



(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)



1-0036104

(51)⁷ A61K 35/745; A61P 17/06; A61K
35/747; A23L 33/135

(13) B

(21) 1-2018-04602

(22) 21/03/2017

(86) PCT/EP2017/056719 21/03/2017

(87) WO2017/162683 28/09/2017

(30) 16382122.6 21/03/2016 EP

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/03/2019 372A

(73) 1. BIONOU RESEARCH, S.L. (ES)

Avda. Capiscol, N° 3 03530 Sant Joan d'Alacant (Alicante), Spain

2. KOROTT, S.L (ES)

Calle Fila Benimerines número 61, Polígono I Santiago Paya 03801 Alcoy (Alicante), Spain

3. BIOPOLIS, S.L. (ES)

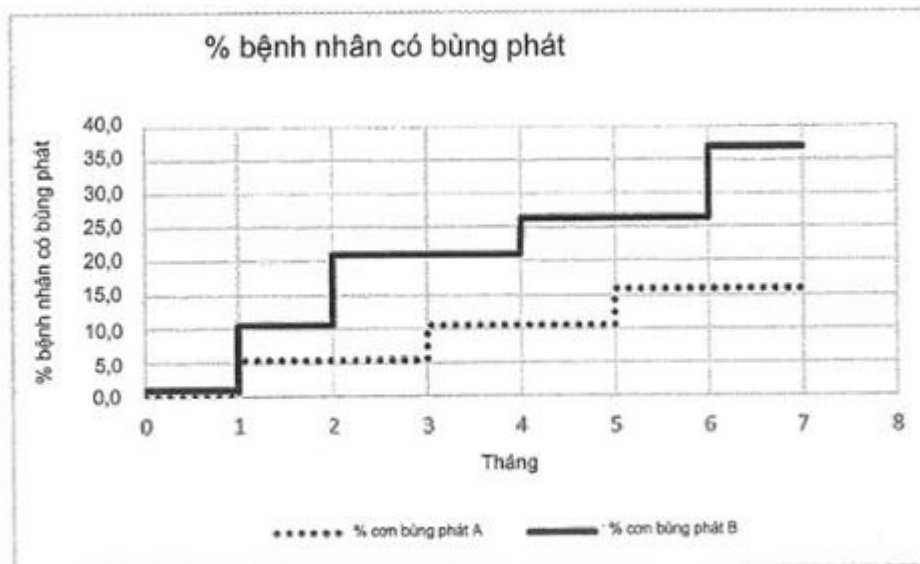
Calle Catedrático Agustín Escardino Benlloch número 9, Edificio 2 Parc Científic de la Universitat de València 46980 Paterna (Valencia), Spain

(72) NAVARRO LÓPEZ, Vicente Manuel (ES); RAMÍREZ BOSCA, Ana Adela (ES); PÉREZ ORQUÍN, José Manuel (ES); RAMÓN VIDAL, Daniel (ES); GENOVÉS MARTÍNEZ, Salvador (ES); CHENOLL CUADROS, María Empar (ES); CODONER CORTÉS, Francisco Manuel (ES).

(74) Công ty TNHH Sở hữu công nghiệp Sao Bắc Đẩu (SAO BAC DAU IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM PROBIOTIC BAO GỒM CÁC VI SINH VẬT BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS PHÂN LOÀI LACTIS (B. LACTIS), BIFIDOBACTERIUM LONGUM VÀ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic bao gồm *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (B. *lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*, cụ thể là các chủng B. *lactis* CECT 8145, B. *longum* ES1 CECT 7347 và/hoặc L. *rhamnosus* CECT 8361, hữu dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự bùng phát bệnh vảy nến hoặc bệnh vảy nến.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic hữu dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến. Do đó, sáng chế có thể được sử dụng trong lĩnh vực y học, cụ thể là trong điều trị các bệnh về da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh vẩy nến là bệnh toàn thân do viêm và tăng sinh đặc trưng bởi sự xuất hiện của các thương tổn về da thông thường ở dạng của mảng ban đỏ với các rìa xác định, bao phủ các thương tổn có vảy, chủ yếu nằm, không bị giới hạn, ở các vùng cơ duỗi của các chân tay và da đầu. Do đó, có thành phần tăng sinh cao ảnh hưởng đến biểu bì, liên quan đến thành phần gây viêm da ảnh hưởng đến hạ bì. Việc chẩn đoán bệnh vẩy nến là chẩn đoán lâm sàng, mà không yêu cầu xác nhận mô học ở hầu hết các trường hợp. Bệnh này không có dữ liệu thí nghiệm đặc trưng. Sinh bệnh học của bệnh vẩy nến không được biết rõ và hầu hết các tác giả tin rằng đó là sự rối loạn về da được xác định về mặt di truyền mà sẽ được kích hoạt bằng các yếu tố khác nhau bên ngoài, kết thúc là việc gây ra sự xâm nhập tế bào lympho và cuối cùng là, các thương tổn về da thông thường của bệnh.

Thường xem xét rằng ở các nước phát triển, bệnh vẩy nến ảnh hưởng đến từ một phần trăm (1%) đến ba phần trăm (3%) dân số, mặc dù có khả năng biến đổi ở các nước Châu Âu. Trong trường hợp bất kỳ, tâm lý, xã hội và kinh tế tác động lên dân số có thể đáng kể và có thể so sánh được với các rối loạn mạn tính, như bệnh phế quản mạn tính, bệnh tiểu đường hoặc các rối loạn do suy nhược.

Do nguồn gốc miễn dịch được khẳng định của bệnh vẩy nến, việc điều trị được tiến hành trong nhiều năm nhờ các chất ức chế miễn dịch, tại chỗ hoặc dùng toàn thân, để cố ngăn thành phần miễn dịch của bệnh và do đó làm thuyên giảm các triệu chứng. Bệnh này thể hiện một cách đặc trưng việc tăng các chất chỉ thị gây viêm như yếu tố hoại tử khối u (TNF) và các interleukin IL-12 và IL-23. Trong những năm gần đây, sự tiến triển đáng chú ý được tiến hành trong việc điều trị thông qua sự phát triển của các

thuốc điều biến miễn dịch như chất kháng TNF và chất kháng IL-23 đơn dòng. Nói chung, các thuốc này có hiệu quả hơn các điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cổ điển như cyclosporin hoặc corticosteroid, nhưng lần lượt tạo ra giá thành cao và có thể gây ra các tác dụng phụ ở các bệnh nhân này, trong số những cái khác, sự tấn công của các bệnh lây nhiễm tiềm ẩn như bệnh lao và bệnh viêm gan do vi rút viêm gan B, mà quy định chỉ dẫn và sử dụng các thuốc này ở các trường hợp bệnh vẩy nến nghiêm trọng nhất định. Hơn nữa, theo thời gian ở nhiều trường hợp mà hiện tượng kháng thể chống lại các thuốc này xảy ra, nhờ đó chúng ngừng hẳn có tác dụng trong việc kiểm soát bệnh vẩy nến.

Do đó, tình trạng kỹ thuật của sáng chế thể hiện nhu cầu phát triển các hợp chất hữu dụng mới trong điều trị bệnh vẩy nến, mà có hiệu quả mà không gây ra cho các cá thể các tác dụng phụ thông thường của các thuốc cổ điển trong điều trị bệnh vẩy nến.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic hữu dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến, trong đó chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (sau đây gọi là *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (sau đây gọi là *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*, trong đó nồng độ của *B. longum* so với tổng nồng độ của các vi sinh vật có mặt trong chế phẩm là ít nhất 30%.

Các khía cạnh khác theo sáng chế được bộc lộ trong phần mô tả chi tiết của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện phân tích của các thành phần chính về các dữ liệu vi sinh học của các mẫu của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến, có hoán vị ("x" và màu xám) và không có hoán vị ("o" và màu đen).

Fig.2 là sơ đồ thể hiện phân tích các thành phần chính về các dữ liệu vi sinh học của các mẫu của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến, có hoán vị ("x" và màu xám) và không có hoán vị ("o" và màu xám đậm) đối với các đối tượng khỏe mạnh.

Fig.3 là sơ đồ thể hiện phân tích biến đổi của các mẫu của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có hoán vị và không có hoán vị, so với các mẫu của quần thể khỏe mạnh. Các thông kê có ý nghĩa sau khi áp dụng thử nghiệm Wilcoxon được thể hiện trên hình vẽ.

Fig.4 là sơ đồ thể hiện phân tích các thành phần chính của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có và không có hoán vị, thuộc về hoặc được phân loại là vi khuẩn đường ruột typ 1. Các chi được thể hiện nhiều nhất trong các mẫu nằm ở phía trên và phía phải của hình vẽ được thể hiện bằng màu đen và các chi được thể hiện ít nhất ở cùng hoàn cảnh này được thể hiện bằng màu xám. Các màu ở góc trái phía dưới thể hiện tập tính tương phản: các chi được đánh dấu bằng màu đen thì ít dư thừa và các chi được đánh dấu bằng màu xám thì dư thừa nhiều hơn.

Fig.5 là sơ đồ thể hiện phân tích các thành phần chính của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có và không có hoán vị, thuộc về hoặc được phân loại là vi khuẩn đường ruột typ 2. Các chi được thể hiện nhiều nhất trong các mẫu nằm ở bên phải phía trên của hình vẽ được thể hiện bằng màu đen và các chi này được thể hiện ít nhất trong cùng hoàn cảnh thì được thể hiện bằng màu xám. Các mẫu ở góc trái phía dưới thể hiện tập tính tương phản: các chi được đánh dấu bằng màu đen thì ít dư thừa và các chi được đánh dấu bằng màu xám thì dư thừa nhiều hơn.

Fig.6 là sơ đồ thể hiện phân tích các thành phần chính của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có và không có hoán vị, thuộc về hoặc được phân loại là vi khuẩn đường ruột typ 3. Các chi được thể hiện nhiều nhất ở các mẫu nằm ở bên phải phía trên của hình vẽ được thể hiện bằng màu đen và các chi này được thể hiện ít nhất trong cùng hoàn cảnh được thể hiện bằng màu xám. Các mẫu ở góc trái phía dưới thể hiện tập tính tương phản: các chi được đánh dấu bằng màu đen thì ít dư thừa và các chi được đánh dấu bằng màu xám thì dư thừa nhiều hơn.

Fig.7 là đồ thị thể hiện phần trăm các bệnh nhân có một phần đáp ứng với việc điều trị ở hai nhóm: nhóm a được điều trị với chế phẩm probiotic; nhóm b được điều trị với giả dược.

Fig.8 là đồ thị thể hiện phần trăm các bệnh nhân có đáp ứng với việc điều trị ở hai nhóm; nhóm a, được điều trị với chế phẩm probiotic; nhóm b được điều trị với giả dược.

Fig.9 là đồ thị thể hiện phần trăm các bệnh nhân với việc điều trị hồng ở hai nhóm; nhóm a, được điều trị với chế phẩm probiotic; nhóm b được điều trị với giả dược.

Fig.10 là đồ thị thể hiện số bệnh nhân với sự bùng phát bệnh vảy nến mới sau khi theo dõi trung bình là sáu (6) tháng; nhóm a, được điều trị với chế phẩm probiotic; nhóm b được điều trị với giả dược.

Fig.11 là đồ thị thể hiện phần trăm các trường hợp tái phát sau khi tiếp nhận điều trị trong ba (3) tháng với chế phẩm probiotic đối với giả dược: nhóm a, được điều trị với chế phẩm probiotic; nhóm b được điều trị với giả dược.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng các cá thể mắc sự bùng phát bệnh vảy nến có sự đa dạng hệ vi sinh vật địa phương trong ruột mà rất khác với các cá thể khỏe mạnh. Dựa trên sự quan sát này, các tác giả phát hiện ra rằng việc dùng chế phẩm probiotic biến đổi hệ vi sinh vật địa phương trong ruột với cá thể mắc bệnh vảy nến, ngạc nhiên là cho phép miễn giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển của các cơn bùng phát bệnh vảy nến ở cá thể. Như được thể hiện trong các ví dụ kèm theo phần mô tả, khi chế phẩm probiotic (bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium sp.* và *Lactobacillus sp.*) được dùng cùng với việc điều trị thông thường của bệnh nhân với các bùng phát bệnh vảy nến, thêm ba mươi phần trăm (30%) trường hợp có sự cải thiện hoàn toàn được quan sát đối với sự cải thiện đạt được ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến (hoặc các bệnh nhân bị bệnh vảy nến) tiếp nhận điều trị mạn tính nhưng không cần chế phẩm probiotic nêu trên.

Ngoài hiệu quả có lợi lên sự tiến triển của bệnh ở các bệnh nhân có sự bùng phát bệnh vảy nến chủ động, cũng đã quan sát thấy rằng trong nhiều tháng sau khi gián đoạn điều trị với chế phẩm probiotic nêu trên, các cá thể đã nhận sự điều trị với chế phẩm này có ít cơn bùng phát hơn và, do đó, thời gian loại bỏ bệnh lâu hơn so với các bệnh nhân không nhận được sự điều trị.

Do đó, việc ứng dụng chế phẩm probiotic được mô tả ở đây để điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự bùng phát bệnh vảy nến hoặc bệnh vảy nến đã được chứng minh.

Dựa trên sự phát hiện này, một số khía cạnh sáng tạo sẽ được mô tả chi tiết sau đây đã được phát triển.

Sử dụng chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế trong điều trị sự bùng phát bệnh vảy nến và/hoặc bệnh vảy nến.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự bùng phát bệnh vảy nến và/hoặc bệnh vảy nến, trong đó chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (sau đây gọi là *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*.

Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm probiotic" là chế phẩm bao gồm ít nhất một vi sinh vật, khi được tiêu hóa, tương tác với hiện tượng trao đổi chất của cá thể và tạo ra hiệu quả có lợi trong đó. Theo sáng chế, chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *B. lactis*, *B. longum* and *L. rhamnosus*, sau đây gọi là, "chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế".

B. lactis là vi khuẩn thường được sử dụng làm các chất probiotic, hầu hết được tìm thấy trong sữa chua và các sản phẩm sữa khác, bao gồm cả sản phẩm dinh dưỡng công thức dùng cho trẻ đến 12 tháng tuổi. Phân loại khoa học của *B. longum* là: Giới: *Vi khuẩn*, Ngành: *Firmicutes*, Lớp: *Actinobacteria*, Bộ: *Bifidobacteria*, Họ: *Bifidobacteriaceae*, Chi: *Bifidobacterium*, Loài: *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis*.

L. rhamnosus là vi khuẩn thường được sử dụng làm các chất probiotic, hầu hết được tìm thấy trong sữa chua và các sản phẩm sữa khác, bao gồm cả sản phẩm dinh dưỡng công thức dùng cho trẻ đến 12 tháng tuổi. Phân loại khoa học của *L. rhamnosus* là: Giới: *Vi khuẩn*, Ngành: *Firmicutes*, Lớp: *Bacilli*, Bộ: *Lactobacillales*, Họ: *Lactobacillaceae*, Chi: *Lactobacillus*, Loài: *Lactobacillus rhamnosus*.

Hơn nữa, *B. longum* là vi khuẩn Gram âm, âm tính với catalaza, có hình dạng tròn, nằm trong đường dạ dày ruột, trong đó nó sản sinh ra axit lactic. Phân loại khoa học của *B. longum* là: Giới: *Vi khuẩn*, Ngành: *Firmicutes*, Lớp: *Actinobacteria*, Bộ: *Bifidobacteria*, Họ: *Bifidobacteriaceae*, Chi: *Bifidobacterium*, Loài: *Bifidobacterium longum*.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế bao gồm *B. lactis* CECT 8145 (và/hoặc các chủng thu được từ đó), *B. longum* ES1 CECT 7347 (và/hoặc các chủng thu được từ đó) và/hoặc *L. rhamnosus* CECT 8361 (và/hoặc các chủng thu được từ đó).

Chủng *B. lactis* CECT 8145 được phân lập từ phân của trẻ em đang cho bú và khỏe mạnh nhỏ hơn ba (3) tháng tuổi. Chủng này được nộp lưu ngày 14 tháng 05 năm 2012 theo Hiệp ước Budapest ở Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Tây Ban Nha là cơ quan nộp lưu quốc tế (ở Building 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) SPAIN). Số nộp lưu được chỉ định là CECT 8145.

Chủng *L. rhamnosus* CECT 8361 được phân lập từ phân của trẻ em đang cho bú và khỏe mạnh nhỏ hơn ba (3) tháng tuổi. Chủng này được nộp lưu vào ngày 27 tháng 5 năm 2013 theo Hiệp ước Budapest ở Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Tây Ban Nha là cơ quan nộp lưu quốc tế (ở Building 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) SPAIN). Số nộp lưu được chỉ định là CECT 8361.

Chủng *B. longum* CECT 7347 được phân lập từ phân của trẻ em đang cho bú khỏe mạnh nhỏ hơn ba (3) tháng tuổi và được nộp lưu ngày 20 tháng 12 năm 2007 theo Hiệp ước Budapest ở Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Tây Ban Nha là cơ quan nộp lưu quốc tế (ở Building 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) SPAIN). Số nộp lưu được chỉ định là CECT 7347.

Sáng chế cũng dự tính các vi sinh vật hoặc vi khuẩn thu được từ các vi sinh vật *B. lactis*, *B. longum* và *L. rhamnosus* (hoặc các chủng tương ứng của chúng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và *B. longum* CECT 7347) và sáng chế có thể là một phần của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế do chúng giữ khả năng làm giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển của sự bùng phát bệnh vẩy nến hoặc bệnh vẩy nến ở cá thể. Các ví dụ về các chủng hoặc vi sinh vật thu được từ các chủng chứa trong chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế có thể là các đột biến và sinh vật biến đổi gen mà thể hiện các biến đổi trong bộ gen của chúng so với bộ gen của các chủng theo sáng chế, mà không ảnh hưởng đến khả năng của chủng làm giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển

của sự bùng phát ở cá thể. Các chủng thu được từ *B. lactis*, *B. longum* và *L. rhamnosus* hoặc từ các chủng của *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và *B. longum* CECT 7347 có thể được tạo ra một cách tự nhiên hoặc có ý đồ bằng các phương pháp gây đột biến đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, sự sinh trưởng của chủng bố mẹ với sự có mặt của các tác nhân gây đột biến hoặc tác nhân gây ứng suất hoặc bằng kỹ thuật di truyền hướng đến sự biến đổi, mất và/hoặc thêm các gen đặc hiệu. Do đó, như được chỉ định trên đây, sáng chế cũng dự tính các sinh vật biến đổi gen thu được từ *B. lactis*, *B. longum* và *L. rhamnosus* hoặc từ các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và *B. longum* CECT 7347, mà giữ được khả năng làm giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển của sự bùng phát bệnh vẩy nến ở cá thể và, do đó, được sử dụng trong điều trị bệnh vẩy nến. Ví dụ về thử nghiệm xác nhận liệu sinh vật có khả năng làm giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển sự bùng phát bệnh vẩy nến ở cá thể được mô tả trong các ví dụ kèm theo ở đây.

Hơn nữa, sáng chế cũng dự tính các thành phần của tế bào, các chất chuyển hóa và các phân tử được tiết ra bởi *B. lactis*, *B. longum* và *L. rhamnosus* hoặc các chủng tương ứng của chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347 cũng như các chế phẩm bao gồm các thành phần này và sử dụng chúng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến. Các thành phần tế bào của vi khuẩn có thể bao gồm các thành phần của thành tế bào (như, nhưng không giới hạn ở, peptidoglycan), axit nucleic, các thành phần màng và thành phần khác, như protein, lipid và carbohydrat và các tổ hợp của chúng (như lipoprotein, glycolipit hoặc glycoprotein). Các chất chuyển hóa bao gồm phân tử bất kỳ được tạo ra hoặc biến đổi bởi vi khuẩn nhờ hoạt tính trao đổi chất của nó trong quá trình sinh trưởng, sử dụng nó trong các quy trình công nghệ hoặc trong quá trình lưu trữ sản phẩm (chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế). Các ví dụ về các chất chuyển hóa này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các axit hữu cơ và vô cơ, protein, peptit, axit amin, enzym, lipid, carbohydrat, lipoprotein, glycolipit, glycoprotein, vitamin, muối, khoáng hoặc axit nucleic. Các phân tử được tiết bao gồm phân tử được tiết bất kỳ hoặc được giải phóng ra ngoài bởi vi khuẩn trong quá trình sinh trưởng, sử dụng nó trong các quy trình công nghệ (ví dụ, xử lý thực phẩm hoặc thuốc) hoặc trong quá trình bảo quản sản phẩm. Các ví dụ về các phân tử này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit hữu cơ

và vô cơ, protein, peptit, axit amin, enzym, lipid, carbohydrat, lipoprotein, glycolipit, glycoprotein, vitamin, muối, khoáng hoặc axit nucleic.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế có thể được bào chế để dùng cho dược phẩm, nghĩa là, tạo thành một phần của các sản phẩm dược mà được dùng cho đối tượng (một trong dùng qua đường miệng, dùng tại chỗ, v.v.), và/hoặc dùng cho thực phẩm, nghĩa là tạo thành một phần của các thực phẩm được tiêu dùng trong chế độ ăn của đối tượng. Do đó, theo phương án cụ thể, chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế là dược phẩm và/hoặc chế phẩm dinh dưỡng.

Dược phẩm để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến là tập hợp các thành phần mà được tạo thành ít nhất bởi các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là bởi các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347 (hoặc các chủng thu được từ đó) ở nồng độ bất kỳ và còn có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần hoặc hợp chất có hoạt tính hữu dụng sinh học, dược lý học và/hoặc thú y trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến; và/hoặc có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần mà, nhờ dùng cho đối tượng, có thể còn làm tăng, tăng cường và/hoặc thúc đẩy hoạt tính của các chủng chứa trong chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế. Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các thành phần hoặc hợp chất bổ sung phải tương hợp được với các chủng của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "dược phẩm" cũng bao gồm các chế phẩm thú y.

Các ví dụ về các thành phần hoặc hợp chất hữu dụng trong điều trị các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến mà có thể là một phần của dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất điều hòa đáp ứng miễn dịch, như methotrexat hoặc cyclosporin, các thành phần hoặc các hợp chất retinoid như vitamin D hoặc A, thuốc sinh học kháng TNF, các interleukin tái tổ hợp hoặc các tá dược hữu dụng trong điều trị bệnh vẩy nến bằng quang trị liệu.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm còn bao gồm chất mang dược dụng và/hoặc tá dược.

Thuật ngữ " tá dược " đề cập đến các chất giúp hấp thụ các thành phần hoặc hợp chất bất kỳ của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế, cụ thể là, thuộc các chủng của sáng chế, hoặc ổn định các thành phần hoặc hợp chất và/hoặc hỗ trợ việc bào chế dược phẩm theo chiều hướng tạo ra cho nó sự thống nhất và mùi thơm làm cho nó dễ chịu hơn. Do đó, các tá dược có thể có chức năng, bằng cách ví dụ nhưng không bị giới hạn ở, gắn kết các thành phần (ví dụ, tinh bột, đường hoặc xenluloza), chất tạo ngọt, chất tạo màu, bảo vệ hoạt chất (ví dụ, để cách ly nó với không khí và/hoặc hơi ẩm), làm đầy viên thuốc, viên nang hoặc sự hiện diện bất kỳ khác hoặc chức năng gây ra để đẩy nhanh sự hòa tan các thành phần này, mà không loại bỏ các tá dược khác mà không được liệt kê trong đoạn này. Do đó, thuật ngữ " tá dược " được xác định là vật liệu mà được chứa ở các dạng galenic, được bổ sung vào các hoạt chất hoặc các sự kết hợp của chúng để cho phép việc điều chế và độ ổn định của chúng, biến đổi các đặc tính cảm quan hoặc xác định các đặc tính hóa lý của dược phẩm và khả năng khả dụng sinh học của nó. Tá dược "dược dụng" phải cho phép hoạt tính của các thành phần hoặc các hợp chất của dược phẩm, cụ thể là, tương hợp với các chủng của sáng chế.

"Dạng galenic " hoặc "dạng dược phẩm" là cấu trúc mà các hoạt chất và tá dược được làm thích ứng để tạo ra dược phẩm hoặc thuốc. Được xác định bởi tổ hợp của dạng mà dược phẩm được thể hiện bởi nhà sản xuất và dạng mà nó được dùng.

"Chất dẫn" hoặc "chất mang" tốt hơn là chất trợ. Chức năng của chất mang là đẩy nhanh sự kết hợp của các thành phần hoặc hợp chất khác, cho phép liều lượng và dùng tốt hơn và/hoặc tạo ra sự thống nhất và tạo thành dược phẩm. Do đó, chất mang là chất được sử dụng trong thuốc để pha loãng các thành phần hoặc hợp chất bất kỳ của dược phẩm theo sáng chế đến thể tích hoặc khối lượng được đưa ra; hoặc thậm chí không cần pha loãng các thành phần hoặc các hợp chất này, nên có thể cho phép liều lượng và dùng tốt hơn và/hoặc tạo sự thống nhất và tạo thành thuốc. Khi sự có mặt này là chất lỏng, chất mang được dụng là chất pha loãng. Chất mang có thể là chất mang tự nhiên hoặc không tự nhiên. Các ví dụ về các chất mang được dụng bao gồm, không giới hạn ở đó, nước, dung dịch muối, rượu, dầu thực vật, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, tinh bột, amyloza, magie stearat, bột talc, chất hoạt động bề mặt, axit silic, parafin có độ nhớt, dầu thơm, monoglyxerit và diglyxerit của các axit béo, este petroetral của axit béo, hydroxymetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon và chất mang được dụng tương tự.

Hơn nữa, tá dược và chất mang phải là dược dụng, tức là, tá dược và chất mang được phép và được đánh giá sao cho không gây đe dọa cho đối tượng mà nó được dùng.

Trong mỗi trường hợp, sự có mặt của dược phẩm sẽ được làm thích ứng với cách dùng dược sử dụng. Do đó, chế phẩm có thể có mặt ở dạng dung dịch hoặc dạng bất kỳ khác theo cách dùng dược phép về mặt lâm sàng và với lượng hữu hiệu điều trị. Dược phẩm có thể được bào chế thành các chế phẩm dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng, như viên nén, viên nang, bột, hạt, dung dịch, thuốc đạn, gel hoặc vi cầu. Theo phương án cụ thể, dược phẩm được bào chế để dụng ở dạng lỏng hoặc dạng rắn.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm viên nén, viên thuốc hình thoi, kẹo, viên nén nhai được, kẹo cao su, viên nang, bao, bột, hạt được phủ hoặc viên nén được phủ, viên nén, viên thuốc, viên thuốc dẹt tròn, viên nén và viên nang chống dạ dày và dai và màng phân tán được.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm dạng lỏng được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch, thể huyền phù, nhũ tương và si rô dùng qua đường miệng.

Tương tự, các hệ thống khác nhau đã biết có thể được sử dụng để dùng duy trì giải phóng chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, đóng gói trong các liposom, vi bột, vi hạt hoặc vi nang và cách đóng gói tương tự. Các dạng giải phóng duy trì thích hợp cũng như các vật liệu và phương pháp bào chế chúng là đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Do đó, dạng dùng được qua đường miệng của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế là ở dạng duy trì giải phóng còn bao gồm ít nhất một lớp bọc hoặc màng. Lớp bọc hoặc màng duy trì giải phóng bao gồm, mà không làm giới hạn, các polyme bán tổng hợp hoặc tổng hợp tự nhiên, không hòa tan hoặc biến đổi trong nước, sáp, chất béo, rượu béo, axit béo, các chất làm mềm dẻo bán nhân tạo hoặc nhân tạo tự nhiên hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều chất này. Các lớp bọc tan trong ruột có thể được áp dụng nhờ sử dụng các quy trình thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ngoài những gì đã được mô tả trên đây, sáng chế cũng bao gồm khả năng mà chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế có thể được dùng với đối tượng cùng với các thành phần hoặc hợp chất khác, mặc dù chúng không phải là một phần của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế. Các ví dụ về các thành phần hoặc hợp chất này đã được nêu trong các đoạn nêu trên.

Nếu chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế được bào chế làm chế phẩm dinh dưỡng, chế phẩm dinh dưỡng này có thể là thực phẩm hoặc được kết hợp vào thực phẩm hoặc sản phẩm thực phẩm nhằm tiêu thụ cho cả người và động vật. Do đó, theo phương án cụ thể, chế phẩm dinh dưỡng được chọn giữa thực phẩm (mà có thể là thực phẩm với mục đích dinh dưỡng cụ thể hoặc thực phẩm dinh dưỡng y học (food for specific nutritional purposes or medicinal food)) và thực phẩm bổ sung dinh dưỡng (thực phẩm bảo vệ sức khỏe (nutritional supplement)).

Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm dinh dưỡng" đề cập đến thực phẩm, mà bất kể việc tạo ra các chất dinh dưỡng cho đối tượng tiêu thụ nó, ảnh hưởng có lợi đến một hoặc nhiều chức năng của cơ thể, sao cho tạo ra sức khỏe và độ tốt tốt hơn. Theo sáng chế, chế phẩm dinh dưỡng nhằm dễ dàng, làm giảm, xử lý và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vảy nến và/hoặc bệnh vảy nến.

Thuật ngữ "thực phẩm bảo vệ sức khỏe (supplement)", đồng nghĩa với các thuật ngữ "thực phẩm bổ sung ăn kiêng", "thực phẩm bổ sung dinh dưỡng", "thực phẩm bảo vệ sức khỏe (food supplement)", hoặc "thực phẩm bổ sung dinh dưỡng" hoặc "phần bù dinh dưỡng" bất kỳ đề cập đến các sản phẩm hoặc chế phẩm mà mục đích của chúng là bổ sung cho chế độ ăn bình thường bao gồm các nguồn chất dinh dưỡng tập trung hoặc các chất khác có hiệu quả dinh dưỡng hoặc sinh lý. Theo sáng chế, "chất" mà có hiệu quả dinh dưỡng hoặc sinh lý học lên cá thể khi phần bù dinh dưỡng được tiêu hóa là các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347, mà là một phần của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế. Thực phẩm bảo vệ sức khỏe có thể ở dạng đơn hoặc kết hợp và có bán trên thị trường ở dạng liều, nghĩa là trong viên nang, viên thuốc, viên nén và các dạng tương tự khác, bao bột, ống thuốc tiêm của chất lỏng và các chai phân tán giọt và các dạng tương tự khác của chất lỏng và bột được thiết kế được đưa vào với một lượng.

Có nhiều chất dinh dưỡng và các yếu tố khác mà có thể có mặt trong các phần bù dinh dưỡng bao gồm, trong số các thứ khác, vitamin, khoáng, axit amin, các axit béo cần thiết, sợi, enzym, thực vật và dịch chiết thực vật. Do vai trò của chúng là để bù nguồn dinh dưỡng trong chế độ ăn, nên chúng không nên được sử dụng làm chất thay thế cho chế độ ăn cân bằng và sự hấp thụ không nên vượt quá liều hàng ngày chỉ được

khuyến cáo bởi bác sỹ hoặc nhà dinh dưỡng học. Chế phẩm probiotic thứ nhất cũng có thể là một phần còn được gọi là "thực phẩm cho các nhóm đặc biệt", nghĩa là thực phẩm đáp ứng các nhu cầu dinh dưỡng cụ thể.

Các ví dụ về các thực phẩm mà có thể bao gồm chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế (các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347 (hoặc các chủng thu được từ đó)) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thức ăn, các sản phẩm sữa, các sản phẩm rau, các sản phẩm thịt, đồ ăn vặt, sô cô la, đồ uống, thức phẩm cho trẻ em, ngũ cốc, thực phẩm chiên, các sản phẩm bánh mỳ công nghiệp và bánh quy. Các ví dụ về các sản phẩm sữa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các sản phẩm thu được từ sữa lên men (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, sữa chua hoặc phó mát) hoặc sữa không lên men (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, kem, bơ, margarin hoặc nước sữa). Sản phẩm rau là, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, ngũ cốc ở dạng bất kỳ của sự thể hiện, mà được lên men (ví dụ, sữa chua đậu tương, sữa chua yến mạch, v.v.) hoặc chưa được lên men, và đồ ăn vặt. Đồ uống có thể là, nhưng không ở giới hạn ở, sữa không lên men. Theo phương án cụ thể, sản phẩm thực phẩm hoặc thực phẩm được chọn từ nhóm bao gồm nước ép trái cây hoặc rau, kem, sản phẩm dinh dưỡng công thức dùng cho trẻ đến 12 tháng tuổi, sữa, sữa chua, phó mát, sữa lên men, sữa bột, ngũ cốc, hàng hóa được nướng, các sản phẩm dựa trên sữa, các sản phẩm thịt và đồ uống.

Ngoài ra, chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế có thể bao gồm các vi sinh vật khác ngoài *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347. Do đó, theo phương án cụ thể, chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế còn bao gồm vi sinh vật được chọn từ nhóm bao gồm *Lactobacillus* sp., *Streptococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Saccharomyces* sp., *Kluyveromyces* sp. và tổ hợp của chúng.

Thậm chí theo phương án cụ thể khác nữa, *Lactobacillus* sp. là *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. kefir*, *L. parakefir*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. paraplantarum* hoặc *L. reuteri*; *Streptococcus* sp. là *St. thermophilus*; *Bifidobacterium* sp. là *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. adolescentis* hoặc *B. pseudocatenulatum*; *Saccharomyces* là *S. cerevisiae* hoặc *S. boulardii*; hoặc *Kluyveromyces* sp. là *K. lactis* hoặc *K. marxianus*.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm theo sáng chế được dùng với đối tượng thông qua chế độ ăn.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347, phải có mặt trong chế phẩm probiotic theo sáng chế với lượng hữu hiệu điều trị sao cho chúng có thể sử dụng hiệu quả dễ dàng, làm giảm, điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bùng phát bệnh vảy nến hoặc bệnh vảy nến.

Theo sáng chế "lượng hữu hiệu điều trị" là lượng thành phần hoặc hợp chất của được phẩm, khi được dùng cho đối tượng, là đủ tạo ra hiệu quả mong muốn. Thành phần hợp chất này của được phẩm đề cập đến các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347. Lượng hữu hiệu điều trị sẽ khác nhau tùy thuộc vào, ví dụ, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe nói chung, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, cũng như theo cách thức và thời gian dùng, tốc độ tiết hoặc kết hợp thuốc, trong số các yếu tố khác.

Do đó, theo phương án cụ thể, tổng nồng độ vi sinh vật của *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là các chủng *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347 trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 10^3 đến 10^{12} cfu, tốt hơn là 10^9 cfu. Theo phương án cụ thể khác, liều dùng của các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347, trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 10^6 đến 10^{12} cfu / ngày, tốt hơn là 10^9 cfu / ngày, và thậm chí theo phương án cụ thể khác nữa, chế độ dùng là ít nhất một lần hàng ngày, cụ thể là hai lần hàng ngày, và cụ thể hơn nữa, ba lần một ngày, mỗi lần với mỗi lần hấp thụ thực phẩm (bữa sáng, bữa trưa và bữa tối).

Theo phương án cụ thể khác của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế, nồng độ của *B. longum*, cụ thể là chủng *B. longum* CECT 7347, chiếm ít nhất ba mươi phần trăm (30%) so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm, tốt hơn là ít nhất là 31%, 32%, 33%, 34% hoặc 35% so với tổng nồng độ các vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế.

Thậm chí theo phương án cụ thể khác nữa, nồng độ của *B. longum* ít nhất là 35% so với tổng lượng vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế, nồng độ của *B. lactis* ít nhất là 35% so với tổng lượng vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế, và nồng độ của *L. rhamnosus* ít nhất là 30% so với tổng lượng vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ nhất.

Do khả năng của chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế làm giảm và/hoặc cải thiện sự tiến triển của các bùng phát của bệnh vẩy nến ở cá thể cũng như cải thiện sự tiến triển của bệnh vẩy nến ngay khi sự hấp thụ chế phẩm probiotic bị ngừng lại, sáng chế dự tính việc sử dụng chế phẩm probiotic theo sáng chế trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến.

Theo sáng chế, thuật ngữ "đối tượng" tương đương với thuật ngữ "cá thể"; do đó cả hai thuật ngữ có thể được sử dụng thay đổi cho nhau ở đây. "Đối tượng" nghĩa là, ngoài cá thể bất kỳ, động vật bất kỳ thuộc về loài bất kỳ. Các ví dụ về các đối tượng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật thuộc mối quan tâm thương mại như chim (gà mái, đà điểu, gà con, ngỗng, gà gô, v.v.), thỏ, thỏ rừng, thú cưng (chó, mèo, v.v.), cừu, gia súc họ dê (dê, v.v.), lợn (lợn lòi, lợn, v.v.), vật nuôi họ ngựa (ngựa, ngựa pony, v.v.), gia súc (bò đực, bò cái, thú nuôi có sừng, v.v.); động vật thuộc mối quan tâm săn bắn, như hươu đực, nai, tuần lộc, v.v.; và con người. Tuy nhiên, theo phương án cụ thể, đối tượng là động vật có vú, tốt hơn nếu động vật có vú là con người thuộc chủng tộc, giới tính hoặc độ tuổi bất kỳ.

Theo sáng chế, thuật ngữ "ngăn ngừa" nghĩa là tránh được sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở cá thể, cụ thể là khi cá thể có khuynh hướng thiên về tình trạng bệnh lý, nhưng chưa được chẩn đoán. Theo sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý là sự bùng phát bệnh vẩy nến hoặc bệnh vẩy nến.

Theo sáng chế, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm việc ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, nghĩa là, dừng sự phát triển của nó; làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, tức là, gây ra sự thoái lui của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý; và/hoặc ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở cá thể. Theo sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý là sự bùng phát bệnh vẩy nến hoặc bệnh vẩy nến.

Theo sáng chế, thuật ngữ "bệnh vẩy nến" là bệnh viêm da mạn tính mà gây ra các bùng phát và tổn thương cơ bản là ban đỏ là sự biểu thị quá trình viêm trải qua và siêu

tăng sinh biểu bì do hư hỏng sự tái bản tế bào biểu bì mà dẫn đến sự xuất hiện trên da của việc tăng sừng hóa hoặc cụm vảy ở mức lớp da.

Bệnh vảy nến có thể biểu hiện ở các dạng bất kỳ và các nơi bất kỳ ngoài da. Do đó, theo phương án cụ thể, bệnh vảy nến được chọn từ nhóm bao gồm bệnh vảy nến thể mảng, bệnh vảy nến thể mủ khu trú lòng bàn tay bàn chân, bệnh vảy nến da đầu, bệnh vảy nến ngược ảnh hưởng đến các nếp gấp của da, bệnh vảy nến thể chấm giọt hoặc bệnh vảy nến nổi lên, bệnh vảy nến móng tay và bệnh vảy nến viêm khớp. Đối tượng có thể mắc đồng thời một hoặc nhiều biểu hiện này của bệnh vảy nến.

Theo sáng chế, thuật ngữ "các bùng phát bệnh vảy nến" đề cập đến sự tái xuất hiện của các tổn thương có vảy ban đỏ thông thường của bệnh vảy nến sau giai đoạn vắng mặt các dấu hiệu lâm sàng của bệnh vảy nến.

Chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (sau đây gọi là *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*, trong đó nồng độ của *B. longum* so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm ít nhất là 30%.

Thuật ngữ "chế phẩm probiotic" đã được xác định trước đây và áp dụng được với khía cạnh sáng tạo này. Sau đây, "chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế" là chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *B. lactis*, *B. longum* và *L. rhamnosus*, trong đó nồng độ của *B. longum* so với tổng nồng độ của các vi sinh vật có mặt trong chế phẩm thứ hai theo sáng chế ít nhất là 30%, tốt hơn nếu ít nhất là 35%. Theo phương án cụ thể, mỗi vi sinh vật chiếm tỷ lệ ít nhất là 30% so với tổng nồng độ của các vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế.

Theo phương án cụ thể, nồng độ của *B. longum* so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm ít nhất là 31%, 32%, 33%, 34% hoặc 35%.

Thậm chí theo phương án cụ thể khác nữa của chế phẩm probiotic thứ hai, nồng độ của *B. longum* ít nhất là 35% so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế, nồng độ của *B. lactis* ít nhất là 35% so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế, và nồng độ của *L.*

rhamnosus ít nhất là 30% so với tổng nồng độ vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế.

Như được giải thích ở khía cạnh sáng tạo nêu trên, *B. lactis* và *L. rhamnosus* là các vi khuẩn thường được sử dụng làm các chất probiotic, mà chủ yếu được tìm thấy trong sữa chua và các sản phẩm sữa khác, bao gồm cả sản phẩm dinh dưỡng công thức dùng cho trẻ đến 12 tháng tuổi. Hơn nữa, *B. longum* là vi khuẩn Gram âm, âm tính với catalaza, có hình dạng tròn, nằm trong đường ống dạ dày ruột, trong đó nó tạo ra axit lactic. Theo phương án cụ thể, chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế bao gồm các chủng *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* ES1 CECT 7347 và/hoặc *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361. Các tài liệu tham khảo nữa về các chủng này có thể được tìm thấy ở khía cạnh sáng tạo nêu trên.

Ngoài ra, tất cả các phương án cụ thể được mô tả đối với chế phẩm probiotic thứ nhất theo sáng chế áp dụng được với chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, sau đây:

- Chế phẩm probiotic là dược phẩm hoặc chế phẩm dinh dưỡng, trong đó được phẩm bao gồm chất mang dược dụng và/hoặc tá dược, chế phẩm này được bào chế để dùng ở dạng lỏng hoặc dạng rắn và trong đó chế phẩm dinh dưỡng là thực phẩm hoặc thực phẩm bảo vệ sức khỏe (bổ sung dinh dưỡng) (nutritional supplement).
- Chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật bổ sung như *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Saccharomyces sp.*, *Kluyveromyces sp.* hoặc các tổ hợp của chúng.
- Tổng nồng độ vi sinh vật của các chủng *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum* trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 10^3 đến 10^{12} cfu, tốt hơn là 10^9 cfu.
- Liều dùng của các vi sinh vật *B. lactis*, *L. rhamnosus* và *B. longum*, cụ thể là *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 và/hoặc *B. longum* CECT 7347, trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 10^6 và 10^{12} cfu / ngày, tốt hơn là 10^9 cfu / ngày.
- Chế độ dùng ít nhất một lần một ngày, cụ thể là, hai lần một ngày, và cụ thể hơn là, ba lần một ngày, mỗi lần theo lần hấp thụ thức ăn (bữa sáng, bữa trưa và bữa tối).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm probiotic thứ hai theo sáng chế để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự bùng phát bệnh vẩy nến và/hoặc bệnh vẩy nến.

Phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh viêm da

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bùng phát bệnh vẩy nến hoặc bệnh vẩy nến ở đối tượng, sau đây, phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm dùng chế phẩm probiotic với cá thể có bệnh viêm da, trong đó chế phẩm probiotic bao gồm các chủng *B. lactis*, cụ thể là, *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus*, cụ thể là, *L. rhamnosus* CECT 8361 và *B. longum*, cụ thể là, *B. longum* CECT 7347.

Tất cả các thuật ngữ, định nghĩa và phương án cụ thể của các khía cạnh sáng chế áp dụng được với phương pháp điều trị theo sáng chế.

Xuyên suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, từ "bao gồm" và các biến thể của nó không nhằm loại trừ các đặc điểm kỹ thuật, phần bổ sung, thành phần hoặc bước khác. Đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các mục đích, ưu điểm và đặc điểm khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ một phần từ phần mô tả và một phần từ thực tiễn của sáng chế. Các ví dụ và hình vẽ sau đây được tạo ra bằng cách minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa sau đây bằng các thử nghiệm được thực hiện bởi các tác giả sáng chế, mà thể hiện các đặc tính của chế phẩm probiotic theo sáng chế.

Ví dụ 1 – Xác định hệ sinh sinh vật địa phương của vi khuẩn ở các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến.

1.1 Vật liệu và phương pháp

Dựa trên các mẫu phân của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có và không có hoán vị, tiến hành chiết vật liệu di truyền (ADN) bằng cách sử dụng tổ hợp của sự phá vỡ cơ học và bằng enzym các thành và màng tế bào để làm tăng hiệu suất chiết và nghiêng về sự có mặt của vi khuẩn có thành tế bào (Gram +), mà sự có mặt của nó có thể giảm bớt do thiếu sự phá vỡ thành bằng các phương pháp chiết thông thường. Vật liệu di truyền này thu được trong dịch chiết này được đo về chất lượng và số lượng nhờ sử dụng Nanodrop 2000 ThermoScientific để kiểm tra các tỷ lệ 260 nm / 280 nm và 260 nm /

230 nm mà đánh dấu chất lượng chiết (sự có mặt của các chất ức chế PCR, sắc tố, v.v.). Sau đó, sau khi xác nhận chất lượng của vật liệu di truyền của các mẫu, các thư viện giải trình tự khối được tiến hành bắt cặp vùng siêu biến v3-v4 của gen 16s rRNA vi khuẩn (dựa trên Klindworth A, et al. (2013) *Nucleic Acids Res* 41: e1) theo quy trình được mô tả bởi Illumina để phân tích chế phẩm vi sinh dựa trên việc bắt cặp của 16s rRNA. Mỗi thư viện được định lượng với Quant-iT PicoGreen bởi Invitrogen và được trộn với nhau theo cách đẳng mol để giải trình tự sau đó.

Các mẫu được giải trình tự trong MiSeq platform với tổ hợp 300 chu kỳ "hai đầu". Các tệp FASTQ thu được được xử lý để đảm bảo việc phân tích trình tự có chất lượng cao. Với mục đích này, việc kiểm soát chất lượng được tiến hành bao gồm:

1. Kết hợp các phần đầu để tái cấu trúc các trình tự đơn nhất bằng cách sử dụng chương trình 'pear' v0.9.6. (Zhang J, et al (2014) *Bioinformatics* 30 (5):614-20).
2. Loại bỏ các adaptor giải trình tự và các đoạn môi bắt cặp từ các vùng siêu biến V3 và V4 với chương trình cutadapt phiên bản 1.9.1. (Martin M (2011) *EMBnetjournal* [S.L.], 17 (1): 10-12. ISSN 2226-6089.).
3. Loại bỏ các trình tự có chất lượng thấp bằng cách sử dụng FASTX-ToolKit phiên bản 0.91.
4. Loại bỏ các thể khảm (chimera) thu được từ PCR bằng cách sử dụng chương trình UCHIME (Dec 2015) (Edgar RC, et al (2011) *Aug* 15; 27 (16): 2194-200) và cơ sở dữ liệu cuối cùng của các chimera.

Các mẫu thu được được so sánh đối với cơ sở dữ liệu của 16S rRNA (NCBI) bằng cách sử dụng sắp hàng cục bộ kiểu BLAST (Altschul SF, et al (1990) *J. Mol Biol.* 215: 403-410).

Mỗi trình tự trong số các trình tự mà thu được điểm của độ tương đồng là 95% thì được kiểm tra ở các phân loại khác nhau của các mức ngành, Họ, Chi và Loài.

Gói thống kê R được sử dụng để xây dựng các thống kê và đồ thị để phân tích thành phần chủ yếu (PCA).

1.2 Kết quả

Từ phân của các bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi bệnh vảy nến, nghiên cứu về chế phẩm vi sinh của ruột được thực hiện để xác định:

1. Nếu chế phẩm vi sinh của ruột của bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có sự hoán vị ADN vi khuẩn có nguồn gốc ở ruột trong các mẫu máu ngoại biên giống hoặc nếu có các khác biệt đối với các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến mà không có sự hoán vị ADN vi khuẩn có nguồn gốc ở ruột.

2. Nếu chế phẩm của hệ vi sinh vật của ruột của các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến khác với chế phẩm ở quần thể khỏe mạnh.

Nghiên cứu này dựa trên sự bắt cặp của vùng siêu biến v3-v4 của gen 16s rARN vi khuẩn, như được chỉ ra trên đây, và việc giải trình tự sau đó trong MiSeq Illumina platform (Metagenomic Sequencing Library Preparation Protocol. (ILLUMINA).

Các dữ liệu vi sinh học của các mẫu của các bệnh nhân có và không hoán vị đường như hoàn toàn không có sự khác biệt đáng kể, như có thể được thấy trên Fig.1, trong đó các bệnh nhân có hoán vị ("x" và màu xám) và không hoán vị ("o" và màu đen) được phân phối đều.

Fig.1 thể hiện các mẫu mà được phân phối nhiều đến bên phải của đồ thị có sự có mặt lớn hơn của chi *Ruminococcus* và *Gemmiger* và giảm *Akkermansia*, *Bacteroides* và *Prevotella*, trong khi chúng ở phía trên của đồ thị tăng *Bacteroides* và *Faecalibacterium* và giảm *Akkermansia* và *Prevotella*; do đó, sự tồn tại của bản thân hệ vi sinh vật ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có thể được khẳng định.

Khi các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến được so sánh với dữ liệu của chế phẩm vi sinh ở quần thể khỏe mạnh, đã phát hiện ra rằng có sự khác biệt giữa các đối tượng khỏe mạnh và các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến, như được quan sát trên Fig.2. Về nguyên tắc, các khác biệt được quan sát giữa dữ liệu của quần thể khỏe mạnh và các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến, mặc dù đối với quần thể khỏe mạnh có dữ liệu mà được chia sẻ hoặc gần với dữ liệu của các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến, nhưng nói chung có các khác biệt ở trong hỗn hợp vi khuẩn có mặt trong đường ống tiêu hóa.

Việc này có thể thấy chi tiết hơn khi khả năng biến đổi của các quần thể vi khuẩn giữa quần thể khỏe mạnh và các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến được phân tích dựa trên khả năng biến đổi được phát hiện bằng chỉ số Shannon (Fig.3). Nếu chúng ta so sánh toàn bộ quần thể khỏe mạnh mắc bệnh vảy nến có hoán vị, các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có khả năng biến đổi lớn hơn (trị số = 0,003). Tương tự, các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến không hoán vị cũng có khả năng biến đổi lớn hơn so với quần thể khỏe mạnh

(trị số $p = 0,0000002$), trong trường hợp này sự đa dạng giữa các bệnh nhân có hoán vị đôi khi lại tốt hơn. Khi chúng ta so sánh sự đa dạng giữa các bệnh nhân có hoán vị và các bệnh nhân không hoán vị, việc này không có ý nghĩa mặc dù nó gần với giới hạn có ý nghĩa (trị số $p = 0,054$).

Mặc dù có sự biến đổi tốt ở các quần thể vi sinh vật của đường ruột của mỗi cá thể, các nghiên cứu dịch tễ đề xuất hệ vi sinh vật địa phương của hầu hết tất cả chúng có thể được phân loại là thuộc về ba loại khác nhau đã biết là các typ vi khuẩn đường ruột (Arumugam et al., (2011) Nature 473:174-180). Phân loại này dựa trên tính chiếm ưu thế của mỗi typ vi khuẩn đường ruột trong ba typ vi khuẩn đường ruột của các thành viên của các chi *Bacteroides*, *Prevotella* hoặc *Ruminococcus*. Vi khuẩn đường ruột typ 1 được đề cập đến khi *Bacteroides* chiếm ưu thế, vi khuẩn đường ruột typ 2 nếu *Prevotella* chiếm ưu thế và vi khuẩn đường ruột typ 3 khi *Ruminococcus* chiếm ưu thế (Dave et al., (2012). Trans. Res. 160, 246-257).

Theo cách phân tầng dữ liệu, các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến được phân loại theo sự chiếm ưu thế của *Bacteroides* (ent1), *Prevotella* (INT2) hoặc *Ruminococcus* (Ent3) để xem liệu có các khác biệt nào giữa các bệnh nhân có hoán vị của ADN vi khuẩn trong máu và các bệnh nhân không hoán vị. Fig.4 thể hiện các khác biệt đối với các bệnh nhân được phân loại là thuộc về vi khuẩn đường ruột typ 1. Như đã lưu ý, không có sự khác biệt nào giữa các bệnh nhân có và không hoán vị.

Fig.5 thể hiện giống như Fig.4 nhưng đối với việc phân loại các bệnh nhân ở vi khuẩn đường ruột typ 2. Trong trường hợp này, có xu hướng rõ ràng của các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến với hoán vị, do sáu cá thể mắc bệnh vảy nến được phân loại là vi khuẩn đường ruột typ 2, tất cả loại trừ cá thể bị hoán vị ADN vi khuẩn.

Đối với trường hợp của vi khuẩn đường ruột typ 1, trong trường hợp của các bệnh nhân được phân loại là vi khuẩn đường ruột typ 3 (Fig.6), không có sự khác biệt lớn giữa các bệnh nhân có và không có hoán vị của ADN vi khuẩn trong máu, mặc dù cần lưu ý rằng các bệnh có hoán vị có khả năng biến đổi nhiều hơn so với các bệnh nhân không có hoán vị.

1.3. Kết luận

- Các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có hỗn hợp vi sinh vật đường ruột tương tự, có hoặc không có hoán vị của ADN vi khuẩn trong máu.

- Hỗn hợp vi sinh vật đường ruột lần lượt khác với hỗn hợp vi sinh vật đường ruột được tìm thấy ở quần thể khỏe mạnh.
- Bằng cách phân loại các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến ở cùng typ vi khuẩn đường ruột/nhóm là quần thể khỏe mạnh, thì có thể thấy rằng các bệnh nhân được phân loại ở vi khuẩn đường ruột typ 2 (tăng lượng chi Prevotella) hầu hết là các bệnh nhân có hoán vị.
- Tóm lại, khả năng biến đổi trong hỗn hợp vi sinh vật của phân của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến có hoán vị tốt hơn hơn so với của các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến mà sự có mặt của ADN vi khuẩn trong máu không được phát hiện (các bệnh nhân không có hoán vị).

Ví dụ 2 -Nghiên cứu ảnh hưởng của sự hấp thụ chế phẩm probiotic ở các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến.

2.1. Vật liệu và phương pháp

Mục đích của nghiên cứu lâm sàng

Mục đích chính:

- Để nghiên cứu sự tiến triển ở nhóm các bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến bằng cách dùng chế phẩm probiotic theo nghiên cứu cùng với việc điều trị chuẩn mạn tính cho các bệnh nhân này, đánh giá phần trăm cải thiện ở các bệnh nhân so với những gì thu được theo tài liệu được mô tả và kinh nghiệm riêng. Do đó, nhóm các bệnh nhân mà không dùng chế phẩm probiotic theo sáng chế được dùng để ước tính các khác biệt về phần trăm các bệnh nhân được chữa trị khi kết thúc giai đoạn quan sát.

Mục đích thứ yếu:

- Để đánh giá các mức của các chỉ thị sinh học của viêm hệ thống trong máu TNF- α , IF- γ và Interleukin 1B.
- Để đánh giá mức nghiêm trọng của bệnh vẩy nến bằng cách sử dụng thử nghiệm PASI ở cả hai nhóm bệnh nhân có và không có sự hoán vị vi khuẩn có nguồn gốc ở ruột.

Chế phẩm probiotic

Nghiên cứu này đã sử dụng chế phẩm probiotic (được bào chế 004023) bao gồm các chủng *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* ES1 CECT 7347 và *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361. Nồng độ của các chủng này so với lượng vi

sinh vật có mặt trong chế phẩm là 35% đối với *B. longum* ES1%, 35% đối với *B. lactis* và 30% đối với *L. rhamnosus*.

Phương pháp thử nghiệm lâm sàng

Loại nghiên cứu:	Can thiệp bổ sung chế độ ăn
Thiết kế nghiên cứu:	Quan sát sự can thiệp
Mục đích cuối cùng, phân loại:	an toàn / hiệu quả
Mô hình can thiệp:	Hai phương pháp
Mục đích chủ yếu:	Điều trị

Các phương pháp trong nghiên cứu	Can thiệp được chỉ định
So sánh chủ động: chế phẩm probiotic theo sáng chế. Liều lượng hàng ngày được dùng bằng một liều viên nén chứa khoảng 300 mg chế phẩm probiotic.	Hai phương pháp: với chế phẩm probiotic so với giả dược

Mục đích chủ yếu của nghiên cứu này là thử nghiệm liệu phần trăm các bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng để điều trị (giảm ít nhất 75% giá trị của PASI ở tuần thứ 12 so với đường chuẩn, ở lúc bắt đầu nghiên cứu) là cao hơn ở nhóm được điều trị với chế phẩm probiotic ở nhóm các bệnh nhân không hấp thụ chế phẩm probiotic.

Việc đo PASI và PGA được thực hiện ở mỗi lần thăm được lập lịch trình trong nghiên cứu để định tính sự khác biệt mà có thể tồn tại với trị số trung bình của các trị số này giữa các lần thăm (so sánh trong nhóm).

Đối với mục đích thứ yếu, việc so sánh phân tích của việc đáp ứng điều trị được thực hiện. Việc này được tiến hành bằng cách định lượng các trị số của các chỉ thị gây viêm: TNF- α , IF- γ , IL-1b, IL-16, IL-12 và bằng cách so sánh trung bình của các trị số này tại thời điểm bao gồm trong nghiên cứu với cùng lần đo ở lần thăm cuối (so sánh trong nhóm).

Như lần đo để đảm bảo độ an toàn của chế phẩm probiotic theo nghiên cứu, tất cả các tác dụng phụ mà đã xuất hiện trong quá trình nghiên cứu được ghi lại, cả hai tác dụng phụ do bản thân chế phẩm probiotic và tác dụng phụ không do chế phẩm probiotic và các kết quả giữa hai nhóm nghiên cứu đã được so sánh.

Khả năng đáp ứng tham gia vào thử nghiệm

Để có thể đáp ứng việc đánh giá và bao gồm trong nghiên cứu này, các đối tượng phải đáp ứng tất cả điều kiện bao gồm được liệt kê sau đây cũng như không đáp ứng các điều kiện loại trừ bất kỳ mà cũng được liệt kê sau đây:

Các điều kiện bao gồm:

- Đàn ông và phụ nữ có độ tuổi từ 18 đến 70 tuổi.
- Bệnh vảy nến thể mảng được chẩn đoán ít nhất một năm trước khi nghiên cứu.
- Mức bệnh vảy nến từ nhẹ đến vừa phải với PASI lớn hơn 6 mà không có sự bùng phát mới của bệnh vảy nến (không thay đổi về mức độ nghiêm trọng của bệnh vảy nến) trong bốn tuần cuối cùng.
- Các bệnh nhân có thể thông báo cam kết tham gia nghiên cứu.
- Trong trường hợp phụ nữ ở độ tuổi mang thai, thử nghiệm thai kỳ trước và sử dụng các biện pháp bảo vệ trong quá trình giao hợp trong khi tham gia nghiên cứu.

Các điều kiện loại trừ:

- Bệnh Crohn, bệnh xơ gan, bệnh béo phì và lây nhiễm vi rút gây thiếu hụt miễn dịch (HIV) hoặc lây nhiễm chủ động khác.
- Sử dụng các steroid qua đường miệng hoặc điều trị qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, hệ thống bất kỳ khác được sử dụng làm điều trị đối với bệnh vảy nến trong ba tháng trước khi đưa vào nghiên cứu này.
- Sử dụng các chất kháng sinh, chất probiotic và/hoặc các chất tiền trợ sinh (prebiotic) trong hai tuần trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Sử dụng các sản phẩm tự nhiên với hiệu quả được cải thiện cho sức khỏe trong hai tuần trước khi nghiên cứu (ngoại trừ các chất đa khoáng và đa vitamin).
- Bệnh gan với Child Pugh chỉ số C, suy thận mạn tính với khoảng creatinin dưới 50 ml / phút và endocrin nghiêm trọng hoặc vừa phải, bệnh mạn tính hô hấp tim mạch hoặc thần kinh tùy thuộc vào việc xem xét của các nhà nghiên cứu trong nghiên cứu này và bệnh da đồng phát trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Thai kỳ và cho con bú.
- Không thể đưa ra thông báo cam kết tham gia nghiên cứu này hoặc đáp ứng các điều kiện với lý do bất kỳ.

Các biến được đánh giá trong thử nghiệm

Các biến của nghiên cứu chính:

- Phần trăm các bệnh nhân thể hiện sự thay đổi lớn hơn 75% trong PASI trong nhóm nghiên cứu trong việc kiểm soát các lần thăm trong quá trình nghiên cứu và/hoặc lần thăm nghiên cứu cuối cùng.
- Phần trăm các bệnh nhân thể hiện sự cải thiện theo chỉ số PGA (được xác định là sự cải thiện trong điểm PGA thúc đẩy sự thay đổi thuộc loại chỉ số nghiêm trọng này ở cuối nghiên cứu).

Các biến nghiên cứu thứ yếu:

- Phần trăm các bệnh nhân miễn giảm (bệnh vảy nến màu trắng) trong việc kiểm soát các lần thăm trong quá trình nghiên cứu và/hoặc ở lần thăm nghiên cứu cuối cùng.
- Các khác biệt về các trị số của các chỉ số PASI và PGA từ lần thăm bao gồm cho đến khi lần thăm nghiên cứu cuối (các khác biệt trong nhóm).
- Phần trăm các bệnh nhân thể hiện sự thay đổi lớn hơn 50% (PASI50) trong nhóm nghiên cứu ở lần thăm nghiên cứu cuối cùng.
- Phần trăm các bệnh nhân duy trì miễn giảm phân tích ở lần thăm nghiên cứu cuối (các trị số thông thường của các chỉ thị gây viêm).
- Các khác biệt về các chỉ thị gây viêm trung bình được nghiên cứu: TNF- α , IF- γ , IL12, IL1b, IL6 và IL23 bằng cách so sánh trị số này ở lần thăm đường chuẩn và ở lần thăm nghiên cứu cuối cùng (các khác biệt trong nhóm).
- Phần trăm các bệnh nhân có tác dụng phụ nhẹ, vừa phải và nghiêm trọng được quy cho thuốc nghiên cứu và không được quy cho thuốc này.

Nghiên cứu điều trị và số bệnh nhân được nghiên cứu

Nghiên cứu điều trị được tiến hành bằng chế phẩm probiotic (được bào chế 004023) (*Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* ES1 CECT 7347 và *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361) ở dạng viên nang 300 mg. Cùng với việc điều trị bệnh vảy nến thông thường, viên nang hàng ngày được dùng qua đường miệng trước bữa ăn giữa ngày, hàng ngày nghiên cứu, như được chỉ ra ở bảng dữ liệu về chế phẩm probiotic. Việc điều trị tham khảo được dùng thông thường với các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến.

Là nghiên cứu thử nghiệm, nghiên cứu này được tiến hành với 47 trường hợp mắc bệnh vảy nến, với sự giải thích rằng việc cải thiện đạt đến các trị số PASI 75 lớn hơn 20% trong nhóm các bệnh nhân tiếp nhận chế phẩm probiotic, đối với tỷ lệ được quan sát ở các bệnh nhân tiếp nhận điều trị thông thường để theo dõi trong 12 tuần, cũng sẽ được xem xét là khác biệt có ý nghĩa về lâm sàng. Các nghiên cứu đã được so sánh với dữ liệu có sẵn với các nghiên cứu theo thực tiễn lâm sàng thông thường trong điều trị các bùng phát bệnh vảy nến với cùng đặc điểm.

2.2. Kết quả

47 cá thể đáp ứng tất cả các điều kiện bao gồm và không có các điều kiện loại trừ được tuyển chọn. Tất cả các cá thể này được bao gồm trong nghiên cứu thử nghiệm này. Dữ liệu nhân khẩu học và mức độ nghiêm trọng của bệnh vảy nến của các bệnh nhân trong hai nhóm điều trị tương tự tại thời điểm bao gồm trong nghiên cứu. Các bệnh nhân được điều trị trong tổng số mười hai (12) tuần, với các lần thăm hàng tháng trong đó thông tin tham gia điều trị và tạo ra các trị số PASI của mỗi bệnh nhân được thu thập.

Sau giai đoạn điều trị là mười hai (12) tuần, đã quan sát được rằng từ tuần thứ 8 có các khác biệt đáng kể về phần trăm các bệnh nhân lớn hơn có đáp ứng một phần (PASI hơn 50%) trong nhóm được xử lý bằng chế phẩm probiotic theo dõi ở cả ở tuần thứ 8 và tuần thứ 12 (Fig.7). Liên quan đến đáp ứng đầy đủ với điều trị được đánh giá là cải thiện PASI lớn hơn 75% so với đường chuẩn, các khác biệt đáng kể giữa hai nhóm điều trị cũng được phát hiện có lợi cho nhóm được điều trị bằng chế phẩm probiotic; các khác biệt này có ý nghĩa đặc biệt từ tuần thứ 8 và tiếp tục ở tuần thứ 12, tuần điều trị cuối cùng (Fig.8). Cuối cùng là, nhóm được điều trị bằng chế phẩm probiotic không thể hiện trường hợp nào không đáp ứng điều trị được hiểu là cải thiện PASI nhỏ hơn 50% ở tuần thứ 12 so với đường chuẩn PASI, trong khi trong nhóm được điều trị bằng giả dược, 28,6 % được thể hiện không đáp ứng điều trị.

Sau khi kết thúc điều trị trong nghiên cứu thử nghiệm kết thúc mười hai (12) tuần, tổng số 38 bệnh nhân trong số tổng 47 bệnh nhân trong nghiên cứu can thiệp đã đồng ý tiến hành tiếp tục theo tháng trong tổng số sáu (6) tháng. Trong quá trình tiếp tục này, trị số PASI của mỗi bệnh nhân được ghi nhận và liệu họ có trải qua cơn bùng phát bệnh vảy nến mới hay không. Các bệnh nhân dùng chế phẩm probiotic trong ba (3) tháng sau

khi dùng điều trị có ít cơn bùng phát mới hơn sau trung bình sáu tháng (6) theo dõi, với các khác biệt đáng kể khi được so sánh với nhóm các bệnh nhân tiếp nhận giả dược (3/19, 15,8% trong nhóm dùng chế phẩm probiotic so với 7/19, 36,8% trong nhóm giả dược) (Fig.10).

Phần trăm các trường hợp có sự bùng phát sớm mới (trong hai tháng đầu tiên tiếp tục) là cao hơn bốn (4) lần trong nhóm điều trị bằng giả dược khi so sánh với nhóm được điều trị bằng chế phẩm probiotic. Có bốn lần tái phát (21%) trong nhóm giả dược so đối với một lần tái phát (5,2%) trong nhóm được điều trị bằng chế phẩm probiotic ở tháng thứ hai 2 tiếp tục và các khác biệt này giữa hai nhóm được duy trì khi kết thúc giai đoạn sáu (6) tháng tiếp tục (Fig.11).

2.3. Kết luận

Đã kết luận rằng hiệu quả có lợi của chế phẩm probiotic theo sáng chế về việc tiến triển bệnh vẩy nến thu được, làm tăng đáng kể phần trăm các bệnh nhân có các đáp ứng PASI 50, PASI 75 và ít bệnh nhân không có đáp ứng (PASI nhỏ hơn 50%) so với các bệnh nhân không được điều trị bằng chế phẩm probiotic.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm probiotic bao gồm các vi sinh vật *Bifidobacterium animalis* phân loài *lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium longum* và *Lactobacillus rhamnosus*, trong đó nồng độ của *B. longum* so với tổng nồng độ vi sinh vật trong chế phẩm này là ít nhất 30%, trong đó *B. lactis* là *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* là *B. longum* ES1 CECT 7347 và *L. rhamnosus* là *L. rhamnosus* CECT 8361.

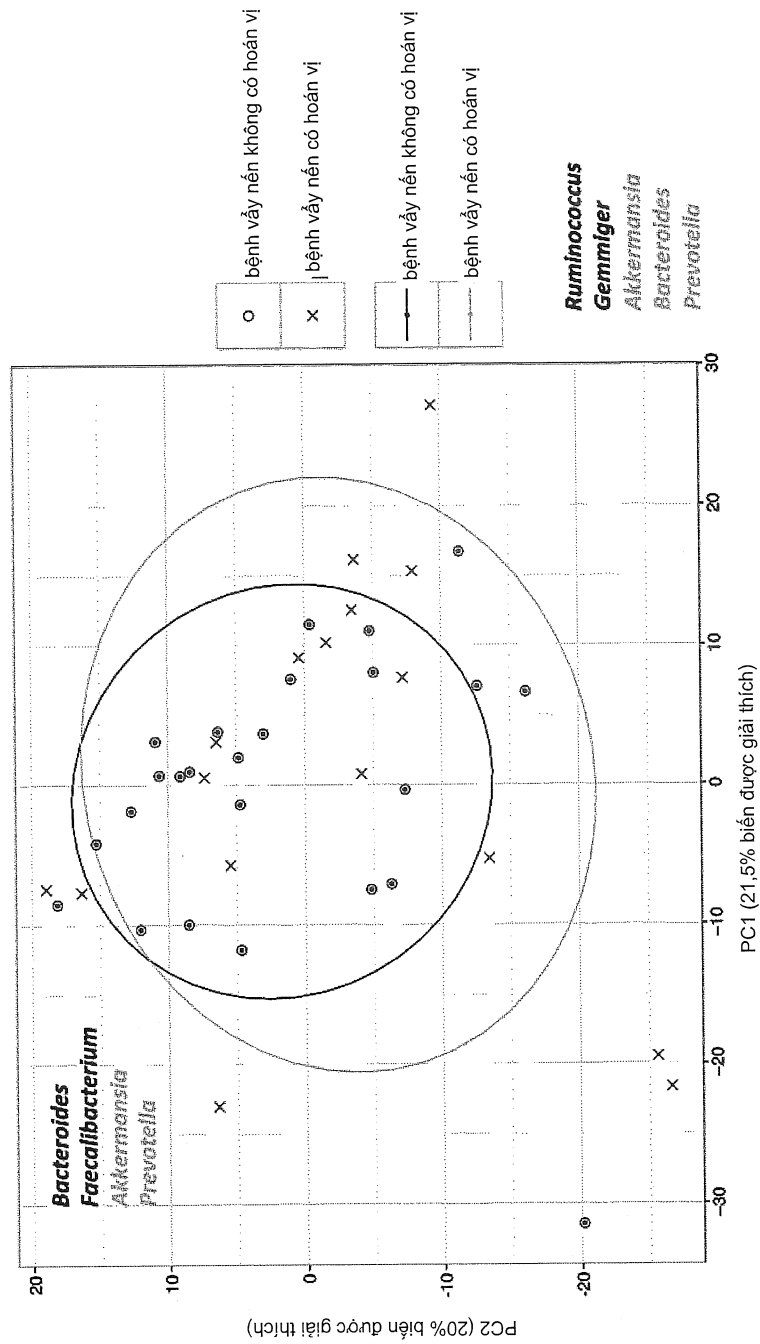


FIG. 1

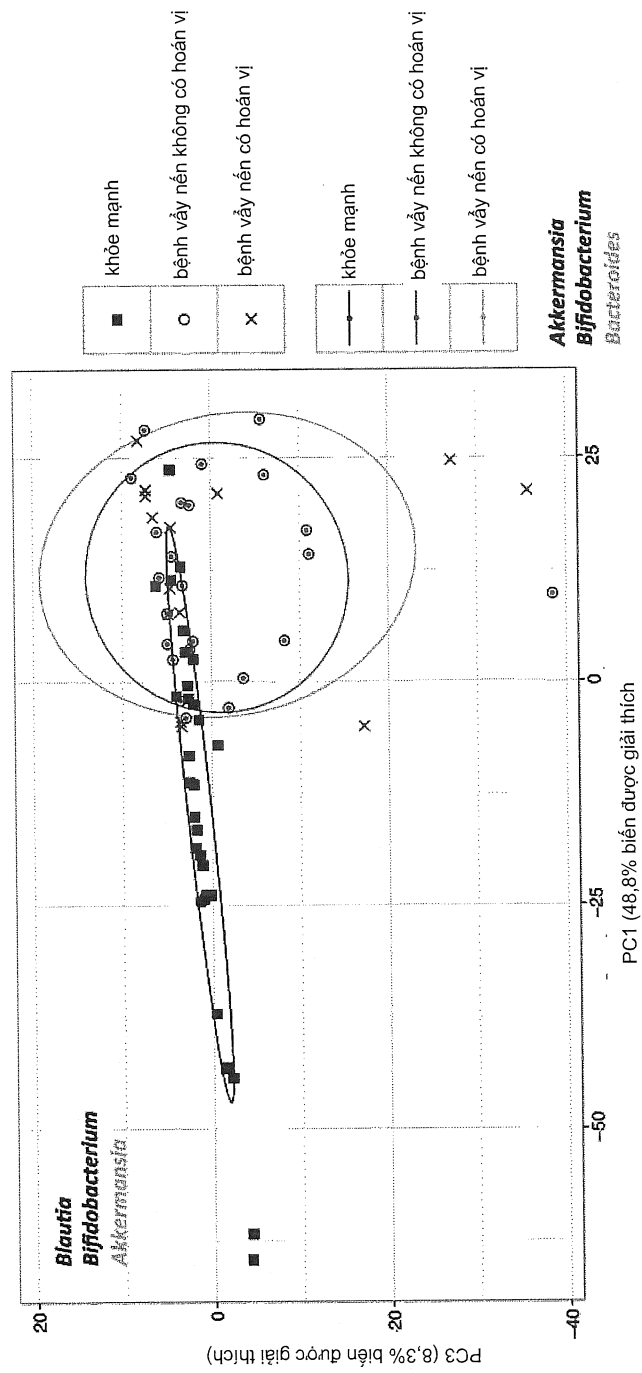


FIG. 2

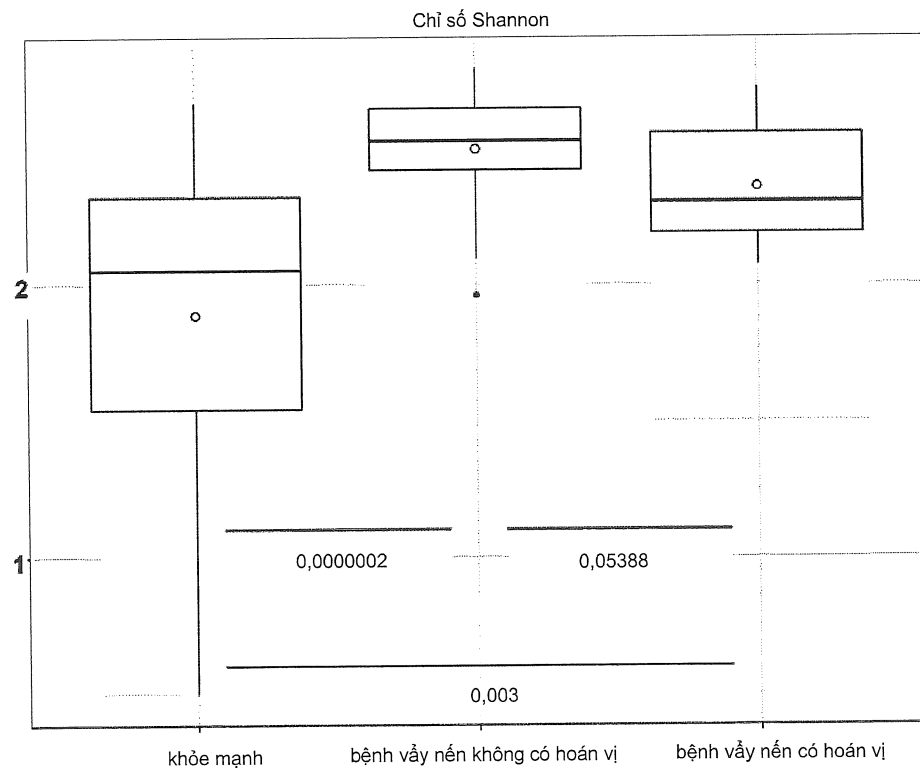


FIG. 3

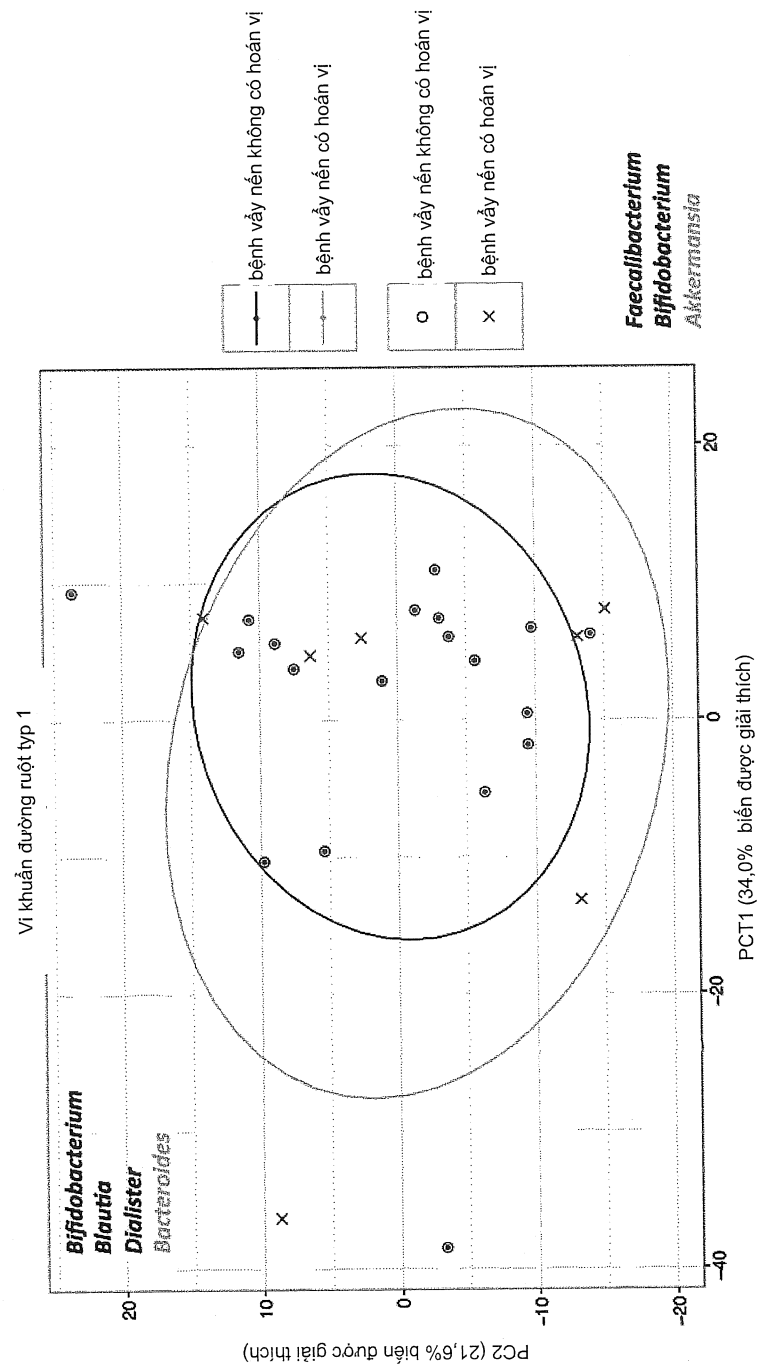


FIG. 4

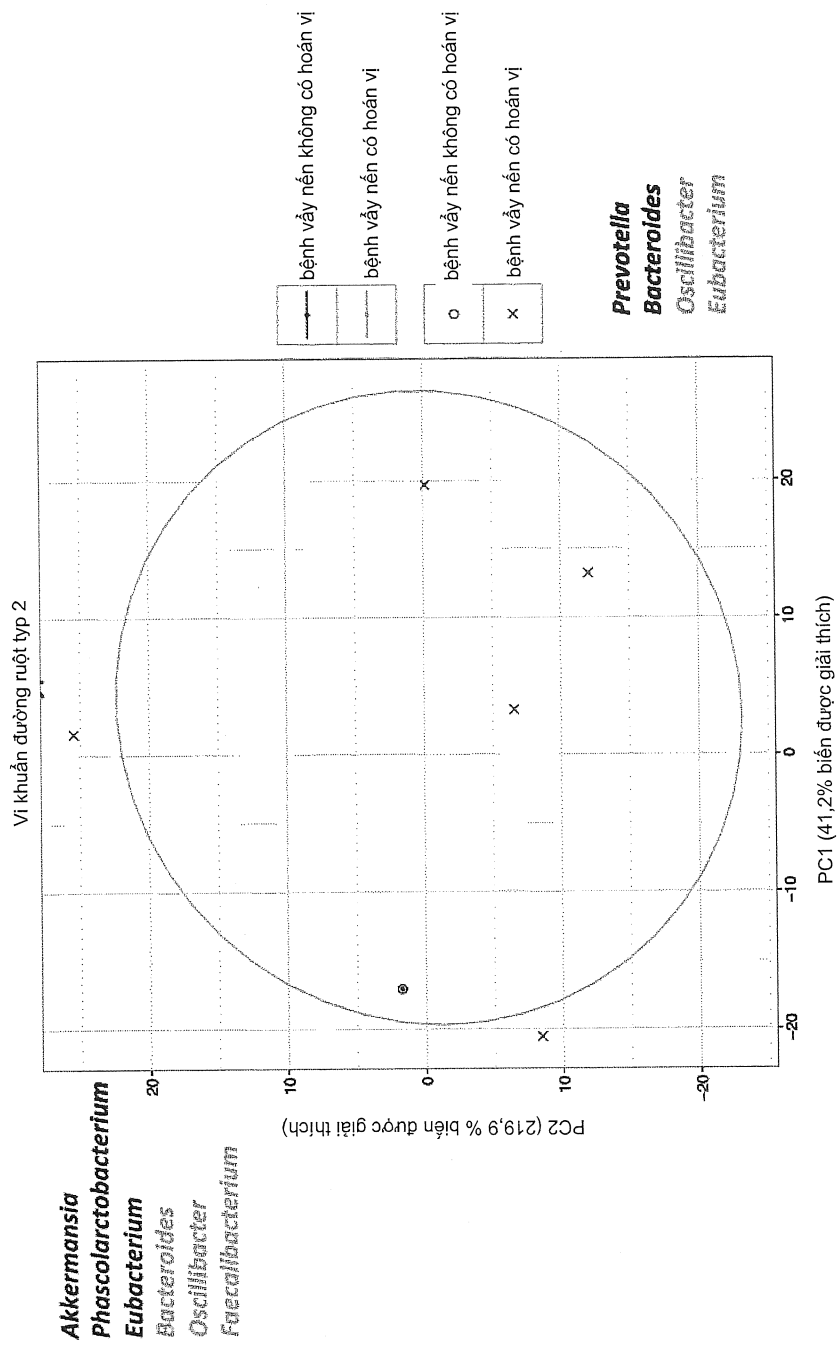


FIG. 5

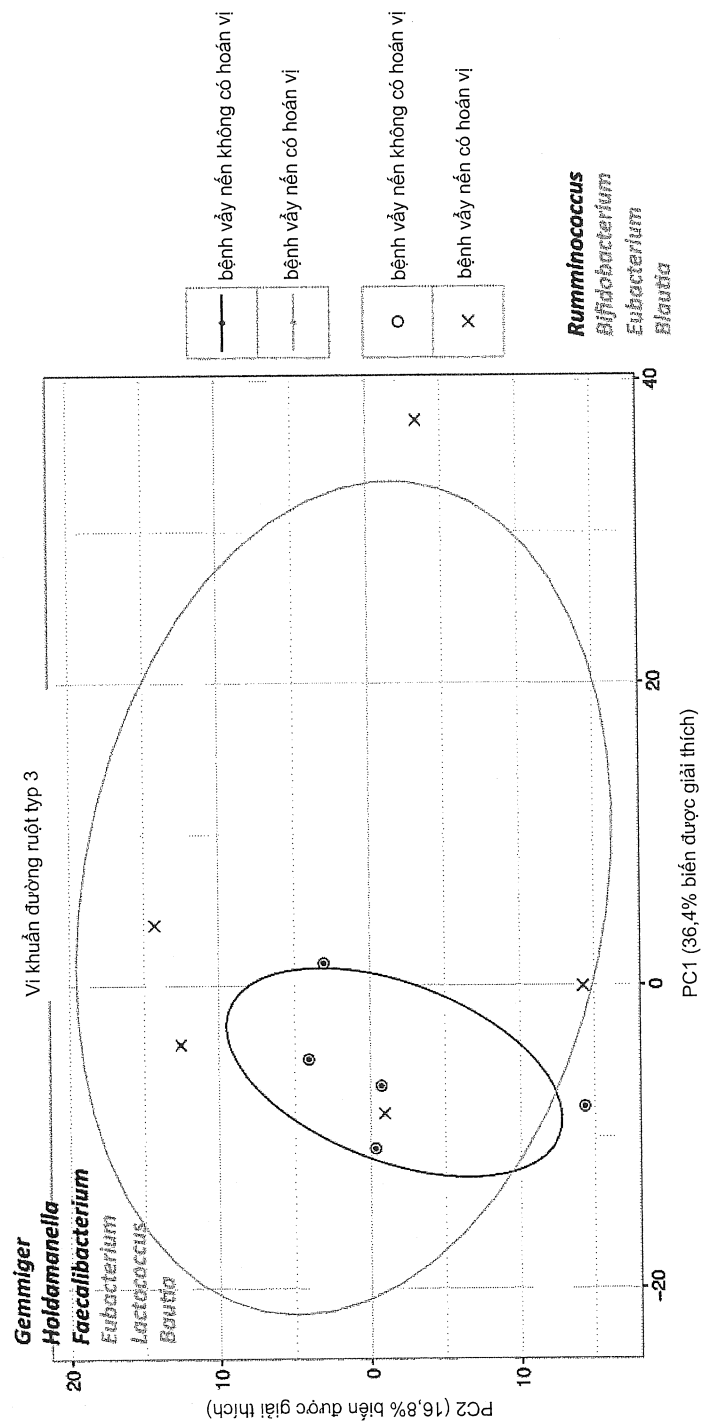


FIG. 6

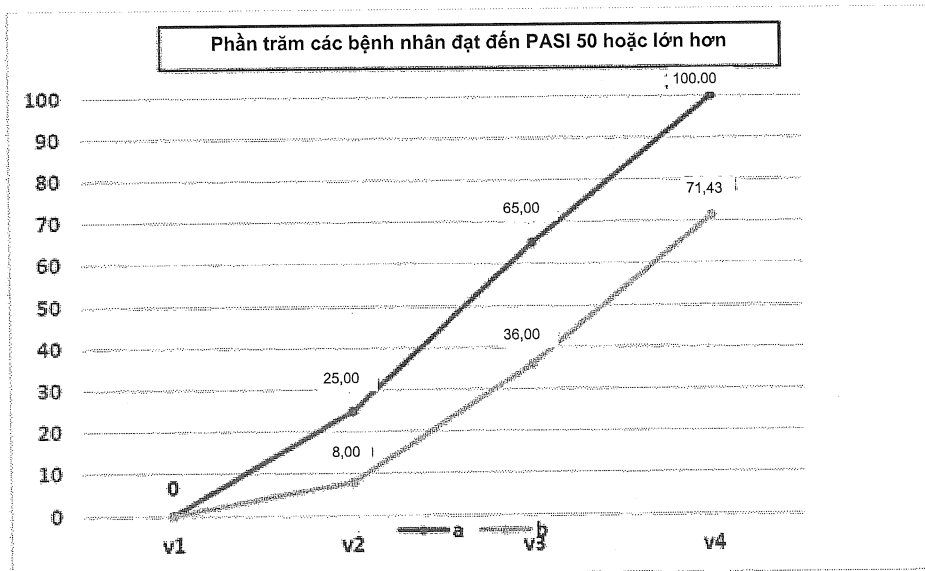


FIG. 7

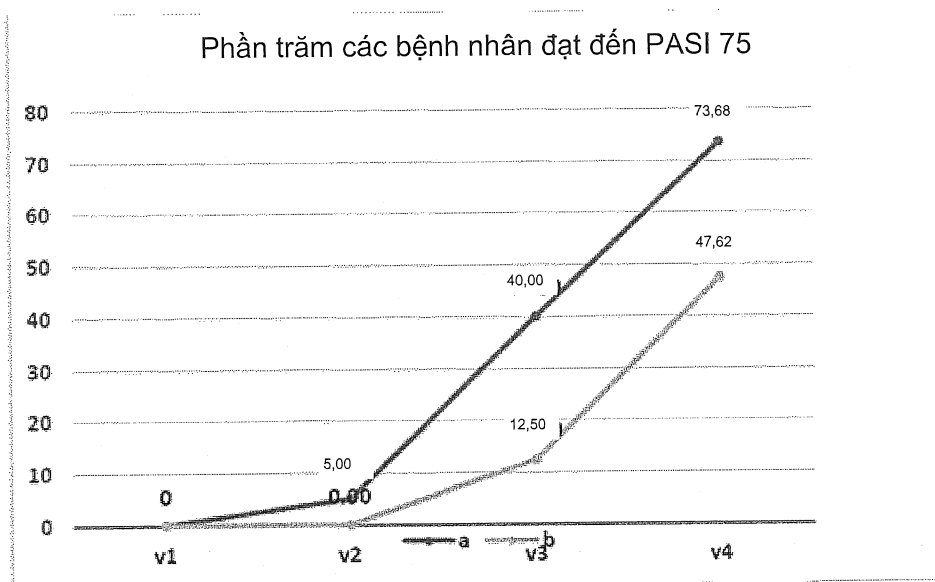


FIG. 8

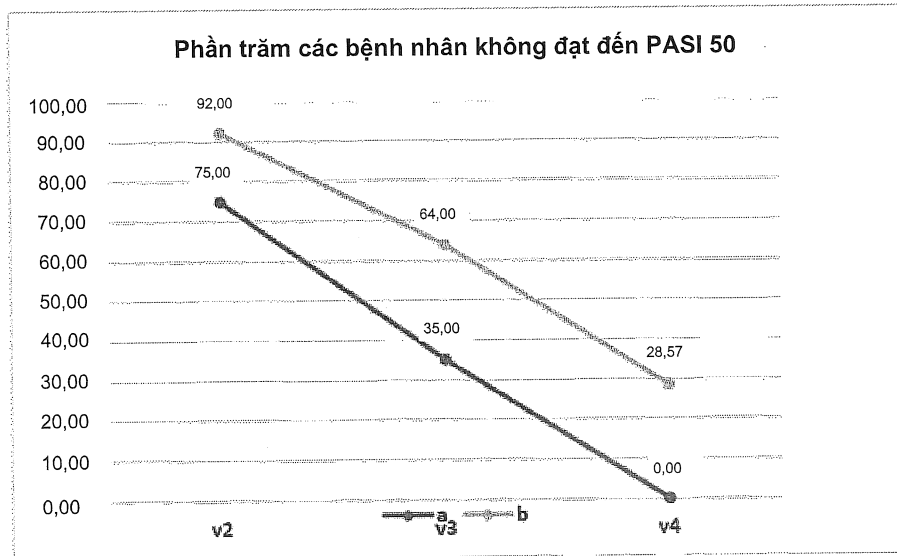


FIG. 9

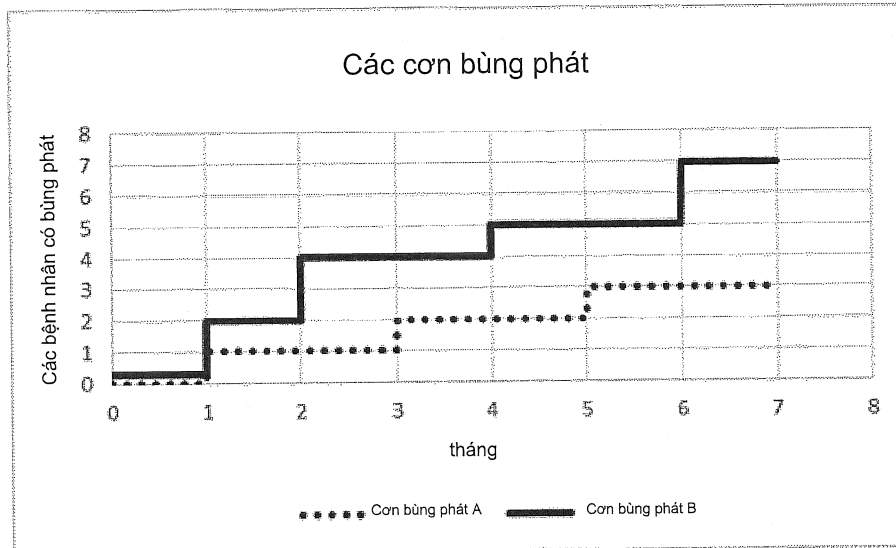


FIG. 10

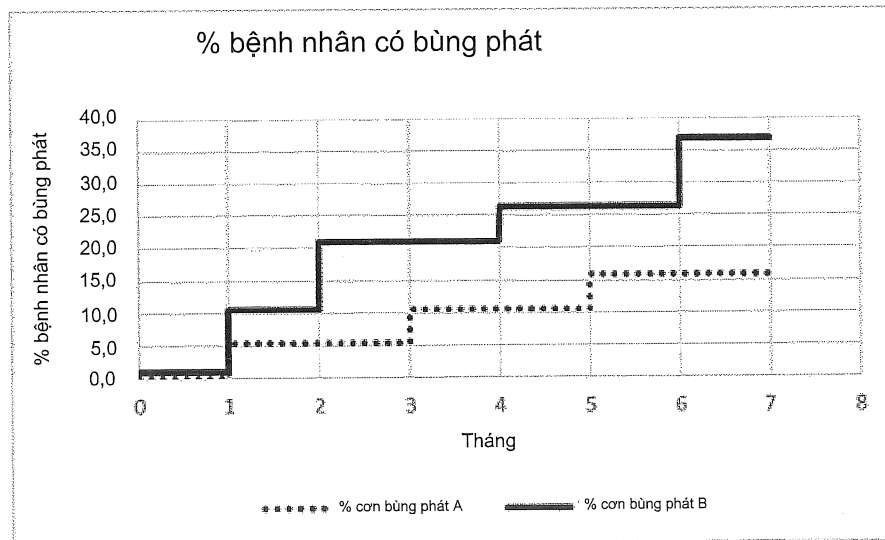


FIG. 11