



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

(11) PI 0920670-1 B1



(22) Data do Depósito: 23/10/2009

(45) Data de Concessão: 06/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO NUTRITIVA PARA PROMOVER O DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SADIOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/00; C11C 1/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/11/2008 US 61/111,009; 11/05/2009 US 12/464,029; 13/02/2009 US 12/371,100; 24/10/2008 US 61/108,303.

(73) Titular(es): MJN U.S. HOLDING LLC.

(72) Inventor(es): FRANCISCO J. ROSALES; GYAN P. RAI; KRISTIN MORRIS; DATTATREYA BANAVARA; ERIC VAN TOL; ZEINA E. JOUNI; ROBERT J. MCMAHON; DEBORAH A. SCHADE; DONALD CAREY WALKER.

(86) Pedido PCT: PCT US2009061794 de 23/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/048483 de 29/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/04/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO NUTRITIVA PARA PROMOVER O DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SADIOS. A presente invenção refere-se a uma composição nutritiva tendo um lipídio ou gordura; uma fonte de proteína; uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que compreenda o ácido docosahexaenoico; e até cerca de 2,5% em peso de uma fonte de cálcio suplementar que, quando dissociada, proporciona um cátion que tenha uma funcionalidade prebiótica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO NUTRITIVA PARA PROMOVER O DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SADIOS**".

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente descrição refere-se ao campo das composições nutritivas. Mais especificamente, a presente descrição refere-se a uma composição nutritiva que proporciona uma digestibilidade melhorada, quando comparada com as composições convencionais.

ANTECEDENTE DA TÉCNICA

[0002] É bem aceito que as crianças de pouca idade em desenvolvimento requerem uma fonte de cálcio, como parte de uma refeição nutricionalmente completa. O leite materno proporciona cálcio suficiente para prover as necessidades nutritivas. No entanto, é quase sempre necessária a suplementação de cálcio às composições nutritivas usadas como a única fonte de nutrição para infantes, com a finalidade de prover a quantidade desejada de cálcio. Tipicamente essa suplementação de cálcio toma a forma na adição de lactato de cálcio, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, fosfato de cálcio D-sacarato de cálcio, aspartato de cálcio, propionato de cálcio ou as combinações dos mesmos.

[0003] Embora, em geral, suficientes para a provisão de cálcio bio-disponível, os sais de cálcio acima, porém, quando dissociados, as partes de carboidrato dos sais de cálcio precedentes não são consideradas como tendo um efeito prebiótico benéfico que pode ser desejado.

[0004] Além disso, outros fatores presentes no leite materno são considerados como benéficos para o corpo em desenvolvimento. Por exemplo, proteínas funcionais tais como o fator beta de transformação do crescimento (TGF- β) tem um papel significativo em muitos processos necessários com relação à saúde e ao desenvolvimento em infantes e

crianças, bem como em adultos.

[0005] Mais especificamente, o TGF- β é o nome geral para uma família de peptídios, os membros da qual tem atividades reguladoras multifuncionais. Três isoformas em mamíferos reguladas de forma diferencial (denominadas de TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3) atuam em importantes papéis em uma multidão de processos no desenvolvimento de infantes, crianças e adultos. O TGF- β é uma citocina homo dimérica de 25 kDa conhecida como mediando as funções pleitrópicas tanto no sistema imune como sistemicamente, ela é expressa em vários tipos de células na mucosa intestinal, incluindo linfócitos, células epiteliais, macrófagos e células do estroma bem como por células, neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos e outras. Além disso, o TGF- β está presente no leite materno e pode influenciar múltiplos aspectos da saúde e desenvolvimento dos infantes.

[0006] Por consequência seria benéfico o provimento de uma fórmula nutritiva que proporcionasse uma combinação de nutrientes projetados para encorajar o desenvolvimento e o crescimento sadio especialmente em um lactante. Incluído na forma nutritiva deve estar uma fonte de cálcio que proporcione uma disponibilidade biológica suficiente de cálcio, enquanto tendo propriedades de tampão mais similares a do leite humano, quando comparada com os compostos de cálcio convencionais, e vantajosamente um efeito prebiótico. Além disso, a fórmula nutritiva deve ser bem tolerada em animais, especialmente em infantes humanos e não deve produzir ou causar excesso de gases, distensão abdominal, inchaço ou diarreia.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0007] Em resumo, a presente divulgação está direcionada em uma modalidade, a uma composição nutritiva que compreende um lipídio ou gordura, uma fonte de proteína, uma fonte de ácidos graxos poli-

insaturados de cadeia longa que inclui o ácido docosa-hexaenóico (DHA), uma fonte de cálcio suplementar que quando dissociada, proporciona uma parte de carboidrato que tem uma funcionalidade prebiótica, provendo ao mesmo tempo a disponibilidade biológica do cálcio equivalente quando comparada com os sais de lactato, sulfato, cloreto, citrato ou sacarato de cálcio; em uma modalidade de preferência, a fonte de cálcio suplementar compreende gliconato de cálcio. Em determinadas modalidades a fonte de cálcio consiste somente em gliconato de cálcio. Em modalidades da composição nutritiva da divulgação, a fonte de cálcio suplementar está presente em um nível de até cerca de 2,5% em peso. Em outras modalidades, a fonte de cálcio suplementar está presente na composição nutritiva em um nível de até 2,0% em peso. Em ainda outras modalidades, a fonte de cálcio suplementar está presente na composição nutritiva em um nível de pelo menos cerca de 1,0% em peso. As expressões "fonte de cálcio suplementar" ou "fonte suplementar de cálcio" na forma usada aqui, neste pedido de patente, significam uma fonte de cálcio na forma de um sal, que é adicionado à composição nutritiva. As expressões não incluem o cálcio que é inerente em outros componentes da composição nutritiva.

[0008] A descrição também está direcionada a uma composição nutritiva que compreende:

a. até cerca de 7 g/100 kcal de uma gordura ou de um lipídio, de mais preferência cerca de 3 até cerca de 7 g/ kcal de uma gordura ou de um lipídio;

b. até cerca de 5 g/100 kcal de uma fonte de proteína, de preferência cerca de 1 até cerca de 5 g/ kcal de uma fonte de proteína;

c. cerca de 5 até cerca de 100 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA, de mais preferência cerca de 10 até cerca de 50 mg/100 kcal de uma fonte

de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA; e

d. até cerca de 2,5% em peso de uma fonte de cálcio suplementar, que quando dissociada, proporcione uma funcionalidade prebiótica provendo ao mesmo tempo a disponibilidade biológica quando comparada com os sais de lactato, sulfato, cloreto, citrato ou sacarato de cálcio. Em algumas modalidades, a composição nutritiva inclui cerca de 0,015 até cerca de 0,1 (pg/ μ g) ppm de TFG- β , de mais preferência cerca de 0,225 até cerca de 0,075 (pg/ μ g) ppm de TFG- β .

[0009] Em, ainda outra modalidade, a divulgação é direcionada a uma composição nutritiva que tenha uma digestibilidade melhorada, a composição compreendendo um lipídio ou uma gordura, uma fonte de proteína, uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA, até cerca de 2,5% em peso de uma fonte de cálcio que compreenda pelo menos 20% de gliconato de cálcio, e opcionalmente TFG- β .

MELHOR MODO PARA A EXECUÇÃO DA INVENÇÃO

[00010] O problema técnico a ser resolvido pela presente invenção é o de prover novas composições nutritivas que sejam de fácil digestão, proporcionem benefícios fisioquímicos e/ou proporcionem benefícios fisiológicos. Em uma modalidade da presente invenção, uma composição nutritiva compreende um lipídio ou gordura, uma fonte de proteína, uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA e uma fonte de cálcio suplementar que, quando dissociada, proporciona uma parte de carboidrato que tem uma funcionalidade prebiótica. Em determinadas modalidades, a fonte de cálcio compreende o gliconato de cálcio. Mais especificamente, a composição divulgada aqui, neste pedido de patente compreende:

a. até cerca de 7 g/100 kcal de uma gordura ou de um lipídio, de mais preferência cerca de 3 até cerca de 7 g/ kcal de uma gordura ou de um lipídio;

b. até cerca de 5 g/100 kcal de uma fonte de proteína, de preferência cerca de 1 até cerca de 5 g/ kcal de uma fonte de proteína;

c. cerca de 5 até cerca de 100 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA, de mais preferência cerca de 10 até cerca de 50 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que inclua o DHA; e

d. até cerca de 2,5% em peso de uma fonte de cálcio suplementar, que quando dissociada, proporcione uma parte de carboidrato que tenha uma funcionalidade prebiótica; a fonte de cálcio suplementar tem de preferência uma disponibilidade biológica de cálcio, tal como quando comparada ao sais de lactato, sulfato, cloreto, citrato ou sacarato de cálcio, a fonte de cálcio incluindo vantajosamente pelo menos 20% de gliconato de cálcio.

[00011] Em algumas modalidades, a composição nutritiva pode ser uma fórmula para infantes i. Na forma usada aqui, neste pedido de Patente, o termo "infante" significa uma pessoa de não mais do que 12 meses de idade. A expressão "fórmula para infante" se aplica a uma composição em forma de líquido ou pó que satisfaça as exigências da nutrição de um infante por ser um substituto do leite humano. Nos Estados Unidos, o conteúdo de uma fórmula para infantes é estabelecido através de regulamentação federal como determinada na 21 C.F.R. §§ 100, 106 e 107. Essa regulamentação define os níveis de macro nutrientes, vitaminas, minerais e outros ingredientes em um esforço para simular as propriedades nutritivas e outras do leite materno humano. A expressão "criança de pouca idade" ou "crianças de pouca idade" na forma usada aqui, neste pedido de Patente dignifica pessoas de mais do que 12 meses de idade até a idade de três anos (36 meses). O termo "criança" ou "crianças" na forma usada aqui, neste pedido de patente significa pessoas acima de 3 anos de idade até na pré-adolescência.

[00012] As composições podem ser administradas a infantes prematuros que estejam recebendo a fórmula. Na forma usada aqui, neste pedido de patente "infantes prematuros" ou "infantes prematuros" significam infantes nascidos antes de menos do que 37 semanas de gestação.

[00013] A composição pode, porém não necessita ser, nutritivamente completa. O artesão habilitado irá reconhecer como "nutritivamente completa", como variando, dependendo de uma quantidade de fatores, incluindo porém não limitados a, idade, condição clínica e ingestão dietética do indivíduo ao qual o termo está sendo aplicado. Em geral, "nutritivamente completa", significa que a composição nutritiva da presente invenção proporciona quantidades adequadas de carboidratos, lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos essenciais condicionalmente, vitaminas, minerais e energia requeridas para um crescimento normal. Quando aplicado a nutrientes, o termo "essencial" se refere a qualquer nutriente que não pode ser sintetizado pelo corpo em quantidades suficientes para o crescimento normal e para a manutenção da saúde e que, por esse motivo, tem que ser suprido pela dieta. A expressão "condicionalmente essencial" quando aplicada a nutrientes significa que o nutriente tem que ser suprido através da dieta sob condições quando quantidades adequadas do composto precursor não estão disponíveis para o corpo para que a síntese endógena ocorra.

[00014] A composição que é "nutritivamente completa", para o infante prematuro irá, por definição, prover quantidades adequadas qualitativamente e quantitativamente de todos os lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos essenciais condicionalmente, vitaminas, minerais e energia requeridas para um crescimento de um infante prematuro. A composição que é "nutritivamente completa", para o infante recém-nascido irá, por

definição, prover quantidades adequadas qualitativamente e quantitativamente de todos os lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos essenciais condicionalmente, vitaminas, minerais e energia requeridas para um crescimento de um infante recém-nascido. O artesão habilidoso irá reconhecer " infante recém-nascido" como se referindo a infantes nascidos depois de pelo menos 37 semanas de gestação e comumente entre 37 e 42 semanas de gestação. A composição que é "nutritivamente completa" para uma criança irá, por definição prover quantidades adequadas qualitativamente e quantitativamente de todos os lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos essenciais condicionalmente, vitaminas, minerais e energia requeridas para um crescimento de uma criança, dadas a idade específica e o estágio de desenvolvimento da referida criança.

[00015] A composição nutritiva pode ser provida em qualquer forma conhecida na técnica, incluindo um pó, um gel, uma suspensão, uma pasta, um sólido, um líquido, um concentrado líquido, ou uma composição pronta para ser usada. Em uma modalidade de preferência, a composição nutritiva é uma fórmula para infante, especialmente uma fórmula para infante adaptada para uso como a única fonte de nutrição para um infante. Em outra modalidade, a composição nutritiva é uma fórmula adaptada para uso como a única fonte de nutrição para infantes prematuros.

[00016] Em uma modalidade de preferência, a composição nutritiva divulgada aqui, neste pedido de Patente pode ser administrada pela via enteral. Na forma usada aqui, neste pedido de Patente "enteral" significa através ou no interior do trato digestivo ou gastrointestinal, e "administração enteral" inclui a alimentação oral, alimentação intragástrica, administração transpilórica ou qualquer outra introdução no interior do trato digestivo.

[00017] As fontes adequadas de gorduras e de lipídios para a prática da presente invenção podem ser qualquer uma conhecida ou usada na técnica, incluindo porém não limitadas a fontes animais, como por exemplo, gordura do leite, manteiga, gordura de manteiga, lipídio de gema de ovo, fontes marinhas, tais como óleos de peixe, óleos marinhos, óleos de células únicas, óleos de vegetais e de plantas, tais como óleo de milho, óleo de canola, óleo de sementes de girassol, óleo de soja, palmoleína, óleo de coco, óleo de girassol altamente oleico, óleo de primula, óleo de sementes de colza, óleo de oliva, óleo de sementes de linho (linhaça), óleo de sementes de algodão, óleo de cártamo altamente oleico, óleo de semente de palma, óleo de germe de trigo, óleos de triglicerídeos de cadeia média e emulsões e ésteres de ácidos graxos; e qualquer combinação dos mesmos.

[00018] As fontes de proteína de leite bovino úteis para a prática da presente invenção incluem, porém não estão limitadas a: pós de proteína do leite, concentrados de proteína do leite, isolados de proteína do leite, sólidos de leite não de gordura, leite seco sem gordura, proteína do soro do leite, isolados de proteína do soro do leite, concentrados de proteína do soro do leite, soro do leite doce, soro do leite ácido, caseína, caseína ácida, caseinatos (como por exemplo, caseinato de sódio, caseinato de sódio cálcio, caseinato de cálcio) e quaisquer combinações dos mesmos.

[00019] Em uma modalidade, as proteínas são providas como proteínas intactas. Em outras modalidades, as proteínas são providas como uma combinação de ambas, proteínas intactas e proteínas parcialmente hidrolisadas, com um grau de hidrólise entre cerca de 4% e 10%. Em ainda outra modalidade, a fonte de proteína pode ser suplementada com peptídios que contenham glutamina.

[00020] Em uma modalidade específica da invenção a proporção soro de leite/proteína da fonte de proteína é similar àquela encontrada

no leite materno humano. Em uma modalidade, a fonte de proteína compreende a partir de cerca de 40% até cerca de 80% de proteína do soro do leite. Em outra modalidade, a fonte de proteína pode compreender a partir de cerca de 20% até cerca de 60% de caseínas.

[00021] Em algumas modalidades da invenção, a fonte do cálcio suplementar na composição nutritiva compreende o gliconato de cálcio isolado ou em combinação com uma fonte de cálcio selecionada a partir do grupo que consiste de lactato de cálcio, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, fosfato de cálcio D-sacarato de cálcio, aspartato de cálcio, propionato de cálcio e as combinações dos mesmos. Em uma modalidade específica da invenção, a única fonte de cálcio suplementar na composição nutritiva compreende pó gliconato de cálcio.

[00022] Na dissociação, a parte de carboidrato da fonte de cálcio suplementar, tal como o gliconato de cálcio, proporciona um efeito prebiótico na ocasião da conversão para ácidos graxos de cadeia curta no intestino. Embora não desejando a vinculação com esta ou qualquer outra hipótese, acredita-se que o gliconato dissociado a partir do gliconato de cálcio pode prover um efeito prebiótico aumentado devido a maior solubilidade do gliconato de cálcio, bem como servindo como um substrato que possa ser fermentado para selecionar a flora do intestino, produzindo no final os ácidos graxos de cadeia curta. Além do mais, o uso de gliconato de cálcio como a fonte de cálcio suplementar em uma composição nutritiva também pode prover outros benefícios fisiológicos importantes para o infante alimentado com a fórmula incluindo porém não limitados a: formação de coalhos mais macios na ocasião da acidificação no intestino humano, formação de coalhos menores na ocasião da acidificação no intestino humano, melhoramento na capacidade de digestão, fezes mais macias, aumento da taxa de esvaziamento gástrico que é mais similar a do infante alimentado com leite materno; a formação de um perfil de ácido graxo de cadeia curta

em um infante alimentado com a fórmula que é similar aquele produzido em um infante alimentado com leite materno; aumento da população e das espécies de bactérias benéficas no intestino de um infante alimentado com a fórmula, tudo provendo ao mesmo tempo a disponibilidade biológica do cálcio equivalente aquela de outras fontes de cálcio suplementar tipicamente usada na fórmula para infantes.

[00023] Em uma modalidade da invenção, a composição nutritiva pode conter um ou mais probióticos. O termo "probiótico" significa um microorganismo e exerce efeitos benéficos sobre a saúde do hospedeiro. Qualquer prebiótico conhecido na técnica pode ser aceitável nesta modalidade, contanto que ele alcance o resultado pretendido. Em uma modalidade específica, o probiótico pode ser selecionado a partir da espécie de *Lactobacillus*., *Lactobacillus rhamnosus* GG, espécies *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum*, e *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

[00024] Se incluído na composição, a quantidade do probiótico pode variar a partir de cerca de 10^4 até cerca de 10^{10} de unidades de formação de colônia (cfu) por kg de peso corporal por dia. Em outra modalidade, a quantidade do probiótico pode variar a partir de cerca de 10^6 até cerca de 10^9 cfu por kg de peso corporal. Em ainda outra modalidade, a quantidade do probiótico pode ser de pelo menos 10^6 cfu por kg de peso corporal.

[00025] Em uma modalidade, o probiótico ou probióticos podem ser viáveis ou não viáveis. Na forma usada aqui, neste pedido de Patente, o termo "viável" se refere a micro-organismos vivos. A expressão "não viável" ou "probiótico não viável" significa micro-organismos probióticos não vivos, os componentes celulares e/ou os metabólitos dos mesmos. Esses probióticos não viáveis podem ter sido mortos com calor ou inativados de outra forma, porém retêm a capacidade de influenciar de forma favorável a saúde do hospedeiro. Os probióticos úteis na presente

invenção podem ser de ocorrência natural, sintética ou desenvolvida através da manipulação genética dos organismos, quer essa nova fonte seja agora conhecida ou desenvolvida mais tarde.

[00026] A composição nutritiva também pode, em determinadas modalidades conter um ou mais prebióticos. O termo "prebiótico" se refere a ingredientes de alimentação não digeríveis que exercem benefícios de saúde quando no hospedeiro. Esses benefícios de saúde podem incluir, porém não estão limitados a estímulo do crescimento e/ou atividade das bactérias intestinais benéficas, estímulo do crescimento e/ou atividade dos micro-organismos probióticos ingeridos, redução seletiva de patógenos no intestino e influencia favorável sobre o perfil dos ácidos graxos de cadeia curta do intestino. Esses prebióticos podem ser de ocorrência natural, sintética ou desenvolvida através da manipulação genética dos organismos e/ou plantas, quer essa nova fonte seja agora conhecida ou desenvolvida mais tarde. Os prebióticos úteis na presente invenção podem incluir oligossacarídeos, polissacarídeos, e outros prebióticos que contenham frutose, xilose, soja, galactose, glicose e manose. Mais especificamente, os prebióticos úteis na presente invenção podem incluir lactulose, lactosucrose, rafinose, glico-oligossacarídeo, inulina, polidextrose, polidextrose em pó, fruto-oligossacarídeo, isomalto- oligossacarídeo, oligossacarídeos de soja, lactosucrose, xilo- oligossacarídeo, quito- oligossacarídeo, mano- oligossacarídeo, aribino- oligossacarídeo, fuco- oligossacarídeo, galacto- oligossacarídeo e gentio- oligossacarídeos.

[00027] Em uma modalidade, a quantidade total de prebióticos presente na composição nutritiva pode ser a partir de cerca de 1,0 g/l até cerca de 10,0 g/l da composição. Como observado, a quantidade total de prebióticos presente na composição nutritiva pode ser a partir de cerca de 2,0 g/l até cerca de 8,0 g/l da composição. Pelo menos 20% do prebiótico devem compreender um galacto- oligossacarídeo.

[00028] Além do galacto- oligossacarídeo, a composição do prebiótico também pode compreender polidextrose (PDX). Se a polidextrose for usada como um prebiótico, a quantidade de polidextrose na composição nutritiva pode em uma modalidade ficar entre a faixa a partir de cerca de 1,0 g/l até cerca de 4,0 g/l.

[00029] A quantidade de galacto- oligossacarídeo na composição nutritiva pode, em uma modalidade, ser a partir de cerca de 0,2 mg/100 Kcal até cerca de 1,0 mg/100 Kcal. Em outra modalidade, a quantidade de galacto- oligossacarídeo na composição nutritiva pode ser a partir de cerca de 0,1 mg/100 Kcal até cerca de 0,5 mg/100 Kcal. Se a polidextrose for usada como um prebiótico, a quantidade de polidextrose na composição nutritiva pode, em uma modalidade, ficar dentro da faixa de a partir de cerca de 0,1 mg/100 Kcal até cerca de 0,5 mg/100 Kcal. Em outra modalidade, a quantidade de polidextrose pode ser de cerca de 0,3 mg/100 Kcal. Em uma modalidade específica o galacto-oligossacarídeo e a polidextrose são suplementadas na composição nutritiva em uma quantidade total de cerca de 0,6 mg/100 Kcal.

[00030] A formulação nutritiva da invenção contém uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFA) que compreende o ácido docosa-hexaenóico (DHA). Outros LCPUFA adequados incluem porém não estão limitados a ácido α -linoleico, ácido γ -linoleico, ácido linoleico, ácido Linolênico, ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido araquidônico (ARA).

[00031] Em uma modalidade, a composição nutritiva é suplementada com ambos DHA e ARA. Nessa modalidade, a proporção em peso de ARA : DHA pode ser a partir de cerca de 1:3 até cerca de 9:1. Em uma modalidade da presente invenção, essa proporção é a partir de cerca de 1:2 até cerca de 4:1.

[00032] A quantidade de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa na composição nutritiva pode variar a partir de cerca de 5 mg/100

kcal até cerca de 100 mg/100 Kcal, de mais preferência a partir de cerca de 10 mg/100 kcal até cerca de 50 mg/100 Kcal.

[00033] A composição nutritiva pode ser suplementada com óleos que contenham DHA e ARA com a utilização de técnicas padronizadas conhecidas na técnica. Por exemplo, o DHA e o ARA podem ser adicionados à fórmula através da substituição de uma quantidade equivalente de um óleo, tal como o óleo de girassol alto oleico, normalmente presente na fórmula. Em outro exemplo, os óleos que contêm DHA e ARA podem ser adicionados à fórmula através da substituição de uma quantidade equivalente do resto da combinação de gordura total normalmente presente na fórmula sem o DHA e o ARA.

[00034] Se utilizada, a fonte de DHA e ARA pode ser qualquer fonte conhecida na técnica, tal como o óleo marinho, óleo de peixe, óleo de célula única, lipídio da gema do ovo e lipídio do cérebro. Em algumas modalidades, o DHA e o ARA são supridos a partir do óleo da célula única Marktel, DHASCO® ou variações do mesmo. O DHA e o ARA podem estar na forma natural, contanto que o restante da fonte de LCPUFA não resulte em qualquer efeito deletério substancial ao infante. De forma alternativa, o DHA e o ARA podem ser usados na forma refinada.

[00035] Em uma modalidade da presente invenção, as fontes de DHA e de ARA são óleos de células únicas como mostrado nas Patentes U. S. Nos. 5.374.567; 5.550.156; e 5.397.591, as descrições das quais são incorporadas aqui, neste pedido de Patente em suas totalidades por referência. No entanto, a presente invenção não está limitada somente a esses óleos.

[00036] Em uma modalidade específica, a composição da invenção é uma composição nutritiva com base em leite que proporciona benefícios fisioquímicos e fisiológicos. Como é conhecida na técnica, a proteína do leite bovino compreende dois componentes principais:

proteína do soro do leite solúvel em ácido e caseína não solúvel AM ácido, com esta última representando cerca de 80% do conteúdo total de proteína do leite bovino. Na ocasião da entrada no ambiente ácido do estômago a caseína se precipita e se complexa com minerais formando coalhos semissólidos de tamanhos e firmezas variadas. Coalhos menores e mais macios são mais fáceis de serem digeridos pelo corpo do que os coalhos maiores, mais rígidos. A formação de coalhos pode ser uma consideração importante no desenvolvimento das composições nutritivas, incluindo, porém não limitados a fórmulas para infantes, alimentos médicos, e fórmulas para infantes prematuros. Em uma modalidade da presente invenção, a composição da invenção proporciona uma composição nutritiva que tem coalhos mais macios e menores do que as fórmulas padrão para infantes.

[00037] Como discutido acima, a composição nutritiva da invenção também contém TGF- β . Em uma modalidade específica da invenção, o nível de TGF- β na composição da invenção é a partir de cerca de 0,0150 (pg/ μ g) ppm até cerca de 0,1 (pg/ μ g) ppm. Em outra modalidade, o nível de TGF- β na composição da invenção é a partir de cerca de 0,0225 (pg/ μ g) PPM até cerca de 0,0750 (pg/ μ g) ppm.

[00038] Em uma modalidade específica da invenção, o nível de TGF- β na composição da invenção é a partir de cerca de 2500 pg/ml até cerca de 10.000 ph/ml da composição, de preferência a partir de cerca de 3.000 pg/ml até cerca de 8000 pg/ml.

[00039] Em uma modalidade a proporção de TGF- β na composição da invenção está na faixa de cerca de 1:1 até cerca de 1:20, ou mais especificamente, na faixa de cerca de 1:5 até cerca de 1:15.

[00040] Em algumas modalidades a bioatividade do TGF- β em uma composição nutritiva é acentuada através da adição de uma fração de soro de leite acentuadamente bioativa. Qualquer fração de soro de leite bioativa conhecida na técnica pode ser usada nessa modalidade

contanto que ela alcance o resultado pretendido. Em uma modalidade, essa fração de soro de leite bioativa pode ser um concentrado de proteína de soro de leite. Em uma modalidade específica, o concentrado de proteína de leite pode ser o Salibra® 800, disponível da Glanbia Nutritionals. Em outra modalidade, o concentrado de proteína do soro do leite pode ser o Nutri Whey 800, disponível da DMV International. Em ainda outra modalidade, o concentrado de proteína de leite pode ser o Salibra® 850, disponível da Glanbia Nutritionals. Em ainda outra modalidade, o concentrado de proteína de leite pode ser o Prolacta Lacatalis WP190, disponível da Lactilus Industries U.S.A., Inc. Em uma modalidade adicional, o concentrado de proteína do soro do leite pode ser suprido pela MG Nutritionals.

[00041] Em algumas modalidades, a composição da invenção induz tolerância oral. Na forma usada aqui, neste pedido de Patente, a expressão "tolerância oral" se refere à supressão específica das respostas imunes celulares e/ou humorais com relação a um antígeno através da administração antecipada do antígeno pela via oral. A tolerância oral afeta a capacidade de resposta do sistema imune local na própria mucosa intestinal, prevenindo dessa forma reações de hipersensibilidade a proteínas de alimentos que possam, de outra forma provocar reações inflamatórias potentes no intestino. O desenvolvimento de tolerância oral é um componente importante na função imune apropriada da mucosa. Os antígenos orais, tais como os alimentos, proteínas de alimentos ou bactérias comensais, são processados normalmente em uma maneira que resulta em uma resposta imune regulada. Esta resposta não faz mal ao hospedeiro e resulta em uma capacidade subsequente de resposta menor na provocação oral com o mesmo antígeno do alimento. Dessa forma, a tolerância oral é estabelecida. No entanto, a tolerância oral pode falhar em resposta ao desenvolvimento e a patogênese de diversas doenças

com base imunológica, incluindo a doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, e colite ulcerativa. Em uma modalidade específica, a combinação de TGF- β e dos prebióticos da presente invenção pode contribuir de forma sinérgica para a indução de tolerância oral a antígenos em circunstâncias nas quais a tolerância oral tenha previamente falhado. Em algumas modalidades, a indução da tolerância oral pode ser aumentada através da administração da composição da invenção. Em outras modalidades, a tolerância oral adquirida por um sujeito pode ser mantida através da administração da composição da invenção.

[00042] Os exemplos que se seguem descrevem diversas modalidades da presente descrição. Outras modalidades dentro do âmbito das reivindicações sobre este assunto se tornarão aparentes a uma pessoa versada na técnica a partir da consideração da especificação ou da prática da invenção como divulgada aqui, neste pedido de patente. É pretendido que a especificação, junto com os exemplos, sejam consideradas somente como sendo a título de exemplo com o âmbito e o espírito da invenção indicados pelas reivindicações que seguem os exemplos. Nos exemplos, todas as percentagens são dadas em uma base de peso, a não ser que indicadas de outra forma.

Exemplo 1.

[00043] Este exemplo ilustra outra modalidade de uma fórmula para infante em forma de pó da presente divulgação.

Ingredientes

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Lactose, Grind A	34,277 kg
Óleo de oleína de palma	12,267 kg
Óleo de coco	5,452 kg
Óleo de soja	5,452 kg
Óleo de girassol alto oleico	4,089 kg

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Leite seco sem gordura, Calor Médio, Secado por pulverização	14,670 kg
Concentrado de proteína do soro do leite, 35% Proteína, Super Sack	14,670 kg
Xarope de Galacto-Oligossacarídeo (77% sólidos, 44% fibra)	6,840 kg
Monoídrato de gliconato de cálcio,	1,606 kg
Óleo de ácido araquidônico de célula única	0,347 kg
Óleo de Ácido Docosaexaenóico de célula única	0,238 kg
Bitartarato de colina	0,228 kg
Cloreto de potássio	0,198 kg
Cloreto de sódio	24,780 g
Óxido de magnésio, leve	22,794 g
L-Carnitina	9,911 g
Ácido Ascórbico	146,436 g
Inositol	37,278 g
Sólidos de Xarope de milho	33,159 g
Taurina	31,659 g
Acetato de tocoferil, vitamina E seca, 50%	23,625 g
Palmitato de Vitamina A, Pequenas contas secas, dispersável em CW 250	7,356 g
Niacinamida	6,051 g
Vitamina K1 Seca Fitonadiona USP em pó, 1%	5,097 g
Pantotenato de cálcio	3,084 g
Vitamina B ₁₂ , 0,1% em amido	1,983 g

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Trituração de Biotina, 1%	1,503 g
Vitamina D ₃ em pó	0,906 g
Riboflavina	0,705 g
Cloridrato de Tiamina	0,561 g
Cloridrato de Piridoxina	0,483 g
Ácido fólico	0,114 g
Sólidos de xarope de milho	192,187 g
Heptaídrato de sulfato ferroso	49,600 g
Ácido Ascórbico	6,213 g
Malto-Dextrina	146,096 g
5'-Monofosfato de citidina, ácido livre.	11,604 g
Sal dissódio de 5-monofosfato de Uridina	3,419 g
5-monofosfato de Adenosina ácido livre	2,711 g
Sal dissódio de 5-monofosfato de Guanosina	2,170 g
Lactose, Grind A	138,017 g
Monoídrato de sulfato de zinco	16,422 g
Sólidos de xarope de milho	3,616 g
Selenita de sódio anidra	0,018 g
Sulfato cúprico em pó, (CuSO ₄ ·5H ₂ O)	1,688 g
Monoídrato de sulfato de manganês	0,239 g

Análise aproximada

	Gramas por 100g	Gramas por 100 ml em Diluição Normal	Distribuição calórica
Proteína	10,84	1,47	8,34
Gordura	28,57	3,89	49,50

Carboidrato	54,87	7,46	42,16
Cinzas	2,70	0,37	
Umidade	3,02	89,9	
Calorias	510	69,4	

Nutrientes

Nutriente	Quantidades por 100 Calorias
Calorias	100
Proteína, g	2,1
Gordura, g	5,6
Carboidratos, g	10,6
Cinza g	0,6
Água, ml (diluição normal)	133
Ácido Linoleico mg	900
Ácido α -Linolênico mg	85
Ácido Araquidônico, mg	25
Ácido Docosa-hexaenoico , mg	17
Vitamina A, IU	300
Vitamina D, IU	60
Vitamina E, IU	2
Vitamina K, mcg	8
Tiamina, mcg	80
Riboflavina, mcg	140
Vitamina B ₆ , mcg	60
Vitamina B ₁₂ , mcg	0,3
Niacina, mcg	1000
Ácido fólico, mcg	16
Ácido pantotênico, mcg	500
Biotina, mcg	3
Vitamina C, mg	12

Nutriente	Quantidades por 100 Calorias
Colina, mg	24
Inositol, mg	6
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Cálcio mg	78
Fósforo, mg	43
Magnésio, mg	8
Ferro, mg	1,8
Zinco, mg	1
Manganês, mcg	15
Cobre, mcg	75
Iodo, mcg	10
Sódio, mg	27
Potássio, mg	108
Cloreto, mg	63
Selênio, mcg	2,8
Galacto-oligossacarídeo	0,6
AMP Equivalentes, mg	0,5
CMP Equivalentes, mg	2,5
GMP Equivalentes, mg	0,3
UMP Equivalentes, mg	0,9
Nucleotídeo Equivalentes, mg	4,2

[00044] Para a preparação de um litro do produto em uma diluição padrão (20 Kcal/fl.oz.), 136 gramas de pó foram misturados com 895,2 gramas de água. Para a preparação de 1 quarto do produto em uma diluição padrão, 128,7 gramas do pó foram misturados com 847,2 gramas de água

[00045] Na ocasião da reconstituição, a fórmula para infante descrita

neste exemplo contem aproximadamente 4 g/l de galacto-oligosacarídeo e tem um nível ARA de 25 mg/100 kcal. O fórmula contem 5,6 g de gordura/100 kcal, para alcançar um teor de gordura que é similar a do leite humano, A forma além disso, tem uma resistência tampão baixa.

[00046] Todos os ajustes de pH com relação a esta fórmula para infante foram feitos com soluções de hidróxido de potássio. A gravidade específica da formula é de 1,03117.

Exemplo 2.

[00047] Este exemplo ilustra uma modalidade de uma fórmula para infantes em forma de pó da presente divulgação.

Ingredientes

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Lactose, Grind A	35,119 kg
Oleína de óleo de palma	12,264 kg
Óleo de coco	5,451 kg
Óleo de soja	5,451 kg
Óleo de girassol alto oleícol	4,088 kg
Leite seco sem gordura, Calor médio, secado por pulverização.	14,667 kg
Concentrado de Proteína do Leite, 35% Proteína, Super Sack	14,667 kg
Xarope de Galacto-Oligossacarídeo (77% sólidos, 44% fibra)	3,477 kg
Polidextrose em pó (96% total sólidos, 96% carboidrato, 86% fibra)	1,770 kg
Monidrato do Gliconato de cálcio	1,606 kg
Óleo de ácido araquidônico de célula única I	0,347 kg
Óleo de Ácido Docosaexaenóico de célula única	0,238 kg

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Bi tartarato de colina	0,228 kg
Cloreto de potássio	0,198 kg
Cloreto de sódio	24,780 g
Óxido de magnésio, leve	22,790 g
L-Carnitina	9,910 g
Acido Ascórbico	156,687 g
Inositol	39,887 g
Sólidos de xarope de milho	35,478 g
Taurina	33,875 g
Acetato de Tocoferil Vitamina E seca, 50%	25,279 g
Palmitato de Vitamina A seca, Pequenas contas. CW dispersável, 250	7,871 g
Niacinamida	6,475 g
Vitamina K1 Seca Fitonadiona USP em pó, 1%	5,454 g
Pantotenato de cálcio	3,299 g
Vitamina B ₁₂ , 0,1% em amido	2,122 g
Trituração de Biotina, 1%	1,608 g
Vitamina D ₃ em pó	0,969 g
Riboflavina	0,755 g
Cloridrato de Tiamina	0,601 g
Cloridrato de Piridoxina	0,518 g
Ácido fólico	0,122 g
Sólidos de xarope de milho	192,187 g
Heptaídrato de sulfato ferroso	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Malto-Dextrina	146,096 g

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
5'-Monofosfato de citidina, ácido livre.	11,604 g
5-monofosfato do sal de sódio de uridina	3,419 g
5-monofosfato de Adenosina Acido livre	2,711 g
Sal dissódio do 5-monofosfato de guanosina	2,170 g
Lactose, Grind A	138,017 g
Monoidrato de sulfato de zinco	16,422 g
Sólidos de xarope de milho	3,616 g
Selenita de sódio, anidra	0,018 g
Sulfato cúprico em pó ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	1,688 g
Monoídrato de sulfato de manganês	0,239 g

Análise aproximada

	Gramas por 100g	Gramas por 100 mL em Diluição Normal	Distribuição calórica
Proteína	10,84	1,47	8,50
Gordura	28,57	3,89	50,67
Carboidrato	54,87	7,46	40,83
Cinzas	2,70	0,37	
Umidade	3,02	89,9	
Calorias	508	69,1	

Nutrientes.

Nutriente	Quantidades por 100 Calorias
Calorias	100
Proteína, g	2,1
Gordura, g	5,6
Carboidratos, g	10,6
Cinza g	0,6

Nutriente	Quantidades por 100 Calorias
Água, ml (diluição normal)	133
Ácido Linoleico mg	900
Ácido α - Linolênico mg	85
Ácido Araquidônico, mg	25
Ácido Docosa-hexaenoico , mg	17
Vitamina A, IU	300
Vitamina D, IU	60
Vitamina E, IU	2
Vitamina K, mcg	8
Tiamina, mcg	80
Riboflavina, mcg	140
Vitamina B ₆ , mcg	60
Vitamina B ₁₂ , mcg	0,3
Niacina, mcg	1000
Ácido fólico, mcg	16
Ácido pantotênico, mcg	500
Biotina, mcg	3
Vitamina C, mg	12
Colina, mg	24
Inositol, mg	6
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Cálcio mg	78
Fósforo, mg	43
Magnésio, mg	8
Ferro, mg	1,8
Zinco, mg	1
Manganês, mcg	15

Nutriente	Quantidades por 100 Calorias
Cobre, mcg	75
Iodo, mcg	10
Sódio, mg	27
Potássio, mg	108
Cloreto, mg	63
Selênio, mcg	2,8
Galacto-oligossacarídio	0,6
AMP Equivalentes, mg	0,5
CMP Equivalentes, mg	2,5
GMP Equivalentes, mg	0,3
UMP Equivalentes, mg	0,9
Nucleotídeo Equivalentes, mg	4,2

[00048] Para a preparação de 1 litro do produto em uma diluição padrão (20 Kcal/fl.oz.), 136 gramas de pó foram misturados com 895,2 gramas de água. Para a preparação de 1 quarto do produto em uma diluição padrão, 128,7 gramas do pó foram misturados com 847,2 gramas de água

[00049] Na ocasião da reconstituição, a fórmula para infante descrita neste exemplo, contém aproximadamente 2g/l de galacto-oligosacarídio e 2 g/l de polidextrose. A fórmula para infante tem um nível ARA de 25 mg/100 kcal. A fórmula contém 5,6 g de gordura/100 kcal, para alcançar um teor de gordura que seja similar a do leite humano. A fórmula, além disso tem uma resistência tampão baixa.

[00050] Todos os ajustes de pH com relação a esta fórmula para infante foram feitos com soluções de hidróxido de potássio. A gravidade específica da formula é de 1,03117.

Exemplo 3.

[00051] Este exemplo ilustra uma comparação de carbonato de cálcio e de gliconato de cálcio nas dietas de fórmulas para infantes

satisfazendo as necessidades de cálcio de porcos recém-nascidos ambas com e sem a suplementação de oligossacarídeo. Neste estudo, a alimentação do carbonato de cálcio é comparada com a alimentação de gliconato de cálcio em dietas com e sem a suplementação de oligossacarídeo.

[00052] Vinte e um porcos recém-nascidos com idades a partir de 1 a 15 dias são usados no exemplo. A fórmula é provida em quantidades iguais aos porcos 3 vezes por dia através de um sistema de alimentação de bocal alimentado por gravidade em uma taxa projetada para permitir o crescimento similar aquele dos leitões fêmeas destacadas. As dietas são formuladas para serem nutritivamente equivalentes e para conter 1,3% de cálcio, que é destinado a exceder ligeiramente as necessidades nutritivas dos porcos.

[00053] Um efeito significativo da fonte de cálcio ($P < 0,01$) com relação ao desempenho de crescimento é observado. Os porcos que receberam as fórmulas que continham carbonato de cálcio têm taxas mais altas de ganho de peso corporal, ingestão de ração e eficiência no ganho de peso corporal do que aqueles que receberam gliconato de cálcio. Desse modo, o gliconato de cálcio pode ter um efeito de gerenciamento de peso através da modulação do ganho de peso corporal e de ingestão de alimento.

[00054] Embora não houvesse inicialmente diferenças significativas de cálcio no plasma ou concentrações de fósforo entre qualquer um dos grupos em tratamento, no dia 5 e no dia 10 da alimentação, os porcos que foram alimentados com fórmulas de gliconato de cálcio tiveram concentrações de cálcio no plasma mais altas ($P < 0,01$) e concentrações mais baixas no plasma de fósforo inorgânico ($P < 0,01$). No entanto, até o final do estudo não houve mais uma diferença significativa nas concentrações de cálcio no plasma com base na fonte dietética de cálcio, porém o fósforo inorgânico no plasma ainda estava

significativamente mais baixo ($P < 0,01$) nos porcos alimentados com as fórmulas que continham gliconato de cálcio.

[00055] Na finalização do estudo não houve efeitos significativos da fonte de cálcio sobre a duração, peso fresco, peso seco ou peso de cinza dos ossos radial e ulna dos porcos. A carga máxima tolerada por esses ossos durante os testes de flexão em 3 pontos foi no entanto, significativamente maior ($P < 0,05$) nos porcos alimentados com o gliconato de cálcio. Além disso, houve uma tendência para uma % de cinzas de ossos mais alta ($P < 0,06$) nos porcos alimentados com o gliconato de cálcio.

[00056] Todas as referências citadas nesta especificação, incluindo sem limitação todos os papéis, publicações, patentes, pedidos de patente, apresentações, textos, relatórios, manuscritos, brochuras, livros, postagens na internet, artigos de jornal, periódicos e os semelhantes, ficam incorporados aqui, neste pedido de patente e nesta especificação por referência em suas totalidades. A discussão das referências daqui, deste pedido de patente é destinada meramente a resumir as asserções feitas pelos seus autores e não é feita admissão de que qualquer referência constitua técnica precedente. Os requerentes se reservam o direito de enfrentar qualquer pertinência das citadas referências.

[00057] Embora as modalidades de preferência da presente invenção tenham sido descritas com a utilização de termos, dispositivos e métodos específicos, essa descrição é somente para finalidades ilustrativas. As palavras usadas são palavras de descrição e não de limitação. Deve ser entendido que podem ser feitas mudanças e variações por aquelas pessoas de habilidade comum na técnica sem que se afastem do espírito ou do âmbito da presente invenção, que é demonstrada nas reivindicações que se seguem. Além disso, deve ser entendido que os aspectos de diversas modalidades podem ser

intercambiáveis tanto no total como em parte. Por exemplo, embora os métodos para a produção de um suplemento nutritivo líquido comercialmente estéril feito de acordo com aqueles métodos tenham sido exemplificados, outros usos são contemplados. Por esse motivo, o espírito e o âmbito das reivindicações em anexo não devem ser limitados à descrição das versões de preferência contidas nas mesmas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição nutritiva completa infantil, caracterizada pelo fato de que compreende:

- a. um lipídio ou uma gordura;
- b. uma fonte de proteína
- c. uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa que compreende o ácido docosa-hexaenoico; e
- d. de 0,2 a 2,5% em peso de gluconato de cálcio e;
- e. 0,2 a 1,5 mg/100 Kcal de uma composição prebiótica compreendendo pelo menos 20% de um oligossacarídeo que compreende galacto-oligossacarídeo;
- f. em que a composição prebiótica ainda compreende polidextrose; e
- g. de 0,015 a 0,1 (pg/μg) ppm de fator de transformação do crescimento beta (TGF-β).

2. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ainda compreende ácido araquidônico.

3. Composição infantil de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a proporção do ácido araquidônico para o ácido docosa-hexaenoico é de 1:3 a 9:1.

4. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o lipídio ou a gordura está presente em um nível de até 7 g/100 kcal.

5. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de proteína está presente em um nível de até 5 g/100 kcal.

6. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que também compreende pelo menos um probiótico.

7. Composição infantil de acordo com a reivindicação 6,

caracterizada pelo fato de que o probiótico é selecionado do grupo que consiste em *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.* e combinações dos mesmos.

8. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o nível de TGF- β é de 2500 pg/mL a 10000 pg/mL da composição.

9. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a proporção de TGF- β 1: TGF- β 2 é de 1:1 a 1:20.

10. Composição infantil de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição ainda compreende uma fonte adicional de cálcio suplementar selecionada do grupo que consiste em lactato de cálcio, sulfato de cálcio, cloridrato de cálcio, citrato de cálcio, fosfato de cálcio, D-sacarato de cálcio, aspartato de cálcio, propionato de cálcio, e combinação dos mesmos.