



República Federativa do Brasil
Ministério de Desenvolvimento, Indústria,
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809630-9 A2



* B R P I 0 8 0 9 6 3 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/02/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 35/74
A61P 1/12

(54) Título: REDUÇÃO DE RISCO DE DIARREIA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2007 EP 07105078.5

(73) Titular(es): Nestec S.A.

(72) Inventor(es): Florence Rochat, Karl-Josef Huber-Haag,
Marie-Claire Fichot

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008052029 de
20/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116708de
02/10/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**REDUÇÃO DE RISCO DE DIARREIA**".

Campo da Invenção

5 Esta invenção refere-se ao uso de bactérias probióticas para redução de risco de diarreia em bebês e crianças jovens.

Antecedentes da Invenção

10 Imediatamente antes de nascimento, o trato gastrointestinal de um bebê é pensado ser estéril. Durante o processo normal de nascimento, ele encontra bactérias do trato digestivo, pele e ambiente da mãe e começa a ser colonizado. A microbiota fecal de uma criança amamentada no peito, nascida vaginalmente, saudável de idade de 2 a 4 semanas que pode ser tomada como a microbiota ótima para este grupo de idade é dominada por espécies Bifidobacteria com algumas espécies Lactobacillus e menores quantidades de Bacteróides como espécies Bacteroides fragilis, para a ex-

15 clusão de potenciais patógenos como Clostridia. Após o término de desmame em cerca de 2 anos de idade, um padrão de microbiota de intestino que se parece com padrão adulto torna-se estabelecido.

20 Deve ser notado que, na criança alimentada no peito, nascida vaginalmente, saudável, Bifidobactérias formam a base da microbiota totalizando 60-90% de bactérias totais no intestino de criança. Alimentação no peito também promove desenvolvimento de barreira intestinal que, junto com dominação de bifidobactérias conduz a aperfeiçoada absorção e por isso utilização de nutrição ingerida.

25 Leite materno é recomendado para todos os bebês. Entretanto, em alguns casos alimentação no peito é inadequada ou mal-sucedida por razões médicas ou a mãe escolhe não amamentar. Fórmulas infantis foram desenvolvidas para estas situações.

30 No passado recente, certas linhagens de bactérias atraíram considerável atenção porque elas foram verificadas exibirem valiosas propriedades para o homem se ingeridas. Em particular, específicas linhagens dos gêneros Lactobacilli e Bifidobacteria foram verificadas serem capazes de colonizar o intestino, para reduzir a capacidade de bactérias patogênicas

aderirem ao epitélio intestinal, para terem efeitos imunomoduladores e para auxiliarem na manutenção de bem – estar. Tais bactérias são algumas vezes chamadas probióticos e já foi proposto adicionar apropriadas bactérias probióticas a fórmulas de bebês.

5 Extensos estudos foram realizados para identificar novas linhagens pró-bióticas. Por exemplo, EP 0 199 535, EP 0 768 375, WO 97/00078, EP 0 577 903 e WO 00/53200 mostram específicas linhagens de Lactobacilli e bifidobactérias e seus efeitos benéficos.

10 Como indicado acima, em razão de suas habilidades para colonizar a mucosa intestinal e reduzir a capacidade de bactérias patogênicas aderirem ao epitélio intestinal, certas linhagens probióticas já foram propostas para a prevenção e tratamento de diarreia em bebês. Por exemplo, WO 01/53201 propõe o uso de linhagens de Lactobacillus como Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 para a prevenção ou tratamento de diarreia, especificamente diarreia induzida por rotavírus. É descrito um estudo no qual a linhagem foi administrada a crianças jovens por um período de 29 dias e foi verificado que o grupo de sujeitos recebendo a linhagem teve um nível 30% menor de ocorrência de episódios de diarreia durante o período de estudo.

15 Entretanto, incidência de episódios de diarreia infecciosa durante os primeiros poucos anos permanece um principal conceito para ambos, pais e outros profissionais de cuidados de saúde.

Sumário da Invenção

20 Durante um estudo primariamente projetado para investigar o efeito sobre crescimento, tolerância, e morbidez de 3 fórmulas de bebês contendo diferentes combinações de bactérias probióticas, os presentes inventores surpreendentemente verificaram que alimentação de uma específica combinação de bactérias probióticas durante os primeiros três a quatro meses de vida reduziu a incidência de diarreia não somente durante o período no qual as bactérias probióticas foram administradas mas também por pelo menos 8 meses após administração das bactérias probióticas ter sido interrompida.

30 A presente invenção por isso provê o uso de um Lactobacillus

rhamnosus probiótico e uma Bifidobacterium longum probiótica na fabricação de um medicamento ou composição nutricional terapêutica para administração a um bebê durante pelo menos os primeiros três meses de vida para a profilaxia de longo termo de diarreia.

5 A invenção estende-se um processo para a profilaxia de longo termo de diarreia em bebês e crianças jovens através de administração a um bebê em sua necessidade de uma quantidade terapêutica de um Lactobacillus rhamnosus probiótico e uma Bifidobacterium longum probiótica durante pelo menos os primeiros três meses de vida.

10 Será apreciado que a profilaxia de longo termo de diarreia durante este importante período para o desenvolvimento de bebês e crianças jovens pode ter benefícios de longo termo para a saúde do sujeito sobre a acima de desconforto e inconveniência associados com os próprios episódios de diarreia.

15 Descrição Detalhada da Invenção

Neste relatório descritivo, os seguintes termos têm os seguintes significados:

"bebê" significa uma criança abaixo da idade de 6 meses;

20 "profilaxia de longo termo de diarreia" significa redução de episódios de diarreia por pelo menos oito meses após administração de probiótico ter cessado;

"probiótico" significa preparações de células microbianas ou componentes de células microbianas com um efeito benéfico sobre a saúde ou bem – estar do hospedeiro. (Salminen S, Ouwehand A, Benno Y. et al.
25 "Probiotics: how should they be defined" Trends Food Sci. Technol. 1999:10 107-10);

"criança jovem" significa uma criança entre as idades de 6 e 36 meses.

30 Todas as referências a porcentagens são em peso a menos que de outro modo estabelecido.

A Lactobacillus rhamnosus probiótica pode ser qualquer espécie de Lactobacillus rhamnosus com características probióticas. Espécies prefe-

ridas incluem *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 obténivel inter alia de Valio Oy of Finland sob a marca registrada LGG e *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

5 A *Bifidobacterium longum* probiótica pode ser de qualquer espécie de *Bifidobacterium longum* com estabelecidas características probióticas. Uma espécie preferida é *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 obténivel de Morinaga Milk Industry Co. Ltd. Of Japan sob a marca registrada BB536.

10 Uma apropriada dose diária das bactérias probióticas é de 10^5 a 10^{11} unidades de formação de colônia (cfu), mais preferivelmente de 10^7 a 10^{10} cfu.

As *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum* probióticas são preferivelmente administradas ao bebê por pelo menos os primeiros três meses de vida, mais preferivelmente pelos primeiros quatro a seis meses da vida do bebê.

15 As bactérias probióticas podem ser administradas diretamente ao bebê ou, se a mãe está amamentando, através da mãe. Se as bactérias probióticas são administradas através da mãe, elas podem ser supridas para a mãe como um suplemento na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, goma de mascar ou um líquido, por exemplo. O suplemento ainda pode con-
20 ter hidrocolóides protetores (como gomas, proteínas, amidos modificados), ligantes, agentes formadores de filme, agentes / materiais encapsulantes, materiais de parede / concha, compostos matrizes, revestimentos, emulsificantes, agentes tensoativos, agentes solubilizantes (óleos, gorduras, ceras, lecitinas, etc.), adsorventes, veículos, materiais de enchimento, co-
25 compostos, agentes dispersantes, agentes umectantes, auxiliares de processamento (solventes), agentes de escoamento, agentes de mascaramento de aroma, agentes de peso, agente gelificantes, agentes de formação de gel, antioxidantes e antimicrobianos. O suplemento também pode conter convencionais aditivos e adjuvantes, excipientes e diluentes farmacêuticos,
30 incluindo, mas não limitado a, água, gelatina de qualquer origem, gomas vegetais, sulfonato de lignina, talco, açúcares, amido, goma arábica, óleos vegetais, polialquileno glicóis, agentes aromatizantes, conservantes, estabili-

zadores, agentes emulsificantes, tampões, lubrificantes, corantes, agentes umectantes, materiais de enchimento, e semelhantes. Em todos os casos, tais ainda componentes serão selecionados com relação à sua adequação ao receptor pretendido.

5 Alternativamente, as bactérias pró-bióticas podem ser administradas à mãe na forma de uma composição nutricional terapêutica. A composição pode ser uma fórmula nutricionalmente completa.

Uma fórmula nutricionalmente completa para administração a mulheres lactantes de acordo com a invenção pode compreender uma fonte
10 de proteína. Qualquer proteína de dieta apropriada pode ser usada, por exemplo, proteínas animais (tais como proteínas de leite, proteínas de carne e proteínas de ovo); proteínas vegetais (tais como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz e proteína de ervilha); misturas de aminoácidos livres; ou suas combinações. Proteínas de leite como caseína e soro de leite
15 coalhado, e proteínas de soja são particularmente preferidas. A composição também pode conter uma fonte de carboidratos e uma fonte de gordura.

Se a fórmula inclui uma fonte de gordura em adição ao DHA, a fonte de gordura preferivelmente provê 5% a 40% da energia da fórmula; por exemplo, 20% a 30% da energia. Um apropriado perfil de gordura pode ser
20 obtido usando uma combinação de óleo de canola, óleo de milho e óleo de girassol de alto teor de ácido oleico.

Uma fonte de carboidratos pode ser adicionada à fórmula. Ela preferivelmente provê 40% a 80% da energia da fórmula. Qualquer carboidrato apropriado pode ser usado, por exemplo, sacarose, lactose, glicose,
25 frutose, sólidos de xarope de milho, maltodextrinas, e suas misturas. Fibra de dieta também pode ser adicionada se desejado. Fibra de dieta passa através de intestino delgado não-digerida por enzimas e funciona como um agente de volume natural e laxativo. Fibra de dieta pode ser solúvel ou insolúvel e em geral uma combinação dos dois tipos é preferida. Apropriadas
30 fontes de fibra de dieta incluem soja, ervilha, aveia, pectina, goma guar, goma Arábica, fruto oligossacarídeos e galacto oligossacarídeos, sialil lactose e oligossacarídeos derivados de leites de animais. Uma combinação de fi-

bras preferida é uma mistura de inulina com fruto oligossacarídeos de cadeias mais curtas. Preferivelmente, se fibra está presente, o teor de fibra está entre 2 e 40 g/L da fórmula como consumida, mais preferivelmente entre 4 e 10 g/L.

5 A fórmula também pode conter minerais e micronutrientes tais como elementos em traços e vitaminas de acordo com as recomendações dos órgãos de Governo como USRDA. Por exemplo, a fórmula pode conter por dose diária um ou mais dos seguintes micronutrientes nas faixas dadas:

10 300 a 500 mg cálcio, 50 a 100 mg magnésio, 150 a 250 mg fósforo, 5 a 20 mg ferro, 1 a 7 mg zinco, 0,1 a 0,3 mg cobre, 50 a 200 µg iodo, 5 a 15 µg selênio, 1000 a 3000 µg beta caroteno, 10 a 80 mg Vitamina C, 1 a 2 mg Vitamina B1, 0,5 a 1,5 mg Vitamina B6, 0,5 a 2 mg Vitamina B2, 5 a 18 mg niacina, 0,5 a 2,0 µg Vitamina B12, 100 a 800 µg ácido fólico, 30 a 70 µg biotina, 1 a 5µg Vitamina D, 3 a 10 IU Vitamina E.

15 Um ou mais emulsificantes de grau alimento podem ser incorporados na fórmula se desejado; por exemplo, ésteres de ácido diacetil tartárico de mono- e diglicerídeos, lecitina e mono- e diglicerídeos. Similarmente apropriados sais e estabilizadores podem ser incluídos.

20 A fórmula é preferivelmente administrável enteralmente; por exemplo, na forma de um pulverizado para reconstituição com leite ou água.

Alternativamente, ou no caso de bebês que não são alimentados no peito a probiótica pode ser administrada como um suplemento, por exemplo, como uma dose diária de 10×10^9 cfu dissolvida em água e administrada com uma colher.

25 Para bebês que não são alimentados no peito, as bactérias probióticas podem ser convenientemente administradas em uma fórmula de bebê.

30 Uma fórmula de bebê para uso de acordo com a presente invenção pode conter uma fonte de proteína em uma quantidade de não mais que 2,0 g/100 kcal, preferivelmente 1,8 a 2,0 g/100 kcal. O tipo de proteína não é acreditado ser crítico para a presente invenção contanto que os requisitos mínimos para teor de aminoácido essencial sejam satisfeitos e crescimento

satisfatório seja assegurado embora seja preferido que acima de 50% em peso da fonte de proteína seja soro de leite coalhado. Assim, fontes de proteína baseadas em soro de leite coalhado, caseína e suas misturas podem ser usadas assim como fontes de proteínas baseadas em soja. Tanto quanto

5 proteínas de soro de leite coalhado estejam relacionadas, a fonte de proteína pode ser baseada em soro de leite coalhado ácido ou soro de leite coalhado doce ou suas misturas e pode incluir alfa lactalbumina e beta lactoglobulina em quaisquer proporções que sejam desejadas.

As proteínas podem ser intactas ou hidrolisadas ou uma mistura

10 de proteínas intactas e hidrolisadas. Pode ser desejável suprir proteínas parcialmente hidrolisadas (grau de hidrólise entre 2 e 20%), por exemplo, para bebês acreditados estarem em risco de desenvolvimento de alergia à leite de vaca. Se proteínas hidrolisadas são requeridas, o processo de hidrólise pode ser realizado como desejado e como é conhecido na técnica. Por exemplo, um hidrolisado de proteína de soro de leite coalhado pode ser preparado através de hidrólise enzimática de fração de soro de leite coalhado em uma ou mais etapas. Se a fração de soro de leite coalhado usada como

15 o material de partida é substancialmente livre de lactose, é verificado que a proteína sofre muito menos bloqueio de lisina durante o processo de hidrólise. Isto permite a extensão de bloqueio de lisina ser reduzida de cerca de

20 15% em peso da lisina total para menos que cerca de 10% em peso de lisina; por exemplo, cerca de 7% em peso de lisina o que aperfeiçoa grandemente a qualidade nutricional da fonte de proteína.

A fórmula de bebê contém uma fonte de carboidratos. Qualquer

25 fonte de carboidratos convencionalmente encontrada em fórmulas de bebês tais como lactose, sacarose, maltodextrina, amido e suas misturas pode ser usada embora a fonte preferida de carboidratos seja lactose. Preferivelmente as fontes de carboidratos contribuem entre 35 e 65% da energia total da fórmula.

30 A fórmula de bebê pode conter uma fonte de lipídeos. A fonte de lipídeos pode ser qualquer lipídeo ou gordura que seja apropriada para uso em fórmulas de bebês. Fontes de gorduras preferidas incluem oleína de

palma, e óleo de girassol de alto teor oleico e óleo de açafrão de alto teor oleico. Os ácidos graxos essenciais, ácido linoléico e alfa-linolênico também podem ser adicionados como podem pequenas quantidades de óleos contendo altas quantidades de ácido araquidônico pré-formado e ácido docosa hexaenóico como óleos de peixe ou óleos microbianos. No total, o teor de gordura é preferivelmente tal de modo a contribuir entre 30 a 55% da energia total da fórmula. A fonte de gordura preferivelmente tem uma razão de ácidos graxos n-6 a n-3 de cerca de 5:1 a cerca de 15:1; por exemplo, cerca de 8:1 a cerca de 10:1.

10 A fórmula de bebê também pode conter todas as vitaminas e minerais entendidos serem essenciais na dieta diária e em quantidades nutricionamente significantes. Requisitos mínimos foram estabelecidos para certas vitaminas e minerais. Exemplos de minerais, vitaminas e outros nutrientes opcionalmente presentes na fórmula de bebê incluem vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, 15 vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantotênico, colina, cálcio, fosforoso, iodo, ferro, magnésio, cobre, zinco, manganês, cloreto, potássio, sódio, selênio, cromo, molibdênio, taurina, e L-carnitina. Minerais são usualmente adicionados em forma de sal. A presença e quantidades de específicos minerais e outras vitaminas variarão dependendo da 20 população de bebês pretendida.

Se necessário, a fórmula de bebê pode conter emulsificantes e estabilizadores tais como lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono- e diglicerídeos, e semelhantes.

25 A fórmula de bebê opcionalmente pode conter outras substâncias que podem ter um efeito benéfico tais como lactoferrina, nucleotídeos, nucleosídeos, e semelhantes.

Ambas, a fórmula de bebê e a fórmula nutricional descritas acima podem ser preparadas em qualquer maneira apropriada. Por exemplo, 30 elas podem ser preparadas através de combinação de proteína, a fonte de carboidrato, e a fonte de gordura em apropriadas proporções. Se usados, emulsificantes podem ser incluídos neste ponto. As vitaminas e minerais po-

dem ser adicionados neste ponto, mas são usualmente adicionados depois para evitar degradação térmica. Quaisquer vitaminas lipofílicas, emulsificantes e semelhantes podem ser dissolvidos na fonte de gordura antes de combinação. Água, preferivelmente água que foi submetida à osmose reversa, então pode ser misturada para formação de uma mistura líquida. A temperatura da água é convenientemente cerca de 50°C a cerca de 80°C para auxiliar dispersão dos ingredientes. Agentes de liquefação comercialmente disponíveis podem ser usados para formação de mistura líquida. A mistura líquida é então homogeneizada; por exemplo, em dois estágios.

10 A mistura líquida então pode ser termicamente tratada para reduzir cargas bacterianas, através de rápido aquecimento de mistura líquida para uma temperatura na faixa de cerca de 80°C a cerca de 150°C por cerca de 5 segundos a cerca de 5 minutos, por exemplo. Isto pode ser realizado através de injeção de vapor, autoclave ou através de trocador de calor, por exemplo, um trocador de calor de placas.

15 Então, a mistura líquida pode ser resfriada para cerca de 60°C a cerca de 85°C; por exemplo, através de resfriamento instantâneo. A mistura líquida pode ser então novamente homogeneizada; por exemplo, em dois estágios em cerca de 10 mPa a cerca de 30 MPa no primeiro estágio e cerca de 2 MPa a cerca de 10 MPa no segundo estágio. A mistura homogeneizada pode ser então ainda resfriada para adicionar quaisquer componentes sensíveis a calor; tais como vitaminas e minerais. O pH e teor de sólidos da mistura homogeneizada são convenientemente ajustados neste ponto.

25 A mistura homogeneizada é transferida para uma apropriada aparelhagem de secagem tal como um secador de espargimento ou secador de congelamento e convertida em um pulverizado. O pulverizado deve ter um teor de umidade de menos que cerca de 5% em peso.

30 As bactérias probióticas selecionadas podem ser cultivadas de acordo com qualquer processo apropriado e preparadas para adição à fórmula nutricional ou de bebê através de secagem de congelamento ou secagem de espargimento, por exemplo. Alternativamente, preparações bacterianas podem ser adquiridas de fornecedores especialistas como Morinaga e

Valio já preparadas em uma forma apropriada para adição a produtos alimentícios tais como fórmulas nutricionais e de bebês. As bactérias probióticas podem ser adicionadas à fórmula em uma quantidade entre 10^3 e 10^{12} cfu/g de pulverizado, mais preferivelmente.

- 5 A invenção será agora ainda ilustrada através de referência aos exemplos que se seguem:

Exemplo 1

Um exemplo da composição de uma apropriada fórmula de bebê a ser usada na presente invenção é dado abaixo

Nutriente	por 100kcal	por litro
Energia (kcal)	100	670
Proteína(g)	1,83	12,3
Gordura (g)	5,3	35,7
Ácido linoléico (g)	0,79	5,3
Ácido α -linolênico (mg)	101	675
Lactose (g)	11,2	74,7
Minerais (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
Vitamina A (μ g RE)	105	700
Vitamina D (μ g)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (μ g)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0

Nutriente	por 100kcal	por litro
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantotênico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	2,10 ⁷ cfu/g de bactérias vivas, pulverizadas	
<i>B. longum</i> ATCC BAA-999	2,10 ⁷ cfu/g de bactérias vivas, pulverizadas	

Exemplo 2

284 bebês recém-nascidos saudáveis de 14 dias de idade cujas mães decidiram não amamentar foram arrolados a partir de um total de cinco locais de estudo na França e randomizados para um de quatro grupos de estudo em um estudo de cego duplo prospectivo.

O primeiro grupo consistiu em 70 bebês que receberam uma fórmula de bebê (comercialmente disponível de Nestlé NAN starter formula) contendo 2.10e7 cfu/g de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 e 2.10e7 cfu/g de *Bifidobacterium longum* ATCC BA-999).

O segundo grupo consistiu em 70 bebês que receberam a mesma fórmula de bebês com os mesmos probióticos e a uma mistura de fibras prebióticas (10% de fruto oligossacarídeos de cadeia curta, 90% de galacto oligossacarídeos) em 4 gramas por litro de fórmula constituída.

O terceiro grupo consistiu em 74 bebês que receberam a mesma fórmula de bebês com as mesmas fibras prebióticas e 2.1-e7 cfu/g de *Lactobacillus casei* CNCM I-2116 e 2.10e7 cfu/g de *Bifidobacterium longum* ATCC BA-999) probióticos.

O quarto grupo (grupo controle) recebeu somente a fórmula de bebê não-suplementada.

Todos os grupos foram alimentados exclusivamente com sua fórmula designada até a idade de 16 semanas. O peso na idade de 16 semanas foi anotado, como foram comprimento em recúbito e circunferência de cabeça. Um diário foi mantido para cada bebê para anotar produção de fezes, flatulência, expectoração e vômito, frequência e duração de cólica, frequência de episódios de morbidez (número de visitas a profissionais de cuidados de saúde, outra doença). Os sujeitos foram acompanhados até 12 meses de idade. Foi verificado que os bebês no primeiro grupo tiveram uma incidência de diarreia em um ano estatisticamente menor que os bebês em grupos dois a quatro (OR = 0,22, 95% CI = [0,07, 0,69], p = 0,027), especialmente durante o período de 4 a 12 meses de idade.

REIVINDICAÇÕES

5 1. Uso de uma *Lactobacillus rhamnosus* probiótica e uma *Bifidobacterium longum* probiótica na fabricação de um medicamento ou composição nutricional terapêutica para administração a um bebê durante pelo menos os primeiros três meses de vida para a profilaxia de longo termo de diarreia.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde a *Lactobacillus rhamnosus* probiótica é *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 ou *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

10 3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde a *Bifidobacterium longum* é *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, onde o medicamento ou composição nutricional terapêutica é administrada ao bebê pelos primeiros 4 a 6 meses de vida.

15 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, onde o probiótico é administrado ao bebê via amamentação pela mãe.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, onde a composição nutricional terapêutica é uma fórmula de bebê.

20 7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, onde o medicamento compreende um total entre 10^5 e 10^{11} cfu de bactérias probióticas por dose diária.

25 8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, onde a composição nutricional terapêutica compreende um total entre 10^3 e 10^{12} cfu de bactérias probióticas por grama de composição (peso seco).

RESUMO

Patente de Invenção: "**REDUÇÃO DE RISCO DE DIARREIA**".

O uso de *Lactobacillus rhamnosus* probiótico e uma *Bifidobacterium longumin* probiótica na fabricação de um medicamento ou composição nutricional terapêutica para administração a um bebê durante pelo menos os primeiros três meses de vida para a profilaxia de longo termo de diarreia em bebês e crianças jovens.