



(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)



1-0029638

(51)⁷ A23L 1/29; A61K 31/23; A23L 1/30

(13) B

(21) 1-2012-03530

(22) 26/04/2011

(86) PCT/IL2011/000330 26/04/2011

(87) WO 2011/135564 03/11/2011

(30) 61/327,964 26/04/2010 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/04/2013 301A

(73) ENZYMOTEC LTD. (IL)

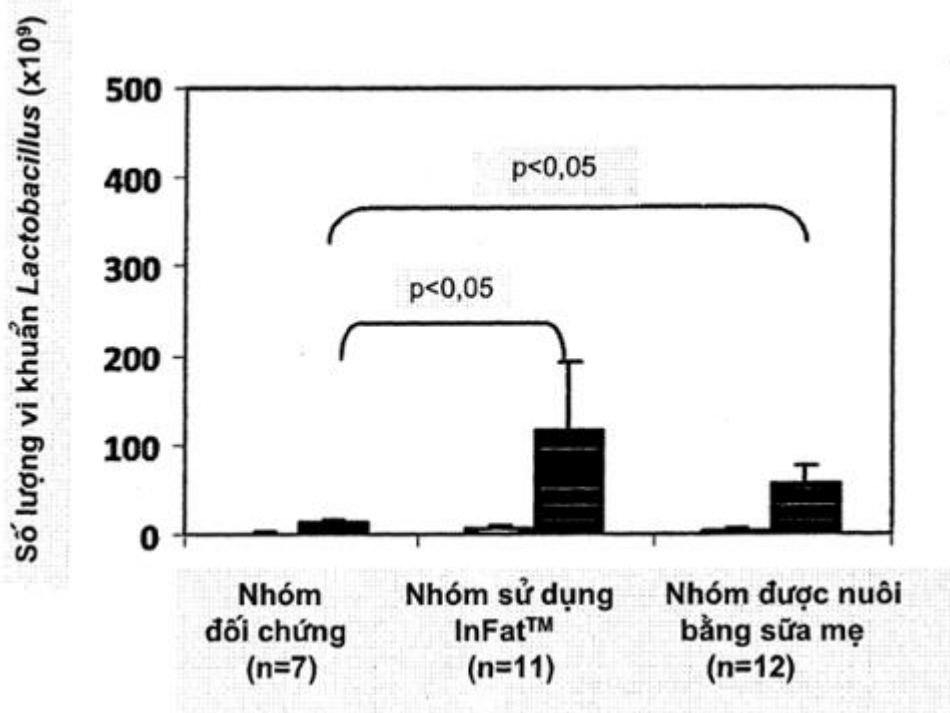
Sagi 2000 Industrial Park, 36584 Kfar Baruch, Israel

(72) BAR-YOSEPH, Fabiana (IL); MANOR, Yonatan (IL); COHEN, Tzafra (IL);
GOREN, Amit (IL); LIFSHITZ, Yael (IL).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) NGUỒN CHẤT BÉO ĂN ĐƯỢC CÓ NGUỒN GỐC THỰC VẬT ĐỂ THỨC ĐẨY
SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HỆ VI SINH VẬT TRONG RUỘT

(57) Sáng chế đề cập đến nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit chứa các triglyxerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic. Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm thực phẩm và chế phẩm lipid chứa nguồn chất béo này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hệ vi sinh vật trong ruột và cụ thể là đề cập đến nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột và nhờ đó, ngoài các yếu tố khác, làm tăng cường hệ miễn dịch của đối tượng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Như được mô tả trong lĩnh vực này, hệ vi sinh vật trong ruột gồm các vi sinh vật sống trong đường tiêu hóa của động vật, và là nguồn vi sinh vật lớn nhất ở người. Hiện tượng cộng sinh giữa đường dạ dày-ruột và lượng lớn vi khuẩn góp phần đáng kể vào chức năng tiêu hóa bình thường. Do đó, hệ vi sinh vật trong ruột đóng vai trò làm hàng rào hữu hiệu đối với các vi sinh vật cơ hội và vi sinh vật gây bệnh, và ‘khả năng chống lại sự tạo khuẩn lạc’ này là một trong số các chức năng quan trọng nhất của chúng.

Hệ sinh vật bình thường có sự cân bằng rất phức tạp giữa các vi sinh vật thường cư trú trong đường dạ dày-ruột, đóng vai trò quan trọng về mặt dinh dưỡng, sinh lý học, và điều hòa hệ miễn dịch của vật chủ [*Bourlioux, P., et al. Am J Clin Nutr 78(4): 675-83, 2003*].

Số lượng và profin loài của hệ vi sinh vật trong ruột thay đổi đáng kể theo khu vực trong đường dạ dày-ruột, trong đó ruột kết là khu vực tập trung nhiều vi sinh vật nhất. Phần lớn các vi khuẩn là vi khuẩn kỵ khí không sinh bào tử, trong số đó chiếm số lượng ưu thế là các vi khuẩn *Bacteroides* spp. và *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp. và các cầu khuẩn gram-dương khác nhau. Các vi khuẩn có mặt với số lượng ít hơn bao gồm *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, vi khuẩn ưa metan và các vi khuẩn khử sulphat có tác dụng làm dị hóa.

Tầm quan trọng của hệ vi sinh vật trong ruột đã được đánh giá cao. Hiện tượng chuyển hóa của hệ vi sinh vật liên quan đến quá trình tạo ra các vitamin, điều biến hệ miễn dịch, điều hòa sự phát triển của ruột, nâng cao quá trình tiêu hóa và hấp thụ, ức chế các loài có hại và loại bỏ các tác nhân gây ung thư và chất độc và tạo ra hormon

hướng vào vật chủ để tích trữ chất béo và ngăn ngừa sự phát triển của các trạng thái dị ứng.

Hệ vi sinh vật trong ruột có hiệu quả liên tục và năng động đối với ruột của vật chủ và hệ miễn dịch toàn thân. Các vi khuẩn là thành phần quyết định trong việc thúc đẩy sự phát triển sớm của hệ miễn dịch niêm mạc ruột về cả các thành phần lý học và chức năng, và tiếp tục đóng vai trò trong sự hoạt động của nó sau đó trong cuộc đời. Các vi khuẩn kích thích mô lymphô kết hợp với niêm mạc ruột để tạo ra kháng thể đối với tác nhân gây bệnh. Hệ miễn dịch nhận biết và tiêu diệt các vi khuẩn có hại, nhưng không chống lại các loài có ích/có lợi, sự dung nạp được phát triển ở giai đoạn thơ ấu.

Đối với sự miễn dịch, các phát hiện gần đây đã chứng minh rằng hệ vi sinh vật trong ruột đóng vai trò trong sự biểu hiện của các thụ thể giống Toll (Toll-like receptors: TLRs) trong ruột, các thụ thể này là nhóm các protein đóng vai trò quyết định trong hệ miễn dịch bẩm sinh. TLRs tạo ra các phần của hệ miễn dịch để sửa chữa tổn thương, ví dụ do sự chiếu xạ gây ra. TLRs còn tạo ra khả năng của ruột phân biệt giữa vi khuẩn gây bệnh và vi khuẩn hội sinh.

Ruột của người vô khuẩn khi mới sinh ra và sự tạo khuẩn lạc của vi khuẩn bắt đầu trong quá trình trẻ được sinh ra. Các vi khuẩn đầu tiên khu trú có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch để tạo điều kiện thuận lợi hơn cho sự tồn tại của chính chúng và làm giảm điều kiện thuận lợi cho các loài cạnh tranh; do đó, các vi khuẩn đầu tiên tạo khuẩn lạc ở ruột là yếu tố quan trọng trong việc xác định sự tạo ra hệ vi sinh vật trong ruột trong suốt cuộc đời của con người. Sau đó, sự phát triển của hệ vi khuẩn phụ thuộc vào kiểu chế độ ăn nhất định trong thời kỳ đầu của cuộc sống.

Trẻ được nuôi bằng sữa mẹ có ưu thế về vi khuẩn *Bifidobacteria*. Ở các trẻ này, hệ vi khuẩn không chỉ giàu vi khuẩn *bifidobacteria* hơn mà còn chứa rất ít loài có thể là tác nhân gây bệnh [Bourlioux et al., *ibid.*]. Trái lại, trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức có hệ vi khuẩn phức tạp hơn, hệ này giống như của người trưởng thành ở chỗ các vi khuẩn *Bacteroides*, *Clostridia*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, cầu khuẩn gram-dương, trực khuẩn ruột và các loài khác với tỷ lệ tương đối cân bằng [Yoshioka, H., et al. *Pediatrics* 72(3): 317-21, 1983]. Tuy nhiên, ở thời điểm cai sữa, có sự dịch chuyển từ các loài vi khuẩn ưa khí không bắt buộc chủ yếu như *Streptococci* và *Escherichia coli* thành các loài vi khuẩn kỵ khí bắt buộc chủ yếu. Có thể quan sát thấy hiệu quả liên

quan đến lứa tuổi. Thành phần của hệ vi khuẩn phát triển theo thời gian, tùy thuộc vào chế độ dinh dưỡng mà đứa trẻ nhận được, cho đến khi hệ vi khuẩn này giống như của người trưởng thành, trong khoảng hai năm đầu, khi hệ này được cho là trở nên khá ổn định [Cummings, J. et al. *Eur J Nutr* 43 Suppl 2: III118-III173, 2004].

Đường dạ dày-ruột của trẻ mới sinh là vô khuẩn nhưng sự tạo khuẩn lạc bởi các sinh vật từ môi trường, chủ yếu là từ người mẹ bắt đầu ngay sau khi được sinh ra. Trong quá trình sinh qua đường âm đạo, sự tiếp xúc với âm đạo và hệ vi sinh vật trong ruột là nguồn quan trọng để bắt đầu sự tạo khuẩn lạc của đứa trẻ này [Orrhage K & Nord CE., *Acta Paediatr.* 88: Suppl (430): 47-57, 1999]. Trong quá trình sinh bằng thủ thuật Cesar, không có sự tiếp xúc trực tiếp của miệng trẻ sơ sinh với âm đạo và hệ vi sinh vật ruột, và các vi khuẩn trong môi trường đóng vai trò quan trọng đối với sự tạo khuẩn lạc trong ruột của trẻ sơ sinh. Một số tác giả đã gợi ý rằng thành phần của khu hệ sinh vật của người từ rất sớm có thể có hiệu quả kéo dài đến nhiều tháng [Grönlund MM, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 28: 19-25, 1999] hoặc thậm chí nhiều năm [Salminen S, et al., *Gut*, 53: 1388-9, 2004]. Do đó, thành phần của khu hệ sinh vật trong những ngày đầu đời dường như là yếu tố rất quan trọng để đạt được và duy trì sức khỏe tốt trong những năm tiếp theo.

Do đó, vẫn có nhu cầu liên tục và ngày càng gia tăng về sự phát triển của sữa bột công thức có thể bắt chước hiệu quả bảo vệ của sữa mẹ, tạo ra các thành phần của khu hệ sinh vật trong ruột càng giống với hệ này của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Thông thường nhất, men vi sinh được đề xuất (dưới dạng sản phẩm dinh dưỡng) để tác động đến thành phần của hệ vi sinh vật trong ruột. Ngoài ra, chất xơ (prebiotic) có thể được sử dụng. Trong khi men vi sinh đã được Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization: WHO) xác định là vi sinh vật sống mà khi được sử dụng với lượng thích hợp sẽ tạo ra lợi ích về sức khỏe đối với vật chủ [Morais, M. B. and Jacob, C. M., *J Pediatr (Rio J)* 82(5 Suppl): S189-97, 2006], chất xơ là các thành phần thực phẩm không tiêu hóa được có ảnh hưởng có lợi đến vật chủ bằng cách kích thích chọn lọc sự sinh trưởng của một hoặc số lượng có hạn các loài vi khuẩn đã cư trú trong ruột kết có khả năng cải thiện sức khỏe [Parracho, H., et al. *Proc Nutr Soc* 66(3): 405-11, 2007]. Vì thế, thành phần dinh dưỡng bất kỳ vẫn còn nguyên khi đến được ruột kết đều là chất xơ tiềm năng [Cummings et al., *ibid.*]. Hiệu quả giống như chất xơ xuất

hiện khi có sự gia tăng hoạt tính của các vi khuẩn có lợi cho sức khỏe trong ruột của người. Chất xơ kích thích sự sinh trưởng của các vi khuẩn có lợi cho sức khỏe như *bifidobacteria* và *lactobacilli* trong ruột và tăng sức đề kháng với các tác nhân gây bệnh xâm nhập. Một quan tâm nhất về sự phát triển của chất xơ là vào các oligosacarit không tiêu hóa được như fructooligosacarit (fructooligosaccharides: FOS), oligosacarit trans-galactosyl hóa (trans-galactosylated oligosaccharide: TOS), Isomalto-oligosacarit (Isomalto-oligosaccharide: IMO), xylooligosacarit (xylooligosaccharides: XOS), soyoligosacarit (soyoligosaccharides: SOS), galactooligosacarit (galactooligosaccharides: GOS) và lactosucroza [Cummings et al., *ibid.*].

Sự phát triển tương đối mới trong vùng làm giàu hệ vi sinh vật thuộc lĩnh vực tổng hợp sinh học. Thuật ngữ tổng hợp sinh học bao gồm sự kết hợp men vi sinh hữu hiệu vào chất mang dinh dưỡng thích hợp với chất xơ thích hợp [Cummings et al., *ibid.*].

Một số đơn sáng chế mô tả sản phẩm sữa bột công thức cho trẻ em, nhiều sản phẩm trong số chúng dựa trên các hỗn hợp kết hợp nguồn protein, nguồn hydrat cacbon, nguồn chất béo cũng như các vitamin hoặc khoáng chất với nguồn vi sinh vật (men vi sinh) và/hoặc nguồn chất xơ.

WO 2010/003790 mô tả chế phẩm dinh dưỡng chứa các axit amin tự do, nguồn hydrat cacbon và nguồn lipid và có thể không chứa peptit hoặc không chứa protein. Nguồn lipid bao gồm các triaxylglycerit được làm giàu gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol. Chế phẩm này được dùng để điều trị cho trẻ em bị bệnh dị ứng hoặc có sự hấp thu ở ruột bị suy giảm, để điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm bớt các triệu chứng này trong khi cải thiện sự hấp thu canxi trong đường ruột và/hoặc cải thiện sự hấp thu chất béo trong đường ruột và/hoặc làm mềm độ đặc của phân.

WO 2001/41581 (EP 1237419) mô tả sữa bột công thức chứa hỗn hợp của ít nhất một thành phần protein, ít nhất một thành phần chất xơ, ít nhất một thành phần lipid chứa triglycerit, trong đó các gốc axit palmitic chiếm hơn 10% (trọng lượng) của toàn bộ gốc axit béo có mặt trong các triglycerit và ít nhất 30% gốc axit palmitic được liên kết ở vị trí *sn*-2 của khung chính triglycerol.

WO 2006/019300 mô tả chế phẩm dinh dưỡng cho trẻ em chứa thành phần protein, chất béo, hydrat cacbon, nucleotit và thành phần không phải protein có điện

tích âm bất chước hiệu quả bảo vệ của sữa mẹ, cụ thể là chống lại các bệnh dị ứng và bệnh nhiễm khuẩn.

WO 2008/005862 và WO2008/005032 mô tả sữa bột công thức cho trẻ em chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, các vitamin và khoáng chất cũng như các thành phần cơ bản trong sữa mẹ: gangliosit, phospholipit, lactoferin và axit sialic. Sản phẩm này được dự định để làm giảm nguy cơ trẻ sơ sinh bị bệnh tiêu chảy, cũng như tạo ra profin của khu hệ sinh vật trong ruột giống với profin của hệ này ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

WO 2004/112507 mô tả sữa bột công thức được dự định dùng cho cả trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, chứa nguồn protein, nguồn hydrat cacbon, nguồn lipit bao gồm ít nhất một axit béo đa bất bão hòa mạch dài (long chain polyunsaturated fatty acids: LC-PUFA) và men vi sinh. Sản phẩm này được dùng để tăng cường các khiếm khuyết trong hệ miễn dịch tự nhiên và thúc đẩy sự phát triển tinh thần có lợi cho sức khỏe.

WO 2004/112509 mô tả chế phẩm dinh dưỡng chứa các chất béo đặc hiệu hoặc oligosacarit không tiêu hóa được và ít nhất một vi sinh vật để tạo ra mô hình về sự hoàn thiện hàng rào của ruột giống với mô hình quan sát được đối với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ và để cải thiện thêm sự hoàn thiện hàng rào của ruột, đảm bảo chức năng hàng rào tối ưu ở trẻ sơ sinh và/hoặc duy trì sự cân bằng tự nhiên của hàng rào trong ruột.

WO2006/108824 mô tả sữa bột công thức cho trẻ em chứa nguồn protein, nguồn lipit, nguồn cacbonhydrat và men vi sinh. Sản phẩm này được dùng để điều biến hệ miễn dịch của trẻ mới sinh để thúc đẩy sự phát triển của khu hệ sinh vật có lợi trong ruột trong những tuần đầu đời tương đương với khu hệ này của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ cũng như để thúc đẩy sự hoàn thiện của hệ miễn dịch của trẻ mới sinh trong các tuần đầu đời.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất trong số các khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, cụ thể là hệ vi sinh vật có lợi trong ruột, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm lipit ăn được chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo này chứa triglyxerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit

palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm lipit ăn được chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglycerit chứa triglycerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic, để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, hoặc để sử dụng trong việc điều chế chế phẩm để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, cụ thể là hệ vi sinh vật có lợi trong ruột.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật để sử dụng trong việc thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, cụ thể là hệ vi sinh vật có lợi trong ruột, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglycerit chứa triglycerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, cụ thể là trẻ sơ sinh, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng chế phẩm lipit chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglycerit chứa các triglycerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm lipit ăn được chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglycerit chứa triglycerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic, để làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, hoặc để sử dụng trong việc điều chế chế phẩm dùng để làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật để sử dụng trong việc làm giảm tần suất và khoảng thời gian của

mỗi lần khóc ở đối tượng, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit chứa triglyxerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sản phẩm thực phẩm, trong đó sản phẩm này chứa chế phẩm lipit (nguồn chất béo) có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, như được mô tả trên đây và sau đây cùng với các khía cạnh thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, cụ thể là hệ vi sinh vật có lợi trong ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sản phẩm thực phẩm, trong đó sản phẩm này chứa chế phẩm lipit (nguồn chất béo) có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, như đã mô tả trên đây và sau đây, để sử dụng trong việc làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, cụ thể là trẻ sơ sinh.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất sản phẩm dạng gói chứa:

a) nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật mà khi được sử dụng qua đường trong ruột cho đối tượng sẽ thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng này, cụ thể là hệ vi sinh vật có lợi trong ruột;

b) tùy ý, ít nhất một trong số các chất gồm protein, hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất và chất phụ gia có hoạt tính hoặc không có hoạt tính, ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý;

c) tùy ý, ít nhất một trong số chất mang hoặc chất pha loãng ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý, để mang (các) thành phần như được xác định trong mục a) và b);

d) các phương tiện và đồ chứa để trộn lẫn các thành phần như được xác định trong mục a), b) và/hoặc c); và

e) các hướng dẫn sử dụng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất sản phẩm dạng gói chứa:

a) nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật mà khi được sử dụng qua đường trong ruột cho đối tượng sẽ làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, cụ thể là trẻ sơ sinh;

b) tùy ý, ít nhất một trong số các chất gồm protein, hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất và chất phụ gia có hoạt tính hoặc không có hoạt tính ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý;

c) tùy ý, ít nhất một trong số chất mang hoặc chất pha loãng ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý để mang (các) thành phần như được xác định trong mục a) và b);

d) các phương tiện và đồ chứa để trộn lẫn các thành phần như được xác định trong mục a), b) và/hoặc c); và

e) các hướng dẫn sử dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm lipit được xác định ở đây tạo ra một hoặc nhiều hiệu quả trong số ít nhất là các hiệu quả có lợi sau:

- có tác dụng đối với sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng, tác dụng này được chọn từ nhóm bao gồm tác dụng ức chế, ngăn ngừa và làm giảm sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh;

- có tác dụng đối với sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một trong số các vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli* trong ruột của đối tượng, tác dụng này được chọn từ nhóm bao gồm tác dụng tăng cường, làm gia tăng và thúc đẩy sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một trong số các vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli*;

- có hiệu quả có lợi đối với hệ miễn dịch;

- có hiệu quả đối với sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột của đối tượng, hiệu quả này có thể bao gồm một hoặc nhiều hiệu quả trong số (i) thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột chứa chủ yếu là vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacilli*; (ii) làm gia tăng sự dồi dào của vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacilli*; và (iii) làm giảm sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh;

- có hiệu quả đối với độ pH trong ruột của đối tượng, trong đó hiệu quả này bao gồm việc làm giảm độ pH trong ruột (như đã xác định, ví dụ, từ mẫu phân của đối tượng); và

- có hiệu quả đối với thời gian khóc của đối tượng, ví dụ trẻ sơ sinh, trong đó hiệu quả này có thể bao gồm việc làm giảm số lần (đợt) khóc và/hoặc làm giảm tần suất, thời gian và/hoặc mức độ khóc của trẻ sơ sinh.

Hiệu quả đối với hệ miễn dịch có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hiệu quả trong số (i) điều trị ít nhất một rối loạn của hệ miễn dịch của đối tượng, cụ thể hơn là trong đó ít nhất một rối loạn của hệ miễn dịch có thể do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng gây ra; (ii) tăng cường hệ miễn dịch của đối tượng; (iii) phòng ngừa (và/hoặc làm giảm tỷ lệ) sự phát triển của các rối loạn miễn dịch; và (iv) cải thiện mức độ đáp ứng của đối tượng đối với việc tiêm chủng.

Đối với tình trạng khóc, theo các phương án cụ thể, hiệu quả làm giảm không liên quan đến đặc tính phân của đối tượng.

Theo một số phương án, ít nhất một rối loạn của hệ miễn dịch được chọn từ bệnh viêm, bệnh dị ứng, tạng dị ứng, tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn và chế phẩm lipit có hiệu quả điều trị rối loạn này.

Cần lưu ý rằng trong các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, đối tượng có thể đối tượng khỏe mạnh. Trong các phương án này, hiệu quả của chế phẩm theo sáng chế có thể là ngăn ngừa.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Để hiểu sáng chế và xem xét việc sáng chế có thể được tiến hành trên thực tế hay không, các phương án sẽ được mô tả dưới đây bằng cách ví dụ không làm giới hạn cùng với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 thể hiện hiệu quả của phương pháp theo sáng chế đối với số lượng vi khuẩn có lợi trong hệ vi sinh vật trong ruột của các đối tượng được thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong khi sáng chế được mô tả trong phần mô tả chi tiết sau đây cùng với phương pháp sử dụng chế phẩm lipit theo sáng chế để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột và/hoặc làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, cần hiểu rằng cũng vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế là việc sử dụng chế phẩm lipit theo sáng chế để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột và/hoặc làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng cũng như các khía cạnh còn lại của sáng chế như được bộc lộ trên đây và sau đây.

Các tác giả của sáng chế đã chứng minh được rằng trẻ sơ sinh được nuôi bằng chế phẩm lipit theo sáng chế, ví dụ, sữa bột công thức chứa lipit có cấu trúc thích hợp,

như được mô tả ở đây, ví dụ, InFatTM là ví dụ không làm giới hạn chứng minh profin của hệ vi sinh vật trong ruột giống với profin của hệ này ở các trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ (như được thể hiện chi tiết dưới đây trong các Ví dụ 3 và 4). Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng trẻ sơ sinh được nuôi bằng chế độ ăn giàu axit palmitic ở vị trí *sn*-2, dưới dạng các chế phẩm lipit được sử dụng theo sáng chế, đã làm giảm số lượng vi khuẩn gây bệnh trong ruột (như được thể hiện dưới đây trong các Bảng 10 và 12) trong khi số lượng vi khuẩn có lợi trong ruột tăng lên (như được thể hiện trên Fig.1 và trong các Bảng 9 và 11 dưới đây). Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng bất ngờ phát hiện được rằng trẻ sơ sinh được nuôi bằng chế phẩm lipit theo sáng chế có mức độ và thời gian khóc cũng như tần suất của các đợt/lần khóc ít hơn rõ ràng có ý nghĩa về mặt thống kê (như được minh họa làm ví dụ dưới đây trong Ví dụ 5 và Bảng 13).

Do đó, trước tiên, sáng chế đề xuất phương pháp và chế phẩm lipit để thúc đẩy hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng, ví dụ, hệ vi sinh vật trong ruột đặc trưng bởi có nhiều vi khuẩn đóng góp vào và/hoặc có tác dụng tích cực đối với chức năng tiêu hóa.

Theo một khía cạnh trong số các khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm lipit chứa nguồn chất béo, cụ thể hơn là nguồn chất béo là dầu thực vật, trong đó nguồn chất béo này triglycerit, cụ thể hơn là nguồn chất béo triglycerit có nguồn gốc thực vật chứa các triglycerit có từ khoảng 15 đến 55% (tính theo tỷ lệ % trọng lượng trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác) gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất khoảng 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo khía cạnh khác trong số các khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng, ví dụ, trẻ sơ sinh, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng chế phẩm lipit chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo là nguồn chất béo triglycerit chứa các triglycerit có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit

palmitic.

Theo khía cạnh khác nữa trong số các khía cạnh, sáng chế đề xuất nguồn chất béo ăn được, cụ thể hơn là nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, để sử dụng trong việc thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit, cụ thể hơn là nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật chứa triglyxerit, cụ thể hơn là triglyxerit hoặc triglyxerit có cấu trúc có nguồn gốc thực vật có từ khoảng 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn-2* của khung chính glyxerol chiếm ít nhất khoảng 30% tổng lượng axit palmitic.

Cần lưu ý rằng khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tỷ lệ axit palmitic” có nghĩa là hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn-2* của khung chính glyxerol dưới dạng tỷ lệ % của tổng lượng axit palmitic trong thành phần (dầu) triglyxerit. Thuật ngữ “tỷ lệ axit palmitic” này còn được gọi ở đây là “tỷ lệ”, và được xác định cụ thể và lấy ví dụ dưới đây.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm lipid ăn được chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit chứa các triglyxerit có từ khoảng 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn-2* của khung chính glyxerol chiếm ít nhất khoảng 30% tổng lượng axit palmitic, để sử dụng trong việc thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng hoặc để tạo ra sản phẩm dùng để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột” được sử dụng để thể hiện hiệu quả bất kỳ trong số các hiệu quả tăng cường, tạo ra, kích thích và hiệu quả tương tự đối với việc xây dựng và hoặc tạo ra hệ vi sinh vật trong ruột ở đối tượng. Hệ vi sinh vật trong ruột trong ngữ cảnh của sáng chế dùng để chỉ quần thể các vi khuẩn trong ruột trong ít nhất một phần của đường ruột. Theo một số phương án, sự dồi dào vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli* trong hệ vi sinh vật trong ruột được tăng lên. Theo một số phương án khác, quần thể các vi khuẩn trong ruột được làm giàu chủ yếu là vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli*, có nghĩa là lượng vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli* nhiều hơn.

Do đó, theo một số phương án, chế phẩm lipit theo sáng chế làm tăng số lượng vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli* trong hệ vi sinh vật trong ruột của đối tượng được điều trị. Thuật ngữ "thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột" ở đây còn được gọi là "thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột". Trong tất cả các phương án và khía cạnh của sáng chế, hệ vi sinh vật có lợi trong ruột có thể tương đương và/hoặc so sánh được về cơ bản với hệ vi sinh vật trong ruột của đối tượng được nuôi bằng sữa mẹ.

Theo một số phương án, chế phẩm lipit có hiệu quả thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột chứa chủ yếu là vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacilli*.

Theo một số phương án, chế phẩm lipit có hiệu quả duy trì profin của hệ vi sinh vật trong ruột bình thường.

Theo các phương án khác nữa, chế phẩm lipit có hiệu quả tạo ra sự xuất hiện của hệ vi sinh vật trong ruột, do đó tạo ra lợi ích khi được sử dụng sau khi sinh, ví dụ từ ngày đầu tiên, hoặc bắt đầu sau khi sinh.

Ngoài ra, trong ngữ cảnh của sáng chế, cần hiểu rằng bằng cách thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột, cũng có thể tạo ra hiệu quả có lợi đối với sự tạo khuẩn lạc của vi khuẩn gây bệnh. Do đó, thuật ngữ "thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột" còn thể hiện việc làm giảm, ức chế và/hoặc loại trừ sự tạo khuẩn lạc của vi khuẩn gây bệnh trong ruột. Vi khuẩn gây bệnh này có thể bị ảnh hưởng bởi sự xuất hiện của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột (khi so sánh với đối chứng chuẩn như được bàn luận dưới đây) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sinh vật dạng trực khuẩn ruột, *enterobacteria*, *clostridia*, *staphylococcus*, *veillonella*, *proteus*, *P. aeruginosa*, *clostridium* và các loại vi khuẩn *streptococci* khác nhau.

Ngoài ra, thuật ngữ "thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột" cần được hiểu là bao gồm cả hiệu quả đối với độ pH trong ruột, nghĩa là việc làm giảm độ pH trong ruột. Cần hiểu rằng độ pH của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ khỏe mạnh thường nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Độ pH trong ruột có thể được xác định dựa trên mẫu phân thu được từ đối tượng được điều trị.

Hơn nữa, thuật ngữ "thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột" cần được hiểu là bao gồm cả hiệu quả có lợi đối với hệ miễn dịch của đối tượng, trong đó ít nhất một hoặc nhiều hiệu quả sau đây đạt được: (i) điều trị ít nhất một rối loạn của

hệ miễn dịch của đối tượng, ít nhất một rối loạn của hệ miễn dịch do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trong ruột gây ra ở đối tượng; (ii) tăng cường hệ miễn dịch của đối tượng. Sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trong ruột có thể được thể hiện bởi hệ vi sinh vật ở mức thấp cũng như sự mất cân bằng về quần thể hệ vi sinh vật, v.v. so với hệ vi sinh vật của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ khỏe mạnh. Rối loạn này có thể là rối loạn cấp tính hoặc mạn tính, và có thể là rối loạn liên quan đến sự suy giảm hoặc suy yếu chức năng miễn dịch (suy giảm miễn dịch) hoặc, mặt khác, chức năng của hệ miễn dịch gia tăng (hệ miễn dịch hoạt động quá mức). Rối loạn này có thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm, tạng dị ứng (ví dụ, bệnh dị ứng, bệnh hen, eczema, bệnh viêm mũi và bệnh viêm da dị ứng), tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn mà không chỉ giới hạn ở các bệnh này. Khi đề cập đến sự tăng cường hệ miễn dịch, cần hiểu theo nghĩa bao gồm việc tạo ra, kích thích, nâng cao và tác dụng tương tự đối với hệ miễn dịch đã suy yếu cũng như hệ miễn dịch khỏe mạnh.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” và thuật ngữ tương tự được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc thu được hiệu quả dược lý và sinh lý mong muốn ở đối tượng, kể cả việc phòng bệnh về mặt “ngăn ngừa” hoặc ngăn ngừa một phần sự phát triển tình trạng bệnh hoặc các triệu chứng không mong muốn và/hoặc việc chữa bệnh về mặt “trị liệu” một phần hoặc hoàn toàn tình trạng bệnh không mong muốn đã tồn tại. Thuật ngữ “việc điều trị” được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế này là việc điều trị bệnh cho các đối tượng khỏe mạnh và/hoặc bị rối loạn, mắc bệnh, hoặc tình trạng sinh lý/tình trạng bệnh suy giảm.

Theo một số phương án, chế phẩm lipit có hiệu quả thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột để thu được profin của hệ vi sinh vật trong ruột tương đương và/hoặc so sánh được về cơ bản với profin của hệ vi sinh vật trong ruột bình thường định trước hoặc đã biết ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ khỏe mạnh. Profin của hệ vi sinh vật trong ruột bình thường được xác định dựa trên mức định trước so với nhóm trẻ được nuôi bằng sữa mẹ khỏe mạnh. Mức này tương đương/so sánh được về cơ bản với profin bình thường định trước bao gồm các giá trị chênh lệch với mức bình thường khoảng 5%, đôi khi khoảng 10% và thậm chí đến khoảng 15% so với mức định trước.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế được sử dụng để phát triển profin của hệ vi sinh vật trong ruột tương đương/so sánh được về cơ bản với profin của

hệ này ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Như đã nêu trên đây, trong tất cả các phương án và khía cạnh khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc từ thực vật.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể có hiệu quả đối với sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng, trong đó tác dụng này được chọn từ nhóm bao gồm tác dụng ức chế, ngăn ngừa và làm giảm sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể có hiệu quả có lợi đối với hệ miễn dịch của đối tượng. Theo một số phương án, đối tượng này bị ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch do hoặc có liên quan đến sự mất cân bằng của hệ vi sinh vật trong ruột gây ra.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch được chọn từ bệnh viêm, tạng dị ứng, bệnh dị ứng, tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn, và chế phẩm lipit có hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa hoặc làm giảm mức độ của rối loạn này. Theo một số phương án, tạng dị ứng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh dị ứng, bệnh hen, eczema, bệnh viêm mũi và bệnh viêm da dị ứng.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột giàu vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacilli*. Theo một số phương án, hệ vi sinh vật trong ruột đã được thúc đẩy chứa chủ yếu là vi khuẩn *bifidobacteria* và/hoặc *lactobacillus*.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể làm gia tăng sự tạo khuẩn lạc (tăng sự dồi dào) của ít nhất một vi khuẩn có lợi trong ruột của đối tượng. Cụ thể hơn, các vi khuẩn có thể được chọn từ nhóm bao gồm vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacilli*.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể ức chế sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng. Theo một số phương án, vi khuẩn gây bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm sinh vật dạng trực khuẩn ruột, *enterobacteria*, *clostridia*, *veillonella*, *proteus*, *P. aeruginosa*, *clostridium*, *staphylococcus* và *streptococci*. Theo một số phương án, các vi khuẩn gây

bệnh là *clostridium* và/hoặc *staphylococcus*.

Đối tượng theo phương án cụ thể của sáng chế là trẻ em. Ngoài ra, thuật ngữ "trẻ em" dùng để chỉ trẻ sơ sinh (từ một ngày tuổi, mới sinh, đến khoảng 12 tháng tuổi, nghĩa là khoảng 1 tuổi) cũng như trẻ em mới biết đi (từ khoảng 1 đến 3 tuổi). Trẻ sơ sinh có thể là trẻ sinh non và trẻ sinh đủ tháng, cũng như trẻ được sinh ra bằng phương pháp đẻ thường, đẻ mổ (thủ thuật Cesar) cũng như các phương pháp đẻ khác bất kỳ. Thuật ngữ "mới sinh" bao gồm trẻ sinh thiếu tháng, trẻ sinh già tháng và trẻ sinh đủ tháng.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước tạo ra chế phẩm lipit dùng cho trẻ sơ sinh trong khoảng thời gian từ một ngày đến nhiều tuần sau khi sinh.

Theo một số phương án, trẻ em được chẩn đoán (bằng kỹ thuật chuẩn) là có hoặc mắc cảm với sự phát triển của ít nhất một trong các yếu tố sau:

- sự mất cân bằng, ví dụ, ở mức thấp hoặc sự mất cân bằng về profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột, cụ thể là so với profin của hệ vi sinh vật trong ruột ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ;

- rối loạn trong hệ miễn dịch có liên quan đến sự mất cân bằng về mức hoặc profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột;

- rối loạn liên quan hoặc do rối loạn hệ miễn dịch gây ra liên quan đến sự mất cân bằng về mức độ của hệ vi sinh vật trong ruột (ví dụ, hệ vi sinh vật ở mức thấp) hoặc sự mất cân bằng về profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột. Rối loạn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm, tạng dị ứng (ví dụ, bệnh dị ứng, bệnh hen, eczema, bệnh viêm mũi và bệnh viêm da dị ứng), tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn.

Nhóm đối tượng có nguy cơ mắc các rối loạn nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trẻ sinh non, trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar, người bình thường, đối tượng đang sử dụng thuốc, ví dụ, thuốc kháng sinh có thể làm ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật trong ruột của họ, các đối tượng bị hạn chế hoặc suy dinh dưỡng, đối tượng được điều trị bằng liệu pháp ung thư, ví dụ hóa liệu pháp và/hoặc chiếu xạ có thể làm ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật trong ruột của họ.

Do đó, theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, đối tượng có thể là trẻ em. Trẻ em có thể là trẻ sơ sinh hoặc trẻ em mới biết đi. Theo một số phương án, trẻ này được sinh ra bằng thủ thuật Cesar. Theo một số phương án, trẻ mới sinh có thể là trẻ sinh non và trẻ sinh đủ tháng. Theo một số phương án, đối tượng có xu hướng hoặc có nguy cơ phát triển sự mất cân bằng về profin của profin hệ vi sinh vật trong ruột so với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển rối loạn liên quan đến sự mất cân bằng về profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột so với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển sự mất cân bằng về profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột. Theo một số phương án, đối tượng này được nuôi bằng sữa bột công thức và do đó có nguy cơ phát triển sự mất cân bằng về profin của quần thể hệ vi sinh vật trong ruột so với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể có hiệu quả thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột để thu được profin của hệ vi sinh vật trong ruột tương đương về cơ bản với profin của hệ vi sinh vật trong ruột định trước hoặc đã biết ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ khỏe mạnh.

Theo tất cả các khía cạnh và phương án của sáng chế, chế phẩm lipit có hiệu quả trong việc phát triển profin của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột là tương đương hoặc so sánh được về cơ bản với profin của hệ này ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, chế phẩm lipit có thể được sử dụng cho trẻ sơ sinh trong khoảng thời gian từ một ngày đến nhiều tuần, nhiều tháng, v.v., sau khi sinh.

Triglycerit theo sáng chế có thể bao gồm các gốc axit béo bão hòa và/hoặc gốc axit béo đơn bất bão hòa và/hoặc gốc axit béo đa bất bão hòa.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, các gốc axit béo ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol có thể là gốc axit béo no, có từ 8 đến 24 nguyên tử cacbon, và theo một số phương án cụ thể là các gốc axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon.

Axit béo no có thể là axit bất kỳ trong số các axit bao gồm axit butyric (axit butanoic, C4:0), axit caproic (axit hexanoic, C6:0), axit caprylic (axit octanoic, C8:0), axit capric (axit decanoic, C10:0), axit lauric (axit dodecanoic, C12:0), axit myristic

(axit tetradecanoic, C14:0), axit palmitic (axit hexadecanoic, C16:0), axit stearic (axit octadecanoic, C18:0), axit arachidic (axit eicosanoic, C20:0) và axit behenic (axit docosanoic, C22:0).

Theo một số phương án cụ thể, gốc axit béo no chủ yếu là gốc axit palmitic.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, trong nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, ít nhất khoảng 30%, đôi khi ít nhất khoảng 33%, đôi khi ít nhất khoảng 38%, và thậm chí đôi khi ít nhất khoảng 40% tổng lượng gốc axit palmitic có mặt ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, trong nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế ít nhất khoảng 50%, đôi khi ít nhất khoảng 70% tổng lượng gốc axit béo ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 của khung chính glyxerol là gốc chưa no.

Axit béo không no có thể là axit bất kỳ trong số axit oleic (C18:1), axit linoleic (C18:2), axit α -linolenic (C18:3) và axit gadoleic (C20:1).

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, trong nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, ít nhất khoảng 35%, đôi khi ít nhất khoảng 40% gốc axit béo chưa no ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 là gốc axit oleic.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, trong nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, ít nhất khoảng 4%, đôi khi ít nhất khoảng 6% gốc axit béo chưa no ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 là gốc axit linoleic.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật được đặc trưng bởi việc có các thông số sau: (i) ít nhất 30%, đôi khi ít nhất 33%, đôi khi ít nhất 38%, và thậm chí đôi khi ít nhất 40% tổng lượng tổng lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol; (ii) ít nhất 50%, đôi khi ít nhất 70% gốc axit béo ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 của khung chính glyxerol là gốc chưa no; (iii) ít nhất 35%, đôi khi ít nhất 40% gốc axit béo chưa no ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 là gốc axit oleic; và (iv) ít nhất 4%, đôi khi ít nhất 6%, gốc axit béo chưa no ở các vị trí *sn*-1 và *sn*-3 là các gốc axit linoleic.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật chứa các triglyxerit có khoảng từ 15% đến 40% gốc axit palmitic

trong tổng lượng axit béo. Theo một số phương án, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật chứa các triglyxerit có từ khoảng 15% đến 33% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo.

Do đó, hàm lượng axit palmiti của nguồn chất béo có thể bằng 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54% hoặc 55% tổng lượng axit béo.

Theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, trong nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế, ít nhất khoảng 13% thể tích, đôi khi ít nhất khoảng 15%, đôi khi ít nhất khoảng 18%, và thậm chí đôi khi ít nhất khoảng 22% tổng lượng gốc axit béo ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol là gốc axit palmitic.

Ví dụ không làm giới hạn về chế phẩm lipit hoặc nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo tất cả các khía cạnh của sáng chế bao gồm:

- 0%-10% gốc axit béo C8:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 0%-10% gốc axit béo C10:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 0%-22% gốc axit béo C12:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 0%-15% gốc axit béo C14:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 15%-55% gốc axit béo C16:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 1%-7% gốc axit béo C18:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 20%-75% gốc axit béo C18:1 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;
 - 2%-40% gốc axit béo C18:2 trong tổng hàm lượng gốc axit béo; và
 - 0%-8% gốc axit béo C18:3 trong tổng hàm lượng gốc axit béo,
- và

trong đó ít nhất 30%, đôi khi ít nhất 33%, và thậm chí đôi khi ít nhất 40% gốc axit béo C16:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo là ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol.

Theo phương án cụ thể hơn, chế phẩm lipit hoặc nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo tất cả các khía cạnh của sáng chế bao gồm:

0%-2% gốc axit béo C8:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

0%-2% gốc axit béo C10:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

5%-15% gốc axit béo C12:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

2%-10% gốc axit béo C14:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

17%-25% gốc axit béo C16:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

2%-5% gốc axit béo C18:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

28%-48% gốc axit béo C18:1 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

5%-20% gốc axit béo C18:2 trong tổng hàm lượng gốc axit béo;

1%-3% gốc axit béo C18:3 trong tổng hàm lượng gốc axit béo; và

trong đó ít nhất 30%, đôi khi ít nhất 33%, và thậm chí đôi khi ít nhất 40% gốc axit béo C16:0 trong tổng hàm lượng gốc axit béo là ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol.

Cụ thể hơn, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế chứa hàm lượng axit béo C8:0 từ 0% đến 10% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 0% đến 2%; hàm lượng axit béo C10:0 từ 0% đến 10% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 0% đến 2%; hàm lượng axit béo C12:0 từ 0 đến 22% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 5 đến 15%; hàm lượng axit béo C14:0 từ 0 đến 15% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 2 đến 10%; hàm lượng axit béo C16:0 từ 15 đến 55% tổng lượng axit béo, trong đó trên 30% axit này được este hóa ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol; hàm lượng axit béo C18:0 từ 1 đến 7% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 2 đến 5%; hàm lượng axit béo C18:1 từ 20 đến 75% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 28 đến 48%; hàm lượng axit béo C18:2 từ 2 đến 40% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 5 đến 20%; hàm lượng axit béo C18:3 từ 0 đến 8% tổng lượng axit béo, tốt hơn là từ 1 đến 3%; mỗi axit béo còn lại có mặt với lượng nhỏ hơn 8% tổng lượng axit béo, tốt hơn là nhỏ hơn 5%.

Do đó, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế có thể chứa: hàm lượng axit béo C8:0 bằng 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% hoặc 10% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C12:0 bằng 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% hoặc 10% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C12:0 bằng 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%,

19%, 20%, 21% hoặc 22% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C14:0 bằng 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% hoặc 15% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C16:0 bằng 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54% hoặc 55% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C18:0 bằng 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, hoặc 7% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C18:1 bằng 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% hoặc 75% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C18:2 bằng 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 22%, 23%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40% tổng lượng axit béo; hàm lượng axit béo C18:3 bằng 0%, 0,5%, 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, 7%, 7,2%, 7,5%, 7,8% hoặc 8% tổng lượng tổng lượng axit béo.

Các nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật cụ thể đã được mô tả trong tài liệu WO05/036987, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó. Các nguồn này bao gồm dịch cô chất béo (nền chất béo), hỗn hợp chất béo, sữa bột công thức cho trẻ em chứa dịch cô/hỗn hợp hoặc các thực phẩm và sản phẩm thực phẩm khác.

Các nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật được quan tâm đặc biệt dựa trên các dầu tổng hợp ăn được (dầu này có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng enzym), để giống như hoặc được trộn với các dầu thực vật ăn được (các dầu này có thể được sắp xếp ngẫu nhiên trước khi trộn) thành phần triglycerit của chất béo trong sữa mẹ. Các nguồn chất béo này có hàm lượng axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của triglycerit là cao, và hàm lượng các axit béo không no ở vị trí *sn*-1 và *sn*-3 là cao. Các dầu thuộc loại này là các sản phẩm khác nhau của tác giả sáng chế có tên thương mại là InFatTM

(Enzymotec Ltd., Migdal HaEmeq, Israel). Sản phẩm *InFat*TM được sử dụng bởi tác giả sáng chế cho việc lựa chọn rộng hơn các nền chất béo (dịch cô chất béo) để sử dụng, khi được pha loãng/trộn với dầu thực vật, để tạo ra sữa bột công thức cho trẻ em, thực phẩm chức năng và các sản phẩm thực phẩm, và còn sử dụng cho các hỗn hợp tạo thành. Ví dụ về các thành phần của sản phẩm *InFat*TM được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Do đó, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật được sử dụng theo sáng chế có thể là dịch cô, cụ thể là chế phẩm nền chất béo được tạo ra bằng phương pháp sử dụng enzyme chứa hỗn hợp các triglycerit có nguồn gốc thực vật, với tổng hàm lượng gốc axit palmitic tối đa là 38%, đôi khi tối đa là 50% tổng lượng gốc axit béo; và với ít nhất 50%, đôi khi ít nhất 52,9%, thậm chí đôi khi ít nhất 60% gốc axit béo ở vị trí *sn*-2 của khung chính glycerol là gốc axit palmitic.

*InFat*TM là thành chất béo-nền có lợi để sản xuất các chế phẩm chất béo được sử dụng trong sản phẩm dinh dưỡng và sữa bột công thức cho trẻ em. Đây là nền chất béo duy nhất được thiết kế và sản xuất với các thành phần và cấu trúc của triglycerit đặc hiệu mà hiện nay đã được phát hiện là có hiệu quả thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột, cụ thể là nhóm trẻ sơ sinh là nhóm dễ gặp phải các vấn đề liên quan đến hệ vi sinh vật trong ruột, cũng như các nhóm trẻ sơ sinh khác.

Do đó, theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật có thể được tổng hợp trong cơ thể người, được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp, phương pháp nhân tạo và/hoặc phương pháp sử dụng enzyme.

Ngoài ra, theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật và/hoặc ít nhất một triglycerit của nguồn chất béo có thể được chọn từ nhóm bao gồm các triglycerit có trong tự nhiên, triglycerit tổng hợp, triglycerit bán tổng hợp, và triglycerit được tạo ra bằng phương pháp nhân tạo. Theo một số phương án khác, triglycerit có thể thu được từ nguồn thực vật.

Nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế cũng có thể là thành phần thay thế chất béo trong sữa mẹ hoặc thành phần bất chước chất béo trong sữa mẹ chứa hỗn hợp của dịch cô nền chất béo với lượng ít nhất 25% và ít nhất một dầu thực vật với lượng tối đa 75%. Theo một số phương án cụ thể, nguồn chất béo có thể chứa 25%, 30%, 36%, 50%, 52%, 60%, 63%, 73% và 83% dịch cô nền chất béo và 75%,

70%, 64%, 50%, 48%, 40%, 37%, 27% và 17% ít nhất một dầu thực vật tương ứng.

Các ví dụ sau đây thể hiện 12 hỗn hợp từ 1 đến 12, trong đó các lượng khác nhau của dịch cô nền chất béo (InFat™) được sử dụng, chiếm từ 25% đến 83% hàm lượng của hỗn hợp.

Dầu thực vật được sử dụng để tạo ra các hỗn hợp có thể là ít nhất một dầu trong số dầu đậu tương, dầu cây cọ, dầu cây cải dầu, dầu dừa, dầu hạt cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu cây rum nhuộm và dầu hạt cải dầu, cũng như các dầu thực vật khác và chất béo và các hỗn hợp của chúng.

Do đó, theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật chứa nền chất béo được trộn lẫn với hỗn hợp của các dầu thực vật, trong đó hỗn hợp này chứa các dầu được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu đậu tương, dầu cây cọ, dầu cây cải dầu, dầu dừa, dầu hạt cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu cây rum nhuộm và dầu hạt cải dầu. Các dầu thực vật (dầu trộn) có thể được sắp xếp ngẫu nhiên về mặt hóa học hoặc enzym trước khi trộn với nền chất béo (dịch cô chất béo).

Điều quan trọng nhất là nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra sữa bột công thức cho trẻ em. Sữa bột được sử dụng theo sáng chế này, ngoài nguồn chất béo, chứa ít nhất một thành phần protein và ít nhất một nguồn hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất, nucleotit và axit amin.

Do đó, theo các khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế, sữa bột công thức cho trẻ em chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật, cùng với nguồn protein, nguồn hydrat cacbon, khoáng chất, vitamin và tùy ý ít nhất một chất trong số chất mang, chất pha loãng, chất phụ gia hoặc tá dược.

Thuật ngữ “lipit” và “chất béo” được sử dụng ở đây có cùng nghĩa.

Các phương pháp theo sáng chế được thực hành tốt nhất bằng cách cho đối tượng sử dụng sữa bột công thức cho trẻ em hoặc sản phẩm thực phẩm được tạo ra và chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật như được mô tả trong sáng chế, hoặc ở dạng nền cô đặc hoặc ở dạng hỗn hợp. Các ví dụ không làm giới hạn về dịch cô chất béo/nền chất béo là các nền chất béo từ 1 đến 11, và các ví dụ không làm giới hạn về hỗn hợp là các hỗn hợp chất béo từ 1 đến 12.

Việc sử dụng thường là qua đường miệng hoặc đường trong ruột, và có thể bao gồm việc sử dụng phương pháp cho ăn qua ống hoặc dụng cụ nuôi, v.v. đặt vào dạ dày, đặc biệt là đã được làm thích ứng để nuôi dưỡng trẻ sơ sinh.

Theo khía cạnh khác trong số các khía cạnh, sáng chế đề xuất nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật để sử dụng trong việc thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglycerit chứa các triglycerit có từ khoảng 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol chiếm ít nhất khoảng 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo một số phương án, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật có tác dụng đối với sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng, trong đó tác dụng này được chọn từ nhóm bao gồm tác dụng ức chế, ngăn ngừa và làm giảm sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh.

Theo một số phương án, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật có thể có hiệu quả đối với hệ miễn dịch của đối tượng.

Theo một số phương án, nguồn chất béo có tác dụng đối với hệ miễn dịch của đối tượng, trong đó đối tượng này bị ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trong ruột gây ra.

Theo một số phương án, ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch có thể được chọn từ bệnh viêm, tạng dị ứng, bệnh dị ứng, tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn và chế phẩm lipit có hiệu quả điều trị rối loạn này.

Theo một số phương án, tạng dị ứng có thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh dị ứng, bệnh hen, eczema, bệnh viêm mũi và bệnh viêm da dị ứng.

Theo một số phương án, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột chứa chủ yếu là vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacilli*.

Theo một số phương án khác, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật có thể làm gia tăng sự tạo khuẩn lạc (tăng sự dồi dào) của ít nhất một vi khuẩn có lợi trong ruột của đối tượng. Các vi khuẩn có thể được chọn từ nhóm bao gồm *bifidobacteria* và *lactobacillus*.

Theo một số phương án, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật ức chế sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng.

Theo một số phương án, vi khuẩn gây bệnh này được chọn từ nhóm bao gồm các sinh vật dạng trực khuẩn ruột, *enterobacteria*, *clostridia*, *veillonella*, *proteus*, *P. aeruginosa*, *clostridium*, *staphylococcus* và *streptococci*. Theo một số phương án, các vi khuẩn gây bệnh là *clostridium* và/hoặc *staphylococcus*.

Chế phẩm lipit/nguồn chất béo theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng hoặc bào chế thành sản phẩm ăn được. Nhằm mục đích này, chế phẩm lipit/nguồn chất béo có thể được kết hợp với ít nhất một men vi sinh và chất xơ.

Sản phẩm ăn được có thể là sản phẩm dinh dưỡng, dược phẩm, dược phẩm dinh dưỡng và/hoặc thực phẩm dinh dưỡng. Sản phẩm ăn được có thể được tạo ra ở dạng lỏng (ví dụ, đồ uống hoặc nước giải khát), cũng như ở dạng rắn hoặc bán rắn (ví dụ, cháo đặc, sản phẩm ăn được dạng rắn).

Nguồn chất béo theo sáng chế có thể bao gồm nguồn bất kỳ trong số sản phẩm thực phẩm và sữa bột công thức cho trẻ em. Sản phẩm thực phẩm có thể được chọn từ các sản phẩm bánh, kể cả bánh mì, cụ thể là bánh quy và bánh ngọt, sản phẩm thay thế chất béo trong sữa mẹ, các sản phẩm sữa, kể cả sữa và các đồ uống từ sữa, kem, sản phẩm ngũ cốc, nước xốt, súp, sản phẩm dùng để phết, kể cả bơ thực vật, nhân bánh, dầu và chất béo, sản phẩm từ đậu nành, sản phẩm thịt, sản phẩm thực phẩm chiên, sản phẩm bánh kẹo, bánh cứng, thanh kẹo, kẹo và sô-cô-la, bim bim, đồ uống và khuấy, sản phẩm ăn liền, sản phẩm uống liền, thực phẩm đông lạnh, thực phẩm đã chế biến dùng cho trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ, kể cả các loại rau và/hoặc củ nghiền đã được nấu chín, sản phẩm gia vị, và các dầu ăn và chất béo.

Do đó, theo khía cạnh khác trong số các khía cạnh, sáng chế đề xuất sản phẩm thực phẩm chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật theo sáng chế để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng, trong đó sản phẩm này được chọn từ các sản phẩm bánh, kể cả bánh mì, cụ thể là bánh quy và bánh ngọt, sản phẩm thay thế chất béo trong sữa mẹ, các sản phẩm sữa, kể cả sữa và các đồ uống từ sữa, kem, sản phẩm ngũ cốc, nước xốt, súp, sản phẩm dùng để phết, kể cả bơ thực vật, nhân bánh, dầu và chất béo, sản phẩm từ đậu nành, sản phẩm thịt, sản phẩm thực phẩm chiên, sản phẩm bánh kẹo, bánh cứng, thanh kẹo, kẹo và sô-cô-la, bim bim, đồ uống và

khuấy, sản phẩm ăn liền, sản phẩm uống liền, thực phẩm đông lạnh, thực phẩm đã chế biến dùng cho trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ, kể cả các loại rau và/hoặc củ nghiền đã được nấu chín, sản phẩm gia vị, và các dầu ăn và chất béo.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến sản phẩm dạng gói để tạo ra nguồn chất béo ăn được hoặc sản phẩm thực phẩm đã được khuyến cáo dùng để thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng và/hoặc để làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng. Ngoài các thành phần có hoạt tính và không có hoạt tính, sản phẩm bao gói chứa các hướng dẫn sử dụng. Các hướng dẫn này bao gồm thông tin về việc bảo quản, hướng dẫn về việc tạo ra nguồn chất béo hoặc sản phẩm thực phẩm để sử dụng, các dung dịch pha loãng cần thiết, liều dùng, tần suất sử dụng và thông tin tương tự. Sản phẩm dạng gói theo sáng chế cũng có thể chứa nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật ở dạng sử dụng được ngay cùng với các hướng dẫn sử dụng. Liều dùng thường được xác định theo độ tuổi, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh của đối tượng theo tiêu chuẩn thực hành y tế tốt đã biết với bác sĩ điều trị và nhân viên y tế khác.

Do đó, sáng chế đề xuất sản phẩm dạng gói chứa

a) nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật mà khi được sử dụng qua đường trong ruột cho đối tượng sẽ thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng này;

b) tùy ý, ít nhất một trong số các chất gồm protein, hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất và chất phụ gia có hoạt tính hoặc không có hoạt tính, ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý;

c) tùy ý, ít nhất một trong số chất mang hoặc chất pha loãng, ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý, để mang (các) thành phần như được xác định trong mục a) và b)

d) các phương tiện và đồ chứa để trộn lẫn các thành phần như được xác định trong mục a), b) và/hoặc c); và

e) các hướng dẫn sử dụng

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất sản phẩm dạng gói chứa:

a) nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật mà khi được sử dụng qua đường trong

ruột cho đối tượng sẽ làm giảm tần suất và khoảng thời gian của mỗi lần khóc ở đối tượng này, cụ thể là trẻ sơ sinh;

b) tùy ý, ít nhất một trong số các chất gồm protein, hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất và chất phụ gia có hoạt tính hoặc không có hoạt tính, ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý;

c) tùy ý, ít nhất một trong số chất mang hoặc chất pha loãng, ăn được và chấp nhận được về mặt sinh lý, để mang (các) thành phần như được xác định trong mục a) và b)

d) các phương tiện và đồ chứa để trộn lẫn các thành phần như được xác định trong mục a), b) và/hoặc c); và

e) các hướng dẫn sử dụng.

Theo một phương án cụ thể về các sản phẩm bao gói theo sáng chế, nguồn chất béo có nguồn gốc thực vật là nguồn chất béo triglyxerit chứa các triglyxerit có khoảng từ 15% đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.

Theo một số phương án, chế phẩm lipit có thể được làm giàu bằng phương pháp nhân tạo bằng ít nhất một triglyxerit. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được làm giàu bằng phương pháp nhân tạo" dùng để thể hiện rằng chế phẩm lipit, trong khi thường có nguồn gốc từ nguồn lipit tự nhiên, có ít nhất một bước cải biến, thường là bước xử lý bằng enzym, mặc dù không chỉ giới hạn ở đó, có tác dụng thúc đẩy sự làm giàu lipit bằng ít nhất một triglyxerit như đã xác định.

Nguồn lipit tự nhiên có thể là nguồn lipit ăn được bất kỳ, tốt hơn nếu là dầu thực vật, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu đậu tương, dầu cây cọ, dầu cây cải dầu, dầu dừa, dầu hạt cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu cây rum nhuộm và dầu hạt cải dầu.

Tốt hơn, nếu chế phẩm lipit được sử dụng cho đối tượng qua đường miệng, ví dụ dưới dạng sản phẩm ăn được, như được bàn luận ở đây.

Các phương pháp theo sáng chế có thể là phương pháp trong thời gian ngắn cũng như phương pháp trong thời gian dài. Nói theo cách khác, đối tượng, cụ thể là trẻ

sơ sinh, trẻ em mới biết đi hoặc trẻ nhỏ, có thể được cho sử dụng liều đơn của chế phẩm lipit hoặc sản phẩm ăn được chứa chế phẩm lipit này, cũng như chuỗi liều của chế phẩm lipit trong một ngày, chuỗi liều trong khoảng vài ngày, vài tuần, vài tháng và 1, 2, 3 năm hoặc lâu hơn. Cần hiểu rằng khi các phương pháp theo sáng chế được tiến hành trong khoảng thời gian dài, thành phần của nguồn chất béo và/hoặc sản phẩm có thể thay đổi theo độ tuổi của đối tượng, cũng như các khía cạnh khác như nhu cầu dinh dưỡng. Việc sử dụng có thể bắt đầu vào thời điểm bất kỳ từ một ngày sau khi sinh. Việc sử dụng cũng có thể áp dụng cho đối tượng được nuôi bằng sữa mẹ dưới dạng thực phẩm dinh dưỡng, hoặc trong hoặc sau khi cai sữa, hoặc người cho trẻ bú (thường là người mẹ) đi vắng hoặc không thể cho bú được.

Do đó, phương pháp thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột ở đối tượng tạo ra tác dụng duy trì profin của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, profin của hệ vi sinh vật trong ruột ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ, em bé hoặc trẻ em mới biết đi.

Theo một số phương án, triglyxerit theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm các triglyxerit có trong tự nhiên, triglyxerit tổng hợp, triglyxerit bán tổng hợp, và triglyxerit được tạo ra bằng phương pháp nhân tạo, tất cả các chất này đều có nguồn gốc thực vật.

Khi được sử dụng ở đây, dạng số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều, nếu ngữ cảnh không được chỉ rõ theo cách khác. Ví dụ, thuật ngữ "triglyxerit" bao gồm một hoặc nhiều triglyxerit có thể tạo ra cùng với chất nền lipit hoặc hỗn hợp lipit.

Thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" được sử dụng để thể hiện chế phẩm lipit bao gồm các thành phần đã nêu mà không bao gồm các thành phần khác, nghĩa là thuật ngữ chế phẩm lipit được sử dụng để định nghĩa chế phẩm chỉ chủ yếu gồm lipit. Thuật ngữ "bao gồm" sẽ được hiểu theo nghĩa là không bao gồm nhiều hơn các thành phần đã nêu trong số các thành phần khác. Các phương án được xác định bởi mỗi thuật ngữ chuyển tiếp này vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong toàn bộ bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ sau đây, trừ khi ngữ cảnh cần được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ "bao gồm" và các phương án của nó sẽ được hiểu là gồm cả số nguyên hoặc bước hoặc các số nguyên hoặc các bước đã nêu mà không loại trừ số nguyên hoặc bước hoặc các số nguyên hoặc các bước khác bất kỳ.

Ngoài ra, tất cả các giá trị bằng số, ví dụ khi đề cập đến lượng hoặc khoảng của các thành phần tạo thành các chế phẩm lipid khác nhau ở đây là các giá trị xấp xỉ được làm thay đổi bằng cách (+) hoặc (-) tối đa 20%, đôi khi tối đa 10% giá trị đã nêu. Cần hiểu rằng, ngay cả khi thường không được thể hiện chính xác, tất cả các giá trị bằng số được thể hiện bằng thuật ngữ "khoảng".

Cần lưu ý rằng khi các phương án khác nhau được mô tả bằng cách sử dụng khoảng đưa ra, khoảng được đưa ra này chỉ nhằm tạo thuận lợi và thể hiện ngắn gọn và không được hiểu là làm giới hạn cứng nhắc đối với phạm vi của sáng chế. Do đó, việc mô tả khoảng này cần được coi là được bộc lộ cụ thể tất cả các giá trị ở giữa có thể có cũng như các giá trị bằng số riêng biệt nằm trong khoảng này.

Cần hiểu rằng các dấu hiệu nhất định của sáng chế được mô tả trong ngữ cảnh của các phương án riêng biệt để làm rõ cũng có thể được đưa ra ở dạng kết hợp trong một phương án. Trái lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án để thể hiện ngắn gọn cũng có thể được đưa ở dạng riêng biệt hoặc kết hợp ở dạng tổ hợp phụ thích hợp bất kỳ hoặc dưới dạng thích hợp trong phương án được mô tả khác bất kỳ của sáng chế. Các dấu hiệu nhất định được mô tả trong ngữ cảnh của các phương án khác nhau không được coi là các dấu hiệu cơ bản của các phương án này, trừ khi phương án không có hiệu quả nếu không có các chi tiết này.

Cần lưu ý rằng các dấu hiệu của các phương án nhất định của sáng chế được mô tả chi tiết trong ngữ cảnh của một khía cạnh của sáng chế có thể thích hợp trong các khía cạnh khác của sáng chế.

Sáng chế sẽ được lấy ví dụ trong phần mô tả các thử nghiệm thực hiện sau đây. Cần hiểu rằng các ví dụ này được dự định để minh họa bản chất của sáng chế chứ không phải làm giới hạn sáng chế. Rõ ràng là có thể có nhiều cải biến và thay đổi của các ví dụ này theo phần bộc lộ trên đây. Do đó, cần hiểu rằng sáng chế có thể được thực hành theo cách khác, có thể có nhiều cách khác so với cách được mô tả cụ thể dưới đây mà vẫn nằm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ kèm theo

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong bản mô tả này cũng như các ví dụ không làm giới hạn được đưa ra dưới đây có liên quan đến việc tạo ra nền chất béo và hỗn hợp chất béo. Cần hiểu rằng thuật

ngữ “nền chất béo” hoặc “dịch cô chất béo” hoặc “dịch cô nền chất béo” được sử dụng để thể hiện chế phẩm lipit được tạo ra bằng phương pháp sử dụng enzym chứa hỗn hợp của triglyxerit có nguồn gốc thực vật với axit palmitic ở vị trí sn-2 có hàm lượng cao; trong khi thuật ngữ “hỗn hợp chất béo” được sử dụng để thể hiện chế phẩm lipit chứa nền chất béo và hỗn hợp các triglyxerit có nguồn gốc thực vật. Hỗn hợp chất béo đôi khi được gọi là “InFat”. Như được thể hiện dưới đây, hỗn hợp chất béo là nền chất béo chứa chủ yếu là triglyxerit với các axit béo oleic-palmitic-oleic (OPO), với tổng lượng axit palmitic cao và axit palmitic ở vị trí sn-2 có hàm lượng cao được trộn với các dầu thực vật khác. Thông thường, hỗn hợp chất béo này được sử dụng làm phân đoạn chất béo trong sữa bột công thức cho trẻ em và có thể được sử dụng trong các thực phẩm dùng cho trẻ em khác như bánh quy, bánh cứng, v.v..

Ví dụ 1 – Điều chế nền chất béo và hỗn hợp chất béo

Bảng 1 thể hiện chi tiết các thành phần của một vài nền chất béo được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí sn-2 với hàm lượng cao. Các nền chất béo chứa axit palmitic C16:0 ở vị trí sn-2 của triaxylglyxerol (triacylglycerol: TAG) với tỷ lệ % cao, và axit béo không no ở các vị trí sn-1 và sn-3 với tỷ lệ % cao.

Các nền chất béo được điều chế như đã mô tả trong tài liệu WO05/036987, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó. Thông thường, hỗn hợp của các triglyxerit, giàu axit palmitic (tốt hơn là trên 78%) được cho phản ứng với hỗn hợp của các axit béo tự do giàu axit oleic (tốt hơn là trên 75%), với hàm lượng axit palmitic và axit stearic thấp (tốt hơn là thấp hơn 6%).

Tóm lại, hỗn hợp triglyxerit có thể được tạo ra từ hỗn hợp của stearin của dầu cọ đã được cất phân đoạn hai lần và axit béo tự do (free fatty acid: FFA) thu được từ dầu hạt cọ sau khi chưng cất, hoặc từ dầu hướng dương có hàm lượng oleic cao. Hai hỗn hợp này được trộn lẫn trong các bình phản ứng kèm theo khuấy (quy mô lớn tùy ý) và không có dung môi bổ sung. Hỗn hợp này được cho thêm lipaza thích hợp và hỗn hợp của triglyxerit, FFA và chất xúc tác được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C trong khoảng thời gian từ 3 đến 9 giờ, để thu được hỗn hợp triglyxerit cuối và mong muốn. Lượng FFA dư bất kỳ được loại bỏ.

Sản phẩm triglyxerit có thể được xử lý tiếp để cải thiện màu sắc, mùi và vị bằng các công đoạn tẩy trắng và khử mùi. Tùy ý, sản phẩm này được pha thêm với các chất

chống oxy hóa tự nhiên để làm tăng thời hạn sử dụng của sản phẩm. Chất xúc tác có thể còn được tái sinh và tái sử dụng trong các mẻ tiếp theo.

Bảng 1 – Thành phần của các nền chất béo

Nền chất béo số/axit béo*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
C16:0	32	29,4	29,6	32,6	32,2	30,6	29	29	30	33	30
C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 so với tổng lượng axit béo ở vị trí <i>sn</i> -2	67,2	59,7	61,3	66,1	66	62,9	53,9	55,6	59	52,9	55,8
Tỷ lệ (%) của C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 trong tổng lượng C16:0	70,0	67,7	69,0	67,6	68,3	68,5	62	64	64	53,5	62
C18:0	4	4,4	4,4	4	4,1	3,8	2,6	2,6	3	3	3
C18:1	53,1	55,9	55,5	53,1	53,4	55	55,5	56	56,1	52	56,1
C18:2	8	7,8	8,2	8	7,9	8,3	9	9	8,5	10	8,5

*Tất cả các giá trị bằng số đều tính theo tỷ lệ % (trọng lượng), ngoại trừ tỷ lệ được xác định dưới dạng tỷ lệ %. “C16:0” là tổng hàm lượng axit palmitic trong tổng lượng axit béo. “C16:0 ở vị trí *sn*-2” là tỷ lệ % axit palmitic ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí *sn*-2. “Tỷ lệ” thể hiện tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng axit béo C16:0 [(tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí *sn*-2)/3]/(tổng tỷ lệ % của axit béo C16:0)]x100

Sau đó các nền chất béo được sử dụng để tạo ra hỗn hợp chất béo còn chứa các

dầu khác. Nền chất béo có thể chiếm từ khoảng 30% đến 83% hỗn hợp chất béo thích hợp để sử dụng trong sữa bột công thức dùng trong sáng chế. Các hỗn hợp chứa nền chất béo theo Bảng 1 kết hợp với các chất béo khác được thể hiện trong Bảng 2.

Cụ thể, Bảng 2 thể hiện các thành phần của hỗn hợp chứa một trong số các nền chất béo 1, 7, 8, 9, 10 hoặc 11. Các hỗn hợp chất béo được tạo ra bằng cách trộn nền chất béo đã chọn với các dầu khác. Vì vậy, thành phần của các axit béo của hỗn hợp thu được từ các hỗn hợp axit béo của cả nền chất béo và các dầu khác được trộn với nền chất béo.

Bảng 2 – Thành phần của các hỗn hợp chất béo

Hỗn hợp chất béo số /chất béo*	Hỗn hợp chất béo số 1	Hỗn hợp chất béo số 2	Hỗn hợp chất béo số 3	Hỗn hợp chất béo số 4	Hỗn hợp chất béo số 5	Hỗn hợp chất béo số 6	Hỗn hợp chất béo số 7	Hỗn hợp chất béo số 8	Hỗn hợp chất béo số 9	Hỗn hợp chất béo số 10
C12:0	11,1	7,2	7,8	6,5	4,4	8,14	8,7	13,4	10,4	10
C14:0	4,5	3,1	3,3	2,8	2,1	2,94	3,54	5,3	4,3	4,2
C16:0	22,8	25,4	26,9	25,1	27,7	21,60	20,99	15	22,3	17
C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí <i>sn</i> -2	33,4	42,9	48,9	50,8	56,9	31,3	31,8	25	28,8	16
Tỷ lệ (%) C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 trong tổng lượng C16:0	48,7	56,3	60,7	67,4	68,5	48,31	50,46	55	43	31,5
C18:0	2,3	3,0	3,1	3,5	4,0	2,65	2,65	2,9	4,4	3,2
C18:1	38,4	40,8	41,6	47,9	46,6	42,71	44,37	39,7	38,5	41,7
C18:2	13,5	15,6	12,8	8,6	11,7	17,96	16,43	15,3	14,0	18,2

C18:3	1,7	0,6		1,4		1,69	1,52	2	1,5	2,1
Tỷ lệ % nền chất béo số 1	30	50	63	73	83					
Tỷ lệ % nền chất béo số 7						60				
Tỷ lệ % nền chất béo số 8							60			
Tỷ lệ % nền chất béo số 9								36		
Tỷ lệ % nền chất béo số 10									52	
Tỷ lệ % nền chất béo số 11										25
Dầu thực vật										
Dầu hạt cọ						18				
Dầu dừa	23	15	16	13,5	9,3		17	28	21	21
Dầu cọ	21	15	9							14
Dầu hương dương		5			7,7			11		14
Dầu ngô	10	10	12						11	
Dầu cây rum nhuộm								3		5
Dầu hạt cải dầu	16	5		13,5		4	6	20	16	21
Dầu đậu tương						18	17			
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

*Tất cả các giá trị bằng số đều tính theo tỷ lệ % (trọng lượng), ngoại trừ tỷ lệ được xác định dưới dạng tỷ lệ %. “C16:0” là tổng hàm lượng axit palmitic trong tổng lượng axit béo. “C16:0 ở vị trí sn-2” là tỷ lệ % axit palmitic ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí sn-2. “Tỷ lệ” thể hiện tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng C16:0 [(tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí sn-2)/3]/(tổng tỷ lệ % của axit béo C16:0)]x100

Bảng 3 – Thành phần của hỗn hợp chất béo số 11 (với 30% nền chất béo)

Axit béo	Tỷ lệ % axit béo
C10:0	1,3
C12:0	10,3
C14:0	4,3
C16:0	23,5
C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí sn-2	30,3
Tỷ lệ (%) của C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng C16:0	43
C18:0	3,2
C18:1	39,2
C18:2	13,6
C18:3	1,7
C20:0	0,3
C20:1	0,3
C22:0	0,2
tỷ lệ % nền chất béo trong hỗn hợp chất béo số 11	30

*Tất cả các giá trị bằng số đều tính theo tỷ lệ % (trọng lượng), ngoại trừ tỷ lệ được xác định dưới dạng tỷ lệ %. “C16:0” là tổng hàm lượng axit palmitic trong tổng lượng axit béo. “C16:0 ở vị trí sn-2” là tỷ lệ % axit palmitic ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí sn-2. “Tỷ lệ” thể hiện tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo C16:0 [(tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí sn-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí sn-2)/3]/(tổng tỷ lệ % của axit béo C16:0)]x100

Bảng 4 – Thành phần hỗn hợp chất béo 12 (với 43% nền chất béo)

Axit béo	Tỷ lệ % so với tổng lượng axit béo
C8:0	1,6
C10:0	1,5
C12:0	10,6
C14:0	3,9
C16:0	17,2
C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí <i>sn</i> -2	26,3
Tỷ lệ (%) axit palmitic ở vị trí <i>sn</i> -2 so với tổng lượng axit palmitic	51
C18:0	2,4
C18:1	41,1
C18:2	18,2
C18:3	2,2
Tỷ lệ % nền chất béo (dịch cô) trong hỗn hợp chất béo	43
Dầu thực vật	
Dầu dừa được sắp ngẫu nhiên	22
Dầu hướng dương được sắp xếp ngẫu nhiên	15
Dầu hạt cải dầu được sắp xếp ngẫu nhiên	20

*Tất cả các giá trị bằng số đều tính theo tỷ lệ % (trọng lượng), ngoại trừ tỷ lệ được xác định dưới dạng tỷ lệ %. “C16:0” là tổng hàm lượng axit palmitic trong tổng lượng axit béo. “C16:0 ở vị trí *sn*-2” là tỷ lệ % axit palmitic ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí *sn*-2. “Tỷ lệ” thể hiện tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng C16:0 [(tỷ lệ % của axit palmitic C16:0 ở vị trí *sn*-2 trong tổng lượng axit béo ở vị trí *sn*-2)/3]/(tổng tỷ lệ % của axit béo C16:0)]x100

Ví dụ 2 – Tạo ra sữa bột công thức cho trẻ em

Sữa bột công thức cho trẻ em chứa chế phẩm lipit (hỗn hợp chất béo) được tạo ra như sau:

Phân đoạn chất béo (hỗn hợp chất béo) được tạo ra bằng cách trộn nền chất béo

với các dầu và chất béo khác như đã mô tả trên đây được trộn tiếp với các chất dinh dưỡng khác như protein, khoáng chất, vitamin và hydrat cacbon để tạo ra sản phẩm thực phẩm cung cấp các thành phần dinh dưỡng chính cũng được tìm thấy trong sữa mẹ. Các chất dinh dưỡng và chất béo được làm đồng nhất bằng cách thiết bị làm đồng nhất có áp lực và sấy phun để tạo ra bột đồng nhất. Bột này còn được phân tán lại vào nước (khoảng 9g bột/60ml nước) để tạo ra sản phẩm dùng được ngay. Hàm lượng chất béo trong thức ăn sẵn này khoảng 3,5g/100ml tương đương với hàm lượng chất béo trong sữa mẹ nằm trong khoảng 30-40g/l.

Sau đó, hỗn hợp chất béo số 9 được trộn với các thành phần khác như được thể hiện chi tiết trong Bảng 5 dưới đây để tạo ra sữa bột công thức cho trẻ em trên cơ sở hỗn hợp chất béo số 9.

Bảng 5 – Thành phần của sữa bột công thức trên cơ sở hỗn hợp chất béo số 9

Sữa bột công thức	Trong 100g bột	Trong 100ml sản phẩm dùng được ngay (sau khi trộn 15g trong 100ml nước)
Năng lượng/Calo (kcal)	510	76,5
Natri (mg)	160	24,0
Protein (g) (Lactalbumin/Casein 60/40)	12	1,8
Tổng lượng hỗn hợp chất béo trong sữa bột công thức (g)	26	3,9
Tổng lượng chất béo bão hòa (g)	11	1,7
Axit linoleic (mg)	3540	531,0
Axit alpha-linolenic (mg)	355	53,3
Axit arachidonic (mg)	99	14,9
Axit docosaheptaenoic (mg)	99	14,9
Cholesterol (mg)	27	4,1
Lactose (g)	57	8,6
Canxi (mg)	455	68,3
Phospho (mg)	235	35,3
Kali (mg)	410	61,5
Clorua (mg)	285	42,8

Sữa bột công thức	Trong 100g bột	Trong 100ml sản phẩm dùng được ngay (sau khi trộn 15g trong 100ml nước)
Sắt (mg)	5,1	0,8
Magie (mg)	53	8,0
Kẽm (mg)	3,5	0,5
Đồng (µg)	260	39,0
Mangan (µg)	25	3,8
Iot (µg)	77	11,6
Taurin (µg)	37	5,6
Vitamin A I.U.	1570	235,5
Vitamin D I.U.	365	54,8
Vitamin E (mg)	7,5	1,1
Vitamin K (µg)	59	8,9
Vitamin C (mg)	99	14,9
Vitamin B ₁ (µg)	550	82,5
Vitamin B ₂ (µg)	1660	249,0
Vitamin B ₆ (µg)	420	63,0
Vitamin B ₁₂ (µg)	3,3	0,5
Niaxin (mg)	6,8	1,0
Axit pantothenic (mg)	5,6	0,8
Axit folic (µg)	92	13,8
Biotin (µg)	17	2,6
Cholin (mg)	115	17,3
Inositol (mg)	46	6,9
Hàm lượng ẩm (%)	3	

Tương tự, sữa bột công thức cho trẻ em được tạo ra bằng cách sử dụng hỗn hợp chất béo số 11, như được thể hiện chi tiết trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6 – Thành phần của sữa bột công thức dùng trẻ sơ sinh trên cơ sở hỗn hợp chất béo số 11

Sữa bột công thức	Trong 100g bột	Trong 100ml sản phẩm dùng được ngay (sau khi trộn 15g trong 100ml nước)
Năng lượng/Calo (kcal)	508	68
Natri (mg)	140	18,8
Protein (g) (Lactalbumin/Casein 60/40)	11,4	1,5
Tổng lượng hỗn hợp chất béo trong sữa bột công thức (g)	26,5	3,5
Tổng lượng chất béo bão hòa (g)	11,3	1,49
Axit linoleic (mg)	5000	670
Axit alpha-linolenic (mg)	530	71
Axit arachidonic (mg)	115	15,3
Axit docosaheptaenoic (mg)	108	14,4
Cholesterol (mg)	2	0,3
Lactoza (g)	56	7,5
Canxi (mg)	430	57,3
Phospho (mg)	250	33,5
Kali (mg)	420	56,3
Clorua (mg)	300	40,2
Sắt (mg)	5,25	0,7
Magie (mg)	50	6,7
Kẽm (mg)	3,5	0,47
Đồng (µg)	300	40,2
Mangan (µg)	45	6
Iot (µg)	45	6
Taurin (mg)	45	6
Vitamin A I.U.	1500	200
Vitamin D I.U.	300	40,2
Vitamin E (mg)	10	1,3
Vitamin K (µg)	45	6

Sữa bột công thức	Trong 100g bột	Trong 100ml sản phẩm dùng được ngay (sau khi trộn 15g trong 100ml nước)
Vitamin C (mg)	60	8
Vitamin B ₁ (µg)	400	53
Vitamin B ₂ (µg)	800	127
Vitamin B ₆ (µg)	375	50
Vitamin B ₁₂ (µg)	1,15	0,2
Niixin (mg)	6	0,8
Axit pantothenic (mg)	3	0,4
Axit folic (µg)	67	9
Biotin (µg)	14,3	1,9
Cholin (mg)	37,5	5
Inositol (mg)	22,5	3
Hàm lượng ẩm (%)	3	

Hàm lượng chất béo trong sữa bột công thức cho trẻ em và thành phần chính xác của hỗn hợp chất béo có thể được kiểm soát để tạo ra sản phẩm cuối bất chước tối ưu chất béo trong sữa mẹ ở các thời kỳ tiết sữa khác nhau. Thông thường, thành phần sữa của động vật có vú thay đổi về hàm lượng chất béo trong các giai đoạn tiết sữa, khi thích hợp (được điều chỉnh theo độ tuổi của trẻ) và sữa bột công thức cho trẻ em, và cụ thể là hàm lượng của hỗn hợp chất béo, có thể được làm thích ứng theo giai đoạn mong muốn cần được bắt chước.

Ví dụ 3 – Hiệu quả của sữa bột công thức với thành phần chất béo khác nhau đối với hệ vi sinh vật trong ruột của trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức

Mô hình nghiên cứu

Hiệu quả của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với hệ vi sinh vật trong ruột được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi ở trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức so với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sau khi sàng lọc, 36 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh được chia ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị, 8 trẻ vào nhóm đối chứng và 14 trẻ vào nhóm sử dụng InFat, và 14 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ bổ sung để so sánh.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp chất béo số 9 được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi, trong 6 tuần ở trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Nghiên cứu cho thấy hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp chất béo số 9 so với sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (có tổng hàm lượng axit palmitic cao chủ yếu ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*) và so với sữa mẹ về khu hệ sinh vật trong ruột của trẻ sinh đủ tháng.

Ba nhóm nghiên cứu là:

Nhóm I - *nhóm* sử dụng *InFat*, trẻ được cho ăn sữa bột công thức chứa hỗn hợp Infat số 9, làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2*;

Nhóm II – *nhóm đối chứng*, trẻ được cho sử dụng hỗn hợp dầu thực vật chứa cùng lượng axit palmitic nhưng phần lớn được este hóa ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*;

Nhóm III – *nhóm so sánh*, trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức cho trẻ em chứa InFat (của Nhóm I) và sữa bột công thức đối chứng (của Nhóm II) có thành phần dinh dưỡng về cơ bản là giống nhau và chỉ khác nhau về vị trí của axit palmitic trong triglycerit. Cả sữa bột công thức của Nhóm I và Nhóm II đều không chứa men vi sinh hoặc chất xơ bất kỳ.

Bảng 7 - So sánh thành phần axit béo giữa các nhóm thử nghiệm (tỷ lệ % trọng lượng so với tổng lượng axit béo)

Axit béo	Nhóm I sử dụng sữa bột công thức trên cơ sở InFat	Nhóm II sử dụng sữa bột công thức trên cơ sở hỗn hợp dầu thực vật	Nhóm III sử dụng sữa mẹ (Jensen 1999*)
C8:0	0,9	3,0	
C10:0	0,8	2,2	0,05-2,21
C12:0	10,4	9,4	2,01-11,77
C14:0	4,3	4,2	2,26-11,68
C16:0	22,3	18,7	12,9-27,50

Tỷ lệ của axit béo C16:0 ở vị trí <i>sn</i> -2 trong tổng lượng axit béo C16	43	13,6	~70
C18:0	4,4	6,4	3,49-10,65
C18:1	38,5	34,4	23,55-55,25
C18:2	14,0	15,1	5,79-27,55
C18:3	1,5	1,5	0,25-1,9
C20:4	0,5	0,4	0,05-0,87
C22:6	0,4	0,4	0-1,03

*Jensen, R. G. *Lipids* 34(12): 1243-71, 1999

Đánh giá hệ vi sinh vật trong ruột

Hệ vi sinh vật trong ruột: Các mẫu phân có trọng lượng ít nhất 1g được thu thập từ mỗi trẻ em tham gia thử nghiệm khi bắt đầu (và cả trong quá trình nghiên cứu) và sau 6 tuần. Các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trong thời gian tới 24 giờ trước khi thử nghiệm.

Các thử nghiệm được thực hiện đối với mỗi mẫu bao gồm việc đếm số lượng vi khuẩn đặc hiệu trên các đĩa đặc hiệu để đánh giá chung đối với các loại vi khuẩn khác nhau như:

1. Vi khuẩn *Lactobacillus* trên đĩa MRS+cys
2. Vi khuẩn *Bifidobacteria* trên đĩa MRS+++
3. Vi khuẩn *Staphylococcus* trên đĩa BP
4. Vi khuẩn *Clostridium* trên đĩa SPS
5. Vi khuẩn *Pseudomonas* trên đĩa *pseudo-cent*

Ngoài ra, cha mẹ của trẻ được yêu cầu điền thông tin vào sổ nhật ký trong 3 ngày về chế độ dinh dưỡng và các khoảng thời gian khóc đáng kể của chúng. Ngoài ra, mỗi trẻ được theo dõi về các thông số nhân trắc học, tình trạng sức khỏe chung và được đánh giá về độ an toàn.

Kết quả

30 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh đã tham gia đầy đủ vào thử nghiệm trong thời gian 6 tuần mà không có sự bỏ cuộc giữa chừng, trong đó 7 trẻ trong nhóm đối chứng và 11 trẻ trong nhóm sử dụng InFat, với nhóm so sánh gồm 12 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Cả hai sản phẩm công thức đều được dung nạp tốt, an toàn và không tạo ra tác dụng tiêu cực đáng kể bất kỳ về các thông số thử nghiệm.

Lượng sử dụng

Trẻ được cho ăn sữa bột công thức chứa InFat™ có lượng sử dụng hàng ngày ở thời điểm 6 tuần tuổi là ít hơn so với các trẻ được cho ăn sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (8 so với 7,5 lần trong một ngày. Tuy nhiên, lượng sữa bột công thức đã sử dụng là thấp hơn đối với các trẻ được cho ăn sữa bột công thức chứa InFat™, lượng của mỗi lần ăn là cao hơn so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn.

Bảng 8 – Lượng sữa bột công thức đã sử dụng

	Nhóm đối chứng (n=7)		Nhóm sử dụng InFat (n=11)		Mức có ý nghĩa
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	2 nhóm được cho sử dụng sữa bột công thức
Lượng sữa bột công thức đã sử dụng trong một ngày (ml/một bữa ăn)	740,0	66,1	588,3	117,3	0,350
Lượng sữa bột công thức đã sử dụng (kg/ngày)	150,0	10,0	133,0	26,0	0,599
Số bữa ăn trong một ngày	8,0	0,5	7,5	0,8	0,614
Lượng sữa bột công thức (ml) trong một bữa ăn	94,0	9,2	119,0	6,7	0,039

*SEM (standard error of the mean): sai số chuẩn của giá trị trung bình

Hệ vi sinh vật trong ruột

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có hệ vi sinh vật trong ruột với lượng vi khuẩn *lactobacillus* và *bifidobacteria* cao hơn nhiều sau khi sử dụng trong 6 tuần so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn và tương đương với hệ thực vật của các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có hệ vi sinh vật trong ruột với lượng vi khuẩn gây bệnh như *clostridia* sau khi sử dụng trong 6 tuần giảm đi nhiều so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn và tương đương với hệ thực vật của các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Bảng 9 – Kết quả đếm số lượng vi khuẩn có lợi (các kết quả này được thể hiện bằng đồ thị trên Fig.1)

Các vi khuẩn có lợi								
	Nhóm đối chứng (n=7)		Nhóm sử dụng InFat (n=11)		Nhóm được nuôi bằng sữa mẹ (n=12)		mức có ý nghĩa	
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	3 nhóm	2 nhóm được nuôi bằng sữa bột công thức
Số lượng <i>Lactobacillus</i> ở thời điểm ban đầu	1,1E+09	6,5E+08	6,1E+09	3,2E+09	3,4E+09	1,8E+09	0,065	0,020
Số lượng <i>Lactobacillus</i> sau khi sử dụng trong 6 tuần	1,2E+10	3,2E+09	1,2E+11	7,8E+10	5,6E+10	2,0E+10	0,000	0,001
Số lượng <i>Lactobacillus</i> thay đổi so với ban đầu (lần)	11,2		18,8		16,6			
Số lượng <i>Bifidobacteria</i>	1,5E+11	9,8E+10	5,2E+10	4,5E+10	1,6E+09	7,1E+08	0,000	0,291

ở thời điểm ban đầu								
Số lượng <i>Bifidobacteria</i> sau khi sử dụng trong 6 tuần	5,1E+09	1,2E+09	1,2E+11	7,8E+10	3,9E+10	2,3E+10	0,000	0,000
Số lượng <i>Bifidobacteria</i> thay đổi so với ban đầu (lần)	0,0		2,4		25,1			

*SEM= sai số chuẩn của giá trị trung bình

Bảng 10 – Kết quả đếm số lượng vi khuẩn gây bệnh

Vi khuẩn gây bệnh								
	Nhóm đối chứng (n=7)		Nhóm sử dụng (n=11)		Nhóm được nuôi bằng sữa mẹ (n=12)		Mức có ý nghĩa	
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	3 nhóm	2 nhóm được nuôi bằng sữa bột công thức
Số lượng <i>Clostridium</i> ở thời điểm ban đầu	3,3E+07	3,3E+07	9,1E+10	6,1E+10	4,3E+10	4,2E+10		0,000
Lượng <i>Clostridium</i> thay đổi so với ban đầu	2,1E+07	2,1E+07	-9,1E+10	6,1E+10	-3,4E+10	4,3E+10	0,463	0,258

*SEM= sai số chuẩn của giá trị trung bình

Đặc tính của phân và mức độ thoải mái

Cha mẹ của các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ không có thông báo về sự khác biệt đáng kể bất kỳ đối với các đặc tính phân hoặc mức độ thoải mái của con họ so với các đặc tính này của trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn.

Tình trạng khóc

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có số lần khóc ở giai đoạn 6 tuần tuổi ít hơn đáng kể so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (0,49 so với 0,8 lần trong một ngày 1,5 so với 2,4 lần khóc trong 3 ngày).

Kết luận

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có các đặc điểm sau:

- Hệ vi sinh vật trong ruột giống với các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ và có lợi hơn so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn.
- Số lần khóc giảm đáng kể không liên quan đến sự giảm độ cứng của phân hoặc mức độ thoải mái do quan sát thấy không có sự khác biệt đáng kể về đặc tính phân hoặc mức độ thoải mái so với nhóm đối chứng.

Ví dụ 4 – Hiệu quả của sữa bột công thức chứa các thành phần chất béo khác nhau đối với hệ vi sinh vật trong ruột ở các trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar.

Mô hình nghiên cứu

Hiệu quả của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với hệ vi sinh vật trong ruột được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng ở các trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức được sinh ra bằng thủ thuật Cesar, đã biết là có hệ vi sinh vật trong ruột có xu hướng không tối ưu, so với các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sau khi sàng lọc, 4 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh được sinh ra bằng phương pháp đẻ mổ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™, và 4 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ bổ sung được chọn để so sánh.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp chất béo 9 được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên, mù đôi, trong 6 tuần ở các trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Nghiên cứu này đã chứng minh hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp InFat™ số 9 (sản phẩm như trong ví dụ 3) được so sánh với sữa mẹ, về hệ vi sinh vật trong ruột ở các trẻ sinh đủ tháng.

Hai nhóm thử nghiệm là:

Nhóm I – nhóm sử dụng *InFat*TM, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa hỗn hợp *InFat* số 9, được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2*;

Nhóm II – nhóm so sánh, các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức của Nhóm I không chứa men vi sinh hoặc chất xơ bất kỳ.

Đánh giá hệ vi sinh vật trong ruột

Hệ vi sinh vật trong ruột được đánh giá như thể hiện chi tiết trong Ví dụ 3.

Kết quả

Hệ vi sinh vật trong ruột

Các trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar và được nuôi bằng sữa bột công thức chứa *InFat*TM có hệ vi sinh vật trong ruột chứa số lượng vi khuẩn *lactobacillus* và *bifidobacteria* sau khi sử dụng trong 6 tuần nhiều hơn đáng kể so với lúc ban đầu và tương đương với hệ vi sinh vật của các trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar và được nuôi bằng sữa mẹ.

Bảng 11- Kết quả đếm số lượng vi khuẩn có lợi

Các vi khuẩn có lợi					
	Nhóm sử dụng <i>InFat</i> (n=4)		Nhóm được nuôi bằng sữa mẹ (n=4)		Mức có ý nghĩa
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	2 nhóm
Số lượng <i>Lactobacillus</i> ở thời điểm ban đầu	7,5E+08	5,8E+08	2,3E+09	1,6E+09	0,22
Lượng <i>Lactobacillus</i> thay đổi so với ban đầu	1,1E+09	7,8E+08	4,1E+10	3,1E+10	0,236

*SEM= sai số chuẩn của giá trị trung bình

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa *InFat*TM có hệ vi sinh vật trong ruột với số lượng vi khuẩn gây bệnh như *clostridia* và *staphylococcus* giảm đi nhiều sau khi sử dụng trong 6 tuần so với ban đầu và tương đương với hệ thực vật của các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Bảng 12 – Kết quả đếm số lượng vi khuẩn gây bệnh

Vi khuẩn gây bệnh					
	Nhóm sử dụng InFat (n=4)		Nhóm được nuôi bằng sữa mẹ (n=4)		Mức có ý nghĩa
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	2 nhóm
Số lượng vi khuẩn <i>Clostridium</i> ở thời điểm ban đầu	1,3E+11	1,2E+11	1,3E+11	1,2E+11	0,991
Lượng vi khuẩn <i>Clostridium</i> thay đổi so với ban đầu	-1,2E+11	1,3E+11	-1,3E+11	1,2E+11	0,998
Số lượng vi khuẩn <i>Staphylococcus</i> ở thời điểm ban đầu	1,3E+11	1,2E+11	7,9E+09	5,3E+09	0,008
Lượng vi khuẩn <i>Staphylococcus</i> thay đổi so với ban đầu	-1,3E+11	1,2E+11	-7,8E+09	5,3E+09	0,384
Số lượng vi khuẩn <i>Pseudomonas</i> ở thời điểm ban đầu	1,3E+11	1,2E+11	6,9E+09	6,7E+09	0,016
Lượng vi khuẩn <i>Pseudomonas</i> thay đổi so với ban đầu	-1,3E+11	1,2E+11	-6,3E+09	6,8E+09	0,375

*SEM= sai số chuẩn của giá trị trung bình

Tình trạng khóc

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFatTM có số lần và thời gian khóc ở giai đoạn 6 tuần tuổi là tương đương với số lần và thời gian khóc của các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ (tương ứng là 0,67 và 0,8 lần khóc trong một ngày và 10,4 và 19,4 phút trong một ngày).

Kết luận

Các trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar và được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFatTM đã chứng tỏ có sự thay đổi tương tự về hệ vi sinh vật trong ruột so với các trẻ được sinh ra bằng thủ thuật Cesar và được nuôi bằng sữa mẹ và số lượng vi

khuẩn có lợi tăng lên.

Ví dụ 5 – Hiệu quả của sữa bột công thức chứa các thành phần chất béo khác nhau đối với tình trạng khóc ở trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức.

Mô hình nghiên cứu

Hiệu quả của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với số lần và thời gian khóc được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, ở các trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức để so sánh với các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sau khi sàng lọc, 83 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh được chia ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị, trong đó 28 trẻ vào nhóm đối chứng và 30 trẻ vào nhóm sử dụng InFat, và 25 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ bổ sung để so sánh.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp chất béo số 9 được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi, trong 12 tuần ở các trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Nghiên cứu đã chứng tỏ hiệu quả của sữa bột công thức chứa hỗn hợp InFat số 9 được so sánh với sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (có tổng hàm lượng axit palmitic cao, chủ yếu ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*) và so sánh với trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa mẹ về thời gian khóc.

Ba nhóm nghiên cứu là:

Nhóm I – nhóm sử dụng *InFat*, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa hỗn hợp InFat số 9, được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2*;

Nhóm II – nhóm *đối chứng*, các trẻ được nuôi bằng hỗn hợp dầu thực vật chứa cùng lượng axit palmitic nhưng phần lớn được este hóa ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*;

Nhóm III – nhóm so sánh, các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức chứa InFat (của nhóm I) và sữa bột công thức đối chứng (của Nhóm II) có thành phần dinh dưỡng về cơ bản là giống nhau và chỉ khác nhau về vị trí của axit palmitic trong triglycerit. Cả hai sữa bột công thức của Nhóm I và Nhóm II đều không chứa men vi sinh hoặc chất xơ bất kỳ.

Đánh giá tình trạng khóc

Trong thời gian 12 tuần nghiên cứu, cha mẹ của trẻ được yêu cầu điền thông tin vào sổ nhật ký trong 3 ngày về việc cho trẻ ăn và các khoảng thời gian khóc đáng kể của chúng ở thời điểm 6 tuần tuổi và 12 tuần tuổi.

Kết quả

66 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh đã tham gia đầy đủ vào nghiên cứu trong 12 tuần, trong đó 21 trẻ trong nhóm đối chứng và 23 trẻ trong nhóm sử dụng InFat, với nhóm so sánh gồm 22 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Cả hai sản phẩm công thức đều được dung nạp tốt, an toàn và không tạo ra tác dụng tiêu cực đáng kể bất kỳ về các thông số thử nghiệm.

Mức độ thoải mái và đặc tính của phân

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có đặc tính phân không khác biệt đáng kể so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn ở thời điểm 6 tuần tuổi (tỷ lệ phân cứng tương ứng là 9,6% và 10,4%, $p=0,6$) và ở thời điểm 12 tuần tuổi (tỷ lệ phân cứng tương ứng là 8,5% và 12,5%, $p=0,3$).

Cha mẹ của các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ thông báo việc không có sự khác biệt đáng kể bất kỳ đối với các đặc tính phân hoặc mức độ thoải mái của con họ so với các đặc tính này của trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn

Tình trạng khóc

Các trẻ em được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có thời gian và số lần khóc được giảm đáng kể.

Ở thời điểm 6 tuần tuổi, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có số lần khóc giảm đáng kể so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn.

Ở thời điểm 12 tuần tuổi, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ có thời gian khóc và số lần khóc giảm đáng kể so với các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn.

Các kết quả cũng cho thấy rằng các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa

InFat™ có thời gian khóc trong một ngày giảm nhiều hơn trong thời gian từ 6 tuần tuổi đến 12 tuần tuổi.

Bảng 13 – Mô hình đánh giá tình trạng khóc ở thời điểm từ 6 và 12 tuần tuổi

	Nhóm đối chứng		Nhóm sử dụng InFat™		Mức có ý nghĩa về mặt thống kê
	Trung bình	SEM*	Trung bình	SEM*	2 nhóm sử dụng sữa bột công thức
<i>6 tuần</i>	<i>n=24</i>		<i>n=26</i>		
Số lần khóc đáng kể trong một ngày	1,3	0,27	0,7	0,14	0,083
<i>12 tuần</i>	<i>n=21</i>		<i>n=23</i>		
Số lần khóc đáng kể trong một ngày	0,8	0,17	0,3	0,06	0,033
Tổng thời gian khóc trong một ngày (phút)	23,6	5,15	3,8	0,79	0,043
Sự thay đổi về số lần khóc trong thời gian từ 6 đến 12 tuần tuổi	-4,8	-1,05	-32,1	-6,69	0,12

*SEM= sai số chuẩn của giá trị trung bình

Sự giảm thời gian khóc này không liên quan đến tình trạng táo bón và mức độ thoải mái do sự giảm tình trạng táo bón không thể hiện mức độ có ý nghĩa thống kê.

Kết luận

Các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat™ đã chứng minh sự giảm số lần khóc và thời gian khóc trong một ngày.

Ví dụ 6 – Hiệu quả của sữa bột công thức chứa các thành phần chất béo đối với tác dụng miễn dịch ở trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức khỏe mạnh.

Mô hình thử nghiệm

Hiệu quả của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với tác dụng miễn dịch được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi ở trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức và so sánh với nhóm trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sau khi sàng lọc, các trẻ sinh đủ tháng, phát triển khỏe mạnh được sắp xếp ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị, và một nhóm trẻ được nuôi bằng sữa mẹ làm nhóm so sánh.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa InFat được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi ở các trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Thử nghiệm này chứng tỏ hiệu quả của sữa bột công thức chứa InFat so với sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (có tổng hàm lượng axit chủ yếu ở các vị trí *sn-1* và *sn-3* là cao) và so với sữa mẹ, về sức khỏe miễn dịch ở các trẻ sinh đủ tháng.

Ba nhóm thử nghiệm là:

Nhóm I – nhóm sử dụng *InFat*, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat, được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2*;

Nhóm II – nhóm *đối chứng*, các trẻ được nuôi bằng hỗn hợp dầu thực vật chứa cùng lượng axit palmitic nhưng phần lớn được este hóa ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*;

Nhóm III – nhóm so sánh, các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức chứa InFat (của Nhóm I) và sữa bột công thức đối chứng (của Nhóm II) có thành phần dinh dưỡng về cơ bản là giống nhau và chỉ khác nhau về vị trí của axit palmitic trong triglycerit.

Đánh giá sức khỏe miễn dịch

Sức khỏe miễn dịch gồm một số yếu tố:

1. tỷ lệ mắc bệnh dị ứng hoặc tạng dị ứng
2. tỷ lệ mắc các giai đoạn nhiễm khuẩn
3. đáp ứng miễn dịch với việc tiêm chủng định kỳ

Dữ liệu được thu thập thông qua nhật ký khám bệnh được cha mẹ ghi lại, và các cuộc điện thoại của nhân viên đã qua đào tạo.

Thông thường, tín hiệu hoặc triệu chứng bất kỳ liên quan đến bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, thở khò khè, và nổi mề đay dị ứng) và bệnh nhiễm khuẩn (sốt, ho, chảy nước mũi, và phân có nhiều nước) được ghi lại, cũng như chứng cứ y học bất kỳ

Trong quá trình thử nghiệm, cha mẹ của trẻ được hướng dẫn để ghi lại các triệu chứng dị ứng và nhiễm khuẩn, mỗi giai đoạn sốt, các lần khám, thử nghiệm lâm sàng, các chẩn đoán của bác sỹ, việc kê đơn thuốc, đặc biệt là các thuốc kháng sinh, v.v..

Ngoài ra, mỗi trẻ được theo dõi về các thông số nhân trắc học, tình trạng sức khỏe chung và đánh giá.

Ví dụ 7 – Hiệu quả của sữa bột công thức chứa các thành phần chất béo khác nhau đối với sự bảo vệ khỏi bệnh dị ứng ở trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức dễ bị dị ứng.

Mô hình thử nghiệm

Hiệu quả bảo vệ của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với bệnh dị ứng và bệnh nhiễm khuẩn được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi trong tương lai ở các trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức với cha mẹ có tiền sử bị tạng dị ứng và so sánh với nhóm trẻ được nuôi bằng sữa mẹ với cha mẹ có tiền sử bị tạng dị ứng.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa InFat được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi ở các trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Thử nghiệm này chứng tỏ hiệu quả bảo vệ của sữa bột công thức chứa InFat so với sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (có tổng hàm lượng axit palmitic chủ yếu ở các vị trí *sn-1* và *sn-3* là cao) và so với các trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa mẹ đối với bệnh dị ứng.

Ba nhóm thử nghiệm là :

Nhóm I – nhóm sử dụng *InFat*, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFat, được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2*;

Nhóm II – nhóm *đối chứng*, các trẻ được nuôi bằng hỗn hợp dầu thực vật chứa cùng lượng axit palmitic nhưng phần lớn được este hóa ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*;

Nhóm III – nhóm *so sánh*, các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức chứa InFat (của Nhóm I) và sữa bột công thức đối chứng (của Nhóm II) có thành phần dinh dưỡng về cơ bản là giống nhau và chỉ khác nhau về

vị trí của axit palmitic trong triglycerit.

Đánh giá sức khỏe miễn dịch

Sức khỏe miễn dịch gồm một số yếu tố sau:

1. tỷ lệ mắc bệnh dị ứng hoặc tạng dị ứng
2. tỷ lệ mắc các giai đoạn nhiễm khuẩn

Dữ liệu được thu thập thông qua nhật ký khám bệnh được cha mẹ ghi lại, và các cuộc điện thoại của nhân viên đã qua đào tạo.

Thông thường, tín hiệu hoặc triệu chứng bất kỳ liên quan đến bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, thở khò khè, và nổi mề đay dị ứng) và bệnh nhiễm khuẩn (sốt, ho, chảy nước mũi, và phân có nhiều nước) được ghi lại, cũng như chứng cứ y học bất kỳ.

Trong quá trình thử nghiệm, cha mẹ của các trẻ được hướng dẫn để ghi lại các triệu chứng dị ứng và nhiễm khuẩn, mỗi giai đoạn sốt, các lần kiểm tra, khám lâm sàng, chẩn đoán của bác sĩ, việc kê đơn thuốc, cụ thể là các thuốc kháng sinh, v.v..

Ngoài ra, mỗi trẻ được theo dõi về các thông số nhân trắc học, tình trạng sức khỏe chung và đánh giá.

Ví dụ 8 – Hiệu quả của sữa bột công thức chứa các thành phần chất béo khác nhau đối với hệ vi sinh vật trong ruột và tình trạng khóc ở các trẻ em Trung Quốc được nuôi bằng sữa bột công thức

Mô hình thử nghiệm

Tác dụng của thành phần chất béo trong sữa bột công thức đối với hệ vi sinh vật trong ruột và tình trạng khóc được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi ở các trẻ sinh đủ tháng được nuôi bằng sữa bột công thức và so sánh với các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sau khi sàng lọc, 114 trẻ sinh đủ tháng phát triển khỏe mạnh được chọn ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị, trong đó 57 trẻ vào nhóm đối chứng và 57 trẻ vào nhóm sử dụng InFat, với 57 trẻ được nuôi bằng sữa mẹ bổ sung làm nhóm so sánh.

Chế độ ăn

Hiệu quả của sữa bột công thức chứa InFatTM được đánh giá trong thử nghiệm có đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi trong 24 tuần ở các trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh.

Thử nghiệm này là để chứng minh tác dụng của sữa bột công thức chứa InFatTM so với sữa bột công thức chứa dầu thực vật chuẩn (có tổng hàm lượng palmitic cao chủ yếu ở các vị trí *sn-1* và *sn-3*) và so với sữa mẹ, về khu hệ sinh vật trong ruột và tình trạng khác ở các trẻ Trung Quốc được sinh đủ tháng.

Ba nhóm thử nghiệm là:

Nhóm I – nhóm sử dụng InFat, các trẻ được nuôi bằng sữa bột công thức chứa InFatTM, được làm giàu bằng axit palmitic ở vị trí *sn-2* (tổng lượng palmitic bằng 20% trong đó 44% được este hóa ở vị trí *sn-2*);

Nhóm II – nhóm *đối chứng*, các trẻ được nuôi bằng hỗn hợp dầu thực vật chứa cùng lượng axit palmitic nhưng phần lớn được este hóa ở các vị trí *sn-1* và *sn-3* (tổng lượng palmitic bằng 20% trong đó 13% được este hóa ở vị trí *sn-2*);

Nhóm III – nhóm *so sánh*, các trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

Sữa bột công thức chứa InFat (của Nhóm I) và sữa bột công thức đối chứng (của Nhóm II) có thành phần dinh dưỡng về cơ bản là giống nhau và chỉ khác nhau về vị trí của axit palmitic trong triglyxerit. Cả hai loại sữa bột công thức của Nhóm I và Nhóm II đều chứa chất xơ. Do đó, mục đích của thử nghiệm này là để chứng tỏ tác dụng của InFatTM đối với hiệu quả cao nhất của chất xơ.

Đánh giá hệ vi sinh vật trong ruột

Hệ vi sinh vật trong ruột: Các mẫu phân có trọng lượng ít nhất 1g được thu thập từ mỗi trẻ em ở thời điểm ban đầu (cả trong quá trình nghiên cứu) và sau 6 tuần. Các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trong tối 24 giờ trước khi thử nghiệm.

Các thử nghiệm được tiến hành đối với mỗi mẫu bao gồm:

1. Đo độ pH dựa trên độ pH của mẫu phân từ trẻ tham gia thử nghiệm;
2. Đếm số lượng vi khuẩn đặc hiệu trên các đĩa đặc hiệu để đánh giá chung đối với các loại vi khuẩn khác nhau như:
 - a. Vi khuẩn *Lactobacilli* trên đĩa MRS+cys
 - b. Vi khuẩn *Bifidobacteria* trên đĩa MRS+++
 - c. Vi khuẩn *Coliforms* trên đĩa Mackonkey
 - d. Vi khuẩn *E. coli* trên đĩa TBX

- e. Vi khuẩn *Enterobacteria* trên đĩa SB
- f. Vi khuẩn *Staphylococcus* trên đĩa BP
- g. Vi khuẩn *Clostridium* trên đĩa SPS
- h. Vi khuẩn *Pseudomonas* trên đĩa *pseudo-cent*

Ngoài ra, cha mẹ của các trẻ được yêu cầu điền thông tin vào sổ nhật ký trong 3 ngày về chế độ dinh dưỡng của trẻ và thời gian khóc đáng kể.

Ngoài ra, mỗi trẻ được theo dõi về các thông số nhân trắc học, tình trạng sức khỏe chung và đánh giá về độ an toàn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật được tạo ra bằng phương pháp sử dụng enzym để sử dụng trong việc thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật có lợi trong ruột của đối tượng, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit gồm các triglyxerit làm thành phần hoạt tính có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và trong đó hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn-2* của khung chính glyxerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.
2. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1, trong đó nguồn chất béo này có tác dụng đối với sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng, trong đó tác dụng này được chọn từ nhóm bao gồm tác dụng ức chế, ngăn ngừa và làm giảm sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh.
3. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn chất béo này có tác dụng đối với hệ miễn dịch của đối tượng.
4. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 3, trong đó đối tượng nêu trên bị ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trong ruột gây ra.
5. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 4, trong đó ít nhất một rối loạn trong hệ miễn dịch được chọn từ bệnh viêm, tạng dị ứng, bệnh dị ứng, tình trạng không dung nạp dinh dưỡng và bệnh nhiễm khuẩn.
6. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn chất béo này thúc đẩy sự phát triển của hệ vi sinh vật trong ruột được làm giàu chủ yếu bằng vi khuẩn *bifidobacteria* và *lactobacillus*.
7. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn chất béo này thúc đẩy sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn trong ruột của đối tượng, và vi khuẩn này được chọn từ nhóm bao gồm *bifidobacteria* và *lactobacilli*.
8. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn chất béo này ức chế sự tạo khuẩn lạc của ít nhất một vi khuẩn gây bệnh trong ruột của đối tượng.
9. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 8, trong đó vi khuẩn gây bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các sinh vật dạng trực khuẩn ruột, *enterobacteria*, *clostridia*, *veillonella*, *proteus*, *P. aeruginosa*, *staphylococci* và *streptococci*.
10. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó đối tượng là trẻ em.

11. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 10, trong đó trẻ em nêu trên là trẻ sơ sinh hoặc trẻ mới biết đi.
12. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 11, trong đó trẻ em nêu trên được sinh ra bằng thủ thuật Cesar.
13. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 11, trong đó trẻ em nêu trên là trẻ mới sinh được chọn từ trẻ sinh thiếu tháng và trẻ sinh đủ tháng.
14. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó đối tượng nêu trên có nguy cơ phát triển sự mất cân bằng về profin của quần thể vi sinh vật trong ruột.
15. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong nguồn chất béo này được trộn lẫn với hỗn hợp của các dầu thực vật, trong đó hỗn hợp này chứa các dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu tương, dầu cây cọ, dầu cây cải dầu, dầu dừa, dầu hạt cọ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu cây rum nhuộm và dầu hạt cải dầu, và trong đó dầu thực vật nêu trên có thể tùy ý được sắp xếp ngẫu nhiên trước khi trộn với nền chất béo.
16. Nguồn chất béo ăn được có nguồn gốc thực vật được tạo ra bằng phương pháp sử dụng enzym để làm giảm tần suất và thời gian của các lần khóc ở trẻ sơ sinh, trong đó nguồn chất béo này là nguồn chất béo triglyxerit gồm các triglyxerit làm thành phần hoạt tính có từ 15 đến 55% gốc axit palmitic trong tổng lượng axit béo, và trong đó hàm lượng gốc axit palmitic ở vị trí *sn*-2 của khung chính glyxerol chiếm ít nhất 30% tổng lượng axit palmitic.
17. Nguồn chất béo ăn được theo điểm 12, trong đó trẻ sơ sinh nêu trên là trẻ mới sinh được chọn từ trẻ sinh thiếu tháng và trẻ sinh đủ tháng.

Số lượng vi khuẩn *Lactobacillus* ($\times 10^9$)

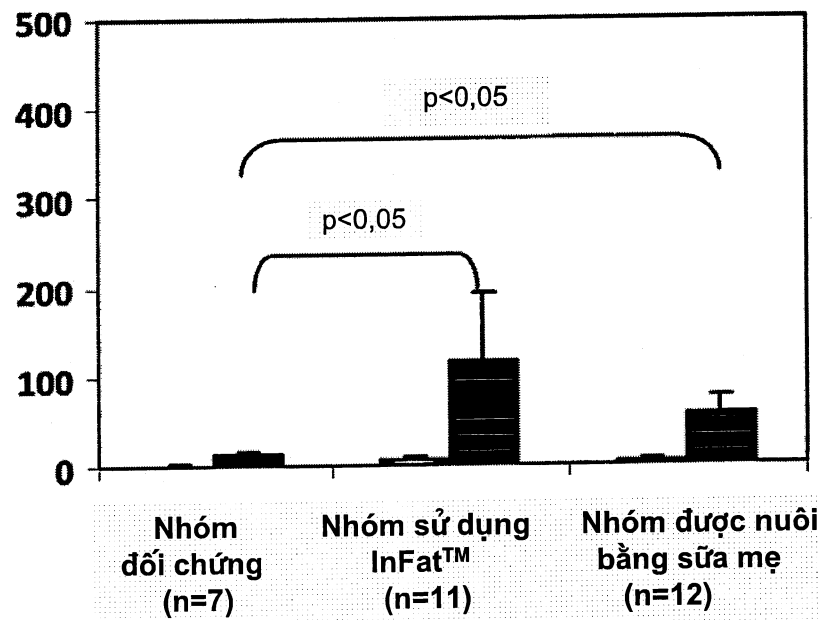


Fig.1