lường, nghĩa là mức độ chính xác cần thiết đối với mục đích cụ thể, như được phẩm. Ví dụ, “khoảng” có thể có nghĩa trong phạm vi 1 hoặc nhiều hơn 1 độ lệch chuẩn, cho mỗi thực hành trong lĩnh vực này. Theo cách khác, “khoảng” có thể có nghĩa là khoảng lên tới 20%, tốt hơn là lên tới

10%, tốt hơn nữa là lên tới 5% và còn tốt hơn nữa là lên tới 1 % của giá trị đã cho.

Nồng độ, lượng, độ tan và các số liệu bằng số khác có thể được biểu hiện hoặc thể hiện ở đây ở dạng khoảng. Điều này được hiểu là dạng khoảng như vậy được sử dụng chỉ để thuận tiện và ngắn gọn và do đó nên được hiểu một cách linh động là bao gồm không chỉ các giá trị bằng số được trích dẫn một cách rõ ràng dưới dạng các giới hạn của khoảng, mà còn bao gồm toàn bộ các giá trị bằng số riêng rẽ hoặc các khoảng phụ được bao hàm trong khoảng này như thể mỗi giá trị bằng số và khoảng phụ được trích dẫn một cách rõ ràng. Để minh họa, khoảng số của “khoảng từ 1 đến 5” nên được hiểu là bao gồm không chỉ các giá trị được trích dẫn rõ ràng nằm trong khoảng từ 1 đến 5, mà còn bao gồm các giá trị riêng rẽ và khoảng phụ trong khoảng đã cho. Do đó, được bao hàm trong khoảng bằng số này là các giá trị riêng rẽ như 2, 3, và 4 và các khoảng phụ như từ 1 đến 3, từ 2 đến 4 và từ 3 đến 5, v.v... Cùng nguyên tắc này áp dụng cho các khoảng thể hiện chỉ một giá trị bằng số. Hơn nữa, sự giải thích này nên áp dụng mà không chú ý đến khoảng hoặc các đặc tính đang được mô tả.

Như được sử dụng ở đây, "beta-hydroxybutyrat", còn được gọi là β HB hoặc BHB, là axit carboxylic có công thức chung $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{COOH}$ mà có thể được sử dụng bởi cơ thể của bệnh nhân dưới dạng nguồn nhiên liệu trong các trường hợp mức glucoza thấp ở bệnh nhân và được cho là thể xeton. Theo sáng chế, các biến thể muối của beta-hydroxybutyrat được bộc lộ.

Như được sử dụng ở đây, "bệnh nhân" nghĩa là thành viên của giới động vật, bao gồm động vật có vú, như nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật linh trưởng bao gồm người, khỉ đột và khỉ; loài gặm nhấm, như chuột nhắt, cá, loài bò sát và chim. Bệnh nhân có thể là động vật bất kỳ cần trị liệu, điều trị hoặc điều trị dự phòng, hoặc động vật bất kỳ được giả thiết là cần trị liệu, điều trị hoặc điều trị dự phòng. Thuật ngữ điều trị, như được sử dụng chỉ trong định nghĩa này, được dự định có nghĩa là chế độ sinh hoạt đã mô tả được tiếp tục cho tới khi khỏi bệnh cơ bản, trong khi đó việc trị liệu đòi hỏi chế độ sinh hoạt này làm giảm thiểu một hoặc nhiều các triệu chứng của bệnh cơ bản. Điều trị dự phòng nghĩa là nhóm này được phòng ngừa trường hợp có thể, như tại đó có mức glucoza cao hoặc bệnh đái tháo đường được xác định. “Bệnh nhân” và “đối tượng” được sử dụng thay thế lẫn nhau ở đây.

“Trạng thái đa xeton” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ đối tượng có mức xeton-huyết nằm trong khoảng từ 0,5mmol/l đến 16mmol/l ở đối tượng. Trạng

thái đa xeton có thể cải thiện chức năng ty lạp thể, làm giảm sự sản sinh các loại oxy phản ứng, làm giảm viêm và làm tăng hoạt tính của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh.

“Sự thích ứng xeton” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ trạng thái đa xeton dinh dưỡng kéo dài (>1 tuần) để đạt được “trạng thái đa xeton nhẹ” hoặc “trạng thái đa xeton trị liệu” không bệnh lý kéo dài.

Thuật ngữ “triglyxerit mạch trung bình” (MCT) là các phân tử có khung chính glyxerol gắn với ba axit béo mạch trung bình. Axit béo mạch trung bình có từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Axit béo làm ví dụ là axit caprylic, còn được gọi là axit octanoic, chứa 8 nguyên tử cacbon, và axit capric, còn được gọi là axit decanoic, chứa 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “sử dụng” được dùng để mô tả quá trình trong đó xeton este hoặc muối beta-hydroxybutyrat riêng rẽ trong hỗn hợp với dẫn xuất axit béo mạch trung bình được phân phối tới đối tượng. Chế phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau bao gồm qua đường miệng, trong dạ dày, và ngoài đường tiêu hóa (tức là trong tĩnh mạch và trong động mạch và các đường sử dụng ngoài đường tiêu hóa thích hợp khác), trong số các đường sử dụng khác. Mỗi tình trạng trong số các tình trạng này có thể dễ dàng được điều trị bằng cách sử dụng các đường sử dụng khác nhau của muối beta-hydroxybutyrat phối hợp với các triglyxerit mạch trung bình, dẫn xuất, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng để điều trị bệnh hoặc tình trạng.

Việc sử dụng sẽ thường phụ thuộc vào lượng hợp chất được sử dụng, số lượng liều dùng và khoảng thời gian điều trị. Theo một phương án, liều đa của hoạt chất được sử dụng. Tần suất sử dụng hoạt chất có thể thay đổi phụ thuộc vào yếu tố bất kỳ trong số nhiều yếu tố khác nhau như thời điểm điều trị kể từ các lần điều trị trước đó, mục đích điều trị, nghĩa là, giảm cân hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh thần kinh, và các bệnh tương tự. Khoảng thời gian sử dụng hoạt chất, ví dụ, khoảng thời gian trong đó hoạt chất được sử dụng, có thể thay đổi, phụ thuộc vào yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố khác nhau, bao gồm đáp ứng của bệnh nhân, tác dụng cần thiết của việc điều trị v.v...

Lượng hoạt chất được tiếp xúc (ví dụ, được sử dụng) có thể thay đổi theo nhiều yếu tố như độ nhạy cảm của cá nhân, tuổi, giới tính và trọng lượng của cá nhân, đáp ứng đặc ứng của cá nhân, định lượng thấp, và các yếu tố tương tự. Lượng hữu hiệu có thể phát hiện được của hoạt chất theo sáng chế cũng có thể thay đổi theo thiết bị và các

yếu tố liên quan đến màng. Việc tối ưu hóa các yếu tố này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Do đó, “lượng có tác dụng điều trị” cho các mục đích ở đây được xác định bằng các khảo sát đã biết trong lĩnh vực này. Lượng có tác dụng điều trị của muối beta-hydroxybutyrat riêng rẽ phối hợp với các triglycerit mạch trung bình, dẫn xuất, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng là lượng cần thiết để tạo ra kết quả có tác dụng điều trị in vivo. Lượng muối beta-hydroxybutyrat phối hợp với các triglycerit mạch trung bình, dẫn xuất hoặc hỗn hợp bất kỳ của muối beta-hydroxybutyrat phối hợp với các triglycerit mạch trung bình hoặc dẫn xuất của nó phải là hữu hiệu để đạt được đáp ứng, nghĩa là trạng thái đa xeton trị liệu. Theo sáng chế, độ lớn liều đơn thích hợp là liều có khả năng ngăn ngừa hoặc làm giảm thiểu (làm giảm hoặc loại trừ) triệu chứng ở bệnh nhân khi sử dụng một hoặc nhiều lần trong một khoảng thời gian thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định độ lớn liều đơn thích hợp để sử dụng toàn thân dựa trên kích thước của động vật có vú và đường sử dụng.

Lượng muối beta-hydroxybutyrat phối hợp với các triglycerit mạch trung bình hoặc dẫn xuất sẽ phụ thuộc vào tốc độ hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài tiết của muối beta-hydroxybutyrat phối hợp với các triglycerit mạch trung bình hoặc dẫn xuất, muối beta-hydroxybutyrat cụ thể phối hợp với các triglycerit mạch trung bình hoặc dẫn xuất, phương pháp sử dụng, và rối loạn cụ thể được điều trị, cũng như các yếu tố khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Liều lượng phải đủ để có tác động đến đáp ứng cần thiết, như đáp ứng điều trị hoặc điều trị dự phòng đối với rối loạn hoặc tình trạng cụ thể, có tính đến mức độ trầm trọng của tình trạng cần phải giảm thiểu. Các hợp chất có thể được sử dụng một lần hoặc có thể được chia nhỏ và được sử dụng trong các khoảng thời gian. Cần hiểu rằng việc sử dụng có thể được điều chỉnh theo nhu cầu riêng rẽ và đánh giá chuyên môn của người sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng các hợp chất được sử dụng theo sáng chế.

Thống kê

Mọi số liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM). Mọi phép tính được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm phân tích thống kê GraphPad PRISM™ phiên bản 6.0a. Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$. Mọi số liệu được so sánh với nhóm đối chứng ở các thời điểm áp dụng được bằng cách sử dụng phép phân tích phương sai ANOVA hai chiều cùng với thử nghiệm

đa so sánh Dunnet.

Sáng chế được trình bày ở đây mô tả ích lợi bất ngờ của hỗn hợp bao gồm các triglyxerit mạch trung bình và muối β HB để làm tăng kéo dài thể xeton khi sử dụng qua đường miệng bởi động vật có vú. Hỗn hợp bao gồm muối β HB và các triglyxerit mạch trung bình được mô tả ở đây tạo ra mức xeton-huyết ở tốc độ và mức đỉnh lớn hơn tốc độ và mức đỉnh đạt được khi sử dụng thành phần riêng rẽ. Bất ngờ là, ở các thời điểm muộn hơn, sự tăng mức xeton-huyết này được kéo dài ở mức cao hơn mức đáng được góp phần dựa trên tổng số liệu từ việc tiêu thụ mỗi thành phần một cách riêng rẽ. Hỗn hợp bao gồm các triglyxerit mạch trung bình và muối β HB cho phép hạ thấp liều lượng của các thành phần khi sử dụng các hợp chất riêng rẽ, bằng cách đó làm giảm các tác dụng phụ và tạo ra profil xeton-huyết mới.

Việc nhịn ăn có thể có nhiều ích lợi đối với sức khỏe; tuy nhiên, nó thường đi kèm với sự lo lắng vì đói và thiếu chất tạo năng lượng (glucoza) cho sự hoạt động thích hợp của não và sự cạn kiệt natri và kali. Ngoài ra, việc nhịn ăn có thể đi kèm với mất khối lượng nạc. Hỗn hợp theo sáng chế làm giảm đói, cung cấp chất sinh năng lượng thay thế cho não (xeton) và tạo ra tác dụng bảo tồn protein bảo tồn khối lượng cơ xương. Các ví dụ dưới đây cung cấp chứng cứ cho việc sử dụng xeton bổ sung để gia tăng và duy trì mức β HB trong máu trong lúc duy trì mức glucoza-huyết thấp và có kiểm soát.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Ví dụ này được thực hiện trên nam giới có thể trọng 100kg.

Tất cả các quy trình được thực hiện theo hướng dẫn của Hội đồng đạo đức (IRB: Institutional Review Board) của Đại học Nam Florida. Người thử nghiệm được cho sử dụng muối β HB và dầu MCT dưới dạng thực phẩm chức năng tạo xeton và các giá trị β HB và/hoặc glucoza trong máu được lấy ở các thời điểm xác định.

Để xác định quá trình diễn biến theo thời gian của trạng thái đa xeton, đối tượng được cho sử dụng các chất thử nghiệm qua đường miệng là như sau: dung dịch muối β HB (450ml; 4%, khoảng 18g), dầu MCT (30ml, khoảng 30g), hoặc hỗn hợp bao gồm dung dịch muối β HB và dầu MCT. Nồng độ của glucoza và β HB trong máu được xác định bằng cách sử dụng hệ theo dõi glucoza/xeton đang được bán trên thị trường

(Precision Xtra®, thiết bị đo mức glucoza-huyết và xeton-huyết) ở các thời điểm xác định (0, 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng các chất thử nghiệm này).

Đối tượng được cho sử dụng dung dịch muối β HB chứa muối Na^+/K^+ BHB 4% trong dung dịch, dầu MCT, hoặc hỗn hợp bao gồm muối Na^+/K^+ BHB 4% và dầu MCT. Tại các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng, mẫu máu được lấy ra. Đối tượng quay lại vào các ngày 2 và 3 để nhận các chất bổ sung thêm, với mẫu máu được lấy vào ngày 1. Mức β HB trong máu được xác định như đã mô tả trên đây. Việc sử dụng dung dịch muối Na^+/K^+ BHB cho thấy rằng mức β HB trong huyết tương đạt đỉnh trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút sau khi sử dụng, như được thấy trong Bảng 1 và Fig. 1(trang sau).

Bảng 1. Mức β HB-huyết (mmol/l) ở nam giới có thể trọng 100kg sau khi sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày duy nhất của muối β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri β HB và 7,1g kali β HB), 30ml dầu MCT hoặc 11,1g muối β HB + 20ml dầu MCT ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút trong 3 ngày liên tiếp.

Bổ sung	Thời điểm	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Trung bình
Muối β HB (450m)	Phút	mM	mM	mM	mM
	0	0,2	0,4	0,1	0,23
	15	0,5	0,8	0,8	0,70
	30	0,8	0,8	1,2	0,93
	60	1	0,6	1,2	0,93
	120	1,2	0,3	0,8	0,77
	240	0,4	0,1	0,3	0,27
	480	0,3	0,2	0,3	0,27
MCT (30ml)					
	0	0,1	0,3	0,2	0,20
	15	0,2	0,3	0,4	0,30
	30	0,4	0,8	0,4	0,53
	60	0,5	0,6	0,5	0,53
	120	0,5	0,6	0,3	0,47
	240	0,1	0,2	0,1	0,13
	480	0,2	0,1	0,1	0,13
Muối β HB (450ml) + MCT (30ml)					
	0	0,1	0,3	0,2	0,20
	15	0,5	0,7	0,4	0,53
	30	0,7	0,8	1,0	0,83
	60	1,3	1,2	1,5	1,33
	120	0,9	1,2	1,2	1,10
	240	0,4	1,0	0,5	0,63
	480	0,4	0,8	0,3	0,50

Việc sử dụng dầu MCT cho thấy có sự tăng nhẹ mức β HB. Việc sử dụng muối β HB cho thấy có sự tăng mức β HB cao hơn so với khi chỉ sử dụng một mình dầu MCT. Hỗn hợp chứa muối β HB cho thấy có sự tăng mức β HB nhiều hơn so với khi chỉ sử dụng một mình muối β HB hoặc dầu MCT. Khi so sánh, việc sử dụng chỉ một mình dung dịch muối Na^+/K^+ BHB hoặc dầu MCT cho thấy mức β HB cực đại ở thời điểm 60 phút, vẫn tăng rõ rệt suốt 120 phút sau khi sử dụng, như được thấy trong các bảng 1 và 2 và Fig. 1. Hơn nữa, việc sử dụng hỗn hợp bao gồm dung dịch muối Na^+/K^+ BHB và dầu MCT làm tăng mức β HB trong huyết tương trên mức tăng khi sử dụng chỉ riêng

muối BHB hoặc dầu MCT, là chứng cứ của tác dụng hiệp đồng của hỗn hợp bao gồm muối Na^+/K^+ BHB và dầu MCT. Ở ngày 3, việc sử dụng hỗn hợp bao gồm MCT và dung dịch muối Na^+/K^+ BHB tạo ra mức BHB trong huyết tương cao và kéo dài sau khi bổ sung qua đường miệng sau thời điểm 120 phút.

Bảng 2. Mức BHB-huyết trung bình ở nam giới có thể trọng 100kg trong 3 ngày sau khi sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày duy nhất của muối BHB (dung dịch 4% chứa 11g natri BHB và 7,1g kali BHB), dầu MCT hoặc muối BHB + dầu MCT ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút.

Dung dịch muối BHB (dung dịch loãng BHB 4%)

MCT (tỷ lệ của C8:C10=1:1)

Giờ	Dung dịch muối BHB 4% (450ml)	MCT (30ml)	Dung dịch muối BHB 4% (450ml) + MCT (30ml)
0	0,23	0,20	0,20
15	0,70	0,30	0,53
30	0,93	0,53	0,83
60	0,93	0,53	1,33
120	0,77	0,47	1,10
240	0,27	0,13	0,63
480	0,27	0,13	0,50

Ví dụ 2

Ví dụ này được thực hiện trên nam giới có thể trọng 70kg

Đối tượng (nam giới, 70kg) được đề nghị nhịn ăn trong 3 ngày, và được cho sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày duy nhất của muối BHB (dung dịch 4% chứa 11g natri BHB và 7,1g kali BHB), dầu MCT hoặc muối BHB + dầu MCT ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút trong 3 ngày liên tiếp. Tại các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút sau khi sử dụng, mẫu máu được lấy. Đối tượng quay vào các ngày 2 và 3 để nhận các chất bổ sung thêm, với mẫu máu được lấy vào ngày 1, như trong Ví dụ 1. Mức BHB được xác định như được thảo luận trong ví dụ 1. Việc sử dụng hỗn hợp bao gồm dầu MCT và muối BHB vào các ngày liên tiếp tạo ra mức BHB tăng và kéo dài sau khi sử dụng qua đường miệng, như được thấy trên Fig.2. Thử nghiệm là, việc bổ sung được thực hiện đến ngày 2 và ngày 3, mức BHB tăng được quan sát ngay sau khi bổ sung và được duy trì trong một khoảng thời gian dài hơn đáng kể sau khi sử

dụng, trong lúc mức β HB cực đại phù hợp với Ví dụ 1 xảy ra ở thời điểm 60 phút sau khi sử dụng, như được thấy trên Bảng 3.

Bảng 3. Mức β HB-huyết của nam giới có thể trọng 70kg sau khi sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày duy nhất của muối β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri β HB và 7,1g kali β HB), ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút trong 3 ngày liên tiếp.

Thời gian	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Trung bình
Nhịn ăn + Muối β HB (450ml)				
0	0,2	0,6	1,8	0,87
30	0,7	1,8	2,7	1,73
60	1,1	2,4	4,8	2,77
120	0,3	1,6	3,3	1,73
240	0,4	1,2	3	1,53
480	0,6	1,6	2,4	1,53

Mức glucoza-huyết được xác định như đã mô tả trên đây. Việc bổ sung làm giảm nhẹ mức đường trong huyết tương, mà không nhìn thấy đỉnh glucoza bất kỳ nào trong suốt quá trình bổ sung, như được thấy trên Fig.3. Việc bổ sung làm giảm glucoza trong suốt khoảng thời gian phân tích sau khi sử dụng hỗn hợp bao gồm MCT và muối β HB, với mức glucoza ban đầu thấp hơn vào mỗi ngày tiếp theo, như được thấy trong Bảng 4.

Bảng 4. Mức glucoza-huyết của nam giới có thể trọng 70kg sau khi sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày duy nhất của β HB (dung dịch 4% chứa 11g natri muối β HB và 7,1g kali muối β HB), hoặc dầu MCT hoặc muối β HB + dầu MCT ở các thời điểm 15, 30, 60, 120, 240 và 480 phút trong 3 ngày liên tiếp.

Thời gian	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Trung bình
Nhịn ăn + Muối β HB (450ml)				
0	100	90	80	90,00
30	95	95	71	87,00
60	85	90	68	81,00
120	82	85	65	77,33
240	80	84	68	77,33
480	76	80	68	74,67

Ví dụ 3

Ví dụ này được thực hiện trên các đối tượng nhịn ăn.

Các đối tượng nhịn ăn được cho sử dụng qua đường miệng hỗn hợp bao gồm MCT và muối β HB, xem các ví dụ 1 và 2, để thúc đẩy tạo ra trạng thái đa xeton và để nghiên cứu tác động của chất bổ sung trong khoảng thời gian ngắn hạn chế calo nghiêm ngặt, khoảng thời gian nhịn ăn ngắn hoặc nhịn ăn không liên tục (ví dụ, nhịn ăn cách ngày). Chất bổ sung tạo ra không lớn hơn 400 calo mỗi ngày và độ dài khoảng thời gian hạn chế và nhịn ăn khác nhau nằm trong khoảng từ 2 đến 7 ngày. Việc tạo ra trạng thái đa xeton một cách nhanh chóng được đi kèm với sự tuân thủ cao trong việc hạn chế calo và nhịn ăn, có thể bằng cách làm giảm các triệu chứng đói và “cắt giảm glucoza” (ví dụ, chứng rối trí (brain fog)).

Sự hạn chế calo và/hoặc nhịn ăn tạo ra sự cải thiện đáng kể các dấu ấn sinh học chuyển hóa liên quan tới tình trạng viêm và kháng insulin, bằng cách đó cho phép đối tượng giảm cân và cải thiện sức khỏe chung trong một khoảng thời gian ngắn. Các đối tượng có mức glucoza-huyết cao hoặc mắc bệnh đái tháo đường typ II có thể nhận được các lợi ích cụ thể từ chất bổ sung vì nó có khả năng tạo ra sự cải thiện độ nhạy insulin kéo dài và cải thiện sự trao đổi chất toàn phần kéo dài (ví dụ, cải thiện profil glucoza và lipid). Hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để khơi mào và kéo dài lối sống tạo xeton bằng cách hỗ trợ đối tượng đi vào trạng thái đa xeton một cách nhanh chóng. Việc sử dụng chất bổ sung phối hợp với nhịn ăn thúc đẩy khả năng tạo ra trạng thái đa xeton của đối tượng và đi kèm với mức độ khó chịu về mặt thể chất và tinh thần tối thiểu và mất khối lượng nạc ít nhất.

Ví dụ 4

Ví dụ này được thực hiện trên chuột đồng Sprague-Dawley được trưởng thành.

Chuột đồng ($n = 74$), 275-325g, được chỉ định ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng (không bổ sung) hoặc vào một trong số ba nhóm sử dụng tiền chất xeton: dầu triglyxerit mạch trung bình (MCT) (gọi tắt là MO), muối khoáng (Na^+/K^+) của p-hydroxybutyrat (β HB) (gọi tắt là SO), hoặc hỗn hợp SO+MO (1:1) (gọi tắt là SM). Muối khoáng xeton được phát triển và tổng hợp bởi Dr. Patrick Arnold của Prototype Nutrition. Dầu MCT loại tinh khiết dùng cho dược phẩm được mua từ Now Foods (Bloomington, IL). Hỗn hợp SM được trộn ở tỷ lệ 1:1.

Chuột được bổ sung dầu triglyxerit mạch trung bình (MCT) (MO), hoặc muối

khoáng (Na^+/K^+) của β -hydroxybutyrat (βHB) (SO), hoặc hỗn hợp $\text{SO}+\text{MO}$ (1:1) (SM) và ép buộc ăn hằng ngày ở liều lượng 5g/kg thể trọng vào các ngày 1 - 14, tiếp đó là liều lượng 10g/kg vào các ngày 15-28. Việc bổ sung được thực hiện trong khoảng thời gian từ 10 giờ sáng đến 1 giờ trưa hằng ngày để hạn chế sự thay đổi dựa trên kiểu ăn uống bình thường. Chế độ ăn không bị giới hạn trong thử nghiệm này.

Tác động của sự bổ sung xeton lên mức glucoza, xeton, và lipit trong máu

Một lần một tuần, chuột được bỏ đói 4 giờ trước khi nuôi dưỡng trong dạ dày bằng chất bổ sung xeton thích hợp. Việc hạn chế thức ăn trong 4 giờ được sử dụng để loại trừ sự thay đổi bình thường về mức glucoza-huyết và xeton- huyết do sự tiêu thụ thức ăn. Mẫu máu toàn phần (10 μl) thu được từ tĩnh mạch hiển của chuột để phân tích glucoza và βHB bằng cách sử dụng hệ theo dõi glucoza và xeton Precision Xtra™ đang được bán trên thị trường (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) tại các thời điểm 0, 0,5, 1, 4, 8, và 12 giờ sau khi chất bổ sung tiền chất xeton được sử dụng, hoặc cho tới khi βHB trở về mức cơ bản. Ở Ngày 0 (Tuần 0) và Ngày 28 (Tuần 4), thu mẫu máu toàn phần (10 μl) để phân tích cholesterol toàn phần, HDL, và triglyxerit đối với bảng lipit bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cholesterol tại nhà Cardio Chek™ đang được bán trên thị trường (Polymer Technology Systems, Inc., Indianapolis, IN) ở thời điểm 0. Chuột được cân một lần mỗi tuần để duy trì liều lượng chính xác bằng cách sử dụng cân Mittler Toledo SB 16001.

Việc bổ sung xeton ăn kiêng không làm ảnh hưởng đến profil lipit

Cholesterol toàn phần và HDL, đo được ở tuần 0 và lần nữa ở tuần 4, cho thấy sự giảm trong tất cả các mẫu, kể cả nhóm đối chứng, như được nhận thấy trên các Fig.4 và 5. Phép phân tích này cho biết các mức này trong mọi thử nghiệm bổ sung đều không khác biệt đáng kể với nhóm đối chứng sau 4 tuần sử dụng chất bổ sung xeton kéo dài. Mức triglyxerit tăng nhẹ ở tuần 4 ở nhóm đối chứng, mẫu ($\beta\text{HB}/\text{MCT}$, hoặc mẫu muối βHB , có sự thay đổi nhỏ về mức mẫu MCT, như được nhận thấy trên Fig.6. Tuy nhiên, không mức nào trong số các mức này khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng sau khi sử dụng chất bổ sung xeton kéo dài trong 4 tuần.

Sự bổ sung xeton gây ra sự tăng βHB nhanh và kéo dài

Về thử nghiệm kéo dài 28 ngày, chất bổ sung xeton làm tăng đáng kể mức xeton-huyết mà không phải hạn chế chế độ ăn, như được nhìn thấy trên các Fig.7(A) đến 9. Liều lượng 5g/kg đối với các ngày 1-14 cho thấy sự tăng nhanh đối với đầu

MCT ở khoảng 30 phút đến 1 giờ với tác dụng tối đa tác dụng ở 60 phút và sự tăng đáng kể này được duy trì đến tận 8 giờ. Ở tuần 2 và 3, khi liều lượng MCT được tăng đến 10g/kg, mức β HB tăng tới mức tối đa ở thời điểm 4 giờ, sau đó giảm mức β HB, tuy nhiên mức β HB vẫn được tăng so với nhóm đối chứng, như được quan sát trong các Fig.8(A) và (B). Ở tuần 4, dầu MCT bắt đầu có tác dụng sớm hơn lên mức β HB tăng, với mức β HB tăng tiếp ở thời điểm 30 phút và các mức chấm dứt ở thời điểm 1 giờ, như được nhận thấy trên Fig.9. Tuy nhiên, mức β HB ở thời điểm 4 và 8 giờ dường như duy trì ở mức tương tự như mức β HB trong tuần 2 và 3.

Hỗn hợp muối β HB/dầu MCT (1:1) (SM) ở liều lượng 5g/kg cho thấy sự tăng đáng kể sau 4 giờ, nhưng mức β HB giảm và trở nên không đáng kể nữa ở thời điểm 8 giờ trong tuần 0 và 1. Trong tuần 2, SM được sử dụng ở liều lượng 10g/kg và bắt đầu cho thấy sự tăng nhẹ sớm hơn, mà được nhận thấy là đáng kể, như quan sát thấy trên Fig.8(A). Mức β HB được tăng ở thời điểm 8 giờ vượt quá mức ghi nhận được trong tuần 0 và 1, đến mức tương tự như khi sử dụng MO. Ở tuần 3, SM cho thấy mức β HB tăng bắt đầu ở thời điểm 30 phút, mặc dù ít ấn tượng hơn MO, như được quan sát thấy trên Fig.8(B). Hơn nữa, mức β HB được tăng ở thời điểm 1 và 4 giờ, mà không rõ ràng ở các tuần từ 0 đến 3, và mức β HB ở thời điểm 8 giờ giảm nhẹ. Điều đó cho rằng mức β HB được tăng đến mức đáng kể từ thời điểm 30 phút đến 8 giờ sau khi bổ sung. Ở tuần 4 của quá trình bổ sung SM, mức β HB được tăng ở thời điểm 8 giờ, tương tự với mức β HB được nhận thấy khi bổ sung MO, như nhận thấy trên Fig.9.

Sự bổ sung SO không thể hiện sự tăng đáng kể ở thời điểm bất kỳ. Với liều lượng tăng đến 10g/kg ở các nhóm đối chứng, MO, SO và SM, trong các ngày 14 - 28, cả MO và SM được tăng ở thời điểm 30 phút và duy trì mức tăng đáng kể lên tới 12 giờ, dịch chuyển đỉnh cực đại của chúng tới MO ở thời điểm 4 giờ và SM ở thời điểm 8 giờ. SO không thể hiện sự tăng đáng kể ở các thời điểm bất kỳ ngay cả với các liều tăng.

Việc bổ sung xeton gây ra sự giảm nhanh mức glucoza-huyết

Việc bổ sung SO không thể hiện sự khác biệt đáng kể bất kỳ so với nhóm đối chứng ở tuần 0, trong khi MO và SM làm giảm glucoza suốt 4 giờ sau khi bổ sung, xem Fig. 10(A) và (B). Tuy nhiên, SO bắt đầu làm giảm glucoza 8 giờ ở tuần 1. Từ tuần 2 trở đi, với sự tăng liều bổ sung đến 10g/kg, SO, MO và SM làm giảm mức glucoza ở thời điểm 30 phút suốt 8 giờ, với sự chuẩn hóa đến mức đối chứng lúc 12

giờ, xem các Fig. 11 đến 12.

Tác dụng của sự bổ sung xeton lên trọng lượng cơ quan

Tại thời điểm kết thúc 4 tuần, chuột được ép ăn ở thời điểm 0 sau đó bị giết bằng CO₂ từ 4-8 giờ, mà được xác định là sự tăng mức β HB cực đại. Não, phổi, gan, thận, lá lách và tim được thu hồi và xác định trọng lượng bằng cân điện tử lkg AWS-1000 (AWS, Charleston, SC). Sau đó, các cơ quan được làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng hoặc được bảo quản trong paraformaldehyt để phân tích tiếp.

Tại thời điểm kết thúc 4 tuần, gan được thu hồi và xác định trọng lượng mỗi chuột. Chất bổ sung xeton SO và SM làm giảm đáng kể trọng lượng của gan. MO làm tăng đáng kể trọng lượng của gan ở chuột, xem Fig. 13. Không cơ quan nào có sự khác biệt đáng kể về trọng lượng khi bổ sung ba tiền chất xeton.

Sự bổ sung xeton tác động lên thể trọng

Chuột được sử dụng SO, MO, hoặc SM hằng ngày trong 28 ngày như đã mô tả trên đây. Mỗi tuần, chuột được xác định trọng lượng. Chuột được xử lý bằng SO, MO, hoặc SM tăng cân ít hơn đáng kể so với nhóm đối chứng, xem Fig. 14. Chuột đối chứng tiếp tục tăng trọng suốt cả tháng nghiên cứu. Khi so sánh, tất cả nhóm điều trị bằng chất bổ sung xeton đều tăng cân ít hơn. Sự giảm từ 2 đến 3 lần mức tăng trọng được lưu ý ở nhóm SO và SM. Phát hiện chủ yếu của nghiên cứu này là ở chỗ nhóm SM có thể hạn chế sự tăng cân theo cách bất ngờ vì lượng β HB và MCT khi phối hợp thấp hơn nhiều so với lượng các thành phần này được sử dụng trong nhóm xử lý bằng SO và MO. Tác động này lên sự tăng cân dường như do tác động ức chế sự thèm ăn gây ra bởi chất bổ sung, chứ không phải là sự giảm hấp thu bản thân chất bổ sung.

Ví dụ 5

Trong một ví dụ không làm giới hạn sáng chế, công thức đồ uống 16 aoxơ (473ml) chứa các thành phần dưới đây được tiêu thụ bởi các đối tượng ba lần một ngày.

Bảng 6. Danh sách các thành phần được sử dụng để điều chế công thức đồ uống tạo ra trạng thái đa xeton.

Thành phần	Lượng
Natri beta-hydroxybutyrat	11g (1,9g natri, 9,1g beta-hydroxybutyrat)
Kali beta-hydroxybutyrat	7,1g (1,9g kali, 5,2g beta-hydroxybutyrat)
Dầu MCT, USP	30g
Thành phần phụ (không được sử dụng trong các thử nghiệm dưới đây)	
Canxi beta-metyl-beta-hydroxybutyrat	1000mg
Arginin alpha-xetoglutarat	1000mg
Axit natri R-alpha lipoic	100mg
Thiamin	20 mg
Riboflavin	20 mg
Niacin	20 mg
Pyridoxin	20 mg
Axit ascorbic	750 mg
Axit xitric	1000 mg
Axit malic	1000mg
Natri benzoat	300mg
Kali sorbat	300mg
Axesulfam K	10mg
Aspartam	30 mg
Gôm xantan	1000 mg
Hương liệu	-

Số liệu được thể hiện ở đây hỗ trợ việc sử dụng hỗn hợp khác thường bao gồm beta hydroxybutyrat và các triglyxerit mạch trung bình để tạo ra profil xeton-huyết khác thường cần thiết để đi vào trạng thái đa xeton trị liệu một cách có hiệu quả. Ít nhất có hai nhóm đối tượng có lợi ngay lập tức từ chế phẩm phối hợp này. Thứ nhất, trẻ em bị bệnh động kinh được lợi từ trạng thái đa xeton vì chế phẩm hỗn hợp này có tác dụng làm giảm cơn động kinh. Thứ hai, những người đang muốn giảm cân, chặn sự

thêm ăn, và tăng cường hoạt động thể chất được lợi từ trạng thái đa xeton để tăng các kết quả này. Trong cả hai nhóm đối tượng này, việc trung thành triệt để với chế độ ăn kiêng tạo xeton, hạn chế hydratcacbon dưới dạng các phương pháp tạo ra trạng thái đa xeton bị giới hạn bởi sự khó khăn trong việc tạo ra mức xeton-huyết được tăng và kéo dài vừa đủ. Sự chậm chễ đi vào trạng thái đa xeton dẫn đến các tác dụng phụ kéo dài như kiệt sức và tâm trạng chán nản. Ngoài ra, ngay cả việc hơi đi lệch ra khỏi chế độ ăn kiêng tạo xeton gây ra sự xáo trộn mức xeton-huyết, do đó nhanh chóng đưa đối tượng ra khỏi trạng thái đa xeton trị liệu. Các số liệu đưa ra ở đây cho thấy rằng hỗn hợp bao gồm β HGB và MCT tạo ra trạng thái đa xeton một cách nhanh chóng hơn, với các mức xeton-huyết cực đại lớn hơn, và trạng thái đa xeton kéo dài lâu hơn, so với từng thành phần riêng rẽ, bằng cách đó khắc phục được các nhược điểm của các phương pháp hiện tại.

Hỗn hợp bao gồm β HGB và MCT là khác thường ở chỗ nó còn tránh được các biến chứng phát sinh từ việc sử dụng từng chất riêng rẽ. Việc sử dụng lượng đủ của muối β HGB để nhanh chóng đi vào và duy trì trạng thái đa xeton gây ra sự quá tải natri và mất cân bằng chất điện giải và do đó không thích hợp với mục đích ban đầu. Việc sử dụng lượng đủ của MCT để nhanh chóng đi vào và duy trì trạng thái đa xeton gây nguy hiểm trầm trọng đối với dạ dày-ruột và do đó không thích hợp với mục đích ban đầu. Số liệu được đưa ra ở đây cho thấy rằng các lượng giảm của cả hai chất nêu trên có thể được sử dụng phối hợp, và không chỉ cải thiện độ dung nạp mà còn tạo ra profil xeton-huyết khác thường có các lợi ích không thể đạt được bởi các thành phần riêng biệt khi được sử dụng riêng rẽ.

Trong phần mô tả trên đây, mọi tài liệu, hoạt động hoặc thông tin được bộc lộ không cấu thành tính có thể chấp nhận được rằng tài liệu, việc làm hoặc thông tin của hỗn hợp bất kỳ của chúng là có sẵn công khai, đã biết đối với mọi người, một phần của hiểu biết chung trong lĩnh vực này, hoặc được biết đến là có liên quan đến giải quyết vấn đề bất kỳ tại thời điểm ưu tiên.

Cũng cần hiểu rằng các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây được dự định để bao hàm tất cả các dấu hiệu chung và riêng của sáng chế được mô tả ở đây, và mọi trình bày về phạm vi của sáng chế, như là các mục mô tả ở trên, có thể được cho là nằm trong phạm vi của các dấu hiệu chung và riêng của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa:

ít nhất một axit béo mạch trung bình hoặc este của nó; và

ít nhất một muối beta-hydroxybutyrat.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxybutyrat bao gồm một hoặc nhiều:

muối beta-hydroxybutyrat bao gồm natri beta-hydroxybutyrat, arginin beta-hydroxybutyrat, kali beta-hydroxybutyrat, canxi beta-hydroxybutyrat, magie beta-hydroxybutyrat, lithi beta-hydroxybutyrat, lysin beta-hydroxybutyrat, histidin beta-hydroxybutyrat, omitin beta-hydroxybutyrat, creatin beta-hydroxybutyrat, agmatin beta-hydroxybutyrat, hoặc xitrulin beta-hydroxybutyrat;

hỗn hợp muối còn bao gồm muối natri beta-hydroxy butyrat, muối kali beta-hydroxy butyrat, muối canxi beta-hydroxy butyrat, muối magie beta-hydroxy butyrat hoặc hỗn hợp của chúng.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxy bao gồm:

natri beta-hydroxybutyrat, arginin beta-hydroxybutyrat, hỗn hợp của chúng; hoặc

hỗn hợp bao gồm muối natri beta-hydroxy butyrat và muối kali beta-hydroxy butyrat.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxybutyrat bao gồm histidin beta-hydroxybutyrat, omihin beta-hydroxybutyrat, creatin beta-hydroxybutyrat, agmatin beta-hydroxybutyrat, hoặc xitrulin beta-hydroxybutyrat.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxy butyrat là DL-beta hydroxybutyrat raxemic hoặc chất đồng phân đơn R-beta hydroxybutyrat.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxy butyrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2g đến khoảng 50g, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 5g đến khoảng 30g, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 10g đến khoảng 20g theo trọng lượng của chế phẩm này.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó ít nhất một axit béo mạch trung bình hoặc este của nó được chọn từ nhóm bao gồm các triglyxerit mạch trung bình, dầu dừa, bột sữa dừa, dầu dừa phân đoạn, dầu hạt cọ, axit heptanoic phân lập, axit octanoic phân lập, hoặc axit decanoic phân lập.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó ít nhất một triglyxerit mạch trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5g đến khoảng 50g, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 10g đến khoảng 40g, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 15g đến khoảng 30g theo trọng lượng của chế phẩm này.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một muối khoáng không độc.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm axit amin, chất chuyển hóa axit amin, vitamin, khoáng chất, bột sữa dừa, chất điện giải, NADH, tetrahydrobiopeterin, axit alpha-ketoglutaric, axit alpha lipoic, đồng yếu tố dinh dưỡng, canxi beta-metyl-beta-hydroxybutyrat, arginin alpha- xetoglutarat, axit natri R-alpha lipoic, thiamin, riboflavin, niacin, pyridoxin, axit ascorbic, axit xitric, axit malic, natri benzoat, kali sorbat, axesulfam K, aspartam, gôm xantan, và hỗn hợp của chúng.
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxy butyrat là muối natri của p-hydroxybutyrat và muối kali của p-hydroxybutyrat, và trong đó ít nhất một triglyxerit mạch trung bình và hỗn hợp muối beta-hydroxy butyrat ở tỷ lệ muối p-hydroxybutyrat so với triglyxerit mạch trung bình là 1:1.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó ít nhất một muối beta-hydroxy butyrat bao gồm 11g natri p-hydroxybutyrat, 7,1g kali p-hydroxybutyrat, và 26g triglyxerit mạch trung bình.

**Mức beta-hydroxybutyrat
(BHB; mmol/l) trung bình trong
máu của người**

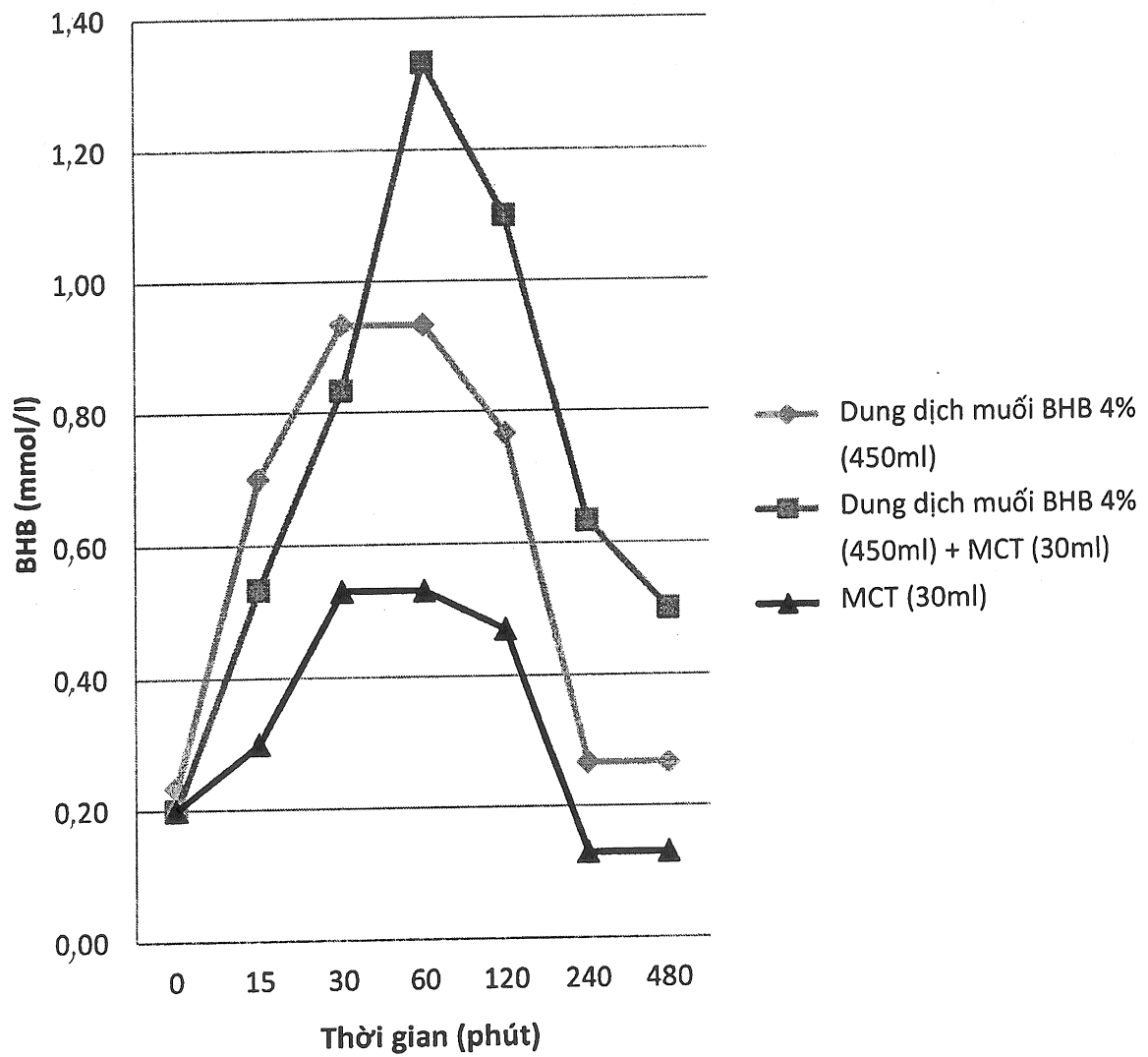


Fig.1

Mức BHB (mmol/l) trung bình trong máu
của người

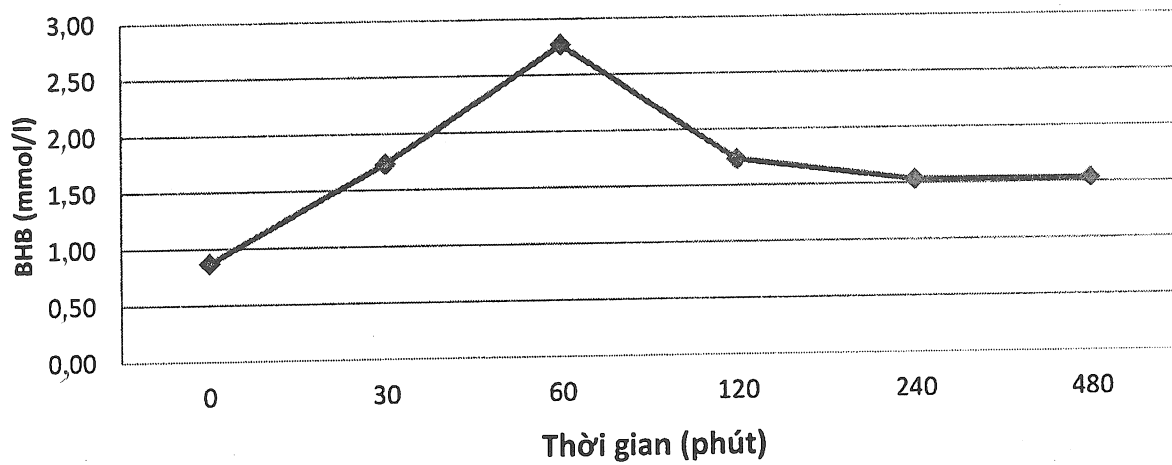


Fig.2

Mức glucoza (ml/dl) trung bình trong máu
của người

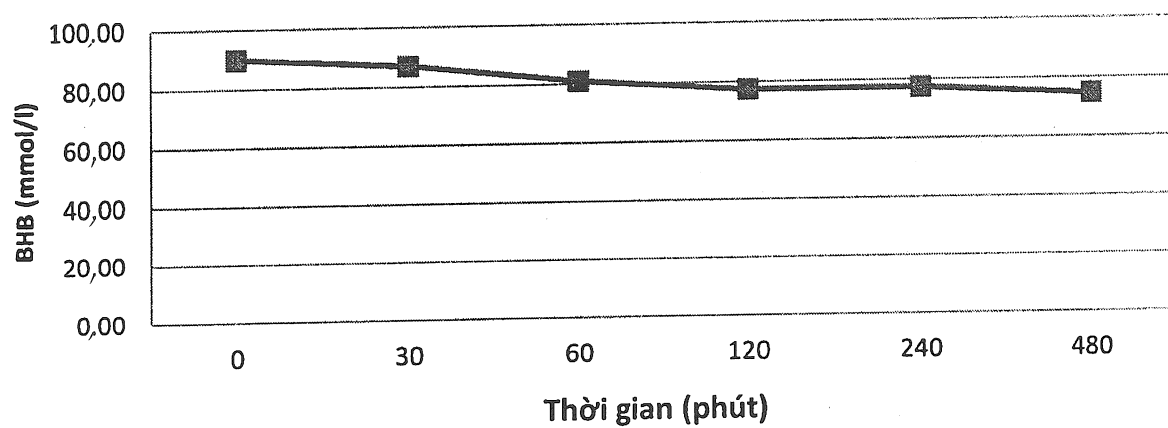


Fig.3

Cholesterol toàn phần

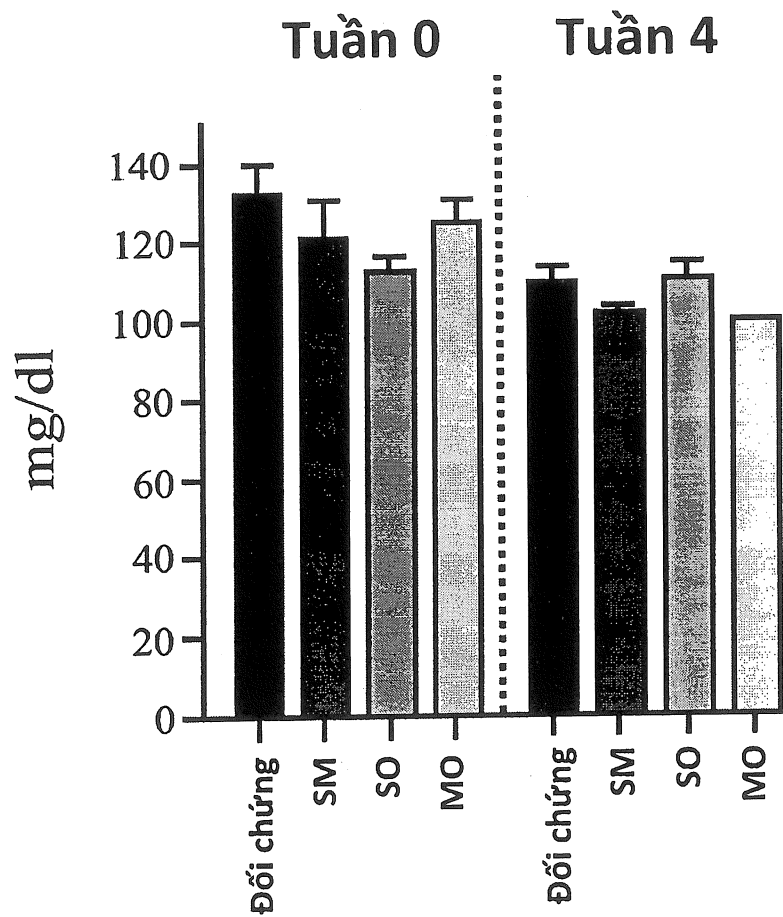
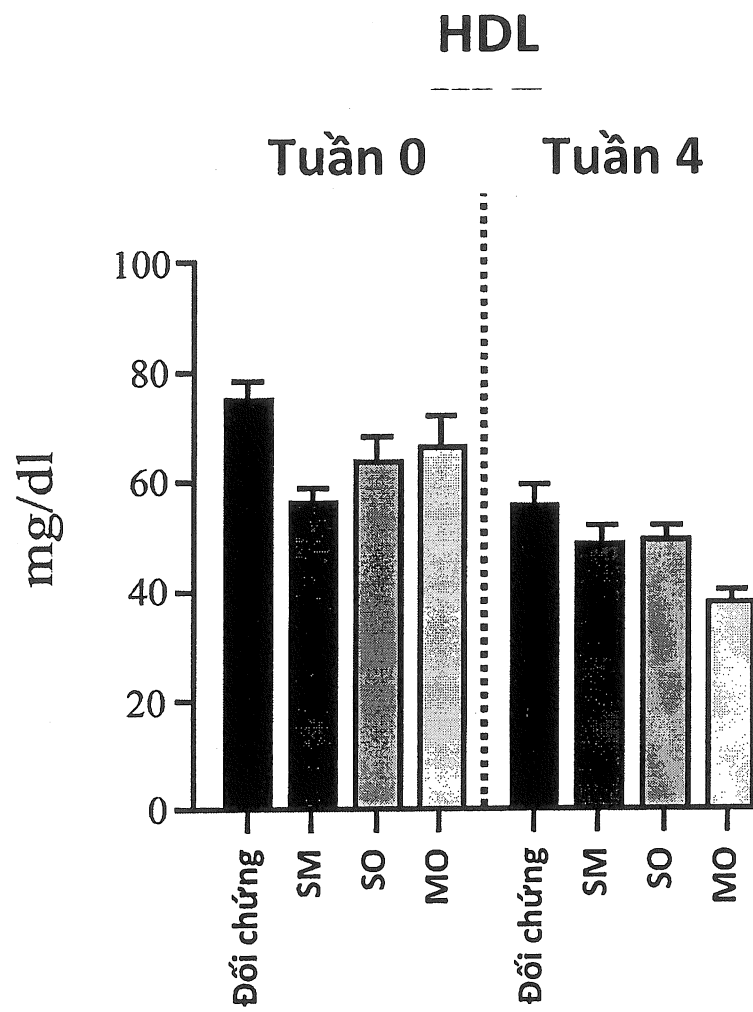
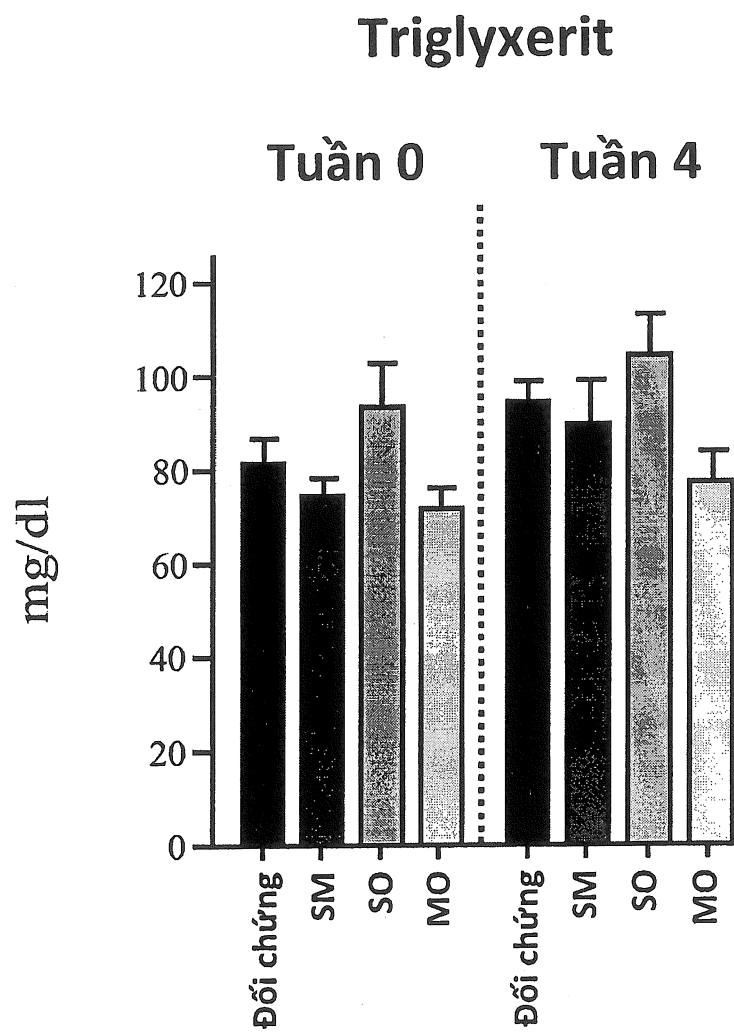
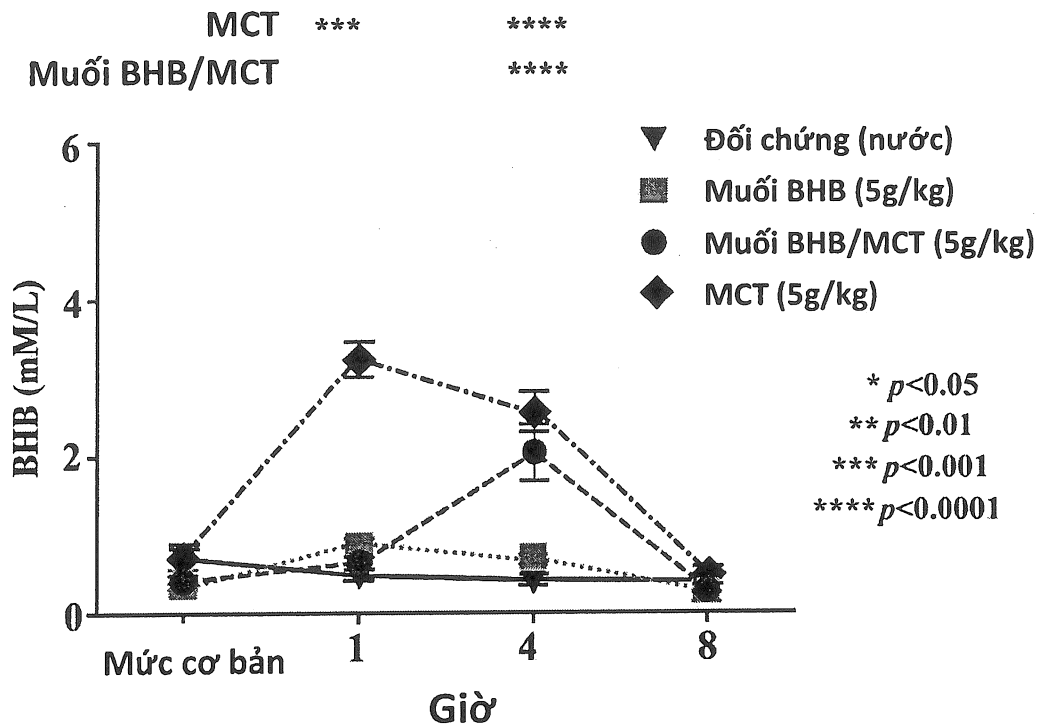


Fig.4

**Fig.5**

**Fig.6**

A.



B.

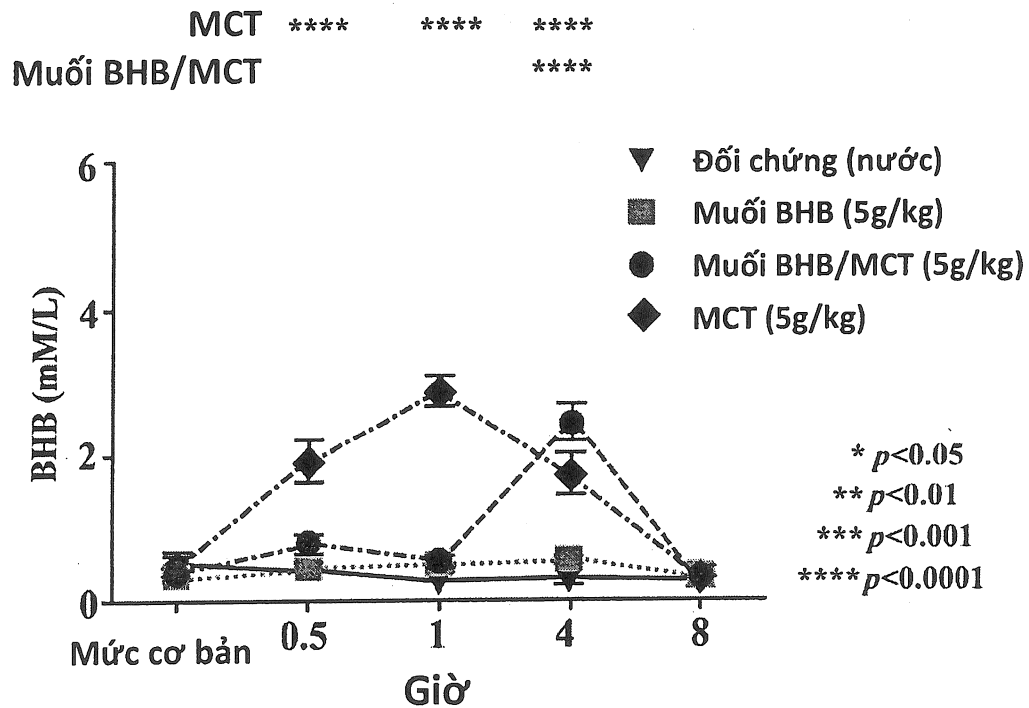
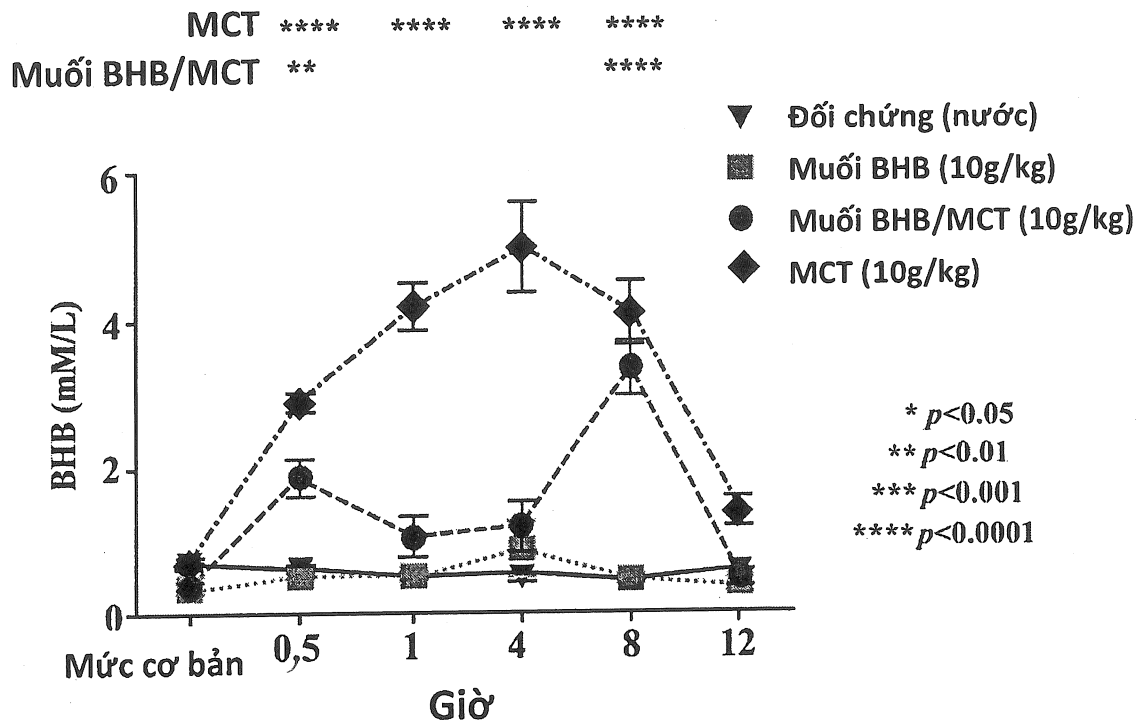


Fig.7

A



B

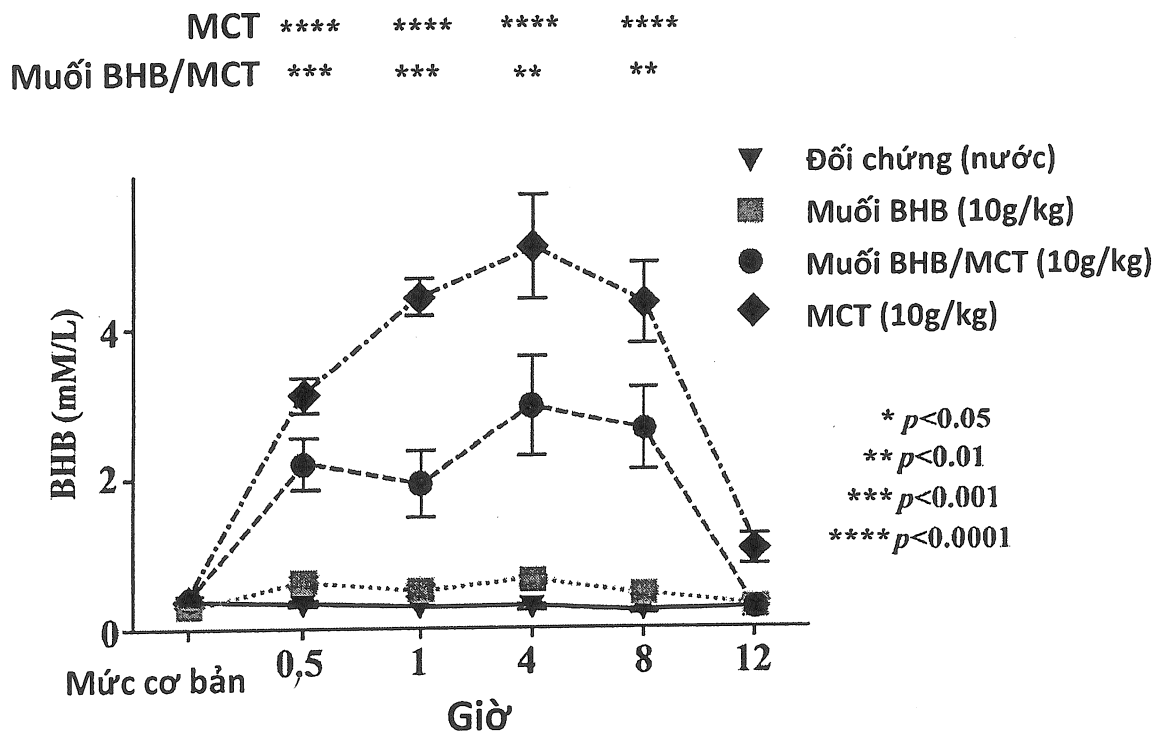


Fig.8

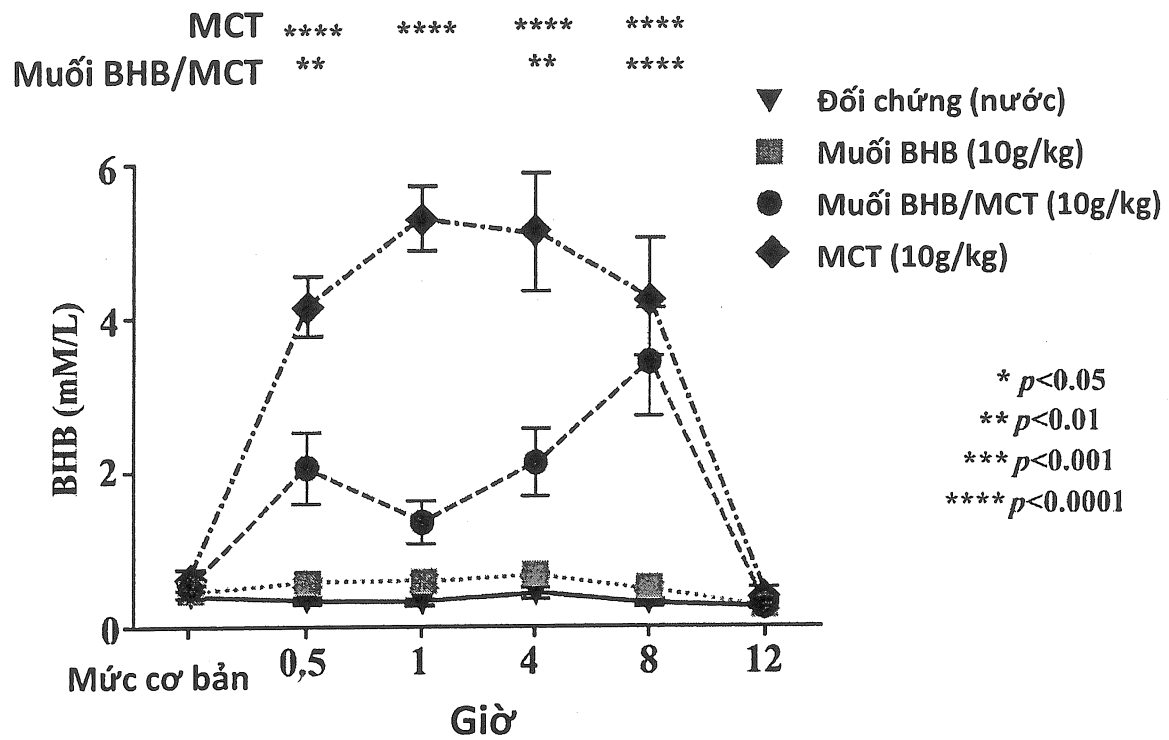


Fig.9

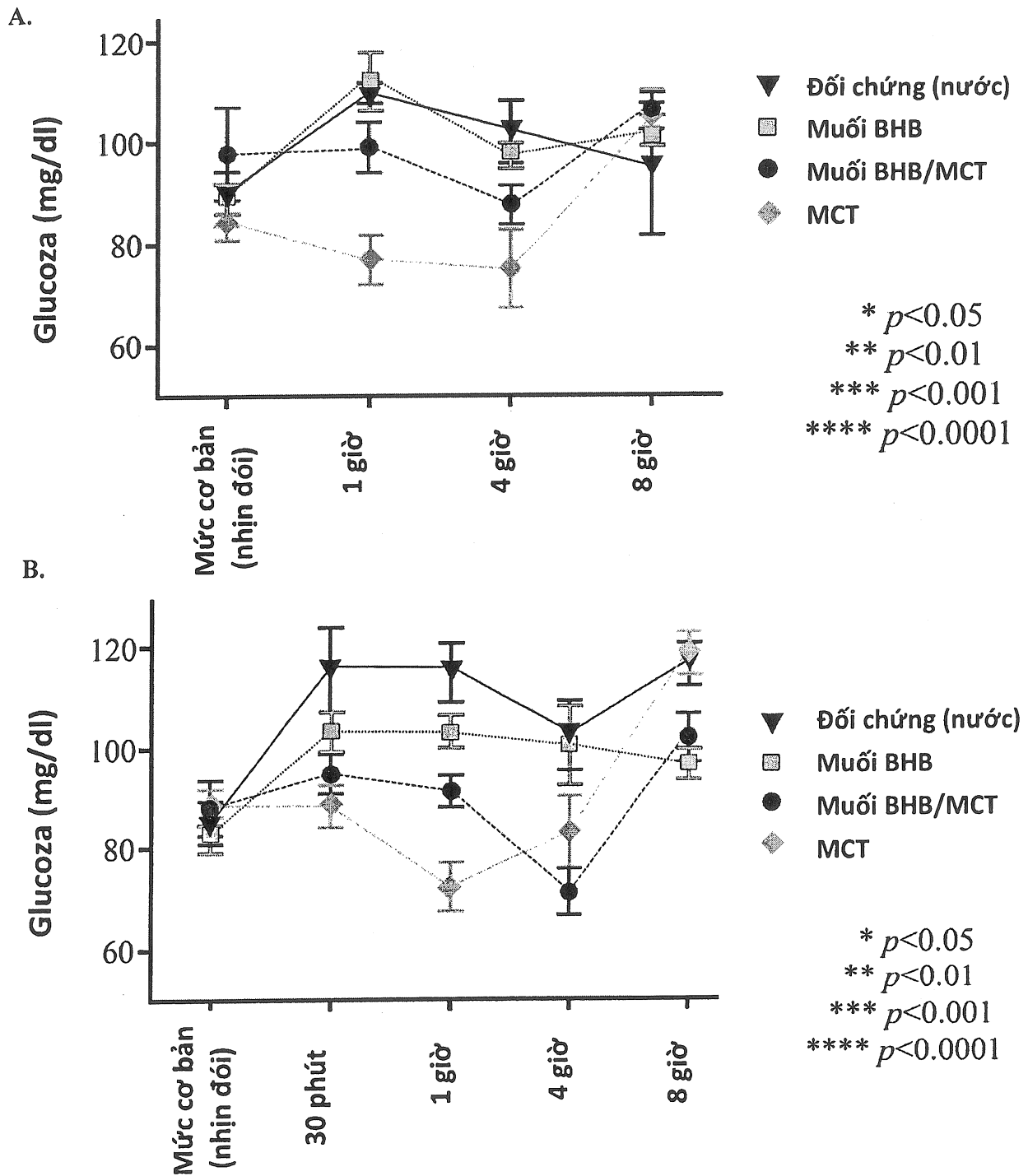
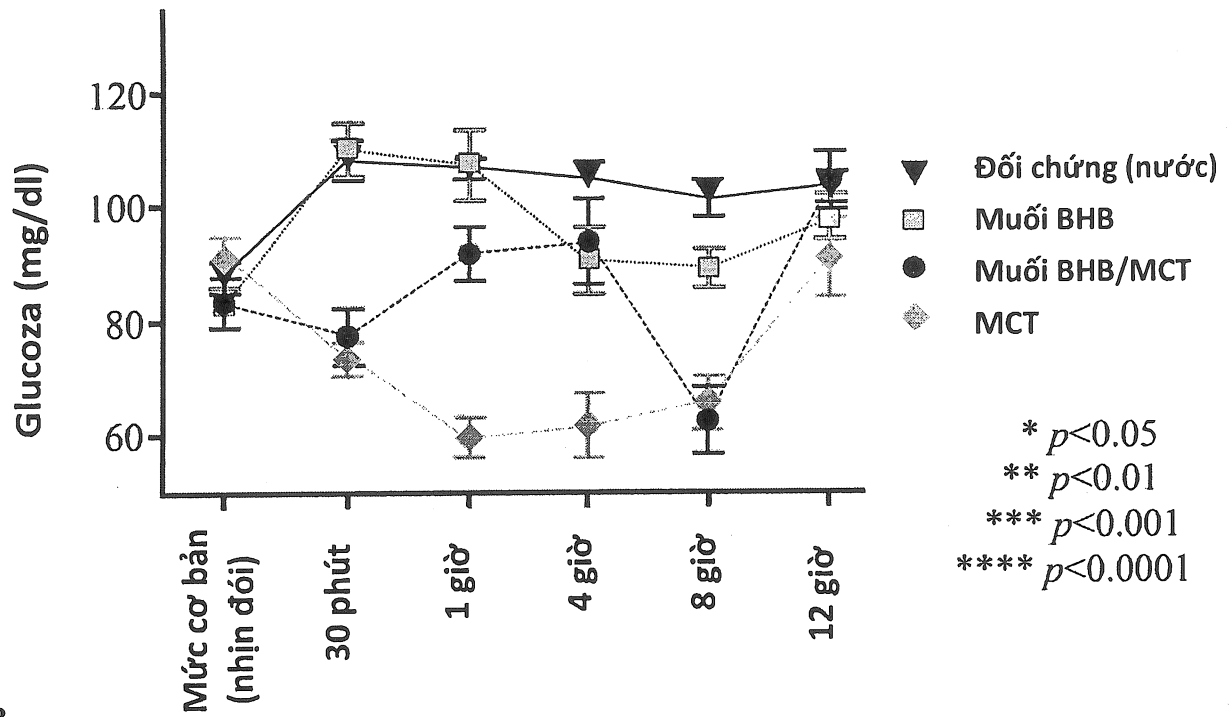


Fig.10

A.



B.

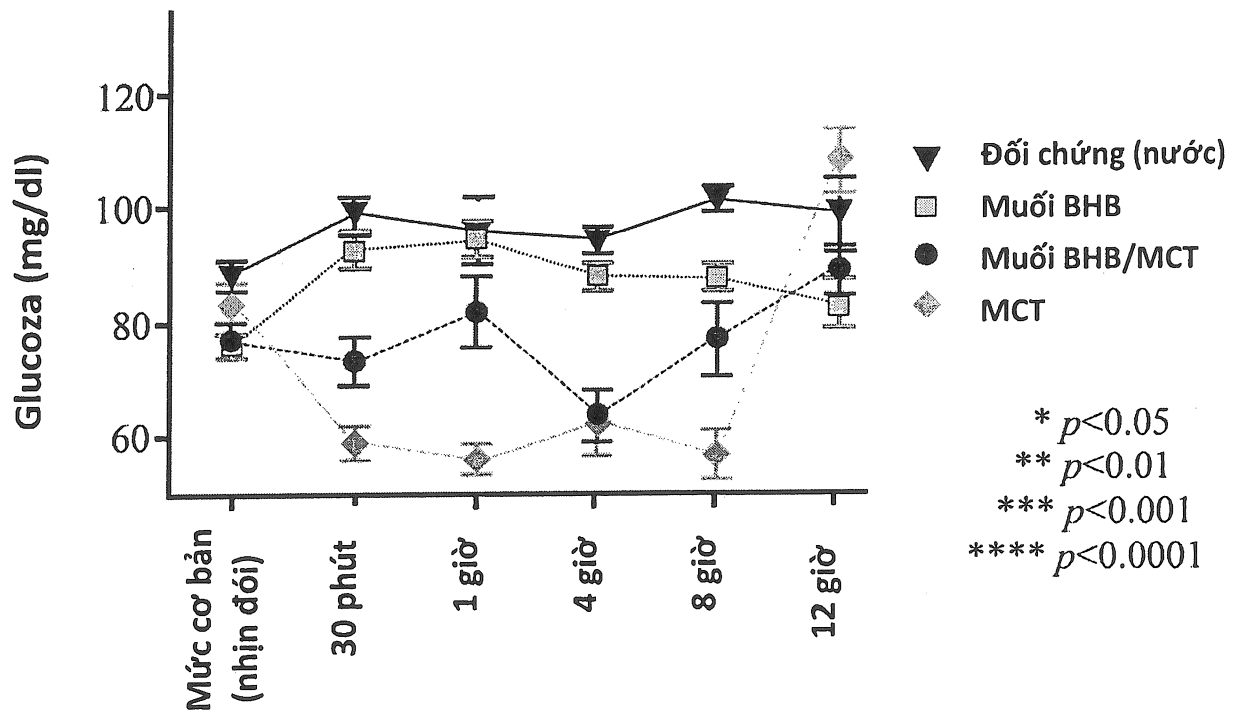


Fig.11

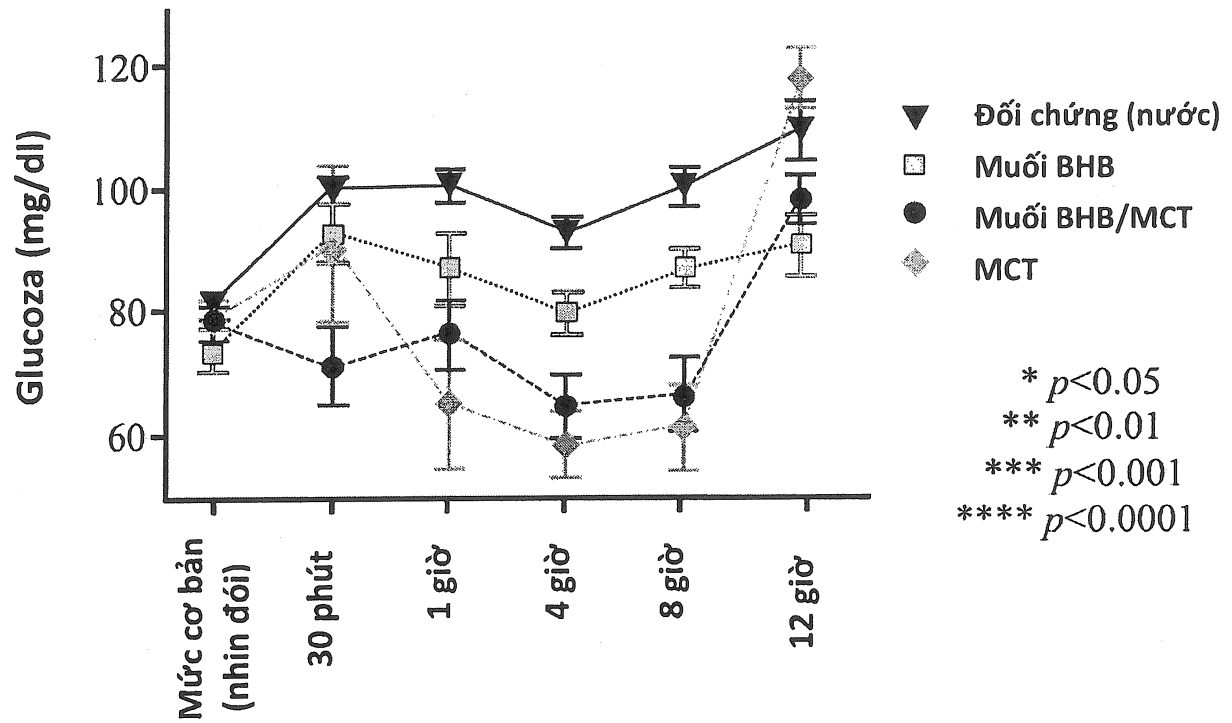
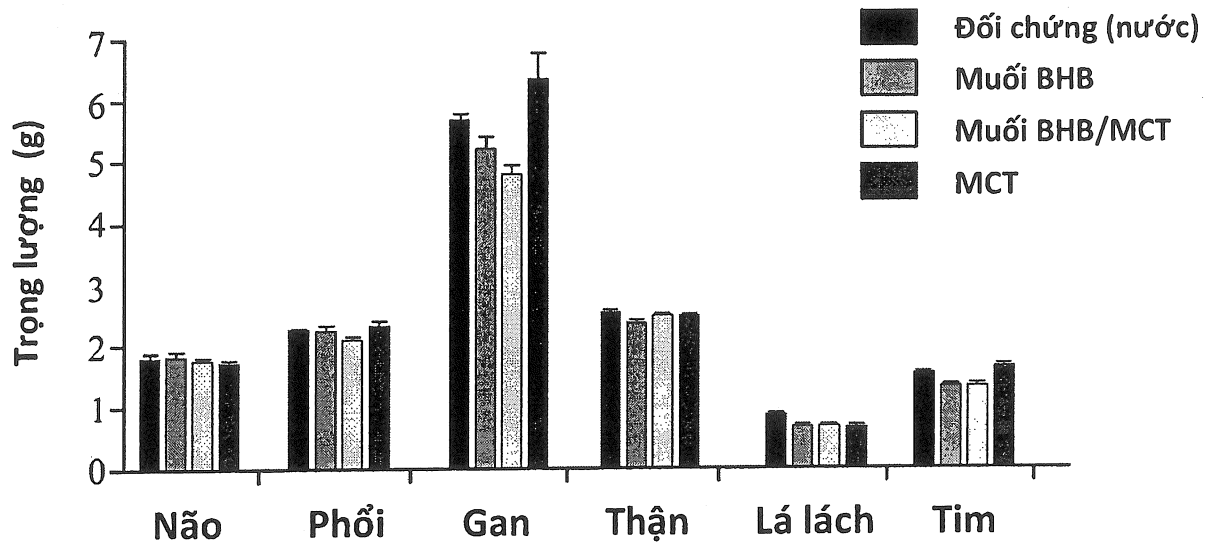


Fig.12

A.

Trọng lượng các cơ quan



B.

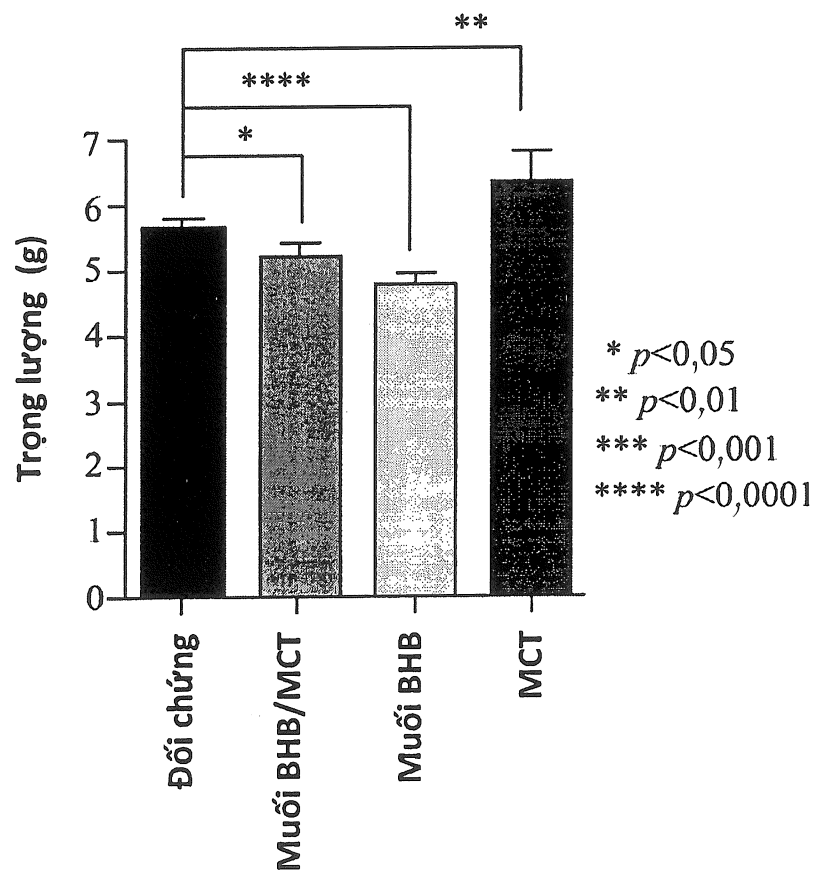


Fig. 13

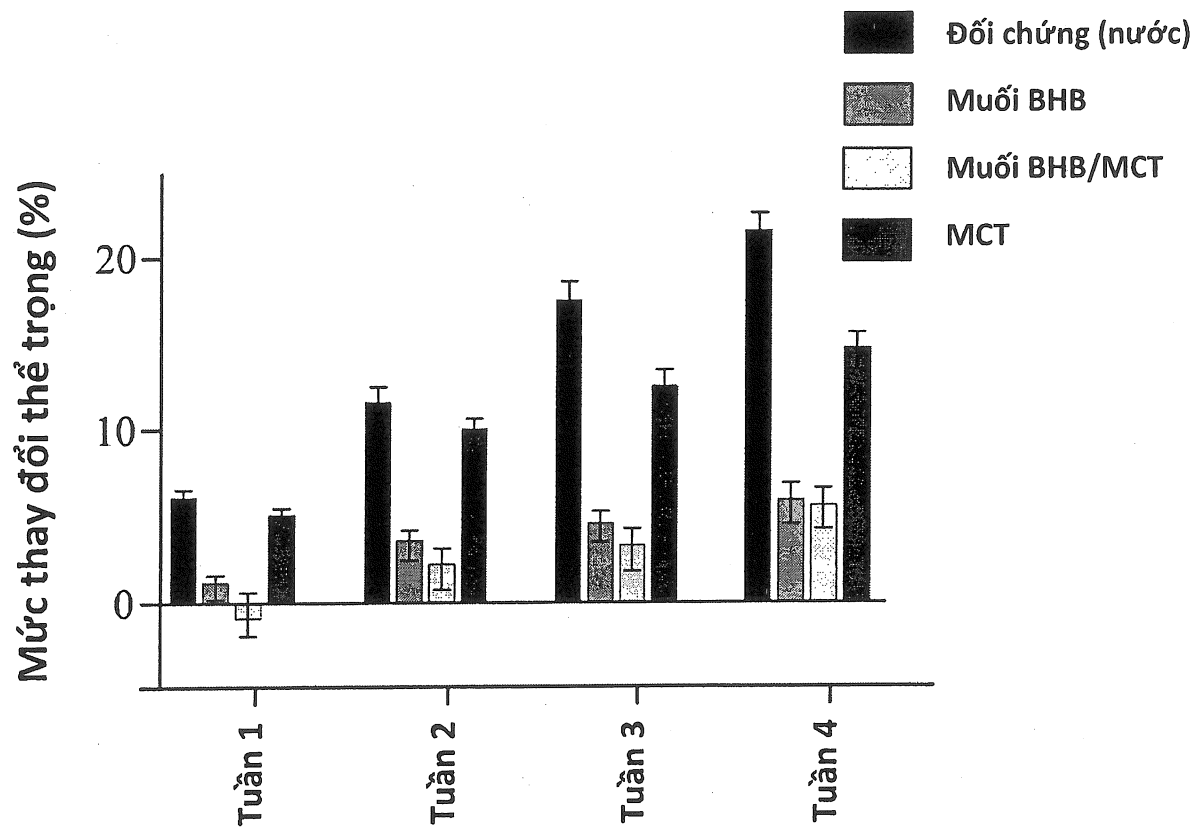


Fig.14.