

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **234411**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **420258**

(22) Data zgłoszenia: **20.01.2017**

(51) Int.Cl.

**A23L 33/10 (2016.01)**

**A23C 9/152 (2006.01)**

(54)

**Kompozycja żywieniowa do żywienia doustnego i dojelitowego dzieci**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**30.07.2018 BUP 16/18**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**28.02.2020 WUP 02/20**

(73) Uprawniony z patentu:

**MILART PAWEŁ, Lublin, PL**

**PALUSZKIEWICZ PIOTR, Lublin, PL**

**TURSKI WALDEMAR, Lublin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**PAWEŁ MILART, Lublin, PL**

**PIOTR PALUSZKIEWICZ, Lublin, PL**

**WALDEMAR TURSKI, Lublin, PL**

**PL 234411 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowa kompozycja żywieniowa do doustnego oraz dojelitowego żywienia dzieci i potomstwa ssaków znaną tym, że preparaty zawierają kwas kynureninowy lub jego sól w stężeniu dostosowanym do jego zawartości w naturalnym mleku matki w różnym czasie od porodu.

Niezakłócony rozwój dziecka (w tym postnatalne dojrzewanie różnych narządów i układów) jest w znaczącej mierze uzależniony od zbilansowanego dowozu pożywienia rozumianego jako aktywnej biologicznie mieszaniny podstawowych substancji odżywczych, minerałów, witamin i substancji występujących w ilościach śladowych, odpowiedzialnych za umożliwienie pomostowego przejścia pomiędzy okresem prenatalnym a przyjmowaniem pokarmów stałych. W fizjologii rozwoju przyjmuje się, że idealny skład mieszaniny posiada pokarm pochodzący od karmiącej matki, którego skład zmienia się wraz z rozwojem karmionego dziecka. Niemożność karmienia dziecka przez matkę związana z brakiem laktacji, chorobami gruczołów piersiowych (mlekowych u zwierząt) albo dysfunkcjami noworodka uniemożliwiającymi naturalne karmienie wymaga stosowania specjalnych technik dowozu substancji odżywczych takich jak żywienie dojelitowe przez zgłębnik (przetokę odżywczą), lub podania pokarmu zastępczego. Skład pokarmów zastępczych jest projektowany w sposób najmniej odbiegający od składu pokarmu matki karmiącej. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia 38% dzieci jest karmionych piersią przez matki. Rocznie rejestruje się około 800 000 zgonów niemowląt wynikających z karmienia suboptimalnego, w tym z zastosowania mieszanin zastępujących pokarm matki. Pomimo postępu w badaniach nad składem pokarmu dostarczonego przez matkę karmiącą uznano, że optymalnym rozwiązaniem jest wprowadzenie polityki promującej karmienie naturalne a celem jest osiągnięcie odsetka 50% dzieci karmionych przez matkę w sposób naturalny do 2025 roku. Polityka ta jest odpowiedzią na niewystarczający postęp w rozwoju nowych mieszanin odżywczych mogących zastąpić naturalny pokarm pochodzący od matek karmiących. Dodatkowo podkreśla się, że karmienie naturalne przez matkę ma istotny udział w obniżaniu ryzyka wystąpienia chorób w wieku dorosłym, takich jak: otyłość, cukrzyca i astma (*WHO Global Targets 2025*, [www.who.int](http://www.who.int)).

Podczas prowadzenia badań nad rozwojem przewodu pokarmowego nieoczekiwanie stwierdzono, że kwas kynureninowy występuje w mleku kobiet karmiących w zmiennych ilościach, zależnych od czasu upływającego od porodu. Stwierdzono, że stężenie kwasu kynureninowego w mleku wzrasta wraz z upływem czasu.

Kwas kynureninowy jest metabolitem tryptofanu powstającym na szlaku przemian kynureny. Występuje on w tkankach i płynach ustrojowych w organizmie człowieka i innych ssaków. Jest on wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga wysokie stężenie we krwi i tkankach (*Kuc i wsp., Amino Acids*. 2008, 35: 503–5).

Kwas kynureninowy działa na receptory glutaminianergiczne, takie jak: receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), kainianowy i  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy (AMPA). Kwas kynureninowy jest antagonistą nikotynowego receptora alfa-7 (*Kemp i wsp., Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 6547–50; *Hilmas i wsp., J Neurosci*, 2001, 21: 7463–73). Ponadto wpływa na receptor GPR35 (*Wang i wsp., 2006, J Biol Chem*, 281: 22021–8) i receptor AHR (*DiNatale i wsp., 2010, Toxicol Sci*. 2010; 115: 89–97). Receptory GPR35 i AHR są szczególnie obficie reprezentowane w przewodzie pokarmowym.

Znane jest działanie kwasu kynureninowego hamujące rozwój stresu oksydacyjnego i zapobiegające peroksydacji lipidów w niedrożności jelit (*Kaszaki i wsp., Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20, 53–62). Kwas kynureninowy wywiera również działanie przeciwbólowe (*Näsström i wsp., Eur J Pharmacol*, 1992, 212, 21–9).

Znane jest także działanie ochronne kwasu kynureninowego przed owrzodzeniami żołądka (*Glavin i wsp., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989; 13(3-4): 569–72, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1989; 64: 111–9).

Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego pochodnych do wytwarzania leków stosowanych w leczeniu stanów chorobowych przebiegających ze wzmożoną perystaltyką jelit (*Kaszaki i wsp., Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20, 53–62), a także w dnie moczanowej i stwardnieniu rozsianym (WO/2008/087461). Kwas kynureninowy jest także skuteczny w leczeniu wstrząsu septycznego (WO/2006/117624).

Ponieważ kwas kynureninowy występuje w roślinach, w tym ziołach mających zastosowanie medyczne (*Zgrajka i wsp., Ann Agric Environ Med*. 2013; 20: 800–2) oraz w żywności, głównie pocho-

dzenia roślinnego (Turski i wsp., *Amino Acids*. 2009; 36: 75–80) i nie wykazuje działania toksycznego (Turski i wsp., *Pharmacol Rep*. 2014; 66: 1127–33) zbadano jaka jest zawartość tej substancji w znanych preparatach do doustnego żywienia dzieci. Nieoczekiwanie stwierdzono, że żaden z producentów nie wskazuje na obecność kwasu kynureninowego w jego produkcie. W piśmiennictwie fachowym nie ma informacji o zawartości kwasu kynureninowego w preparatach stosowanych do żywienia dzieci. Przeprowadzone badania własne wskazały, że w obecnie produkowanych preparatach ilość kwasu kynureninowego jest bardzo zróżnicowana i jedynie w niektórych preparatach przeznaczonych dla dzieci do 6 dnia życia zbliża się do fizjologicznych ilości kwasu kynureninowego w tym okresie. Ponadto wykazano, że ilość kwasu kynureninowego we współczesnych preparatach do żywienia dzieci nie jest kontrolowana w sposób celowy i jest przypadkowa. Wynika ona prawdopodobnie z użycia różnych składników naturalnych w procesie produkcji preparatu. Na tej podstawie można stwierdzić, że obecność kwasu kynureninowego w obecnych preparatach do żywienia dzieci można traktować jako przypadkowe „zanieczyszczenie”. Wobec dobrze zdefiniowanego biologicznego działania kwasu kynureninowego i wobec faktu, że jego zawartość w naturalnym mleku kobiet karmiących dzieci zmienia się w sposób zależny od czasu, zaproponowano kompozycję żywieniową przeznaczoną do żywienia dzieci, w której uwzględniono naturalne zmiany zawartości kwasu kynureninowego w mleku matek karmiących.

### Przykłady

#### Materiał

Mleko pochodzące od kobiet karmiących.

Do badania użyto mleko pochodzące od 25 matek karmiących. Każda matka udostępniała próbkę 10 ml mleka świeżo pobranego, samodzielnie przez karmiącą do jałowej próbki szklanej. Próby mleka pobierano od każdej matki 6-krotnie w 3 dobie, po tygodniu, dwóch tygodniach, 1 miesiącu, trzech miesiącach i sześciu miesiącach po odbytych porodzie fizjologicznym.

Preparaty mleka przeznaczone do żywienia doustnego niemowląt

Standardowe preparaty mleka przeznaczonego do żywienia doustnego niemowląt do 6 miesiąca życia pozyskiwano komercyjnie. Do badania wykorzystywano po trzy opakowania preparatu handlowego z każdej z analizowanych trzech różnych serii podanych przez producenta na opakowaniu.

#### Metody

Próbki mleka pochodzącego od kobiet karmiących piersią zadawano 0,1 ml 2 M kwasu nadchlorowego na każde 0,5 ml mleka i poddawano wirowaniu przez 15 minut przy 6000 obrotach/minutę. Uzyskany supernatant przechowywano w temperaturze -20°C do oznaczenia stężenia kwasu kynureninowego.

Próby mleka przeznaczonego do żywienia niemowląt do 6 miesiąca życia przygotowywano zgodnie z recepturą podaną przez producenta. Płynne mleko zadawano kwasem nadchlorowym i wirowano jak w przypadku mleka pochodzącego od matek karmiących. Uzyskany supernatant przeznaczano do dalszych oznaczeń.

Supernatant zakwaszano 2 M kwasem trójchlorowym. Zdenaturowane białka oddzielano przez wirowanie a uzyskany odbiałczony supernatant zawieszano w 1 M kwasie solnym. Uzyskany odbiałczony supernatant nanoszono na kolumny jonowymienne (Dowex 50W+, 200–400 mesh) wypełnione 0,1 M kwasem solnym. Kolumny płukano 1 ml 0,1 M HCl i 1 ml wody dejonizowanej. Uzyskany eluat analizowano chromatograficznie (HPLC). Ilościowe oznaczenie kwasu kynureninowego wykonywano techniką fluorymetryczną. Wzorzec kwasu kynureninowego uzyskano od Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Wszystkie odczynniki używane do oznaczenia stężenia kwasu kynureninowego pochodziły od producentów zapewniających najwyższy stopień czystości.

#### Wyniki

##### Przykład 1

Stężenie kwasu kynureninowego w mleku kobiet karmiących piersią

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono rosnące stężenie kwasu kynureninowego w mleku matek karmiących w zależności od czasu upływającego od porodu. Średnie stężenie kwasu kynureninowego w mleku kobiet w 3 dobie po porodzie było 14-krotnie niższe niż średnie stężenie po 6 miesiącach karmienia piersią (Tabela 1). Obserwowane różnice były istotne statystycznie od 14 dnia po porodzie w porównaniu do zawartości w 3 dobie.

T a b e l a 1  
Stężenie kwasu kynureninowego ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) w mleku kobiet karmiących piersią  
w zależności od czasu, który upłynął od porodu

|                           | Czas, który upłynął od porodu |        |        |        |         |         |
|---------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|
|                           | 3 doba                        | 6 doba | 2 tyg. | 4 tyg. | 3 mies. | 6 mies. |
| średnia arytmetyczna      | 0,39                          | 1,07   | 2,11   | 3,74   | 4,15    | 5,66    |
| SD                        | 0,34                          | 1,26   | 1,79   | 2,28   | 2,68    | 3,34    |
| SEM                       | 0,06                          | 0,23   | 0,34   | 0,45   | 0,55    | 0,86    |
| mediana                   | 0,30                          | 0,59   | 1,70   | 2,99   | 3,16    | 5,18    |
| min                       | 0,00                          | 0,00   | 0,34   | 0,45   | 0,37    | 0,83    |
| max                       | 1,53                          | 4,88   | 9,24   | 10,36  | 11,03   | 13,78   |
|                           |                               |        | p<0,0  | p<0,00 | p<0,00  | p<0,00  |
| ANOVA test post-hoc Dunna |                               | NS     | 1      | 1      | 1       | 1       |

SD – odchylenie standardowe; SEM – błąd standardowy średniej; min – najniższa; max – najwyższa wartość pomiaru

#### Przykład 2

Stężenie kwasu kynureninowego w preparatach handlowych mleka przeznaczonego do żywienia niemowląt i dzieci starszych

Żaden producent nie podaje zawartości kwasu kynureninowego w produkowanych przez siebie preparatach.

Przeprowadzone badania wykazały obecność kwasu kynureninowego we wszystkich badanych gotowych preparatach mleka przeznaczonych do karmienia niemowląt (Tabela 2). W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono różnic w zawartości kwasu kynureninowego w badanych preparatach w zależności od opakowania pochodzącego z tej samej serii producenta. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy preparatami różnych producentów. Największa różnica dotyczyła preparatów NAN AR (0,03  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) i Bebilon 1 immuno fortis (1,08  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ), co oznacza 36-krotną różnicę w ilości kwasu kynureninowego (Tabela 2).

T a b e l a 2  
Średnia zawartość kwasu kynureninowego ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) w preparatach handlowych mleka  
przeznaczonych do żywienia dzieci w zależności od zalecanego przez producenta okresu karmienia

| Okres karmienia                 | od urodzenia | od 4 mies. | od 6 mies. | od 9-10 mies. | od 12 mies. | od 24 mies. |
|---------------------------------|--------------|------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| NAN AR                          | 0,03         |            |            |               |             |             |
| NAN pro HA 1 płyn               | 0,07         |            |            |               |             |             |
| NAN HA 1                        | 0,09         |            |            |               |             |             |
| Bebilon 1HA immuno fortis       | 0,21         |            |            |               |             |             |
| NAN Active 1                    | 0,24         |            |            |               |             |             |
| Bebiko HA 1                     | 0,25         |            |            |               |             |             |
| NAN 1                           | 0,25         |            |            |               |             |             |
| NAN Pro 1 płyn                  | 0,31         |            |            |               |             |             |
| Bebilon Pepti płyn              | 0,33         |            |            |               |             |             |
| Bebilon 1 immuno fortis comfort | 0,33         |            |            |               |             |             |
| Bebilon pepti 1                 | 0,35         |            |            |               |             |             |
| NAN AR                          | 0,37         |            |            |               |             |             |
| Bebilon 1 płyn                  | 0,44         |            |            |               |             |             |
| Bebilon AR 1                    | 0,63         |            |            |               |             |             |
| Nutramigen 1                    | 0,66         |            |            |               |             |             |
| Enfamil Premium 1               | 0,67         |            |            |               |             |             |
| Bebiko Nenatal Premium          | 0,85         |            |            |               |             |             |
| Enfamil AR 1                    | 0,89         |            |            |               |             |             |
| Bebiko 1                        | 0,93         |            |            |               |             |             |

|                         |      |      |      |      |      |
|-------------------------|------|------|------|------|------|
| HIPP BIO 1              | 1,03 |      |      |      |      |
| Bebilon 1 immuno fortis | 1,08 |      |      |      |      |
| Bebilon PEPTI 2         |      | 0,38 |      |      |      |
| Nutramigen 2            |      | 0,58 |      |      |      |
| Bebilon HA 2            |      |      | 0,29 |      |      |
| NAN HA 2                |      |      | 0,31 |      |      |
| Bebiko HA 2             |      |      | 0,33 |      |      |
| Bebilon comfort 2       |      |      | 0,47 |      |      |
| NAN 2                   |      |      | 0,54 |      |      |
| Bebiko 2R               |      |      | 0,70 |      |      |
| Bebiko 2                |      |      | 0,71 |      |      |
| NAN 2 R                 |      |      | 0,71 |      |      |
| NAN 2 Active            |      |      | 0,74 |      |      |
| Enfamil premium 2       |      |      | 0,80 |      |      |
| NAN pro d.noc B         |      |      | 0,95 |      |      |
| Bebilon 2 immuno fortis |      |      | 0,99 |      |      |
| Enfamil AR 2            |      |      | 1,19 |      |      |
| HIPP BIO 2              |      |      | 1,42 |      |      |
| NAN HA 3                |      |      |      | 0,28 |      |
| NAN PRO 3               |      |      |      | 0,98 |      |
| NAN 3R                  |      |      |      | 1,08 |      |
| HIPP BIO 3              |      |      |      | 1,52 |      |
| Bebiko Junior 3         |      |      |      |      | 0,65 |
| Bebilon Junior 3        |      |      |      |      | 1,18 |
| Bebiko Junior 4         |      |      |      |      | 0,67 |
| Bebilon Junior 4        |      |      |      |      | 1,03 |

Pomiary wykonano w pięciu opakowaniach mleka oraz porównano trzy różne serie producenta (15 pomiarów dla każdego badanego preparatu).

Porównanie serii tych samych preparatów handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci wykazały istotne różnice w zawartości kwasu kynureninowego. Rozbieżność wyników pomiędzy seriami sięgała dwukrotnej ilości kwasu kynureninowego w przeliczeniu na 100 ml preparatu przeznaczonego do żywienia dzieci (Tabela 3).

Tabela 3

Stężenie kwasu kynureninowego ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) w badanych preparatach mleka przeznaczonego do żywienia dzieci z zaznaczeniem serii o najniższej i najwyższej zawartości kwasu kynureninowego

| Preparaty sypkie                | Średnia | SD   | SEM  | Min  | Max  |
|---------------------------------|---------|------|------|------|------|
| Bebilon 1 Immuno fortis comfort | 0,33    | 0,12 | 0,07 | 0,20 | 0,45 |
| Bebilon AR 1                    | 0,64    | 0,12 | 0,07 | 0,51 | 0,77 |
| Bebilon Junior 3                | 1,18    | 0,04 | 0,02 | 1,1  | 1,22 |
| Bebilon Junior 4                | 1,03    | 0,02 | 0,01 | 1,01 | 1,05 |
| Bebilon Pepti 2                 | 0,38    | 0,08 | 0,05 | 0,33 | 0,47 |
| Bebilon 1 Immuno fortis         | 1,08    | 0,16 | 0,09 | 0,98 | 1,27 |
| Bebilon 2 Immuno fortis         | 0,99    | 0,36 | 0,21 | 0,7  | 1,4  |
| Bebilon 1 HA Immuno fortis      | 0,21    | 0,05 | 0,03 | 0,18 | 0,28 |
| Bebilon HA 2                    | 0,29    | 0,02 | 0,01 | 0,28 | 0,31 |
| Bebilon Comfort 2               | 0,47    | 0,27 | 0,16 | 0,3  | 0,78 |
| Bebilon Pepti 1                 | 0,35    | 0,05 | 0,03 | 0,31 | 0,41 |
| Bebilon Nenatal premium         | 0,85    | 0,29 | 0,16 | 0,64 | 1,18 |
| Bebiko 1                        | 0,93    | 0,13 | 0,08 | 0,83 | 1,08 |
| Bebiko 2                        | 0,71    | 0,02 | 0,01 | 0,69 | 0,73 |
| Bebiko 2R                       | 0,7     | 0,07 | 0,04 | 0,63 | 0,77 |

|                             |         |      |      |      |      |
|-----------------------------|---------|------|------|------|------|
| Bebiko HA 1                 | 0,25    | 0,01 | 0,01 | 0,23 | 0,27 |
| Bebiko HA 2                 | 0,32    | 0,03 | 0,02 | 0,29 | 0,36 |
| Bebiko Junior 3             | 0,65    | 0,05 | 0,03 | 0,58 | 0,69 |
| Bebiko Junior 4             | 0,66    | 0,02 | 0,01 | 0,65 | 0,68 |
| Enfamil Premium 1           | 0,67    | 0,09 | 0,05 | 0,60 | 0,77 |
| Enfamil Premium 2           | 0,80    | 0,07 | 0,04 | 0,72 | 0,84 |
| Enfamil AR 1                | 0,89    | 0,07 | 0,04 | 0,83 | 0,96 |
| Enfamil AR 2                | 1,19    | 0,31 | 0,18 | 0,95 | 1,54 |
| HIPP Bio 1                  | 1,03    | 0,05 | 0,03 | 0,99 | 1,08 |
| HIPP Bio 2                  | 1,42    | 0,03 | 0,02 | 1,38 | 1,45 |
| HIPP Bio 3                  | 1,52    | 0,23 | 0,13 | 1,28 | 1,74 |
| NAN 1                       | 0,25    | 0,03 | 0,02 | 0,22 | 0,27 |
| NAN 2                       | 0,54    | 0,10 | 0,06 | 0,43 | 0,64 |
| NAN HA 1                    | 0,09    | 0,02 | 0,01 | 0,07 | 0,12 |
| NAN HA 2                    | 0,31    | 0,10 | 0,06 | 0,19 | 0,40 |
| NAN HA 3                    | 0,28    | 0,08 | 0,04 | 0,21 | 0,36 |
| NAN AR                      | 0,37    | 0,14 | 0,08 | 0,24 | 0,53 |
| NAN Active 1                | 0,24    | 0,05 | 0,03 | 0,20 | 0,30 |
| NAN Active 2                | 0,73    | 0,07 | 0,05 | 0,68 | 0,78 |
| NAN PRO d.noc B             | 0,95    | 0,14 | 0,08 | 0,77 | 1,05 |
| NAN PRO 3                   | 0,98    | 0,05 | 0,03 | 0,93 | 1,03 |
| NAN 2 R                     | 0,71    | 0,37 | 0,21 | 0,33 | 1,06 |
| NAN 3 R                     | 1,08    | 0,11 | 0,02 | 1,08 | 1,08 |
| Nutramigen 1 hipoalergiczny | 0,66    | 0,36 | 0,20 | 0,42 | 1,07 |
| Nutramigen 2 hipoalergiczny | 0,58    | 0,16 | 0,09 | 0,43 | 0,76 |
|                             |         |      |      |      |      |
| Preparaty płynne            | Średnia | SD   | SEM  | Min  | Max  |
| Bebilon Nenatal premium     | 0,74    | 0,02 | 0,01 | 0,72 | 0,75 |
| Bebilon Pepti płyn          | 0,33    | 0,03 | 0,02 | 0,29 | 0,35 |
| Bebilon 1                   | 0,44    | 0,08 | 0,05 | 0,39 | 0,53 |
| NAN PRO 1                   | 0,31    | 0,04 | 0,02 | 0,29 | 0,36 |
| NAN PRO HA 1                | 0,07    | 0,01 | 0,01 | 0,06 | 0,07 |
| Enfamil Premium 1           | 0,51    | 0,02 | 0,01 | 0,49 | 0,53 |

SD – odchylenie standardowe; SEM – błąd standardowy średniej; Min – średnia wartość minimalna w serii; Max – średnia wartość maksymalna w serii

### Przykład 3

Porównanie stężenia kwasu kynureninowego w preparatach handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci ze stężeniem w mleku matki w analogicznym czasie po porodzie

W preparatach handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci w okresie od urodzenia średnia zawartość kwasu kynureninowego jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 0,03 do 1,08  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  w zależności od rodzaju preparatu, podczas gdy średnia zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki w 3 dobie po porodzie wynosi 0,39  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , w 6 dobie 1,07  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , w 2 tygodniu 2,11  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  i 4 tygodniu 3,74  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Wielkości te znacznie różnią się od ilości kwasu kynureninowego w preparatach handlowych. Występują też znaczne różnice w zawartości kwasu kynureninowego między preparatami pochodzącymi z różnych serii produkcji. W dodatku preparaty handlowe przeznaczone dla dzieci w tym wieku zawierają stałą ilość kwasu kynureninowego, podczas gdy zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki zwiększa się w ciągu 4 tygodni prawie 10-krotnie, od 0,39  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  do 3,74  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Żaden z produktów nie odzwierciedla dynamiki zmian zawartości kwasu kynureninowego w tym okresie.

W preparatach handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci w okresie od 4 miesiąca życia średnia zawartość kwasu kynureninowego wynosi od 0,38 do 0,58  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  w zależności od rodzaju preparatu, podczas gdy średnia zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki w 3 miesią-

cu po porodzie wynosi 4,15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Wielkość ta ponad 10-krotnie przewyższa ilość kwasu kynureninowego w preparatach handlowych.

W preparatach handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci w okresie od 6 miesiąca życia średnia zawartość kwasu kynureninowego jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 0,29 do 1,42  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  w zależności od rodzaju preparatu, podczas gdy średnia zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki w 6 miesiącu po porodzie wynosi 5,66  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Wielkość ta znacznie przewyższa ilość kwasu kynureninowego w preparatach handlowych odpowiednich do wieku (4–20-krotnie).

W preparatach handlowych mleka przeznaczonych do żywienia dzieci w okresie od 9–24 miesiąca życia średnia zawartość kwasu kynureninowego jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 0,28 do 1,52  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  w zależności od rodzaju preparatu. Te wielkości są znacznie niższe niż średnia zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki w 6 miesiącu po porodzie, która wynosi 5,66  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Wielkość ta znacznie przewyższa ilość kwasu kynureninowego w preparatach handlowych odpowiednich do wieku (4–20-krotnie).

#### Przykład 4

Sposób sporządzenia preparatu do żywienia doustnego dzieci

Rozpuszczalność kwasu kynureninowego w wodzie wynosi 0,95 mg/ml

(<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB00715>).

Kwas kynureninowy jest łatwo rozpuszczalny w środowisku zasadowym; w 1,0 M NaOH jego rozpuszczalność wynosi 50 mg/ml

(<http://www4.mpbio.com/ecom/docs/proddata.nsf/440121766f8ee75e8525645d0068b043/2f736b86941e7f61852569cb00688812?OpenDocument>).

Znane są sole kwasu kynureninowego, które są dobrze rozpuszczalne w wodzie, np. sól sodowa, której rozpuszczalność wynosi 100 mM (<http://www.abcam.com/kynurenic-acid-sodium-salt-ab120256.html>), co odpowiada rozpuszczalności 21 mg/ml.

Wyniki badań własnych w świetle danych z piśmiennictwa wskazują, że rozpuszczalność kwasu kynureninowego w wodzie jest w zupełności wystarczająca do uzyskania najwyższego rekomendowanego stężenia tej substancji, które wynika z oznaczenia fizjologicznej zawartości kwasu kynureninowego w mleku kobiet karmiących piersią. Rozpuszczalność kwasu kynureninowego wynosząca 0,95 mg/ml jest 6900 razy wyższa niż najwyższa odnotowana w badaniu zawartość kwasu kynureninowego w mleku matki, która wynosi 13,78  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Tabela 1), co umożliwia wytworzenie preparatu o podwyższonej zawartości kwasu kynureninowego w porównaniu do zawartości fizjologicznych. W tym celu może być użyta również dobrze rozpuszczalna sól kwasu kynureninowego lub kwas kynureninowy rozpuszczony w zasadzie.

Ponieważ kwas kynureninowy jest rozpuszczalny w wodzie, kwas kynureninowy w postaci proszku dodano do preparatu do żywienia dzieci w postaci proszku – Bebilon Nenatal w ilości odpowiadającej 10-krotności najwyższej zawartości kwasu kynureninowego stwierdzonego w mleku kobiety karmiącej wynoszącej 13,78  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Tabela 1), czyli 137,8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  po przeliczeniu na objętość zalecaną przez producenta. Następnie dodano wodę w ilości zalecanej przez producenta i całość dokładnie wymieszano.

Makroskopowo stwierdzono, że dodanie kwasu kynureninowego nie spowodowało zmiany barwy, konsystencji i pH mieszaniny w porównaniu do mieszaniny kontrolnej bez dodatku kwasu kynureninowego.

Ponieważ są dostępne preparaty do żywienia w gotowej postaci płynnej, kwas kynureninowy rozpuszczony w wodzie dodano do gotowego preparatu płynnego Bebilon 1. Dodana ilość kwasu kynureninowego odpowiadała 10-krotności najwyższej zawartości kwasu kynureninowego stwierdzonej w mleku kobiety karmiącej wynoszącej 13,78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Tabela 1), czyli 137,8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .

Makroskopowo stwierdzono, że dodanie kwasu kynureninowego nie spowodowało zmiany barwy, konsystencji i pH mieszaniny w porównaniu do mieszaniny kontrolnej bez dodatku kwasu kynureninowego.

Wnioski: Preparat do żywienia doustnego dzieci sporządza się znanymi w przemyśle żywieniowym sposobami, z tym, że zawartość kwasu kynureninowego korzystnie powinna wynosić 0,01–0,7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 1–5 dni; 0,8–1,6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 6–14 dni; 1,7–2,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 2–3 tygodnie; 3,0–3,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 4–12 tygodni; 4,0–5,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 4–6 miesięcy; 5,1–14,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 7–12 miesięcy.

#### Podsumowanie

1. Mleko kobiet karmiących piersią zawiera kwas kynureninowy w ilości wzrastającej wraz z czasem karmienia piersią. Stężenia kwasu kynureninowego w mleku kobiet karmiących piersią są 14-krotnie wyższe w 6 miesiącu karmienia w porównaniu z 3 dobą po porodzie.

2. Zawartość kwasu kynureninowego w większości preparatów do żywienia dzieci jest znacznie niższa w porównaniu z zawartością kwasu kynureninowego w mleku kobiet karmiących piersią. Tylko preparaty handlowe o najwyższej zawartości kwasu kynureninowego zawierają kwas kynureninowy w ilości zbliżonej do zawartości w mleku kobiet w 6 dniu karmienia piersią.
3. Zawartość kwasu kynureninowego w preparatach do żywienia dzieci jest przypadkowa, tj. nie jest celowo zaplanowana przez producenta i nie jest kontrolowana.
4. Uzyskane wyniki badań przemawiają za celowością opracowania kompozycji żywieniowej przeznaczonej do żywienia dzieci i potomstwa ssaków uwzględniającej naturalne zmiany zawartości kwasu kynureninowego w mleku kobiet i zwierząt karmiących piersią.
5. W celu uzyskania pożądanego działania kwasu kynureninowego zawartość kwasu kynureninowego w preparatach do żywienia dzieci korzystnie powinna wynosić 0,01–0,7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 1–5 dni; 0,8–1,6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 6–14 dni; 1,7–2,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 2–3 tygodnie; 3,0–3,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 4–12 tygodni; 4,0–5,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 4–6 miesięcy; 5,1–14,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dla dzieci w wieku 7–12 miesięcy.
6. Ze względu na wystarczająco dobrą rozpuszczalność kwasu kynureninowego w wodzie zapewniającą jego zawartość na poziomie fizjologicznym do sporządzenia preparatu do żywienia dzieci i potomstwa ssaków w postaci sypkiej można użyć kwasu kynureninowego lub jego rozpuszczalnej soli, albo roztworu kwasu kynureninowego lub jego soli do sporządzenia preparatu w postaci płynnej.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja żywieniowa do doustnego i dojelitowego żywienia dzieci oraz potomstwa ssaków, **znamienna tym**, że zawiera kwas kynureninowy lub jego sól w stężeniu odpowiadającym zawartości kwasu kynureninowego w naturalnym pokarmie matki karmiącej właściwym dla okresu karmienia.
2. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 1–5 dni, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 0,01–0,7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym najwcześniejszym okresie karmienia.
3. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 6–14 dni, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 0,8–1,6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym wczesnym okresie karmienia.
4. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 2–3 tygodnie, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 1,7–2,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym wczesnym okresie karmienia.
5. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 4–12 tygodni, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 3,0–3,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym wczesnym okresie karmienia.
6. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 4–6 miesięcy, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 4,0–5,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym okresie karmienia związanym z możliwością samodzielnego przyjmowania pokarmów stałych.
7. Kompozycja według zastrzeżenia 1, przeznaczona dla dziecka w wieku 7–12 miesięcy, **znamienna tym**, że występuje w niej kwas kynureninowy lub jego sól, korzystnie w ilości 5,1–14,0  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  lub w ilości charakterystycznej dla mleka matki karmiącej specyficznego gatunku zwierząt w zdefiniowanym okresie u młodych osobników posiadających zdolność do samodzielnego odżywiania się pokarmami stałymi.