



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

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

(11)



1-0041530

A61K 35/747; A23C 9/16; A23C 9/20; (13) B

A23L 33/135; A61K 31/733; A61K

(51)^{2022.01} 35/744; C12R 1/25; A61P 3/06; C12N

1/20; C12R 1/01; C12R 1/225; C12R

1/245; A23C 9/152; A61K 35/745

(21) 1-2020-03929

(22) 06/07/2020

(30) 2019257482 31/10/2019 AU

(45) 25/10/2024 439

(43) 25/05/2021 398

(73) 1. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (CN)

No.197, Ruijin 2 Road, Huangpu District, Shanghai, China

2. Shanghai Jiao Da Onlly Co., Ltd. (CN)

Floor 4, Building 12, 99 Tianzhou Road, Xuhui District, Shanghai, China

3. Shanghai Novanat Co., Ltd. (CN)

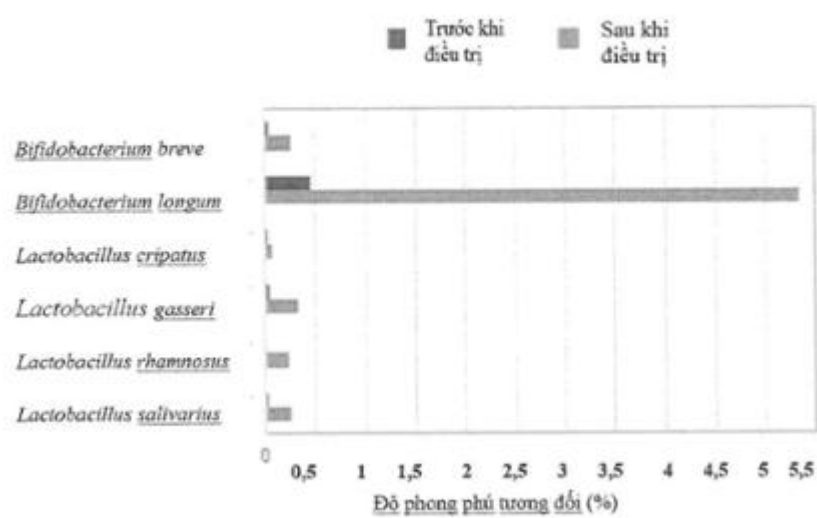
Floor 3, Building 12, 99 Tianzhou Road, Xuhui District, Shanghai, China

(72) NING, Guang (CN); WANG, Weiqing (CN); Gu, Yanyun (CN); ZHANG, Yifei (CN); XIA, Yizhi (CN); JIA, Suzhong (CN).

(74) Công ty TNHH Tư vấn ALIATLEGAL (ALIAT LEGAL)

(54) CHẾ PHẨM THỨC ĐẨY CHUYỂN HÓA GLUCOLIPIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế này đề cập đến chế phẩm thức đẩy chuyển hóa glucolipit, và dược phẩm chứa chúng, và liên quan đến lĩnh vực kỹ thuật chế phẩm sinh học. Chế phẩm theo sáng chế bao gồm lợi khuẩn và inulin; các chủng lợi khuẩn bao gồm *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, và *Lactobacillus casei*. Chế phẩm theo sáng chế này gồm chín chủng lợi khuẩn phối hợp với nhau, có chức năng điều hòa chuyển hóa glucolipit, cải thiện độ nhạy cảm với thụ thể insulin trong cơ thể và làm giảm tình trạng kháng insulin khi được tái tạo bằng inulin. Chế phẩm có một số tác dụng trong việc cải thiện cholesterol toàn phần và chất béo trung tính trong huyết thanh, chức năng tế bào đảo β và bệnh đái tháo đường tuýp 2.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến lĩnh vực kỹ thuật chế phẩm sinh học, và cụ thể là chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường là hội chứng rối loạn chuyển hóa mãn tính gây ra do thiếu insulin, biểu hiện chủ yếu là chứng đa hồng cầu, đa niệu, ăn quá nhiều và giảm cân, và là căn bệnh thứ ba trên thế giới đe dọa nghiêm trọng đến sức khỏe con người sau căn bệnh ung thư và các bệnh về mạch máu não. Bệnh đái tháo đường tuýp 2 (T2DM) là một nhóm các bệnh chuyển hóa glucolipit gây ra bởi rối loạn chức năng tế bào đảo beta (β) tiến triển và kháng insulin, thường liên quan đến các yếu tố di truyền và nhiều yếu tố môi trường. Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 tăng lên hàng năm trên toàn thế giới, cụ thể là, sẽ tăng nhanh hơn và chiếm ưu thế trong các nước đang phát triển. Bệnh đái tháo đường là căn bệnh không truyền nhiễm đứng thứ ba trên thế giới đe dọa sức khỏe và tính mạng của con người sau các bệnh tim mạch và ung thư. Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, tăng đường huyết mãn tính có thể phức tạp với chấn thương đa cơ quan mãn tính, gây tác hại nghiêm trọng cho bệnh nhân, sức khỏe và chất lượng cuộc sống. Trong những năm gần đây, với sự phát triển của nền kinh tế xã hội và sự thay đổi lối sống của mọi người, đặc biệt là chế độ ăn nhiều đường, nhiều chất béo và nhiều muối, số lượng bệnh nhân đái tháo đường đang tăng lên hàng năm và ngày càng trẻ tuổi hơn.

Cho đến nay, thuốc uống là phương tiện chính để điều trị bệnh đái tháo đường: cụ thể như sunfonylurea, glinit, biguanit, thiazolidinedion và thuốc ức chế α -glucosidaza. Hơn nữa, tiêm insulin hoặc chất tương tự insulin là một cách hiệu quả để giảm lượng đường trong máu. Tuy nhiên, các loại thuốc nói trên thường bị hạn chế

trong sử dụng thực tế bởi các khiếm khuyết lâm sàng của chúng, chẳng hạn như các tác dụng phụ tiềm ẩn và làm mất hiệu lực phụ thuộc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm khắc phục hạn chế đã biết nêu trên, mục đích của sáng chế này là đề xuất chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, có thể làm giảm lipit máu, bảo vệ chức năng tế bào đảo β , cải thiện triệu chứng của bệnh đái tháo đường tuýp 2 (T2DM) và giảm nguy cơ xuất hiện và phát triển của bệnh đái tháo đường, có tính năng an toàn, độ tin cậy và không có tác dụng phụ.

Để đạt được mục đích của sáng chế nêu trên, sáng chế này đề xuất các giải pháp kỹ thuật sau:

Sáng chế này đề xuất chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, trong đó chế phẩm bao gồm lợi khuẩn và inulin; các lợi khuẩn bao gồm: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus*, và *Lactobacillus casei*.

Tốt hơn là, các lợi khuẩn bao gồm các nguyên liệu thô sau đây theo từng phần theo khối lượng: từ 15 đến 20 phần *Bifidobacterium longum*, từ 5 đến 10 phần *Bifidobacterium breve*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus gasseri*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus rhamnosus*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus salivarius*, từ 5 đến 10 phần *Lactobacillus cripatus*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus plantarum*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus fermentum* và từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus casei*.

Tốt hơn là, tất cả các nguyên liệu thô của lợi khuẩn là bột đông khô, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong mỗi loại bột đông khô ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g và tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong lợi khuẩn ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

Tốt hơn nữa là, số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Bifidobacterium longum* là CGMCC số 2107 (CGMCC là viết tắt của Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc để lưu giữ giống vi sinh vật);

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Bifidobacterium breve* là CGMCC số 6402;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus gasseri* là CGMCC số 10758;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus rhamnosus* là CNCM I-4474;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus salivarius* là CGMCC số 6403;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus cripatus* là CGMCC số 6406;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus plantarum* là CGMCC số 1258;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus fermentum* là CGMCC số 6407; và

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus casei* là CNCM I-4458.

Sáng chế này đề xuất được phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, bao gồm chế phẩm và chất mang ăn được.

Tốt hơn là, các chất mang ăn được bao gồm một hoặc nhiều bột sữa, maltodextrin, oligosacarit, chất xơ, nước ép bột, rượu đường, tinh bột, magiê stearat và silicon dioxit.

Tốt hơn là, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong được phẩm là từ 1,0 đến $5,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Tốt hơn nữa là, dạng bào chế được phẩm của được phẩm bao gồm bột, viên nén, hạt, dung dịch nước, thuốc viên, viên nang hoặc gel.

Sáng chế còn đề xuất ứng dụng của chế phẩm hoặc được phẩm chứa chúng để điều chế sản phẩm thực phẩm, được phẩm hoặc thực phẩm chức năng.

Tốt hơn là, ứng dụng của chế phẩm hoặc được phẩm chứa chúng để điều chế sản phẩm thực phẩm, được phẩm hoặc thực phẩm chức năng thúc đẩy chuyển hóa glucolipit.

Sáng chế này đề xuất chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, trong đó chế phẩm bao gồm lợi khuẩn và inulin; các chủng lợi khuẩn bao gồm: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus plantarum*,

Lactobacillus fermentum, và *Lactobacillus casei*. Chế phẩm theo sáng chế này, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, và *Lactobacillus cripatus* là lợi khuẩn trong đường ruột; sau khi bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 (T2DM) uống thuốc acarboza, độ phong phú của các lợi khuẩn đã nói ở trên trong hệ vi khuẩn đường ruột được tăng đáng kể và có liên quan nhiều đến trọng lượng cơ thể bệnh nhân, huyết áp, tỷ lệ eo hông, và huyết sắc tố glycosyl hóa. Trong số các lợi khuẩn theo sáng chế này, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum* và *Lactobacillus casei* có thể điều hòa hệ vi khuẩn đường ruột. Trong sáng chế này, inulin có thể ức chế sự gia tăng lượng glucoza trong máu (đường huyết) sau bữa ăn, cải thiện độ nhạy cảm với thụ thể insulin trong cơ thể, làm giảm tình trạng kháng insulin và còn điều chỉnh hoạt động liên quan của enzym chuyển hóa glucoza để hạ thấp lượng đường huyết sau bữa ăn. Chế phẩm theo sáng chế này kết hợp chín chủng vi khuẩn có lợi (lợi khuẩn) với inulin, có thể còn điều chỉnh chức năng chuyển hóa glucolipit. Trong các phương án thực hiện sáng chế này, chế phẩm có một số tác dụng trong việc cải thiện cholesterol toàn phần và chất béo trung tính (triglyxerit) trong huyết thanh, chức năng tế bào đảo β và bệnh đái tháo đường tuýp 2 T2DM, có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện và phát triển bệnh đái tháo đường và có thể được sử dụng để điều chế các sản phẩm thực phẩm, dược phẩm, hoặc thực phẩm chức năng để phòng ngừa và điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 T2DM.

Thông tin lưu giữ sinh học

Bifidobacterium longum BL88-ONLLY đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, đường Rendian, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 13 tháng 7 năm 2007, với số lưu giữ của CGMCC số 2107.

Bifidobacterium breve BB8 đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 31 tháng 7 năm 2012, với số lưu giữ của CGMCC số 6402.

Lactobacillus gasseri LG23 đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 28 tháng 4 năm 2015, với số lưu giữ của CGMCC số 10758.

Lactobacillus rhamnosus LR22 đã được lưu giữ tại Bảo tàng Quốc gia các Chủng giống Vi sinh vật (CNCM) (Viện Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 PARI Cedex 15, Pháp) vào ngày 26 tháng 4 năm 2011, với số lưu giữ của CNCM I-4474.

Lactobacillus salivarius LS86 đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 31 tháng 7 năm 2012, với số lưu giữ của CGMCC số 6403.

Lactobacillus cripatus LCR15 đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 31 tháng 7 năm 2012, với số lưu giữ của CGMCC số 6406.

Lactobacillus plantarum LP-ONLLY đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 06 tháng 12 năm 2004, với số lưu giữ của CGMCC số 1258.

Lactobacillus fermentum LF33 đã được lưu giữ tại Trung tâm bảo tàng giống vi sinh vật chung Trung Quốc (CGMCC) (Viện Vi sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, Số 3, Số 1 đường Tây Beichen, quận Chaoyang, Bắc Kinh) vào ngày 31 tháng 7 năm 2012, với số lưu giữ của CGMCC số 6407.

Lactobacillus casei LC18 đã được lưu giữ tại Bảo tàng Quốc gia các Chủng giống Vi sinh vật (CNCM) (Viện Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 PARI Cedex 15, Pháp) vào ngày 28 tháng 3 năm 2011, với số lưu giữ của CNCM I-4458.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện biểu đồ về sự thay đổi thành phần của hệ vi khuẩn đường ruột trước và sau khi uống acarboza chống đái tháo đường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế này đề cập đến chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, trong đó chế phẩm bao gồm lợi khuẩn và inulin; các lợi khuẩn bao gồm: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, và *Lactobacillus casei*.

Chế phẩm theo của sáng chế này, lợi khuẩn và inulin không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này và bất kỳ tỷ lệ pha trộn nào đều nằm trong phạm vi của sáng chế này. Trong các phương án thực hiện sáng chế, lợi khuẩn và inulin được trộn theo tỷ lệ (từ 58 đến 100):(từ 10 đến 20) phần khối lượng.

Bất kỳ mối quan hệ tỷ lệ nào của tất cả các nguyên liệu thô trong chế phẩm lợi khuẩn đều không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này và chín lợi khuẩn đã nêu ở bất kỳ tỷ lệ pha trộn nào đều nằm trong phạm vi của sáng chế này, tốt nhất là bao gồm các nguyên liệu thô sau theo khối lượng: từ 15 đến 20 phần *Bifidobacterium longum*, từ 5 đến 10 phần *Bifidobacterium breve*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus gasseri*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus rhamnosus*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus salivarius*, từ 5 đến 10 phần *Lactobacillus cripatus*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus plantarum*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus fermentum*, và từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus casei*, và tốt hơn là bao gồm : từ 15 đến 20 phần *Bifidobacterium longum*, từ 5 đến 8 phần *Bifidobacterium breve*, từ 12 đến 15 phần *Lactobacillus gasseri*, từ 10 đến 12 phần *Lactobacillus rhamnosus*, từ 10 đến 12 phần *Lactobacillus salivarius*, từ 5 đến 8 phần *Lactobacillus cripatus*, từ 1 đến 3 phần *Lactobacillus plantarum*, từ 1 đến 3 phần *Lactobacillus fermentum*, và từ 1 đến 3 phần *Lactobacillus casei*. Giải pháp theo sáng chế này, các nguyên liệu thô của lợi khuẩn tốt nhất là bột đông khô, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong mỗi loại bột đông khô ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g và tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong chế phẩm lợi khuẩn ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g. Các

phương pháp điều chế bột đông khô của chế phẩm lợi khuẩn không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này, có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường theo tình trạng kỹ thuật đã biết; tốt nhất là, mỗi nguyên liệu thô chứa lợi khuẩn được điều chế riêng biệt thành bột đông khô, và sau đó chín loại bột đông khô được trộn để điều chế các chế phẩm lợi khuẩn. Trong sáng chế này, phương pháp điều chế bột đông khô tốt nhất là bao gồm các bước sau:

1) nuôi cấy và lên men riêng biệt chín lợi khuẩn đã nói ở trên trong nước dùng MRS hoặc nước dùng MRS đã được biến đổi để có được nước dùng lên men có chứa lợi khuẩn;

2) ly tâm: ly tâm và tách riêng từng môi trường lên men đã nêu ở trên để thu được bùn vi khuẩn; và

3) làm đông khô: trộn bùn vi khuẩn với nước (gấp từ 6 đến 15 lần khối lượng của bùn vi khuẩn) và chất mang đông khô, và làm đông khô hỗn hợp thu được để điều chế thành bột đông khô.

Trong sáng chế này, nhiệt độ lên men tốt nhất và độc lập từ 37 đến 39 °C, và tốt nhất là 38 °C; thời gian lên men tốt nhất là từ 14 đến 29 giờ, và tốt nhất là từ 18 đến 24 giờ. Trong sáng chế này, số lượng tế bào phát triển trong mỗi môi trường lên men thu được tốt hơn là lớn hơn $1,0 \times 10^9$ cfu/ml và tốt hơn nữa là lớn hơn $2,0 \times 10^9$ cfu/ml.

Trong sáng chế này, việc ly tâm được thực hiện trong phòng sạch cấp độ 100000 (loại 100000). Các thông số ly tâm không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này và tất cả các hoạt động ly tâm có thể ly tâm và kết tủa vi khuẩn phát triển từ môi trường lên men đều nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các chất mang đông khô theo sáng chế này tốt hơn là một hoặc nhiều sữa bột gầy, tinh bột và mantodextrin. Đồng thời, sữa bột gầy có chức năng như chất bảo vệ hoạt động của lợi khuẩn. Các thông số đông khô không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này và các phương pháp đông khô được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

Theo sáng chế này, các lợi khuẩn là hệ lợi khuẩn nội tại (*Lactobacillus sp.* và *Bifidobacterium sp.*) trong ruột. Hơn nữa, theo nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, giấu kín kép, giả được kiểm soát ở 106 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 không dùng thuốc đã phát hiện sau khi phân tích thành phần của hệ vi khuẩn đường ruột trước và sau khi uống acarboza trên cơ sở cải thiện đáng kể huyết sắc tố glycosyl hóa (HbA1c) đã phát hiện acarboza làm thay đổi thành phần của hệ vi khuẩn đường ruột rất đáng kể trong khi làm giảm sự hấp thu glucoza ở ruột non. Độ phong phú của một số lợi khuẩn nội tại trong ruột tăng lên rất nhiều, trong khi vi khuẩn có hại giảm đáng kể trong ruột. Trong số đó, hai lợi khuẩn *Bifidobacteria* và bốn lợi khuẩn *Lactobacilli*, cụ thể là, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, và *Lactobacillus cripatus*, cho thấy sự gia tăng đáng kể xét về độ phong phú (xem Fig. 1). Đã phát hiện ra rằng độ phong phú của chúng tăng lên đáng kể khi đường huyết của bệnh nhân giảm, và có liên quan đáng kể đến trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, huyết áp, tỷ lệ eo-hông và huyết sắc tố glycosyl hóa. Theo sau đó, sáu lợi khuẩn này với sự gia tăng đáng kể về mức độ phong phú liên quan đến chức năng cải thiện trao đổi chất một cách tổng thể.

Trên cơ sở đó, sáng chế này khảo sát và sàng lọc sáu loại lợi khuẩn có liên quan đến sự cải thiện trao đổi chất của con người, và cùng với ba lợi khuẩn khác có nguồn gốc từ ruột, đã đề xuất chế phẩm gồm chín lợi khuẩn và inulin thúc đẩy chuyển hóa glucolipit. Các nguyên liệu sinh học trong lợi khuẩn theo sáng chế này tốt nhất là được phân lập từ hệ vi khuẩn đường ruột khỏe mạnh của người, cụ thể là bao gồm: sử dụng môi trường chọn lọc *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* để phân lập khuẩn lạc của hệ vi khuẩn đường ruột khỏe mạnh của người, xác định và phân lập các chủng vi khuẩn theo hình thái, sinh lý, và sinh hóa, và giải trình tự gen DNA, sau đó là đánh giá hiệu suất của vi khuẩn trong ống nghiệm (in vitro), bao gồm: sàng lọc kháng axit, kháng muối mật, miễn cảm với thuốc và hiệu suất lên men, để thu được các chủng vi khuẩn có liên quan đến cải thiện chuyển hóa một cách tổng thể. Ngoài ra, các chủng lợi khuẩn đã nói ở trên được lưu giữ tại các trung tâm thu thập vi sinh vật để phục vụ thẩm định patent, và các chủng vi khuẩn cụ thể bao gồm: *Bifidobacterium longum* BL88-ONLLY (số lưu giữ: CGMCC Số 2107), *Bifidobacterium breve* BB8 (số lưu giữ: CGMCC Số 6402), *Lactobacillus gasseri* LG23 (số lưu giữ: CGMCC Số 10758), *Lactobacillus rhamnosus*

LR22 (số lưu giữ: CNCMI-4474), *Lactobacillus salivarius* LS86 (số lưu giữ: CGMCC Số 6403), *Lactobacillus cripatus* LCR15 (số lưu giữ: CGMCC Số 6406), *Lactobacillus plantarum* LP-ONLLY (số lưu giữ: CGMCC Số 1258), *Lactobacillus fermentum* LF33 (số lưu giữ: CGMCC Số 6407), và *Lactobacillus casei* LC18 (số lưu giữ: CNCMI-4458).

Chế phẩm theo sáng chế này còn bao gồm inulin và inulin tốt nhất là từ 10 đến 20 phần khối lượng. Inulin theo sáng chế này có thể đi vào ruột già hoàn toàn mà không bị tiêu hóa và phân hủy ở đường tiêu hóa trên, có thể bị phân hủy hoặc phân hủy một phần thành các axit béo chuỗi ngắn (SCFA) trong ruột già, ảnh hưởng đến nồng độ axit béo tự do trong hệ tuần hoàn và nồng độ của kích thích tố (homon) tiêu hóa với sự điều hòa đường huyết, và do đó cải thiện lượng đường huyết; hơn nữa, inulin có thể thúc đẩy sự tăng trưởng của lợi khuẩn đường ruột, do đó cải thiện chức năng đường ruột; hơn nữa, fructo-oligosacarit có nguồn gốc từ inulin đóng vai trò cải thiện kiểm soát đường huyết và chuyển hóa lipid máu. Nguồn của inulin không bị giới hạn cụ thể nào trong sáng chế này và inulin thông thường theo tình trạng kỹ thuật đã biết có thể được sử dụng.

Sáng chế này đề xuất được phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, bao gồm chế phẩm và chất mang ăn được.

Dược phẩm theo sáng chế này, các chất mang ăn được tốt nhất là bao gồm một hoặc nhiều bột sữa, maltodextrin, oligosacarit, chất xơ, nước ép bột, rượu đường, tinh bột, magiê stearat và silicon dioxit. Trong dược phẩm theo sáng chế này, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) tốt hơn là từ 1,0 đến $5,0 \times 10^{10}$ cfu/g, tốt hơn nữa là từ 1,0 đến $4,0 \times 10^{10}$ cfu/g, và tốt nhất là từ 2,0 đến $3,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Dạng bào chế dược phẩm của dược phẩm không bị giới hạn cụ thể nào theo sáng chế này, và tốt nhất là bao gồm bột, viên nén, hạt, dung dịch nước, thuốc viên, viên nang hoặc gel. Theo sáng chế này, khi điều chế dược phẩm thành các dạng bào chế dược phẩm khác nhau, các chất phụ gia cần thiết để điều chế các dược phẩm khác nhau cũng có thể được thêm vào, ví dụ, chất làm ướt, chất tan rã, chất phân tán, chất nhũ hóa, v.v., trong tình trạng kỹ thuật đã biết theo các yêu cầu cho các dạng bào chế dược

phẩm khác nhau; phương pháp điều chế thông thường trong tình trạng kỹ thuật đã biết có thể được sử dụng.

Sáng chế còn đề cập đến ứng dụng của chế phẩm hoặc dược phẩm chứa chúng để điều chế các sản phẩm thực phẩm, dược phẩm hoặc thực phẩm chức năng. Ứng dụng theo sáng chế này tốt nhất là ứng dụng để điều chế các sản phẩm thực phẩm, dược phẩm hoặc thực phẩm chức năng thúc đẩy chuyển hóa glucolipit.

Chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, và dược phẩm và ứng dụng của chúng theo sáng chế này sẽ được mô tả chi tiết dưới đây kết hợp với các phương án thực hiện sáng chế, nhưng chúng không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương án 1

Chín loại lợi khuẩn và inulin, có khối lượng như sau, được trộn và điều chế thành chế phẩm: 20 g *Bifidobacterium longum*, 10 g *Bifidobacterium breve*, 15 g *Lactobacillus gasseri*, 15 g *Lactobacillus rhamnosus*, 15 g *Lactobacillus salivarius*, 5 g *Lactobacillus cripatus*, 3 g *Lactobacillus plantarum*, 3 g *Lactobacillus fermentum*, 3 g *Lactobacillus casei*, và 11 g inulin. Trong chế phẩm đã được điều chế, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) không ít hơn $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

Phương án 2

Chín loại lợi khuẩn và inulin, có khối lượng như sau, được trộn và điều chế thành chế phẩm: 15 g *Bifidobacterium longum*, 10 g *Bifidobacterium breve*, 12 g *Lactobacillus gasseri*, 15 g *Lactobacillus rhamnosus*, 14 g *Lactobacillus salivarius*, 8 g *Lactobacillus cripatus*, 2 g *Lactobacillus plantarum*, 2 g *Lactobacillus fermentum*, 2 g *Lactobacillus casei*, và 20 g inulin. Trong chế phẩm đã được điều chế, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) không nhỏ hơn $2,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

Phương án 3

Chín loại lợi khuẩn và inulin, có khối lượng như sau, được trộn và pha chế thành chế phẩm: 19 g *Bifidobacterium longum*, 8 g *Bifidobacterium breve*, 13 g *Lactobacillus*

gasseri, 10 g *Lactobacillus rhamnosus*, 13 g *Lactobacillus salivarius*, 9 g *Lactobacillus cripatus*, 2 g *Lactobacillus plantarum*, 3 g *Lactobacillus fermentum*, 3 g *Lactobacillus casei*, và 20 g inulin. Trong chế phẩm được điều chế, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) không ít hơn $3,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

Phương án 4

Chín loại lợi khuẩn và inulin, có khối lượng như sau, được trộn và pha chế thành chế phẩm: 18 g *Bifidobacterium longum*, 9 g *Bifidobacterium breve*, 10 g *Lactobacillus gasseri*, 10 g *Lactobacillus rhamnosus*, 10 g *Lactobacillus salivarius*, 10 g *Lactobacillus cripatus*, 4 g *Lactobacillus plantarum*, 5 g *Lactobacillus fermentum*, 5 g *Lactobacillus casei*, và 19 g inulin. Trong chế phẩm được điều chế, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) không ít hơn $4,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

Phương án 5

Chế phẩm theo Phương án 1 được trộn đều với 500 g galacto-oligosacarit, 150 g maltodextrin, 120 g bột dâu tây và 30 g sobitol để điều chế bột lợi khuẩn. Tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong sản phẩm không nhỏ hơn $1,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Phương án 6

Chế phẩm theo Phương án 2 được trộn với 400 g xylo-oligosacarit, 200g chất xơ, 100g tinh bột và tạo viên, các hạt được trộn với 10g magiê stearat và được tạo viên thành viên thuốc lợi khuẩn. Tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong sản phẩm không ít hơn $2,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Phương án 7

Chế phẩm theo Phương án 3 được trộn đều với 520 g kháng dextrin để điều chế bột lợi khuẩn. Tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong sản phẩm không ít hơn $3,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Phương án 8

Chế phẩm theo Phương án 4 được trộn với 580 g bột sữa để điều chế sữa bột có chứa lợi khuẩn. Tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong sản phẩm không ít hơn $4,0 \times 10^{10}$ cfu/g.

Phương án 9

Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với đường huyết ở chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2

Chế độ ăn nhiều chất béo glucoza cao cộng với streptozotocin (STZ) đã được tạo ra để thiết lập mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, được chia thành hai nhóm 11: nhóm đối chứng và nhóm chế phẩm lợi khuẩn / inulin (sau đây gọi là nhóm chế phẩm lợi khuẩn). Nhóm chế phẩm đã được đưa ra thành phần gồm chín loại lợi khuẩn và inulin của phương án 1, nghĩa là bao gồm *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus cripatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, và inulin, bằng cách sử dụng hàng ngày và tổng số lượng *Lactobacillus* là 10^9 cho mỗi con chuột. Nhóm đối chứng được cho uống nước muối bình thường bằng vôi. Cả hai nhóm được quản lý trong 24 ngày. Đường huyết ngẫu nhiên đã được kiểm tra bằng đường kế (máy đo đường huyết).

Bảng 1 Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với đường huyết ngẫu nhiên ở mô hình trên chuột đái tháo đường tuýp 2

Nhóm	Mức đường huyết, tính theo mmol/L	
	Trước khi thực nghiệm	Sau khi thực nghiệm
Nhóm đối chứng	$27,95 \pm 3.64$	$28,65 \pm 3.56$
Nhóm chế phẩm lợi khuẩn	$29,12 \pm 4,45$	$23,93 \pm 2,46^*$
Ghi chú: *, khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng, $P < 0,05$		

Như thể hiện trong Bảng 1, chế phẩm lợi khuẩn và inulin theo sáng chế này có thể cải thiện đáng kể lượng đường trong máu ở mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và có tác dụng hạ đường huyết.

Có nghiên cứu (Zhong D, Yin Y, Ge M, Qian XP. Nghiên cứu về giảm đường huyết sau bữa ăn bằng acarboza được thúc đẩy bởi kết hợp của bốn lợi khuẩn ở chuột mắc bệnh đái tháo đường [J]. Chin Med Biotechnol, 2016,11 (5): 441-444) đã báo cáo về việc sử dụng kết hợp bốn loại lợi khuẩn (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* và *Bacillus licheniformis*) ở mỗi con chuột mắc bệnh đái tháo đường không có tác dụng đáng kể trong việc giảm đường huyết sau ăn. Tuy nhiên, chế phẩm lợi khuẩn và inulin theo sáng chế này có thể cải thiện đáng kể lượng đường trong máu ở mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường.

Phương án 10

Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với cholesterol và triglyxerit huyết thanh ở chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2

Chế độ ăn nhiều chất béo glucoza cao cộng với streptozotoxin (STZ) đã được tạo ra để thiết lập mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, được chia thành hai nhóm 11: nhóm đối chứng và nhóm chế phẩm lợi khuẩn. Nhóm chế phẩm lợi khuẩn đã được cung cấp thành phần của chín lợi khuẩn và inulin theo Phương án 1, tức là, bao gồm *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, và inulin, bằng cách sử dụng hàng ngày và tổng số lượng *Lactobacillus* là 10^9 cho mỗi con chuột. Nhóm đối chứng được cho uống nước muối bình thường bằng vòi. Cả hai nhóm được quản lý trong 24 ngày. Lượng cholesterol và chất béo trung tính trong huyết thanh chuột đã được kiểm tra bằng máy phân tích sinh hóa khô.

Bảng 2 Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với lipit máu ở mô hình trên chuột mắc đái tháo đường tuýp 2

Nhóm	Nhóm đối chứng	Nhóm chế phẩm lợi khuẩn
Cholesterolon huyết thanh, mmol/L	$5,975 \pm 0,4437$	$5,059 \pm 0,2118a$
Triglyxerit, mmol/L	$0,932 \pm 0,0894$	$0,6042 \pm 0,07383b$
Ghi chú: “a”, khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng, $P < 0,05$ “b”, khác biệt so với nhóm đối chứng, $P = 0,0548$		

Như được thể hiện trong Bảng 2, chế phẩm lợi khuẩn theo sáng chế có thể làm giảm đáng kể cholesterol ở mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 và cải thiện lượng chất béo trung tính.

Bệnh đái tháo đường tuýp 2 (T2DM) thường đi kèm với rối loạn lipid máu. Tăng lipid máu là yếu tố quan trọng gây ra sự phát triển của xơ vữa động mạch. Do đó, chế phẩm lợi khuẩn và inulin theo sáng chế có tác dụng hạ đường huyết, do đó làm giảm nguy cơ phát triển các biến chứng tim mạch đối với trường hợp mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 T2DM.

Phương án 11

Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn đối với huyết thanh peptit C sau bữa ăn ở chuột mắc bệnh đái tháo đường

Chế độ ăn nhiều chất béo glucoza cao cộng với streptozotoxin (STZ) đã được tạo ra để thiết lập mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2, được chia thành hai nhóm 11: nhóm đối chứng và nhóm chế phẩm lợi khuẩn. Nhóm chế phẩm lợi khuẩn đã được cung cấp thành phần của chín lợi khuẩn và inulin theo Phương án 1, tức là, bao gồm *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, và inulin, bằng cách sử dụng hàng ngày và tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) là 10^9 cho mỗi con chuột bằng cách sử dụng hàng ngày. Nhóm đối chứng được cho uống nước muối bình

thường bằng vôi. Cả hai nhóm được quản lý trong 24 ngày. Peptit C huyết thanh sau 30 phút đã được xét nghiệm bằng ELISA.

Bảng 3 Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với peptit C huyết thanh sau bữa ăn ở mô hình trên chuột đái tháo đường tuýp 2

Nhóm	Peptit C huyết thanh, pg/ml		
	0 phút	15 phút	30 phút
Nhóm đối chứng	5487 ± 4448	5615 ± 4649	3003 ± 1573
Nhóm chế phẩm lợi khuẩn	5385 ± 1764	7678 ± 2560	5204 ± 1269*
Ghi chú: *, khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng, $P < 0,05$			

Peptit C huyết thanh là sản phẩm bài tiết của tế bào đảo β , và giá trị phát hiện của nó có thể phản ánh trực tiếp chức năng tế bào đảo β ; nếu chức năng tế bào đảo β bị suy yếu, rối loạn chuyển hóa glucoza sẽ xảy ra, dẫn đến sự gia tăng bất thường của glucoza trong máu. Như được thể hiện trong Bảng 3, nhóm chế phẩm lợi khuẩn có thể cải thiện đáng kể giá trị peptit C huyết thanh sau 30 phút ở mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường, cho thấy chế phẩm lợi khuẩn và inulin theo sáng chế này đóng vai trò nhất định trong việc phục hồi chức năng tế bào đảo β bị suy giảm do đái tháo đường.

Phương án 12

Tác dụng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với insulin sau bữa ăn 2 giờ ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 khởi phát mới (T2DM)

Sử dụng chế phẩm của chín lợi khuẩn và inulin theo Phương án 7, tức là, bao gồm *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, và inulin, với tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) là $3,0 \times 10^{10}$ cfu/g, thử nghiệm giấu kín kép, kiểm soát giả dược, trên cơ sở dân số đã được tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 khởi phát mới (T2DM). Các giả dược là maltodextrin, với bao bì giống hệt nhau.

Tổng cộng có 30 bệnh nhân đủ điều kiện mắc bệnh T2DM mới khởi phát đã được chọn. Mỗi nhóm bao gồm 15 bệnh nhân dùng 4 g mỗi ngày một lần. Đối với nhóm thử nghiệm, vi khuẩn phát triển $1,2 \times 10^{11}$ được dùng hàng ngày, trong 12 tuần. Trước thời kỳ sàng lọc, đường huyết chỉ được kiểm soát bằng can thiệp lối sống (chế độ ăn uống và thể thao) trong ít nhất hai tháng; thuốc không được sử dụng để kiểm soát đường huyết; trong giai đoạn sàng lọc, glycoxylat hemoglobin A1c (HbA1c) dao động từ 6,5% đến 10,0%, trong khi giá trị glucoza huyết tương lúc đói (FPG) là từ 7,0 mmol /L đến 13,3 mmol /L vào ngày sàng lọc.

Bảng 4 Ảnh hưởng của chế phẩm lợi khuẩn và inulin đối với insulin sau bữa ăn 2 giờ ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 mới khởi phát T2DM

Nhóm	Insulin sau bữa ăn 2 giờ, IU/ml		
	Trước khi uống	Sau khi uống	Khác nhau (trước thực nghiệm so với sau thực nghiệm)
Nhóm giả dược	60,12 ± 26,24	48,79 ± 13,86	11,33 ± 8,52
Nhóm chế phẩm lợi khuẩn	43,38 ± 25,66	49,87 ± 25,94	-6,49 ± 6,11*
Ghi chú: *, khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng, $P < 0.05$.			

Giống như peptit C, insulin huyết thanh cũng là sản phẩm bài tiết của tế bào đảo β và giá trị phát hiện của nó có thể phản ánh trực tiếp chức năng tế bào đảo β ; nếu chức năng tế bào đảo β bị suy yếu, rối loạn chuyển hóa glucoza sẽ xảy ra, dẫn đến sự gia tăng bất thường của glucoza trong máu. Như được thể hiện trong Bảng 4, nhóm chế phẩm lợi khuẩn có thể cải thiện đáng kể sự khác biệt về insulin sau bữa ăn 2 giờ, cho thấy chế phẩm lợi khuẩn theo sáng chế đóng một vai trò nhất định trong việc phục hồi chức năng tế bào đảo β bị suy yếu do bệnh đái tháo đường.

Phương án 13

Chế phẩm lợi khuẩn và inulin trong việc thúc đẩy chuyển hóa glucolipit

Một tình nguyện viên nam trưởng thành được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường tuýp 2 khởi phát mới (T2DM), người không sử dụng bất kỳ loại thuốc nào để kiểm soát đường huyết, đã uống 4 g bột lợi khuẩn theo Phương án 7 của sáng chế này (vi khuẩn phát triển $1,2 \times 10^{11}$) mỗi ngày một lần, trong thời gian 12 tuần. Các chỉ số liên quan đến chuyển hóa glucolipit đã được kiểm tra trước và sau khi dùng. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5 Chế phẩm lợi khuẩn và inulin thúc đẩy chỉ số liên quan đến chuyển hóa glucolipit

Chỉ số	Trước khi uống	Sau khi uống	Mô tả chi tiết:
Chỉ số khối lượng cơ thể BMI, Kg/m ²	28,14	25,17	Giảm 10,55%
Huyết sắc tố glycosyl hóa HbA1c, %	6,71	5,82	Giảm 13,26%
Đường huyết lúc đói FPG, mmol/L	7,75	6,59	Giảm 14,97%
Cholesterol huyết thanh TC, mmol/L	6,71	6,52	Giảm 2,8%
Triglyxerit TG, mmol/L	2,66	2,02	Giảm 24,06%
Insulin 2 giờ sau bữa ăn	39,92	50,21	Tăng 25,78%

Như được thể hiện trong Bảng 5, sau khi bệnh nhân mắc bệnh T2DM khởi phát mới trong 12 tuần, các chỉ số của bệnh nhân này liên quan đến đường huyết, bao gồm HbA1c và FPG, giảm lần lượt 13,26% và 14,97%; trong các chỉ số liên quan đến lipit máu, TG giảm > 20% và TC cải thiện đôi chút và giảm 2,8%; insulin sau bữa ăn 2 giờ insulin tăng, cho thấy chế phẩm phục hồi chức năng tế bào đảo β bị suy yếu do đái tháo đường ở một mức độ nào đó.

Các phương án thực hiện sáng chế này như đã nói ở trên còn hỗ trợ chế phẩm lợi khuẩn và inulin theo sáng chế này thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, làm giảm lượng

glucosza trong máu, làm giảm đáng kể lipit máu, phục hồi chức năng tế bào đảo β bị suy yếu do đái tháo đường ở một mức độ nào đó, cải thiện các triệu chứng đái tháo đường và giảm các triệu chứng đái tháo đường, làm giảm nguy cơ xuất hiện và phát triển của đái tháo đường. Cần lưu ý rằng, vì lợi khuẩn có trong chế phẩm theo sáng chế là một quá trình động trong ruột sau khi dùng, nên sự khác biệt về tỷ lệ của chín loại lợi khuẩn và inulin có trong chế phẩm theo sáng chế này không có ý nghĩa gì đối với điều chỉnh chức năng chuyển hóa glucolipit, và tất cả các kết hợp bao gồm chín lợi khuẩn và inulin có thể đạt được một vai trò đáng kể trong việc điều chỉnh chuyển hóa glucolipit. Các mô tả trình bày ở trên chỉ là phương án ưu tiên của sáng chế này. Cần lưu ý rằng đối với người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, một số cải tiến và sửa đổi có thể được thực hiện thêm mà vẫn nằm trong phạm vi và nguyên lý của sáng chế này. Những cải tiến và sửa đổi này cũng cần được coi là vẫn nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, trong đó chế phẩm bao gồm lợi khuẩn và inulin;

trong đó các lợi khuẩn bao gồm các nguyên liệu thô sau đây theo từng phần theo khối lượng: từ 15 đến 20 phần *Bifidobacterium longum*, từ 5 đến 10 phần *Bifidobacterium breve*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus gasseri*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus rhamnosus*, từ 10 đến 15 phần *Lactobacillus salivarius*, từ 5 đến 10 phần *Lactobacillus crispatus*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus plantarum*, từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus fermentum* và từ 1 đến 5 phần *Lactobacillus casei*;

trong đó lợi khuẩn và inulin được trộn theo tỷ lệ (từ 58 đến 100):(từ 10 đến 20) phần khối lượng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tất cả các nguyên liệu thô của lợi khuẩn là bột đông khô, tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong mỗi loại bột đông khô ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g và tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong lợi khuẩn ít nhất là $1,0 \times 10^{11}$ cfu/g.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Bifidobacterium longum* là CGMCC số 2107;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Bifidobacterium breve* là CGMCC số 6402;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus gasseri* là CGMCC số 10758;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus rhamnosus* là CNCM I-4474;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus salivarius* là CGMCC số 6403;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus crispatus* là CGMCC số 6406;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus plantarum* là CGMCC số 1258;

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus fermentum* là CGMCC số 6407; và

số lưu giữ của chủng lợi khuẩn *Lactobacillus casei* là CNCM I-4458.

4. Dược phẩm thúc đẩy chuyển hóa glucolipit, bao gồm chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và các chất mang ăn được.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó các chất mang ăn được bao gồm một hoặc nhiều bột sữa, maltodextrin, oligosacarit, chất xơ, nước ép bột, rượu đường, tinh bột, magiê stearat và silicon dioxit.
6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó tổng số vi khuẩn axit lactic (LAB) trong chế phẩm là từ 1,0 đến $5,0 \times 10^{10}$ cfu/g.
7. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dạng bào chế dược phẩm của chế phẩm bao gồm bột, viên nén, hạt, dung dịch nước, thuốc viên, viên nang hoặc gel.

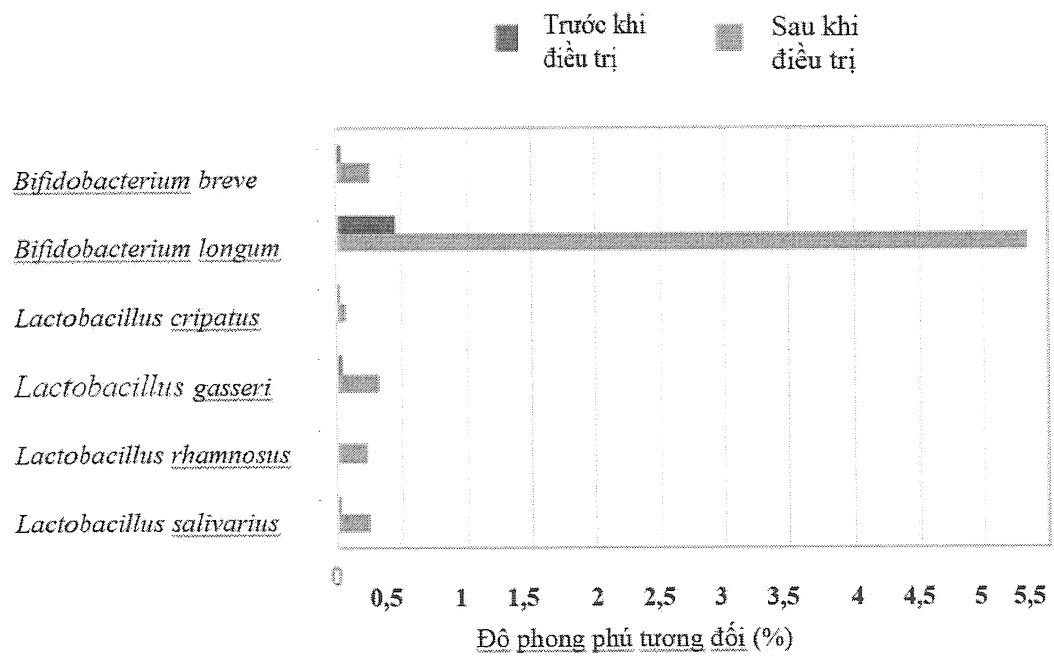


Fig. 1