



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0046373

(51)⁷ A61K 38/46; A61K 38/48; A61P 29/00; (13) B
A61P 21/00; A61P 25/04; A61K 38/47;
A61K 38/54

(21) 1-2019-02458

(22) 03/11/2016

(86) PCT/US2016/060207 03/11/2016

(87) WO/2018/084841 11/05/2018

(45) 26/05/2025 446

(43) 25/09/2019 378A

(73) SAMI LABS LIMITED (IN)

19/1 & 19/2, I Main, II Phase, Peenya Industrial Area, Bangalore 560058, Karnataka, India

(72) NAGABHUSHANAM, Kalyanam (US); MAJEED, Muhammed (US); MAJEED, Shaheen (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỖN HỢP ENZYM TIÊU HÓA ĐỂ QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ CHỨNG ĐAU NHỨC CŨ

(21) 1-2019-02458

(57) Sáng chế đề cập đến hỗn hợp enzym tiêu hóa (proteaza, amylaza, lactaza, lipaza, xenlulaza) - DigeZyme® để quản lý điều trị chứng đau nhức cơ khởi phát trễ (DOMS).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các enzym. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các enzym tiêu hóa để làm giảm triệu chứng đau nhức cơ khởi phát trễ (delayed onset muscle soreness-DOMS).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng đau nhức cơ khởi phát trễ (DOMS) là hiện tượng do quá trình tập luyện gây ra và là dạng chấn thương tái phát trong thể thao. Sự đau nhức này được thể hiện dưới dạng cảm giác khó chịu, chủ yếu với các cơ xương sau quá trình hoạt động thể chất không quen thuộc. Các triệu chứng kết hợp bao gồm sự rút ngắn cơ, độ cứng thụ động gia tăng, sưng tấy, giảm độ bền và sức mạnh, đau nhức cục bộ và sự cảm nhận bị rối loạn. Thậm chí, việc này có thể gây ra thương tổn cấu trúc cho cơ và mô liên kết dẫn đến các thay đổi về chức năng cơ và cơ học khớp làm suy giảm thành tích của vận động viên và vận động viên thể thao.

Đã biết các chiến lược điều trị đối với DOMS, cả về mặt phòng bệnh và điều trị bệnh trong lĩnh vực này, mà bao gồm liệu pháp lạnh, kéo căng, chống viêm, dược chất, siêu âm, kỹ thuật dòng điện, liệu pháp vi lượng đồng cân, xoa bóp, nén, oxy áp lực cao và tập luyện (Cheung et al., Delayed Onset Muscle Soreness Treatment Strategies and Performance Factors, Sports Medicine 2003; 33 (2): 145-164). Sản phẩm bổ sung ở dạng axit amin mạch nhánh (Shimomura et al., Branched-Chain Amino Acid Supplementation Before Squat Exercise and Delayed-Onset Muscle Soreness, International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2010; 20:236-244) và vitamin C (Connolly et al., The effects of Vitamin C supplementation on symptoms of delayed-onset muscle soreness, Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 2006; 46:462-467) cũng được dùng để điều trị DOMS. Beck và đồng sự (Effects of A Proteaza Supplement On Eccentric Exercise-Induced Markers Of Delayed-Onset Muscle Soreness and Muscle Damage, Journal of Strength and Conditioning Research, 2007; 21(3):661-667) đã thử nghiệm hiệu lực của hỗn hợp bổ sung được tạo thành chủ

yếu từ proteaza đối với tác nhân chỉ thị của DOMS và thương tổn cơ. Tuy nhiên, vấn đề hấp thụ và phá huỷ enzym trong ruột có thể làm hạn chế tác dụng của liệu pháp enzym (proteaza) kháng DOMS truyền thống. Ngoài ra, hiệu quả của các biện pháp điều trị này bị hạn chế và không nhất quán do thiếu hiểu biết về cơ chế chính xác của DOMS. Các phương thức điều trị khả dụng là hữu ích để cải thiện một số triệu chứng của DOMS, nhưng không phải tất cả các triệu chứng được giải quyết.

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất tổ hợp chứa hỗn hợp enzym tiêu hóa toàn diện - DigeZyme® (Proteaza, Amylaza, Lactaza, Lipaza, Xenlulaza) làm tác nhân bổ sung điều trị để làm giảm triệu chứng DOMS.

Sáng chế hoàn toàn đáp ứng mục đích nêu trên và còn mang lại các ưu điểm liên quan khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hỗn hợp chứa các enzym tiêu hóa (Proteaza, Amylaza, Lactaza, Lipaza, Xenlulaza) - DigeZyme® để quản lý điều trị chứng đau nhức cơ khởi phát trễ (DOMS).

Các dấu hiệu kỹ thuật và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn khi đọc phần mô tả chi tiết hơn dưới đây, có dựa vào các hình vẽ kèm theo, mà minh họa, chỉ bằng cách ví dụ, nguyên lý của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hình vẽ dưới dạng đồ họa của các kết quả đọc lực cơ kế cầm tay trung bình của các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.2 thể hiện hình vẽ dưới dạng đồ họa của các kết quả đọc áp thống giác kế trung bình tính theo kg/cm^2 từ cơ đùi của các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.3 là hình vẽ dưới dạng đồ họa của các kết quả đọc áp thông giác kế trung bình tính theo kg/cm^2 từ cơ bắp chân của các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.4 là hình vẽ dưới dạng đồ họa thể hiện trị số trung bình của tổng thời gian dùng cho thử nghiệm chạy nhanh Illinois bởi các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.5 là hình vẽ dưới dạng đồ họa thể hiện trị số trung bình của thử nghiệm bản câu hỏi về chứng đau McGill được đánh giá trên các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và tác nhân bổ sung giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.6 là hình vẽ dưới dạng đồ họa thể hiện nồng độ creatinin kinaza trung bình trong huyết thanh của các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Fig.7 là hình vẽ dưới dạng đồ họa thể hiện nồng độ lactat dehydrogenaza trung bình trong huyết thanh của các đối tượng thử nghiệm dùng DigeZyme® và giả dược trong các lần thăm khám 0 đến 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án được ưu tiên nhất, sáng chế đề xuất phương pháp quản lý điều trị chứng đau nhức cơ khởi phát trễ bằng cách sử dụng hỗn hợp enzym tiêu hóa toàn diện chứa Proteaza, Amylaza, Lactaza, Lipaza và Xenlulaza (DigeZyme®), phương pháp này bao gồm các bước cho động vật có vú biểu thị triệu chứng đau nhức cơ khởi phát trễ dùng nồng độ hữu hiệu của các enzym. Theo phương án có liên quan, các enzym riêng lẻ trong hỗn hợp tiêu hóa có mặt ở các nồng độ sau: a) amylaza: 24000DU/g, b) xenlulaza: 1100CU/g, c) lipaza: 200FIP/g, d) lactaza: 4000ALU/g và e) proteaza: 6000PC/g. Theo phương án có liên quan khác, các triệu chứng đau nhức cơ khởi phát trễ bao gồm chứng đau, nhạy cảm đau, chứng viêm, thương tổn cơ và tính dẻo của cơ.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hỗn hợp enzym tiêu hóa toàn diện gồm có Proteaza, Amylaza, Lactaza, Lipaza và Xenlulaza

(DigeZyme®) để sử dụng trong quản lý điều trị chứng đau nhức cơ khởi phát trễ (DOMS).

Các ví dụ cụ thể được đưa ra dưới đây trong bản mô tả này minh họa các phương án được ưu tiên nhất trên đây của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Mô hình nghiên cứu

Mô tả sản phẩm: DigeZyme® là “bột màu trắng nhạt đến trắng màu kem của hỗn hợp nhiều enzym”. Hỗn hợp nhiều enzym này gồm có amylaza, proteaza, lipaza, xenlulaza và lactaza. Viên nang giả được chứa trọng lượng tương đương của maltodextrin. Không có sự khác nhau về màu sắc, mùi vị, kết cấu hoặc bao gói nào có thể phát hiện được giữa hai sản phẩm. Bọc kín viên nang trong chai polyetylen mật độ cao có vẻ bề ngoài giống nhau chứa chất hút ẩm. Chế phẩm chứa hỗn hợp nhiều enzym được nêu trong bảng 1.

Bảng 1. Mô tả chi tiết chế phẩm chứa hỗn hợp nhiều enzym (DigeZyme)

STT	ENZYM	Hoạt tính enzym (đơn vị/g)
1	Alpha-amylaza	24000 DU/g (đơn vị dextrin hóa /gam)
2	Xenlulaza	1100 CU/g (đơn vị xenlulaza/gam)
3	Lipaza	200 FIP/g (Fédération Internationale Pharmaceutique Unit/gam)
4	Lactaza	4000 ALU/g (đơn vị Lactaza axit/gam)
5	Proteaza trung tính	6000 PC/g (đơn vị Proteaza trên cơ sở L-tyrosin/gam)

Đơn vị enzym được xác định theo được điển hóa thực phẩm (FCC), xuất bản lần thứ 5 năm 2004. The National Academy Press Washington, D.C.

Chấp thuận về đạo đức: Sự chấp thuận về đạo đức thu được từ bệnh viện Sparsh đối với phẫu thuật nâng cao (Advanced Surgeries), #146, Infantry Road, Bangalore (được đăng ký theo tổ chức kiểm soát tiêu chuẩn dược chất trung ương theo mỗi thông báo quốc gia số F.28-10/45-H(1), ngày 21 tháng 12 năm 1945 và thông báo tham khảo

được sửa đổi lần cuối số G.S.R. 76(E) ngày 08 tháng 2 năm 2012.) trước khi bắt đầu nghiên cứu.

Sự chấp thuận: Tổng cộng có 20 người tự nguyện khoẻ mạnh tham gia vào nghiên cứu. Thư chấp thuận thu được từ những người tự nguyện này trong lần thăm khám sàng lọc ban đầu được dự kiến. Thông tin bằng miệng và bằng văn bản phù hợp liên quan đến nghiên cứu được cung cấp cho các đối tượng và các đối tượng có nhiều cơ hội cân nhắc việc tham gia vào nghiên cứu. Sau khi thu được thư chấp thuận bằng văn bản đã ký, các đối tượng được sàng lọc để nghiên cứu.

Mô hình nghiên cứu: Đối với mô hình DOMS theo nghiên cứu, dấu hiệu kỹ thuật của mô hình đối chứng giả được ngẫu nhiên mù đôi dự kiến được lựa chọn. Tác dụng làm giảm đau của DigeZyme® được so với giả dược phù hợp. Các điểm cuối về hiệu quả đã xác định trước của nghiên cứu được đánh giá vào ngày 0 (trước tập luyện) và 72 giờ sau tập luyện.

Người tham gia: Hai mươi nam giới khoẻ mạnh không mắc bệnh lý về cơ xương đã biết được tham gia vào nghiên cứu. Các đối tượng được loại trừ nếu họ đáp ứng một hoặc nhiều tiêu chuẩn loại trừ sau: điều trị bằng dược chất chống viêm/làm giảm đau/chống oxy hóa trong tháng trước, các thử nghiệm chức năng gan hoặc thận bất thường, các kết quả thử nghiệm gợi ý về quy trình viêm hoặc nhiễm trùng chủ động và sự có mặt của bệnh đã biết bất kỳ. Những người tham gia cũng hoàn thành bản câu hỏi về lịch sử sức khoẻ được thiết kế để nhận biết mức độ nguy hiểm của các biến chứng về tim mạch hoặc chính hình trong quá trình tập luyện. Không ai rút lui trong quá trình nghiên cứu.

Sản phẩm bổ sung hỗn hợp nhiều enzym: Tất cả những người tham gia vào nhóm thử nghiệm được dùng sản phẩm bổ sung hỗn hợp nhiều enzym Digezyme trong thời gian 3 ngày. Trong khoảng thời gian này, họ được dùng một viên nang chứa hỗn hợp nhiều enzym ba lần một ngày. Những người tham gia trong nhóm giả dược được dùng viên nang có kích cỡ và màu sắc tương tự. Họ được dùng theo hướng dẫn giống nhau về liều của sản phẩm bổ sung nghiên cứu để được tuân theo. Các sản phẩm bổ sung nghiên cứu do Sami Labs Limited, Bangalore chuẩn bị và cung cấp. Việc dùng chế độ điều trị và giả dược không được nhìn thấy đối với cả người tham gia và người

điều tra nghiên cứu. Không có tác dụng phụ nào được báo cáo bởi người tham gia do việc dùng sản phẩm bổ sung.

Quy trình thu thập dữ liệu: Các đối tượng được thăm khám lâm sàng vào ngày 0 (lần thăm khám cơ sở) và các lần thăm khám tiếp theo vào ngày 1, ngày 2 và ngày 3. Sau khi ghi chép các dấu hiệu sinh tồn (huyết áp, nhịp mạch, nhịp tim và nhịp hô hấp), lịch sử y khoa và dùng thuốc, quá trình kiểm tra thể chất được thực hiện.

Sự che giấu ngẫu nhiên và chỉ định: Trình tự ngẫu nhiên được chuẩn bị bởi người thống kê độc lập, độc lập với tổ chức tài trợ và không tham gia vào việc thực hiện hoặc báo cáo thử nghiệm. Mã chữ và số được tạo ra đối với cả nhóm điều trị tích cực và giả được để chứng minh sự không biết về nghiên cứu và sự che giấu chỉ định. Phần mềm chỉ định ngẫu nhiên được dùng cho máy tính (phiên bản 2.0) được sử dụng cho việc chỉ định che giấu. Quá trình ngẫu nhiên hóa theo khối (chỉ có một khối) được tuân theo trong đó các đối tượng được chọn ngẫu nhiên để nhận chế độ điều trị tích cực hoặc giả được. Các mã ngẫu nhiên hóa được giữ bảo mật nghiêm ngặt và chỉ có người có thẩm quyền mới có thể tiếp cận được trong trường hợp khẩn cấp như theo quy trình vận hành tiêu chuẩn của nhà tài trợ cho đến khi nhìn thấy được.

Không nhìn thấy: Nghiên cứu được tạo mù đôi trong đó không có nhà nghiên cứu thử nghiệm nào cũng không có người tham gia thử nghiệm nào biết được xem liệu họ có nhận chế độ điều trị tích cực hoặc giả được hay không. Các sản phẩm nghiên cứu được cung cấp trong đồ chứa có nhãn trước để tránh thiên vị.

Ví dụ II: Các quy trình tiếp theo:

Quy trình gây ra DOMS: Các đối tượng được hướng dẫn dùng sản phẩm bổ sung dùng cho nghiên cứu và báo cáo vị trí sau 24 giờ đối với các kết quả đọc cơ sở. Sau 10 giờ nhịn ăn, nhịp tim và tốc độ nhận thức được kiểm soát khi nghỉ, mỗi 5 phút trong quá trình tập luyện và 10 phút phục hồi. Những người tham gia được gắn máy chạy bộ gắn động cơ theo mức độ và được khởi động làm nóng ngày trong 5 phút ở tốc độ chạy tự chọn. Sau 5 phút khởi động làm nóng người, tốc độ của máy chạy bộ được gia tăng cho đến khi đạt được nhịp tim bằng 80% nhịp tim tối đa đã dự đoán và được chỉ dẫn duy trì tốc độ chạy này trong 5 phút. Tại thời điểm này, tốc độ của máy chạy

bộ được điều chỉnh đến 10% và được truy trì trong 30 phút. Tiếp theo, các đối tượng hoàn thành 5 thả lỏng cơ thể chủ động ở tốc độ chạy tự chọn và 5 phút phục hồi ngồi thụ động. Các đối tượng được hạn chế không tự do tham gia vào hoạt động thân thể khác 24 giờ trước và 72 giờ sau thời gian tập luyện.

Định lượng chứng đau nhức cơ bằng cách sử dụng áp thống giác kè: Bản câu hỏi về chứng đau nhức cơ (MSQ) yêu cầu người tham gia đánh giá chứng đau nhức cơ tổng thể trên thang điểm 1 (bình thường) đến 10 (rất, rất đau) đối với đùi trước bên phải và đùi sau bên phải (Miller et al., The effects of proteaza supplementation on skeletal muscle function and DOMS following downhill running. Journal of Sports Sciences 2004; 22:365–372). Áp thống giác kè được sử dụng để định lượng sự đau cơ bằng cách tác dụng áp lực trực tiếp lên cơ. Nó liên quan đến việc xác định ngưỡng mà ở đó áp lực được tác dụng lên cơ được cảm nhận dưới dạng cảm giác đau hơn là áp lực; ngưỡng này được gọi là ngưỡng đau do áp lực (PPT). PPT đã được chứng minh là có thể tin cậy được để đo ngưỡng đau. Tiêu chuẩn áp thống giác kè là để làm tăng áp lực theo cách tuyến tính đến $5\text{kg}/\text{cm}^2$ trong 5 giây theo phương pháp được khuyến cáo bởi Fischer. Thiết bị này có giá đỡ bằng cao su 1cm^2 và thang điểm được đánh dấu từ 2 đến $20\text{kg}/\text{cm}^2$, gia số $0,2\text{kg}/\text{cm}^2$. Các đối tượng được chỉ dẫn để báo cáo sớm cảm giác về sự thay đổi áp lực đối với sự day bằng cách nói ‘đau’ và ‘tôi sẽ dừng’. Giá đỡ của áp thống giác kè được giữ vuông góc với cơ bụng với đồng hồ đo được bật cách xa đối tượng và người nghiên cứu thử nghiệm. Áp lực được gia tăng ở tốc độ khoảng $1\text{kg}/\text{cm}^2/\text{s}$ cho đến khi đối tượng báo cáo ‘đau’. Tiếp theo, người nghiên cứu thử nghiệm giảm áp lực và nâng áp thống giác kè ra khỏi cơ để đọc đồng hồ đo và ghi chép kết quả đo. Kim trên đồng hồ được điều chỉnh trở lại điểm gốc trước mỗi lần thử nghiệm bằng cách sử dụng nút bấm giảm áp lực trên áp thống giác kè.

Đối với độ bền và sức mạnh của cơ bằng cách sử dụng lực cơ kè cầm tay: Lực cơ kè cầm tay (HHD) được sử dụng để định lượng sự thay đổi về độ bền của cơ bằng cách đo độ bền trong quá trình co thắt đẳng cự tự nguyện tối đa (MVC) của cơ (Kelln et al., Hand-Held Dynamometry: Reliability of Lower Extremity Muscle Testing in Healthy, Physically Active, Young Adults, Journal of Sport Rehabilitation, 2008; 17:160-170). Mỗi người tham gia được yêu cầu thực hiện ba lần lặp lại duỗi thẳng đầu gối và co thắt uốn (MVC) ở ba vị trí khác nhau của khoảng di chuyển của đầu gối (0° ,

90°, 120°). Góc thử nghiệm được chọn để đếm sự thay đổi về độ bền của cơ mà có thể xảy ra do sự thay đổi về chiều dài của cơ ở các vị trí khác nhau của đầu cuối.

Thử nghiệm chạy nhanh Illinoisy: Sự nhanh nhẹn được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm chạy nhanh Illinois (Getchell B. Physical Fitness: A Way of Life, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1979). Các thử nghiệm này được thực hiện trên chiều dài 10m và chiều rộng 5m. Thời gian chạy nhanh được ghi chép bằng cách sử dụng đồng hồ bấm giờ. Điểm khởi đầu, kết thúc và hai điểm chuyển được đánh dấu với bốn hình nón và bốn hình nón khác được đặt xuống khoảng cách bằng nhau ở giữa cách nhau 3,3m. Các đối tượng được cho phép nằm ngửa (đầu đến vạch xuất phát) và tay kê vai. Bắt đầu chạy từ chỗ đứng khi đồng hồ bấm giờ bắt đầu lệnh 'Đi' và các đối tượng được chỉ dẫn chạy càng nhanh càng tốt và chạy xung quanh theo hướng được chỉ dẫn, mà không làm đổ nón, đến vạch xuất phát, mà ở đó đồng hồ bấm giờ dừng.

Kết quả: Bản câu hỏi về cảm giác đau McGill bao gồm 10 thang điểm phụ từ 0 (không đau) đến 10 (đau có thể tệ nhất) được sử dụng để đánh giá cảm giác đau (Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain.1975; 1:277-299; Sullivan et al., An experimental investigation of the relation between catastrophizing and activity intolerance. Pain 2002; 100:47-53). Áp thống giác kế được sử dụng để gây ra cảm giác đau theo thử nghiệm tại điểm định trước trên gân bánh chè 5cm cao hơn phần giữa xương bánh chè, nhạy cảm đau được đánh giá. Các đối tượng được xếp hạng cảm giác đau trên thang điểm từ 0 đến 10. Vào ngày 3, các đánh giá được thực hiện ở điểm cơ sở (trước tập luyện), sau tập luyện và ở 24, 48 và 72 giờ sau tập luyện đối với mỗi nhánh thử nghiệm. Kết quả thử cấp bao gồm các đánh giá về chứng viêm, thương tổn cơ, tính dẻo của cơ, và mức năng lượng được dùng trước tập luyện. Chỉ thị sinh học creatin kinaza và lactat dehydrogenaza được kiểm tra trước tập luyện và 72 giờ sau tập luyện. Độ an toàn của sản phẩm bổ sung được đánh giá bằng thử nghiệm huyết học thông thường, chức năng thận và gan. Các tác dụng ngược được kiểm tra trong toàn bộ quá trình nghiên cứu.

Phân tích thống kê: Tất cả thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm phân tích thống kê (SAS) phiên bản 9.2. Tất cả các phép phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng quần thể dự định điều trị. Người bệnh mà không có dữ liệu

nào được ghi chép đối với tham số cụ thể được loại tự động ra khỏi phân tích về tham số đó. Đối với tất cả các dữ liệu thiết lập phân tích biến số hiệp phương sai (ANCOVA) và Wilcox đối với thử nghiệm tổng xếp hạng đã ký hiệu được sử dụng và mức độ quan trọng được thiết lập dưới dạng $P < 0,05$.

Ví dụ III: Kết quả:

Các đặc điểm vật lý: Quần thể hầu như khỏe mạnh mà không mắc bệnh đồng phát đáng kể hoặc dùng thuốc. Các đặc điểm sàng lọc của người tham gia được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: Đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng.

Nhân khẩu học	DigeZyme®	Giả dược
Chiều cao (cm)		
N	10	10
Trị số trung bình(SD)	164,7 (4,99)	164,2 (5,2)
Trung tuyến	164,5	165
Tối thiểu, tối đa	158,172	154,172
Trọng lượng (kg)		
N	10	10
Trị số trung bình (SD)	59,96 (4,63)	59,68 (4,82)
Trung tuyến	59,2	59,4
Tối thiểu, tối đa	52,5,67	51,67
Chỉ số khối lượng cơ thể (kg/m ²)		
N	10	10
Trung bình (SD)	22,19 (1,50)	22,33 (1,50)
Trung tuyến	22,3	22,3
Tối thiểu, tối đa	20,03,25,39	20,03,25,39
Chủng tộc người		
Trung Mỹ	00	00
Đông Á	00	00
Nam Á	10	10

Nhân khẩu học	DigeZyme®	Giả dược
Nam Mỹ	00	00
Đông Nam Á	00	00
Tây Âu	00	00
Da trắng	00	00

Không có sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê nào giữa các đối tượng trong nhóm giả dược ($n = 10$) và DigeZyme® ($n = 10$). Vào ngày sàng lọc, trọng lượng trung bình của tất cả các đối tượng tham gia là $59,3 \pm 4,64\text{kg}$; chiều cao trung bình là $163,8 \pm 4,99\text{cm}$ và BMI trung bình là $22,2 \pm 1,50\text{Kg/m}^2$.

Đánh giá hiệu quả: Chứng đau nhức cơ khởi phát trễ-chất lượng cuộc sống được phân tích trong toàn bộ thời gian nghiên cứu là phép đo hiệu quả sơ cấp. Trị số 'p' gợi ý rằng có sự thay đổi đáng kể về mặt thống kê về các triệu chứng từ điểm cơ sở đến lần tham khám cuối cùng, giữa các nhánh dùng giả dược và chế độ điều trị tích cực. Phép phân tích thống kê bằng cách sử dụng phép phân tích hiệp phương sai (ANCOVA) đã thể hiện các tham số hiệu lực sơ cấp có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$) giữa các nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym và nhóm giả dược (Bảng 3).

Bảng 3: Phân tích hiệu quả

Các tham số của đối tượng					
Phép đo	Các sản phẩm nghiên cứu				Ý nghĩa
Kết quả đọc của lực cơ kế cầm tay [độ bám] kg	DigeZyme®		Giả dược		0,4956
	Đường cơ sở	72 giờ sau tập luyện	Đường cơ sở	72 giờ sau tập luyện	
	36,2 (7,86)	37,6 (8,32)	35,2 (6,84)	36,2 (5,26)	
Cơ đùi (điểm đau) kg/cm ² của kết quả đọc áp thống giác kế	9,5 (0,58)	5,3 (1,18)	9,3 (1,03)	3,9 (1,45)	0,0436*

Các tham số của đối tượng				
Phép đo	Các sản phẩm nghiên cứu			Ý nghĩa
Kết quả đọc của lực cơ kè cầm tay [độ bám] kg	DigeZyme®		Giả dược	
	Đường cơ sở	72 giờ sau tập luyện	Đường cơ sở 72 giờ sau tập luyện	0,4956
Cơ bắp chân (điểm đau) kg/cm ² của kết quả đọc áp thống giác kè	9,1 (1,09)	3,9 (1,20)	9,4 (1,11) 3,3 (1,03)	0,1397
Tổng thời gian dùng cho thử nghiệm chạy nhanh Illinois (giây)	25,6 (3,43)	24,6 (4,11)	25,2 (1,69) 23,8 (2,91)	0,7246
Bản câu hỏi đau McGill (tổng điểm số đau)	29,5 (2,55)	48,7 (8,86)	28,1 (1,45) 61,3 (7,07)	0,0061*
Các tham số của đối tượng (chất chỉ thị huyết thanh (U/L))				
Creatin Kinaza huyết thanh	42,4 (11,69)	45,8(10,49)	36,7 (4,30) 40,5 (5,42)	0,5735
Lactat De-hydrogenaza huyết thanh	161,1 (35,56)	164,2 (31,17)	162,6 (28,40) 161,4 (25,44)	0,2556

Các trị số được biểu diễn theo trị số trung bình (SD)

* trị số p ($<0,05$) giữa các nhóm điều trị.

Hơn nữa, các trị số trung bình so sánh của các lần đánh giá hiệu quả giữa các nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym và giả dược trong các lần thăm khám khác nhau (điểm gốc, ngày 1, ngày 2 và ngày 3) được thể hiện đối với các tham số hiệu quả (các hình vẽ Fig.1 đến Fig.7). Người bệnh mà dùng hỗn hợp nhiều enzym có sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê đối với các tham số hiệu quả vào ngày 3 khi so với nhóm dùng giả dược.

Đánh giá cảm giác đau: Bản câu hỏi về cảm đau McGill là dụng cụ đo cảm giác đau đa chiều, điểm số cuối cùng là tổng của tất cả mười câu hỏi về cảm giác đau riêng lẻ. Chín câu hỏi về cảm giác đau McGill thứ nhất được dựa vào kết quả đánh giá cảm giác đau (đau phổ biến, đau ít và đau tồi tệ) trong khi câu hỏi thứ 10 về mức độ tê và sự cam thiệp của nó với chức năng. Khi sự khác nhau giữa nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym và nhóm dùng giả dược được so sánh, điểm số đau thể hiện ý nghĩa về mặt thống kê ở mức cao ($p=0,0061$).

Đánh giá mức nhạy cảm đau: Tỷ số nhạy cảm đau, các đối tượng dùng hỗn hợp nhiều enzym đã thể hiện tỷ số nhạy cảm đau ít có ý nghĩa hơn, 72 giờ sau tập luyện ($p = 0,042$).

Đánh giá thương tổn cơ: Sự giải phóng các chất hóa sinh như creatin kinaza, lactat dehydrogenaza, chất chuyển hóa protein và myoglobin xảy ra từ tế bào cơ khoảng 24 giờ sau tập luyện và đã được tìm thấy trong huyết tương đến 48 giờ. Creatin kinaza là chỉ số đại diện của thương tổn cơ chỉ báo nhiều thương tổn hoặc khe hở trong màng bao cơ. Sự đáp lại CK ít hơn trong nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym gợi ý tính nguyên vẹn mạng được duy trì đến mức độ lớn hơn so với nhóm dùng giả dược (Fig.6). 24 giờ sau tập luyện, các đối tượng ở nhóm dùng giả dược thể hiện xu hướng về phía nồng độ CK cao hơn so với nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym. Xu hướng này được tiếp tục trong toàn bộ quá trình đánh giá 72 giờ. Sự khác nhau giữa nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym và nhóm dùng giả dược về chỉ số CK là không đáng kể về mặt thống kê. Lactat dehydrogenaza cũng thể hiện hiện tượng tương tự, mà có xu hướng cao hơn ở 24 và 72 giờ sau tập luyện trong nhóm dùng giả dược (Fig.7).

Kết quả đo độ uốn và giãn nở: Khi phân tích các kết quả đo độ uốn chân trước tập luyện, người ta đã phát hiện ra sự cân bằng giữa các nhóm đối với chân trái. Trong khi kết quả về độ uốn được tìm thấy là lớn hơn đáng kể ($p=0,049$) đối với chân phải trong nhóm dùng giả dược. Khi kết quả đo độ uốn chân sau tập luyện được phân tích, chỉ có kết quả đo độ uốn chân phải 24 giờ được tìm thấy là đáng kể ($p=0,004$) trong nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym.

Đánh giá độ an toàn: Các dấu hiệu sinh tồn như huyết áp, nhịp thở, nhịp mạch và các tham số thí nghiệm bất thường bất kỳ được cho là kết quả đánh giá an toàn.

Không có sự thay đổi đáng kể nào về mặt lâm sàng được ghi chép đối với thử nghiệm thân thể mô tả trong cả hai nhóm (nhóm dùng hỗn hợp nhiều enzym và nhóm dùng giả dược). Độ an toàn của hỗn hợp nhiều enzym được đánh giá bằng cách sử dụng dữ liệu về sự kiện bất lợi (sự biểu hiện, cường độ và mối quan hệ với dược chất nghiên cứu). Không có sự kiện bất lợi nào được thông báo trong nghiên cứu này.

Trong nghiên cứu này, viên nang chứa hỗn hợp nhiều enzym DigeZyme® đã chứng minh sự cải thiện đáng kể về chứng đau và nhạy cảm đau ở đối tượng, nhưng không có sự cải thiện đáng kể nào về nồng độ tác nhân chỉ thị viêm, thương tổn cơ hoặc độ uốn của cơ.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả theo phương án được ưu tiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rõ rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở phương án đó. Do đó, cần phải hiểu rằng phạm vi bảo hộ của sáng chế chỉ được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn hợp enzym tiêu hóa chứa proteaza, amylaza, lactaza, lipaza và xenlulaza (DigeZyme®) để sử dụng trong phương pháp quản lý điều trị chứng đau nhức cơ khởi phát trễ, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú biểu hiện triệu chứng đau nhức cơ khởi phát trễ dùng nồng độ hữu hiệu của hỗn hợp enzym này, trong đó các enzym riêng lẻ trong hỗn hợp tiêu hóa có mặt ở các nồng độ: a) amylaza: 24000 DU/g, b) xenlulaza: 1100 CU/g, c) lipaza: 200 FIP/g, d) lactaza: 4000 ALU/g và e) proteaza: 6000 PC/g.

Fig. 1

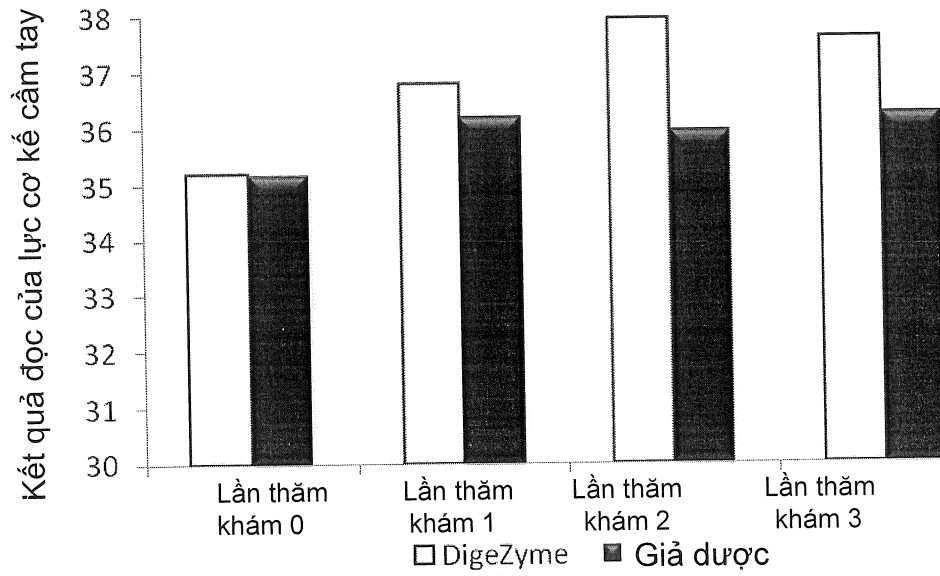


Fig. 2

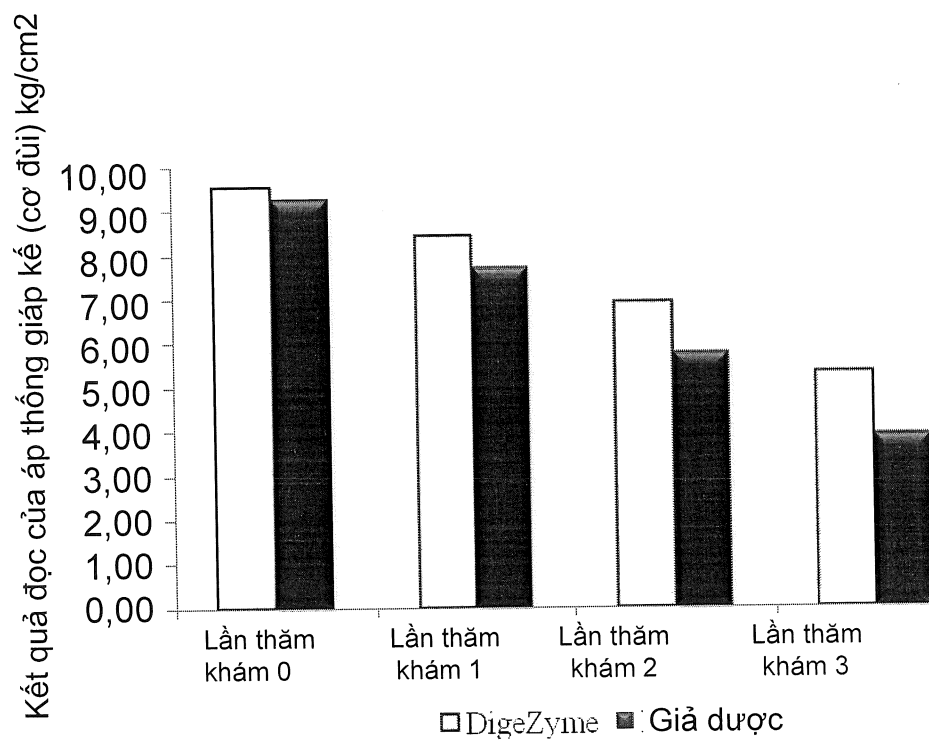


Fig. 3

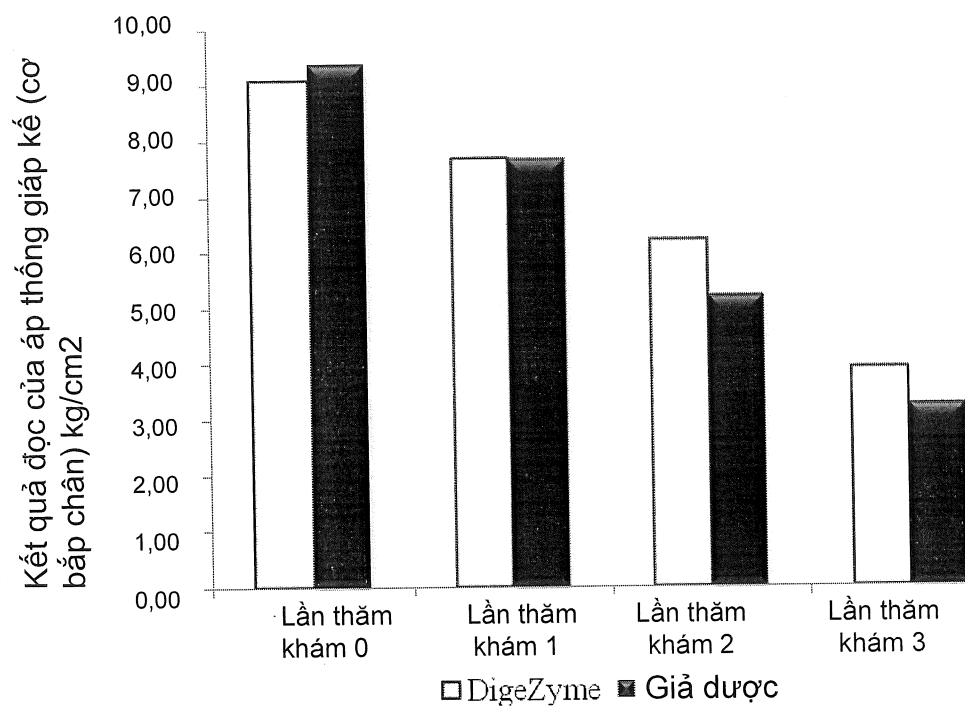


Fig. 4

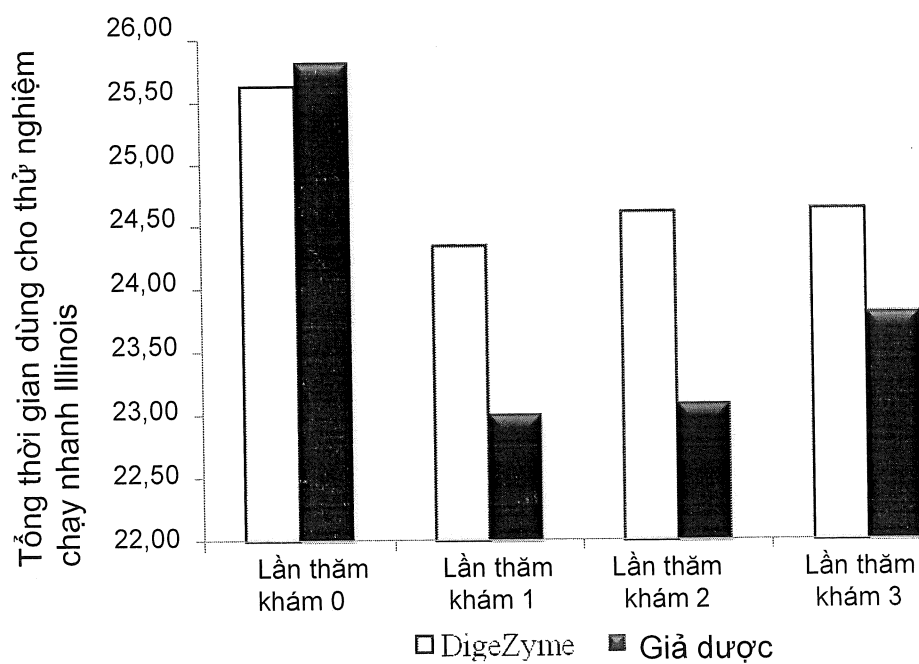


Fig. 5

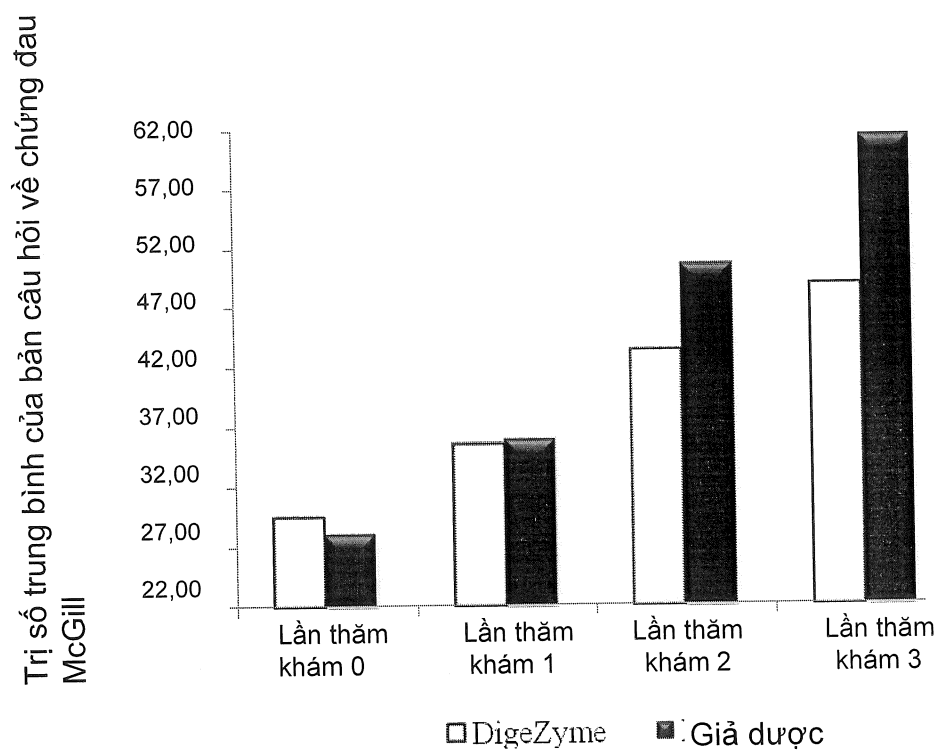


Fig. 6

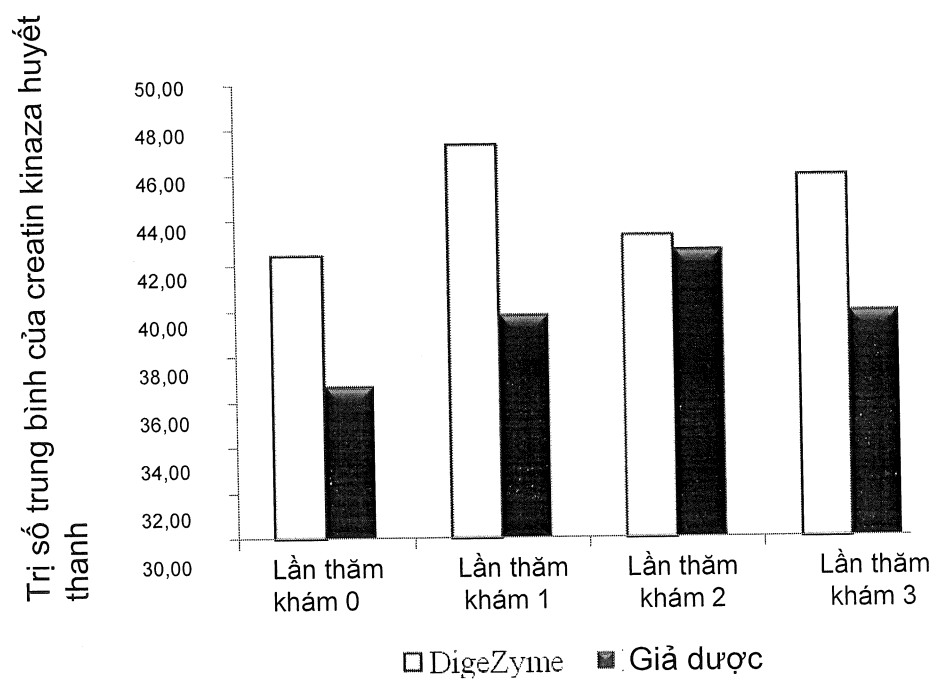


Fig. 7

