



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0718307-0 B1



(22) Data do Depósito: 02/11/2007

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: USO DE OLIGOSSACARÍDEOS INDIGERÍVEIS E COMPOSIÇÕES NUTRICIONAIS

(51) Int.Cl.: A23L 33/21; A23L 33/10; A23L 33/00; A61P 3/10.

(52) CPC: A23L 33/21; A23L 33/10; A23L 33/40; A23V 2002/00.

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2006 NL PCT/NL2006/050275.

(73) Titular(es): N.V. NUTRICIA.

(72) Inventor(es): HOUKJE BOURITIUS; KATRIEN MARIA JOZEFA VAN LAERE; ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN; HUBERTUS JOSEPHUS MARIA VAN DE HEIJNING.

(86) Pedido PCT: PCT NL2007050530 de 02/11/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/054211 de 08/05/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/05/2009

(57) Resumo: USO DE OLIGOSSACARÍDEOS INDIGERÍVEIS, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, E, OLIGOSSACARÍDEOS INDIGERÍVEIS Oligossacarídeos indigeríveis tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da são usados para a melhora da resistência à insulina, a prevenção da queda glicêmica pós-prandial e/ou da diminuição da resposta à glicose pós prandial de uma refeição, que é consumida dentro de 72 horas depois do consumo do primeiro produto. Os oligossacarídeos são especialmente galacto oligossacarídeos e são vantajosamente administrados uma poucas horas antes de se tomar a refeição.

USO DE OLIGOSSACARÍDEOS INDIGERÍVEIS E COMPOSIÇÕES NUTRICIONAIS

Campo da invenção

[001] A invenção diz respeito a composições nutricionais que compreendem oligossacarídeos e seu uso clínico. Em particular esses oligossacarídeos melhoram a sensibilidade do corpo à insulina e suportam, desse modo, os efeitos de insulina.

Fundamento

[002] Insulina é uma proteína que é sintetizada pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas de mamíferos. As taxas de biossíntese e de modificação de pós translação são submetidas a muitos fatores, entre os quais estão os níveis de circulação de hormônios, tal como, crescimento de hormônio e esteróides, mas também devido ao estado de alimentação. A insulina pode ser liberada no sangue como um resultado de certos acionadores, por exemplo, concentração de glicose e certos aminoácidos no sangue.

[003] A insulina tem um efeito forte no metabolismo de energia no corpo. Em particular, a insulina desempenha um importante papel regulador no metabolismo de glicose, por exemplo, ativa alguns transportadores de glicose, estimula lipogênese e diminui lipólise e aumenta o transporte de aminoácido nas células. O metabolismo de energia depende também de vários outros fatores, tais como, o nível de glucagon ou tensão de hormônios no sangue. A concentração de glucagon depende por sua vez novamente do estado de alimentação.

[004] Muitos pacientes sofrem de um ou mais problemas de saúde, que podem ser resolvidos, aliviados ou prevenidos pela interação com o modo como uma pessoa lida com insulina ou pela própria administração de insulina ou compostos que imitam sua ação. O método anterior foi predominantemente aplicado em pessoas resistentes à insulina, tais como, pacientes de diabetes tipo I, pessoas que sofrem da síndrome metabólica, pessoas gravemente doentes ou pessoas que experienciaram trauma grave semelhante à cirurgia ou

queimaduras, enquanto pessoas que sofrem de dano grave no pâncreas semelhante à pacientes que têm diabetes Tipo I, pancreatite grave ou obstruções da função endócrina ou pessoas que são subnutridas frequentemente se beneficiam da administração de insulina ou seus análogos.

[005] Pela razão do grande interesse de uma ação apropriada de insulina, muitos esforços foram feitos para influenciá-la ou melhorá-la. A administração de insulina é frequentemente aplicada, mas frequentemente, ocorre parenteralmente, que é incômodo ao paciente. Além disso, o período de tempo eficaz é relativamente curto, que frequentemente torna as dosagens múltiplas diárias, obrigatórias.

[006] O aumento da sensibilidade de células mamíferas à insulina também é frequentemente visado, mas é difícil de alcançar. Os ingredientes ativos semelhantes à biguanidinas são reivindicados para se alcançar isso.

Técnica Anterior

[007] WO 2006/009437 (N.V. Nutricia, 23 de Janeiro de 2006) divulga um produto nutricional que melhora a sensibilidade à insulina ou diminui a resistência à insulina e contém equivalentes à aspartato. Tal produto, opcionalmente, compreende fibra, preferivelmente, farelo de trigo ou pectinas pouco metiladas. Entretanto, nenhum efeito das fibras é descrito.

[008] Weickert *et al.* divulgam em Diabetes Care 2006, 29 (4), 775 que a fibra de aveia, quando consumida diariamente por 3 dias subsequentes, antes de uma refeição padrão, melhora a sensibilidade total de insulina no corpo em mulheres com excesso de peso e obesas. A fibra de aveia não incluiu nenhum oligossacarídeo. O produto mostrou-se ser ineficaz em homens ou pessoas com resistência marcada à insulina, tal como, pacientes que sofrem de diabetes tipo II.

[009] EP 1588629 A1 (N.V. Nutricia, 26 de Outubro de 2005) divulga uma composição que forma matriz que compreende pectinas pouco metoxiladas e oligossacarídeos, em particular, mais glico-oligossacarídeos (presente em Fibersol 2®), o último promovendo a biodisponibilidade de cálcio por todo trato gastrointestinal inferior. Foi mostrado que ambos os níveis de glicose, níveis de

insulina quanto os picos de insulina foram diminuídos. O efeito de oligossacarídeos na sensibilidade à insulina por si não é revelado.

[010] Boucher *et al.* J. Physiol. Biochem. 59 (3), 169-174 (2003), bem como WO 2004/024167 A2 (Institut National de la Recherche Agronomique, 25 de março de 2004) dos mesmos autores, divulgam o efeito do uso a longo prazo de alfa-glicossacarídeos semelhantes à fibra dietética sintética (denominado GOS, não deve ser confundido com galacto-oligossacarídeo) na determinação de sensibilidade à insulina em camundongos, alimentados por 20 semanas com uma dieta em gordura de 45%. Isso é silencioso no efeito de sensibilidade à insulina a curto prazo como descrito no presente pedido. Os galacto-oligossacarídeos não foram testados.

[011] EP 1060673 A1 (Nestlé SA, 20 de Dezembro de 2000) divulga um método para aumentar seletivamente a produção de propionato no trato gastrointestinal de um mamífero, pela administração entérica de uma composição nutricional que compreende o polissacarídeo dextrano para aumentar a sensibilidade de insulina. O efeito de oligossacarídeos, em particular galacto-oligossacarídeos não é revelado.

[012] Nenhum desses documentos sugere que uma dosagem única ou poucas dosagens de oligossacarídeos por si, em particular galacto-oligossacarídeos, podem ser responsáveis por um aumento de sensibilidade à insulina.

Sumário da Invenção

[013] A presente invenção permite a fabricação de produtos nutricionais, que possui uma grande relevância clínica, que são simples para fabricar e convenientes ao paciente ou consumidor e são altamente saborosos.

[014] Os produtos não precisam compreender frações de carboidrato ou frações de proteínas específicas outras que não as divulgadas nesse documento. Devido à ausência opcional de vários ingredientes, os produtos não precisam interferir com o consumo normal de alimento.

[015] Além disso, os produtos que compreendem os oligossacarídeos de acordo com a invenção parecem ter um efeito que dura mais do que seu efeito

imediatamente nas concentrações (uma diminuição de) de plasma de glicose, em particular durante as primeiras duas horas depois do consumo. Mesmo muitas horas depois e mesmo no dia seguinte a sensibilidade à insulina pode ser aumentada.

[016] Os produtos de acordo com a invenção também parecem prevenir a ocorrência de hipoglicemia, isto é, períodos em que a concentração de glicose de plasma está abaixo de 4 mM e afeta a resposta de glicose pós prandial que resulta do consumo de um produto nutricional diferente, consumido depois do produto de acordo com a invenção.

Descrição detalhada da invenção

[017] Foi observado que oligossacarídeos podem ser usados na fabricação de composições nutricionais ou farmacêuticas que são eficazes na prevenção de uma queda glicêmica e/ou o aumento de sensibilidade à insulina e/ou a diminuição da resposta à glicose pós prandial (abreviado como PPGR), como observado depois do consumo de um produto de nutrição subsequente.

[018] Em uma primeira forma de realização, a invenção diz respeito ao uso de oligossacarídeos indigeríveis tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da na fabricação de um produto nutricional ou farmacêutico para a melhora da resistência à insulina, a prevenção de queda glicêmica pós prandial e/ou a diminuição da resposta à glicose pós prandial de uma refeição, que é consumida dentro 72 horas depois do consumo do dito produto.

[019] No contexto desse pedido, o “Da” é uma abreviação para dalton. É uma unidade não SI de massa, igual à unidade de massa atômica unificada (constante de massa atômica, *u*amu) e é igual a cerca de $1,66054 \times 10^{-27}$ kg.

[020] No contexto desse pedido, a refeição é qualquer consumo de comida, dando origem à uma resposta a glicose. Isso pode incluir alimentos completos e suplementares, produtos alimentares medicinais, refeições leves, bebidas, etc., em particular para crianças, adolescentes e idosos, tanto homem quanto mulher.

[021] O termo ‘queda glicêmica’ é usado aqui para denotar uma diminuição do nível de glicose no plasma depois de uma refeição até abaixo do

nível antes de receber a refeição. Uma tal queda pode ocorrer entre uma e várias horas depois de uma refeição, em particular depois de cerca de 2 horas. Usualmente, o nível de glicose aumentará novamente depois de, por exemplo, meia hora a cerca de 5 horas. Uma tal queda glicêmica, pode ocorrer tanto em pessoas que sofrem de condições diabéticas, isto é, uma pessoa que tem uma administração de insulina dificultada e em pessoas que não sofrem de tais condições diabéticas. Em pessoas não diabéticas, a queda glicêmica pode resultar em comportamento de apetência e freqüentes eventos de alimentação (“alimentação desordenada”) ou a sentimentos de fadiga e fraqueza. Em pacientes diabéticos, a queda glicêmica pode levar ainda a efeitos mais sérios como descritos abaixo e é usualmente referido como hipoglicemia. A invenção diz respeito a ambas as formas de uma queda glicêmica.

[022] O efeito nas quedas glicêmicas, incluindo hipoglicemia, pode ser medido pela determinação de concentrações de glicose no plasma (PG) depois do consumo ou administração do próprio produto nutricional ou pela determinação de PG depois do consumo de um segundo, terceiro ou outro produto nutricional sequencial que é consumido pelo menos 30 minutos até 72 horas depois do consumo do produto de acordo com a invenção.

[023] Períodos de hipoglicemia são definidos como sendo aqueles períodos de tempo em que a concentração de glicose no plasma diminui a um valor abaixo de 4 mM, quando medido dentro de 5 horas depois do consumo do produto de acordo com a invenção ou de uma refeição sequencial que é consumida dentro de 72 horas depois da administração do produto de acordo com a invenção.

[024] O indicativo da probabilidade que um período de hipoglicemia pode ocorrer é o período em que a concentração de glicose de plasma está abaixo o valor de referência depois da administração de uma alimentação de bolo de um produto que tem uma quantidade predeterminada de carboidratos a um paciente em jejum. Se PG é demarcado contra o tempo, o PG tipicamente atinge um valor de pico depois de 30 a 90 minutos e subsequentemente começará a diminuir rapidamente ao valor de referência (PG no tempo de administração), que

ocorrerá depois de 2 a 3 horas. Normalmente, a reação metabólica de pessoas consumidoras saudáveis impedirá que PG se torne muito baixo. Pessoas diabéticas e resistentes à insulina, entretanto, têm dificuldades na manutenção de homeostase de glicose.

[025] Períodos de hipoglicemia resultam em comportamento de apetência e freqüentes eventos de alimentação ou, quando nenhum alimento é recebido em tempos apropriados, sentimentos de fadiga e fraqueza, vertigem e mesmo desmaio ou e situações extremas até coma ou morte. O problema de hipoglicemia é particularmente importante durante a noite e para lactentes, em particular para aqueles lactentes que ainda não têm experiência adequada com sua patologia.

[026] O efeito do produto na diminuição de resistência à insulina (ou aumento de sensibilidade à insulina) pode ser determinado pela técnica de clampeamento de insulina de referência como conhecido na técnica ou pela avaliação do índice de Matsuda, que é mais conveniente aplicar. Em último caso o produto é dado a uma pessoa e subsequentemente às concentrações de glicose e insulina em plasma sanguíneo são determinadas. A razão de insulina para glicose é uma medida da sensibilidade do corpo a uma quantidade de insulina que é liberada.

[027] Tal melhoramento de sensibilidade à insulina parece ser mais duradouro. Esse durará por pelo menos 3 dias. Por exemplo, o efeito do produto nutricional ou farmacêutico da invenção tem tornado-se evidente pela determinação da resposta de glicose pós-prandial depois do consumo de uma segunda ou outra refeição subsequente, que foi consumida dentro de 72 horas depois do consumo do primeiro produto.

[028] Consequentemente, os oligossacarídeos a serem usados, de acordo com a invenção, surpreendentemente, podem servir tanto para reduzir os altos níveis de glicose pós prandial (hiperglicemia), bem como, reduzir ou prevenir a queda glicêmica (hipoglicemia), que pode ocorrer subsequentemente, ou independente de um evento hiperglicêmico. Os oligossacarídeos exercem essas funções, especialmente, quando administrados antes de uma refeição até

72 horas, em particular até 48 horas, em particular até 24 horas, em particular até 12 horas, em particular até 5 horas, em particular entre 30 minutos e 5 horas antes da refeição, em particular entre 1 hora e 5 horas antes da refeição, em particular entre 2 horas e 5 horas antes da refeição, em particular entre 3 hora e 5 horas antes da refeição.

[029] Foi observado que essa propriedade dos oligossacarídeos sozinha possibilita ao usuário maximizar as propriedades benéficas de saúde de outros componentes que estão presentes no alimento ou dos ingredientes ativos e permite a fabricação de novos produtos que são mais apropriados para reunir as demandas de pessoas resistentes à insulina e pessoas diabéticas.

[030] Tais produtos incluem produtos que fornecem que fornecem menos do que 250 kcal (1050 kJ), preferivelmente de 20 a 200 kcal (84 a 840 kJ) e mais preferivelmente de 50 a 180 kcal (210 a 756 kJ) por unidade de porção. Tal unidade de porção é preferivelmente pronta para o uso e inclui produtos que têm uma forma sólida, semi-sólida ou líquida. Os exemplos de um produto sólido são uma barra, torta ou doce. Os exemplos de um produto semi-sólido são um petisco, pudim ou mingau de cereal. Os exemplos de líquidos são bebidas que têm um volume igual a, ou menor do que 200 ml. Essas unidades de porção fornecem, desse modo, uma densidade de energia de, preferivelmente, igual a, ou menor do que 1,25 kcal/ml (5,25 kJ/ml), preferivelmente de 0,1 a 1 kcal/ml (0,42 to 4,2 kJ/ml), mais preferivelmente de 0,25 a 1 kcal/ml (1,05 a 4,2 kJ/ml) e ainda mais preferivelmente de 0,25 a 0,9 kcal/ml (1,05 to 3,78 kJ/ml), muito particularmente 0,3-0,9 kcal/ml (1,26-3,78 kJ/ml). Entretanto, volumes menores podem ter uma densidade de energia mais alta, tal como, igual a, ou menor do que 2,50 kcal/ml (para uma unidade de porção de 100 ml) e igual a, ou menor do que 5,0 kcal/ml (para uma unidade de porção de 50 ml).

[031] Os produtos de acordo com a invenção devem compreender oligossacarídeos indigeríveis (OS). Tais OS são definidos ser aquelas moléculas que compreendem mais do que 93 por cento em peso (% em peso) porções de sacarídeo e tendo um peso molecular de 450Da a 3700 Da na forma obtida quando dissolvido em água pura de pH neutro (grau de polimerização de 3-20).

Preferivelmente, o peso molar dos OS pode variar entre 450 Da e 3300 Da, mais preferivelmente entre 450 Da e 1700 Da, ou mesmo até 1000 Da.

[032] A presença de sacarídeos indigeríveis que têm um peso molar mais alto não é prejudicial. Entretanto, é preferido que a maioria das moléculas, em número, mas preferivelmente também em peso, tenha o peso molar como indicado para os indigeríveis. Por exemplo, é preferido que menos do que 50% tenha um peso molar acima de 3700 Da, especialmente menos do que 50% acima de 3300 Da. O caráter da presença de moléculas que têm um peso molar menor do que 450 (essencialmente dissacarídeos) depende da natureza dos OS e das necessidades específicas dos pacientes. No caso de galacto-oligossacarídeos, as moléculas de MW inferiores (dissacarídeos) podem incluir galactosilgalactose e lactose. Acredita-se que o primeiro tem a mesma função das moléculas de MW superiores, embora a presença de produto digerível de OS seja usualmente benéfica, exceto para pacientes resistentes à lactose. No caso de hidrolisado de pectina como um outro exemplo, a maioria de dissacarídeos será indigerível e conterá unidades de ácido galacturônicos e será aceitável ou mesmo benéfico.

[033] As moléculas de oligossacarídeos podem ser lineares ou ramificadas e podem ter as porções de sacarídeo ligadas umas às outras por intermédio de alfa-1,2, alfa-1,3, alfa-1,6 e beta-1,1, beta-1,2, beta-1,3, beta-1,4 e beta-1,6 ou misturas destas, mas não podem ser ligadas pelas amilases presentes no trato digestivo humano ou pelas sacaridases de borda de escova presentes nas células epiteliais e não são, portanto digeridas, nem são produtos de digestão disponíveis para absorção no compartimento de plasma.

[034] Preferivelmente, as moléculas de oligossacarídeos de acordo com a invenção compreendem mais do que 50% em peso, mais preferivelmente mais do que 60% em peso, especialmente mais do que 70% em peso de unidades selecionadas do grupo de unidades de galactose, unidades de xilose, unidades de arabinose e misturas destas. Opcionalmente, pelo menos 10% em peso do resto das unidades de sacarídeo nas moléculas de oligossacarídeos podem ser diferentes e podem ser selecionadas do grupo de unidades de glicose, unidades

de ramnose, unidades de fucose, unidades de manose e misturas destes. Uma parte ou mesmo todas as unidades de sacarídeo podem ser derivadas, por exemplo, como ácidos urônicos e/ou acilatos.

[035] Entretanto, os melhores resultados com relação à eficácia são obtidos pelo uso do OS que compreende mais do que 60% em peso de unidades de galactose, ainda mais preferivelmente de 70 a 100% em peso de unidades de galactose e o mais preferivelmente 73 a 90% em peso de unidades de galactose. O resto das unidades de sacarídeo são, preferivelmente, mais do que 10% em peso de unidades de glicose.

[036] Preferivelmente, as unidades de galactose nos OS são ligados uns aos outros por mais do que 70% por intermédio de ligações beta. Tais galacto-oligossacarídeos podem ser preparados pela adição de galactose a uma molécula hospedeira, por meio de adição de enzimas apropriadas como conhecida na técnica. Tal molécula hospedeira pode ser lactose ou outras moléculas como ocorre na soja. Os galacto-oligossacarídeos adequados podem ser obtidos por transgalactosilação de lactose por β -galactosidase. Outros exemplos de oligossacarídeos adequados incluem arabinogalactanos hidrolisados, arabinanos hidrolisados e arabinosilanos hidrolisados, por exemplo, como descrito no WO 02/051264.

[037] Os oligossacarídeos podem ser parte de uma fração não digerível ou de fibra nutricional. A quantidade total dessa fração não digerível ou fração de fibra é determinada pela aplicação do método como conhecido na técnica para a matriz envolvida, por exemplo, o método AOAC para a determinação de “Fibra Dietética Total” e o método de McCleary para a determinação de quantidade de amido resistente e para a medição das quantidades de métodos cromatográficos de compostos de OS ou de poliols e adição apropriada dessas quantidades ou, alternativamente, pelo julgamento do rótulo para aqueles componentes alimentares que foram declarado como fibra nutricional.

[038] O peso do OS deve contribuir em pelo menos 20% em peso, especialmente pelo menos 30% em peso, preferivelmente de 36% em peso, até 100% em peso, em particular pelo menos 44% em peso e mais, preferivelmente,

igual a, ou mais do que 50% em peso para o peso da fração não digerível (isto é, fibra) no produto.

[039] Preferivelmente, os OS são galacto-oligossacarídeos que fornecem mais do que 36% em peso, preferivelmente mais do que 44% em peso, mais preferivelmente mais do que 51% em peso, mais preferivelmente mais do que 70% em peso e mais preferivelmente mais do que 90% em peso do peso total da fração não digerível no produto a fim de obter efeito máximo na resistência à insulina, PPGR de uma refeição sequencial e a diminuição da frequência da prevalência ou uma diminuição do grau de hipoglicemia em pacientes que sofrem de resistência à insulina.

[040] A fração de fibra nos produtos pode compreender fibras alternativas, tais como, outros OS tendo um grau de polimerização de 3-20, incluindo arabino-oligossacarídeos, xilooligossacarídeos, oligômeros de ácido urônico, dextrina resistente, amido resistente, gomas e fibras insolúveis. É preferido incluir uma variedade de fibras em termos de fermentação padrão e estrutura molecular, para alcançar benefícios adicionais, tais como, suporte da função e comportamento do tubo digestivo, suporte de função imune, diminuição de sensibilidade aos alérgenos ou uma melhora do processo digestivo.

[041] Entretanto, a inclusão de amido resistente pode ser muito benéfica, foi observado que em produtos líquidos é melhor restringir a quantidade de amido resistente em produtos líquidos a menos do que 64% em peso, preferivelmente menos do que 50% em peso e mais preferivelmente menos do que 30% em peso da fração de fibra a fim de melhorar a palatabilidade.

[042] No caso, os oligômeros de ácido urônico são incluídos, uma melhora do sistema imune pode ser obtida. Isso é melhor alcançado pelo uso de ácidos urônicos que são protegidos por apenas uma pequena parte por alquilação. Quando a pectina é usada como fonte de ácidos urônicos, em particular uma pectina não metoxilada ou uma pectina que é metoxilada a apenas a um grau baixo (por exemplo, menos do que 25%, especialmente menos do que 10%) preferivelmente deve ser usado como a fonte. O uso de oligômeros de ácido urônico no lugar de pectinas evita a solidificação do produto

Líquido tanto na embalagem quanto no trato digestivo (por exemplo, no estômago quando sais de cálcio são dissolvidos) e não comunicam os processos de digestão no estômago, mesmo quando cálcio solúvel ou insolúvel é incluído no produto e, desse modo, previne a ocorrência de hipoglicemia em diabéticos que necessitam de alimento, em particular quando esses pacientes já se administram insulina. Tais pectinas pouco metoxiladas são conhecidas na técnica. Tal produto, preferivelmente, compreende fontes de ácido urônico na forma de OS tendo um grau de polimerização de 2-20.

[043] O uso de pectina por si (como polissacarídeo, com um DP > 20) e em particular o uso de pectinas pouco metiladas devem ser melhor evitados, à medida em que esses tendem a formar uma matriz sólida no estômago, levando à gastroparesia, que é indesejável em pacientes diabéticos para as razões mencionadas acima. No geral, o uso de matriz que forma fibras deve ser evitado na medida em que uma matriz é formada no estômago e, por exemplo, fornecer um sentido de saciedade. Consequentemente, a invenção diz respeito ao uso de oligossacarídeos indigeríveis tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da na fabricação de um produto nutricional ou farmacêutico para a melhora da resistência à insulina, a prevenção da queda glicêmica pós prandial e/ou a diminuição da resposta à glicose pós prandial de uma refeição, que é consumida dentro de 72 horas depois do consumo do dito produto, na ausência de fibras que formam matriz, em particular na ausência de pectina (não hidrolisada), mais em particular na ausência de pectina pouco metoxilada. Com “na ausência de” é pretendido que essencialmente nenhum ou apenas um baixo grau dessas pectinas estejam presentes no estômago, levando à formação de matriz, gastroparesia e/ou hipoglicemia.

[044] A quantidade de fibra nutricional que deve ser consumida a fim de ser eficaz é de pelo menos 3 g por unidade de porção, preferivelmente de 4 a 40 g por unidade de porção, mais preferivelmente de 5 a 20 g por unidade de porção. A quantidade de OS indigerível da invenção pode ser administrada em uma quantidade de 1 a 30 g por unidade de porção, preferivelmente de 2 a 20 g por unidade de porção, mais preferivelmente de 3 a 12 g por unidade de porção.

[045] Preferivelmente, tal unidade de porção é fornecer maximamente 250 kcal (1050 kJ), levando, desse modo, a uma quantidade de fibra nutricional de pelo menos 1,2 g/100 kcal (0,29 g/100 kJ), preferivelmente de 1,7 g/100 kcal a 419 g/100 kcal (de 0,4 g/100 kJ a 100 g/100 kJ), mais preferivelmente de 2,1 g/100 kcal a 335 g/100 kcal (de 0,48 g/100 kJ a 80 g/100 kJ) e, mais preferivelmente de 2,0 g/100 kcal a 251 g/100 kcal (de 0,6 g/100 kJ a 60 g/100 kJ).

[046] A quantidade de oligossacarídeos indigeríveis nas ditas fibras nutricionais é de, preferivelmente, pelo menos 0,24 g/100 kcal (0,06 g /100 kJ), mais preferivelmente de pelo menos 0,36 g/100 kcal (0,09 g/100 kJ), mais preferivelmente de pelo menos 0,60 g/100 kcal (0,14 g/100 kJ) e em particular, pelo menos 1,18 g/100 kcal (0,28 g/100 kJ), até 80 g/100 kcal (19 g/100 kJ, preferivelmente até 25 g por 100 kcal (6 g/100 kJ). Mais preferivelmente até 16,8 g/100 kcal (4 g/100 kJ). As faixas preferidas são, desse modo, de 0,36 g/100 kcal a 80 g/100 kcal (0,09 g/100 kJ a 19 g/100 kJ) e, mais preferivelmente de 0,60 g/100 kcal a 25 g/100 kcal (0,14 g/100 kJ a 6 g/100 kJ).

[047] Os componentes que fornecem energia dos produtos podem ser carboidratos digeríveis, proteína e lipídeos. É preferido que o produto contenha pelo menos carboidratos digeríveis ou proteínas ou ambos. Portanto, nesse pedido, as quantidades de energia são calculadas com base na energia fornecida pelo carboidrato digerível e, se presente, fração de proteína e lipídica.

[048] A quantidade de fibra é tipicamente de pelo menos 15% em peso com relação ao peso da fração de carboidrato digerível, preferivelmente de 20 a 400% em peso, mais preferivelmente de 30 a 200% em peso dos carboidratos digeríveis. A quantidade de oligossacarídeos indigeríveis como definidos acima é preferivelmente de pelo menos 8% em peso, preferivelmente de 15 a 150% em peso e o mais preferivelmente de 25 a 125% em peso dos carboidratos digeríveis.

[049] Consequentemente, uma composição típica de acordo com a invenção contendo 100 kcal (418 kJ), pode compreender:

- De 0 a 13 g, preferivelmente de 1 a 11 g, mais preferivelmente de 1 a 10 g e, mais preferivelmente de 3 a 9 g de carboidratos digeríveis;
- De 0 a 22,5 g, preferivelmente de 2 a 20 g e mais preferivelmente de 4 a 17,5 g de proteína, o total de proteína e carboidratos digeríveis sendo de pelo menos 15 g; e
- De 0 a 5 g, preferivelmente de 0,1 a 4 g de lipídeos.

[050] Entretanto, em casos especiais, o teor de energia pode ser exclusivamente fornecido por carboidratos digeríveis ou, proteínas. Além disso, a composição de 100 kcal contém oligossacarídeos, preferivelmente de 2,5 a 25 g. A dosagem de unidade pode ser esses 100 kcal, mas quantidades menores e maiores, por exemplo, 50 kcal, 75 kcal, 125 kcal, 150 kcal ou 200 kcal também são bem apropriadas. Como já mencionada, a unidade de dosagem, como uma unidade de porção, preferivelmente não deve exceder 250 kcal por porção.

[051] Os oligossacarídeos da invenção são benéficamente incluídos em produtos alimentares que compreendem uma fração de carboidrato digerível. Ainda que o consumo de carboidratos rapidamente obteníveis fosse suspeito de contribuir para o problema de obesidade, os inventores acreditam que a quantidade de carboidratos rapidamente obteníveis nesse produto preferivelmente deve ser mais do que 45% em peso da fração de carboidrato digerível no produto.

[052] Os exemplos de tais carboidratos rapidamente obteníveis e facilmente digeríveis são glicose ou seus precursores, tais como, polímeros de glicose selecionados do grupo de xarope de glicose, maltodextrinas e amido facilmente digeríveis, bem como, sacarose e lactose e galactose. Preferivelmente, a lactose contribui em pelo menos 2% em peso, preferivelmente de 4 a 80% em peso e mais preferivelmente de 8 a 65% em peso da fração de carboidrato digerível.

[053] Além disso, também é vantajoso incluir carboidratos lentamente obteníveis como palatinose (isomaltulose), sendo um carboidrato de baixo teor glicêmico que leva não apenas a uma resposta com baixo teor glicêmico, mas,

também a um fornecimento de glicose prolongada. Preferivelmente, palatinose contribui em pelo menos 2% em peso, preferivelmente de 4 a 80% em peso e mais preferivelmente de 8 a 65% em peso da fração de carboidrato digerível.

[054] Preferivelmente, a quantidade total de carboidratos digeríveis é vantajosamente menor do que 50 por cento de energia (% de En, kJ por 100 kJ), preferivelmente menos do que 44%, mais preferivelmente de 4 a 40% de En e, mais preferivelmente de 12 a 36% de En. A contribuição ao teor de energia de um produto é conhecido na técnica, o qual usa as constantes de Atwater para carboidratos digeríveis, lipídeos e proteínas e atribui energia nula às fibras ou outros constituintes de alimentação, enquanto segue os regulamentos para as práticas de rotulação.

[055] Os oligossacarídeos de acordo com a invenção são benéficamente incluídos em produtos alimentares que compreendem uma fração de proteína. As proteínas adequadas são aquelas que são comumente aceitas em produtos alimentares. Em uma forma de realização preferida, a fração de proteína representa de 0 a 90% de En, mais preferivelmente de 20 a 80% de En e mais preferivelmente de 40 a 70% de En, em relação ao teor de energia do produto como fornecido por proteínas, carboidratos digeríveis e lipídeos.

[056] A natureza e a concentração de outros constituintes alimentares que podem ser incluídos, tais como, lipídeos e micro ingredientes podem ser selecionados pela pessoa habilitada, na base das necessidades específicas dos usuários pretendidos. Uma fração lipídica, se presente, representa entre 1 e 40% de En, preferivelmente entre 10 e 30% de En do produto, especialmente menos do que 24% de En.

[057] Em uma forma de realização, a invenção também diz respeito a uma composição nutricional que compreende uma fração de fibra e uma fração de carboidrato digerível e uma fração de proteína e/ou lipídica, em que a fração de fibra compreende mais do que 36% em peso de oligossacarídeos tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da e que compreende mais do que 60% em peso de unidades de galactose e em que os oligossacarídeos são incluídos em uma quantidade de 0,24 g/100 kcal a 16,8 g /100 kcal (de 0,06 g/100 kJ a 40

g/100 kJ) como fornecido pelo carboidrato digerível e, se presente, a fração de proteína e lipídica e em que a quantidade de carboidratos digeríveis é menor do que 50 kJ por 100 kJ (50% de En)

[058] Além disso, os OS de acordo com a invenção também podem ser benéficamente incluídos em produtos farmacêuticos, que compreendem um ou mais ingredientes ativos. Desse modo, o efeito do ingrediente ativo é suportado, o que garante que menos ingrediente ativo é requerido, o que diminui a quantidade de efeitos colaterais. Além disso, os OS de acordo com a invenção fornecem um excelente veículo ou excipiente que estabilizam o ingrediente ativo.

[059] Em particular, os pós podem ser compilados a fim de que compreendam os OS de acordo com a invenção e os ingredientes ativos que são eficazes no tratamento de diabetes, tais como, insulina, inibidores de DPP-IV, tiazolidinodionas ou agonistas de PPAR-gama, compostos de sulfoniluréia, meglitinidas e biguanidinas, estatinas e inibidores da acetilcolina esterase. Um exemplo de um composto de biguanidina³ adequada é metformina, de compostos tiazolidinodiona, pioglitazona, troglitazona e rosiglitazona, de um composto meglitimida, repaglimida e nateglimida de compostos de sulfoniluréia, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glimepizida, glibenclamida e glibuzida e de inibidores de DPP-IV são saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina. Os exemplos de estatinas adequadas são atorvastatina, cerivestatina, fluvestatina, lovastatina, mevestatina, pitavestatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina. Os exemplos de inibidores de colinesterase adequados são os inibidores reversíveis. Esses incluem derivados de carbamato, tais como, derivados de fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina, ambenônio e demarcário, fenantreno semelhantes a galantamida, piperidinas semelhantes a donepezil e vários compostos de organofosfato semelhantes a metrifonato. Preferivelmente, o ingrediente ativo é selecionado do grupo de insulina, biguanidinas, estatinas e inibidores da acetilcolina esterase. Tais ingredientes ativos podem ser incluídos na fórmula em concentrações menores do que quando administrados como componente ativo simples e ainda causar um efeito benéfico. Em particular, a dosagem pode ser, tipicamente, de mais do que 40%,

menos quando ainda fornecer o mesmo efeito benéfico. Isso diminuirá os efeitos colaterais, que são conhecidos na técnica, incluindo a diminuição na eficácia durante o uso a longo prazo. As dosagens típicas variam de um a um outro ingrediente ativo, entretanto as dosagens serão, tipicamente, na faixa de 0,01 a 20 mg por unidade de porção, exceto para insulina.

[060] Tais pós são adequadamente dissolvidos em um líquido. Entretanto, os níveis de proteína, lipídeos e carboidratos digeríveis serão tão baixos quanto a quantidade de energia na solução que é administrada abaixo de kcal/100 ml (80 kJ/100 ml). Consequentemente, a invenção diz respeito a tal formulação ou solução seca. Em particular, diz respeito a uma formulação seca que compreende uma fração de fibra e uma fração de carboidrato digerível e uma fração de proteína e/ou lipídica, em que a fração de fibra compreende mais do que 36% em peso de oligossacarídeos tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da e que compreende mais do que 60% em peso de unidades de galactose e em que os oligossacarídeos são incluídos em uma quantidade de 0,24 g/100 kcal a 16,8 g/100 kcal (de 0,06 g/100 kJ a 40 g/100 kJ) como fornecido pelo carboidrato digerível e, se presente, fração de proteína e lipídica e em que a quantidade de carboidratos digeríveis é menor do que 50 kJ por 100 kJ (50% de En).

[061] Os OS, ou o produto que os contêm, podem ser administrados antes de uma refeição regular, nos níveis de dosagem indicados acima. Os OS podem ser administrados entre 30 minutos e 5 horas, preferivelmente entre 1 hora e 3 horas antes de uma refeição individual. Os OS podem ser administrados entre uma vez e várias vezes por dia, preferivelmente, pelo menos antes da refeição principal. Surpreendentemente, foi observado que os OS também têm um efeito de longo prazo, até 48, ou mesmo até 72 horas antes da refeição individual. Consequentemente, os OS também podem ser administrados uma vez, para uma intervenção preventiva isolada na hipoglicemia, ou uma vez por 2 ou 3 dias. A invenção ainda diz respeito a formas de realização onde os OS são dados como uma administração separada e distinta antes da refeição ou, como parte de uma refeição completa. Consequentemente, quando os OS são

administrados como parte de uma refeição ou como uma refeição completa, a invenção também diz respeito à administração repetitiva e sequencial da mesma refeição completa, dentro de um período de 72 horas.

Exemplos

[062] Exemplo 1. Barra nutricional adequada para o uso como uma fórmula noturna para reduzir a queda glicêmica em crianças diabéticas

[063] Uma barra para crianças que pesam cerca de 25 g foi produzida a partir de:

- cerca de 8,5 g de proteína (proteína do leite e proteína da soja) (34 kcal)
- cerca de 4 g combinação de uva passa/damasco seca, cortada fornecendo cerca de 2,0 g de carboidratos digeríveis (8 kcal)
- cerca de 4 g de xarope de glicose (16 kcal)
- cerca de 1 g de lipídeos que compreende cerca de 50 mg de ácido docosaexanóico (9 kcal)
- cerca de 4 g de galacto-oligossacarídeos (o ingrediente que fornece cerca de 1,5 g de lactose) (6 kcal de lactose)
- cerca de 1 g de combinação de vitaminas/minerais que fornece pelo menos biotina, vitamina B6, vitamina B12 e zinco

[064] O equilíbrio de massa é preparado com umidade/água no bar.

[065] Exemplo 2. Produto adequado para o uso como um produto antes de jantar

[066] *Amuse*, preparado por combinação por 1000 kg:

- cerca de 300 kg de fonte de proteína mista (proteína do leite e pó de carne), incluindo cerca de 87% em peso de proteína, cerca de 8% em peso de lipídeos e cerca de 3% em peso de carboidratos; o resto sendo cinza
- cerca de 100 kg de ervilha seca moída (fornecendo cerca de 20% em peso de proteína, cerca de 80% em peso de carboidratos digeríveis)
- cerca de 80 kg de galacto-oligossacarídeos, incluindo cerca de 10 kg de lactose

- cerca de 10 kg de hidrolisado de pectina pouco metoxilada
- cerca de 50 kg de lipídeos (incluindo lecitinas)
- cerca de 80 kg de dextrinas
- cerca de 30 kg de texturizadores
- cerca de 50 kg de sais, ervas e condimentos
- cerca de 1 kg de combinação de vitamina/mineral
- cerca de 1 kg de antioxidantes e corantes

[067] O restante é água para fabricar até 1000 kg.

[068] Depois de dissolver os ingredientes secos, uma pasta é preparada, a qual é embalada em tamanhos de unidade apropriada de 10-500 g.

[069] Exemplo 3. Produto adequado para o uso como uma alimentação para beber aos poucos para diabéticos

[070] Energia: 87 kcal/100 ml (360 kJ/100 ml)

[071] O produto compreende por 100 ml:

- Proteína de cerca de 6 g (proteína do leite e proteína de ervilha) (24 kcal)
- Lipídeos de cerca de 3 g (20 óleo marinho/ 40 semente de colza/ 20 milho/ 20 MCT) (27 kcal)
- Carboidratos digeríveis de cerca de 9 g (cerca de 15% em peso de lactose/ cerca de 85% em peso de oligômeros de glicose) (36 kcal)
- 2 g de fibra (cerca de 60% em peso de galacto-, arabinose- ou xilose-oligômeros, cerca de 40% em peso de amido resistente)
- Micro-ingredientes (minerais, vitaminas, elementos de traço, condimentos, corantes, etc.)

[072] Exemplo 4. Segundo produto mais rico em energia adequado como um alimento para beber aos poucos para diabetes

[073] Energia: 100 kcal/100 ml (420 kJ/100 ml)

[074] O produto compreende por 100 ml:

- Cerca de 4,9 g de proteína (soro de leite e proteína da soja enriquecidos com alfa-lactalbumina) (20 kcal)

- Cerca de 3,8 g de lipídeos (mistura de semente de colza, girassol e óleo de peixe) (34 kcal)
- Cerca de 11,7 g de carboidratos digeríveis (cerca de 30% em peso de lactose / cerca de 38% em peso de palatinose / cerca de 27% em peso de cleargum / cerca de 5% de glicose, etc.) (46 kcal)
- Cerca de 2 g de fibra (cerca de 50% em peso de galacto-oligômeros, mistura de celulose, dextrina resistente e amido resistente)
- Micro-ingredientes (minerais, vitaminas, elementos de traço, condimentos, corantes, etc.)

[075] Exemplo 5. Terceiro produto mais rico em energia adequado como uma alimentação para beber aos poucos para diabete

[076] Energia: 100 kcal/100 ml (420 kJ/100 ml)

[077] O produto compreende por 100 ml:

- Cerca de 4,9 g de proteína (soro de leite e proteína da soja enriquecidos com alfa-lactalbumina) (20 kcal)
- Cerca de 3,8 g de lipídeos (mistura de semente de colza, girassol e óleo de peixe) (34 kcal)
- Cerca de 11,6 g de carboidratos digeríveis (cerca de 13% em peso de lactose / cerca de 87% em peso de uma mistura de palatinose, cleargum e glicose) (46 kcal)
- Cerca de 2 g de fibra (cerca de 50% em peso de galacto-oligômeros, mistura de celulose, dextrina resistente e amido resistente)
- Micro-ingredientes (minerais, vitaminas, elementos de traço, aromatizantes, corantes, etc.)

[078] Exemplo 6. Produto adequado para o uso pela manhã para diminuir a hiperglicemia matinal em diabéticos

[079] Energia: 60 kcal/100 ml (250 kJ/100 ml)

[080] O produto compreende por 100 ml:

- Cerca de 10 g de proteína (proteína do leite) (40 kcal)
- Cerca de 5 g de carboidratos digeríveis (cerca de 15% em peso de

lactose/ cerca de 85% em peso de oligômeros de glicose) (20 kcal)

- Cerca de 10 g de fibra (cerca de 60% em peso de galacto-oligômeros, cerca de 20% em peso de pectina, cerca de 20% em peso de amido resistente)
- Micro-ingredientes (minerais, vitaminas, elementos de traço, aromatizantes, corantes, etc.)

Experimental

[081] Em experimentos com animais que utilizam ratos Wistar machos adultos saudáveis ($n = 7$) uma melhora na sensibilidade à insulina foi observado como um 'efeito do segundo dia' de fibra de galacto-OS (GOS) administrado.

[082] Aos animais foram dados a carga de fibra de galacto-OS (GOS) por intermédio de uma cânula gástrica no dia 1. Uma carga de bolo de 6 ml foi administrada igual a 50% da sua entrada de fibra diária; a fibra foi dissolvida em água. Cerca de 24 horas depois (no dia 2) um teste de tolerância de glicose oral foi realizado e a glicose pós prandial e curso de insulina foi monitorado por 120 minutos na injeção intragástrica de uma carga de carboidrato (2 g de maltodextrina/kg BW). Para esta finalidade amostras de sangue foram retiradas repetidamente por intermédio de uma cânula da veia jugular.

[083] A injeção intragástrica de água ou uma solução de celulose em água no dia 1 serviu como controle. Como a preparação de fibra de GOS consistiu de 50% de carboidratos digeríveis, as duas injeções de controle foram co-administradas com carboidratos para corrigir isso.

[084] As Figuras 1 e 2 representam o curso pós prandial de glicose e níveis de plasma de insulina, respectivamente, para cada um dos três pré-tratamentos.

[085] As excursões de glicose no plasma pós-prandial não diferem entre os três pré-tratamentos (Figura 1). Em contraste, o pré-tratamento com fibras de galacto-OS (GOS) diminui claramente a quantidade de insulina secretada (Figura 2), que resulta em valores AUC incrementais menores significantes ($p < 0,05$). Os índices de Matsuda calculados, um índice para a sensibilidade à

insulina, é consequentemente aumentado no pré-tratamento com galacto-OS (Figura 3).

Reivindicações

1. USO DE OLIGOSSACARÍDEOS INDIGERÍVEIS tendo um peso molecular de 450 a 3700 Da, caracterizado por ser empregado na fabricação de um produto nutricional ou farmacêutico para a melhora da resistência à insulina, para prevenção da queda glicêmica pós-prandial e/ou para diminuição da resposta glicêmica pós-prandial de uma refeição, que é consumida dentro de 72 horas depois do consumo do dito produto;

em que os oligossacarídeos indigeríveis compreendem:

(a) mais do que 60% em peso de unidades de galactose, e

(b) mais do que 10% em peso de unidades selecionadas do grupo de unidades de glicose, unidades de manose e misturas destas.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos oligossacarídeos compreenderem de 73 a 90% em peso de unidades de galactose e em que mais do que 10% em peso do resto das unidades de sacarídeo são unidades de glicose.

3. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 2, caracterizado pelos oligossacarídeos indigeríveis serem administrados em uma quantidade de 2 a 20 g por unidade de porção.

4. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo produto compreender ainda pelo menos 1,2 g/100 kcal (0,29 g/100 kJ) de fibra nutricional.

5. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo produto compreender ainda lipídios e proteínas.

6. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado por compreender ainda carboidratos digeríveis, que fornecem menos do que 50 En% no produto e compreendem mais do que 45% em peso de fontes de glicose digeríveis, selecionadas do grupo de glicose, xarope de glicose, maltodextrinas e amido digerível.

7. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelos oligossacarídeos serem empregados na ausência de

pectina.

8. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pela refeição ser consumida em até 24 horas, em particular em até 12 horas, em particular entre 1 hora e 5 horas após a administração do produto.

9. COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, caracterizada por compreender:

(a) uma fração de fibra compreendendo mais do que 36% em peso de oligossacarídeos tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da e compreendendo (i) mais do que 60% em peso de unidades de galactose e (ii) mais do que 10% em peso de unidades selecionadas do grupo de unidades de glicose, unidades de manose e misturas destas, em que os oligossacarídeos são presentes em uma quantidade de 0,24 g/100 kcal a 16,8 g/100 kcal (0,06 g/100 kJ a 4,0 g/100 kJ);

(b) menos do que 50 kJ por 100 kJ (50 En%) de uma fração de carboidrato digerível; e

(c) uma fração de proteína em uma quantidade entre 20 e 80 kJ por 100 kJ.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por compreender ainda uma fração lipídica.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pela quantidade de carboidratos digeríveis estar entre 4 e 50 kJ, e a quantidade de lipídeos ser menor do que 24 kJ por 100 kJ.

12. COMPOSIÇÃO NUTRICIAL, caracterizada por compreender:

(a) uma fração de fibra compreendendo mais do que 36% em peso de oligossacarídeos tendo um peso molecular de 450 Da a 3700 Da e mais do que 60% em peso de unidades de galactose, em que os oligossacarídeos são presentes em uma quantidade de 0,24 g/100 kcal a 16,8 g/100 kcal (0,06 g/100 kJ a 4,0 g/100 kJ);

(b) menos do que 50 kJ por 100 kJ (50 En%) de uma fração de carboidrato digerível;

(c) uma fração de proteína em uma quantidade entre 20 e 80 kJ por 100 kJ;
e

(d) um ou mais ingredientes ativos selecionados do grupo de insulina,

biguanidinas, estatinas e inibidores da acetilcolina esterase.

13. USO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pela unidade de porção fornecer 20 a 200 kcal (84 a 840 kJ), preferencialmente 50 a 180 kcal (210 a 756 kJ).