



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

(21) PI 0920402-4 A2



* B R P I 0 9 2 0 4 0 2 A 2 *

(22) Data do Depósito: 23/10/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 08/12/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL PARA PROMOVER DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SAUDÁVEL.

(51) Int. Cl.: A61K 38/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/11/2008 US 61/111,009; 11/05/2009 US 12/463,994; 13/02/2009 US 12/371,100; 24/10/2008 US 61/108,303.

(71) Depositante(es): MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY.

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

(86) Pedido PCT: PCT US2009061792 de 23/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/048481 de 29/04/2010

(85) Data da Fase Nacional: 11/04/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL PARA PROMOVER DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SAUDÁVEL. A presente invenção refere-se a composição nutricional incluindo um lipídio ou gordura; uma fonte de proteína; pelo menos, aproximadamente 5 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, que compreende ácido docosa-hexanoico; e pelo menos aproximadamente 0,2 mg/100 kcal de uma composição prebiótica, em que a composição prebiótica compreende uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo que o perfil de taxa global de fermentação da composição prebiótica permita aumentar a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre um período prolongado de tempo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL PARA PROMOVER DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SAUDÁVEL**".

Campo Técnico

5 A presente descrição de patente refere-se ao campo de composições nutricionais. Mais especificamente, o pedido de patente refere-se a uma composição nutricional com perfil de taxa de fermentação global de prebióticos, que aumenta a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre período prolongado de tempo; a composição nutricional proporciona melhor digestibilidade, quando comparada a composições nutricionais.

Antecedentes da Técnica

15 A microflora intestinal humana é formada por uma coleção complexa de micróbios inter-relacionados, que atuam em conjunto para facilitar o processo digestivo. No caso de lactantes, a microflora intestinal é rapidamente estabelecida nas primeiras semanas após o nascimento. A natureza dessa colonização intestinal é determinada primeiramente pelas exposições iniciais a micróbios de fontes ambientais, bem como a saúde do lactante. O fato de ser alimentado por leite materno ou por fórmula infantil exerce também, forte influência sobre a população intestinal bacteriana do lactente.

20 No lactente amamentado por leite materno, por exemplo, *Bifidobacterium* spp. é a bactéria predominante no intestino, sendo *Streptococcus* spp. e *Lactobacillus* spp., aquelas que menos contribuem para esta população. Por outro lado, a microflora de lactentes alimentados por fórmula infantil é mais diversa, contendo *Bifidobacterium* spp. e *Bacteroides* spp, bem como as espécies mais patogênicas, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* e *Clostridia*. As espécies variadas de *Bifidobacterium* nas fezes de lactentes alimentados por leite materno ou por fórmula infantil diferem também.

30 *Bifidobacteria* são consideradas geralmente bactérias "benéficas" e conhecidas por proteger contra colonização por bactérias patogênicas. Essa proteção, possivelmente, acontece pela concorrência por receptores celulares de superfície, competição por nutrientes essenciais, produção

de antimicrobianos e produção de compostos inibidores como, por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) que podem diminuir o pH fecal e inibir bactérias potencialmente patogênicas.

5 *Bifidobacteria* estão associadas também com resistência à infecção do trato gastrointestinal (GI) e respiratória, bem como função imune intensificada, especialmente em crianças e lactentes. Por conseguinte, a promoção de ambiente intestinal no qual *Bifidobacteria* predomine se tornou a meta para o desenvolvimento de composições nutricionais, incluindo formulações nutricionais para adultos e crianças, e composições para lactentes
10 alimentados por fórmula infantil.

O leite materno (HM) contém alguns fatores que podem contribuir para o crescimento e povoamento por *Bifidobacteria* da microflora intestinal de lactentes. Um destes fatores é a mistura complexa de mais de 130 diferentes oligossacarídeos que atingem altos níveis de até 8–12 g/L no leite
15 em transição e maduro. Kunz, *et al.*, *Oligossacarídeos in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects*, *Ann. Rev. Nutr.* 20: 699-722 (2000). Estes oligossacarídeos resistem à digestão enzimática, no trato gastrointestinal superior, e chegam intactos ao cólon, onde servem de substrato para fermentação no cólon.

20 Oligossacarídeos do HM, supostamente, induzem aumento no número de *Bifidobacteria* na flora do cólon, junto com redução no número de bactérias potencialmente patogênicas. Kunz, *et al.*, *Oligosaccharides in Human Milk: Structure, Functional, and Metabolic Aspects*, *Ann. Rev. Nutr.* 20: 699-722 (2000); Newburg, *Do the Binding Properties of Oligosaccharides in
25 Milk Protect Human Infants from Gastrointestinal Bacteria?*, *J. Nutr.* 217:S980-S984 (1997). Uma maneira na qual os oligossacarídeos de HM podem aumentar o número de *Bifidobacteria* e reduzir o número de bactérias potencialmente patogênicas é competindo com receptores, e inibindo a ligação de patógenos na superfície celular. Rivero-Urgell, *et al.*, *Oligosaccharides: Application in Infant Food*, *Early Hum. Dev.* 65(S):43-52 (2001).
30

Além de inibirem o número de bactérias patogênicas e de promoverem o crescimento da população de *Bifidobacteria*, quando fermenta-

dos, os oligossacarídeos de HM produzem SCFAs como, por exemplo, o ácido acético, propiônico e o butírico. Estes SCFAs, supostamente, contribuem para o teor calórico, servem de importante fonte de energia para o epitélio intestinal, estimulam a absorção de sódio e água, e intensificam a digestão e a absorção no intestino delgado. Adicionalmente, acredita-se que SCFA contribua para a saúde gastrointestinal global ao modularem o desenvolvimento gastrointestinal e a função imune.

A fermentação de oligossacarídeos de HM reduz também as concentrações fecais de amônia, amina e de fenol, os quais foram implicados como os principais componentes do odor das fezes. Cummings & Macfarlane, *The Control and Consequences of Bacterial Fermentation in the Human Colon*, *J. Appl. Bacteriol.* 70:443-459 (1991); Miner & Hazen, *Ammonia and Amines: Components of Swine-Building Odor* *ASAE* 12:772-774 (1969); Spoelstra, *Origin of Objectionable Components in Piggery Wastes and the Possibility of Applying Indicator Components for Studying Odour Development*, *Agric. Environ.* 5:241-260 (1980); O'Neill & Phillips, *A Review of the Control of Odor Nuisance from Livestock Buildings: Part 3. Properties of the Odorous Substances which have been Identified in Livestock Wastes or in the Air Around them* *J. Agric. Eng. Res.* 53:23-50 (1992).

Como resultado da presença de oligossacarídeos no HM, o perfil de SCFA em lactante alimentado por leite materno é muito diferente daquele alimentado por fórmula infantil. Por exemplo, lactantes alimentados por leite materno não produzem virtualmente butirado, com acetato compreendendo aproximadamente 96% da produção total de SCFA. Lifschitz, *et al.*, *Characterization of Carbohydrate Fermentation in Feces of Formula-Fed and Breast-Fed Infants*, *Pediatr. Res.* 27:165-169 (1990); Siigur, *et al.*, *Faecal Short-Chain Fatty Acids in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants*. *Acta. Paediatr.* 82:536-538 (1993); Edwards, *et al.*, *Faecal Short-Chain Fatty Acids in Breast-Fed and Formula-Fed Babies*, *Acta. Paediatr.* 72:459-462 (1994); Parrett & Edwards, *In Vitro Fermentation of Carbohydrates by Breast Fed and Formula Fed Infants*, *Arch. Dis. Child* 76:249-253 (1997). Por outro lado, embora também exibam acetato (74%) como o principal SCFA nas fezes, os

lactentes alimentados por fórmula infantil exibem, adicionalmente, quantidades consideráveis presentes de (23%) propionato e quantidades pequenas de butirato (3%). Essas diferenças entre perfis de SCFA e lactentes alimentados por leite materno e aqueles por fórmula infantil poderiam afetar a energia, digestão e a saúde global dos bebês alimentados por fórmula infantil.

O leite de vaca e fórmulas infantis, comercialmente disponíveis à base de leite de vaca, fornecem somente quantidades mínimas de oligossacarídeos, portanto, por esse motivo, prebióticos são utilizados com frequência para suplementar a dieta de lactentes alimentados por fórmula infantil.

Prebióticos foram definidos como "ingredientes alimentares não digeríveis cujo efeito é benéfico para o hospedeiro ao estimularem seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon e que pode melhorar a sua saúde". Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B., *Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota-Introducing the Concept of Probiotics*, *J. Nutr.* 125:1401-1412 (1995). Prebióticos comuns incluem fruto-oligossacarídeo, glico-oligossacarídeo, galacto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, xilo-oligossacarídeo e lactulose.

A incorporação de vários ingredientes prebióticos em formulas infantis foi descrita. Por exemplo, o Pedido de Patente U.S. Nº 2003/0072865 de Bindels, *et al.* descreve uma fórmula infantil com teor proteico melhorado e, pelo menos, um prebiótico. O componente prebiótico pode ser lacto-N-tetose, lacto-N-fuco-pentose, lactulose (LOS), lactosacarose, rafinose, galacto-oligossacarídeo (GOS), fruto-oligossacarídeo (FOS), oligossacarídeos derivados polissacarídeos de soja, oligossacarídeos à base, arabino-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, glucanos, sialil oligossacarídeos e fuco-oligossacarídeos.

Igualmente, o Pedido de Patente U.S. Nº 2004/0191234 de Haschke descreve um método para intensificar a resposta imune que compreende administrar pelo menos um prebiótico. O prebiótico pode ser um oligossacarídeo produzido, a partir de glicose, galactose, xilose, maltose, sacarose, lactose, amido, xilano, hemicelulose, inulina ou uma mistura destes. O prebiótico pode estar presente em cereal infantil.

Adicionalmente, outros fatores presentes no leite materno humano, supostamente, beneficiariam o corpo em desenvolvimento. Por exemplo, proteínas funcionais, tais como fator beta transformador de crescimento (TGF- β), participam, de modo significativo, em muitos processos necessários para saúde e desenvolvimento em lactentes e crianças, bem como em adultos.

Mais especificamente, TGF- β é o nome geral de uma família de peptídeos, cujos membros com atividades reguladoras multifuncionais. Três isoformas diferenciadamente reguladas de mamíferos (denominadas TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3) participam de modo importante em uma multiplicidade de processos no lactante em desenvolvimento, em crianças e em adultos. TGF- β é uma citocina homodimérica de 25 kDa, conhecida por mediar funções pleitrópicas, tanto no sistema imune como em nível sistêmico, é expresso em vários tipos de células na mucosa intestinal, incluindo linfócitos, células epiteliais, macrófagos e células estromais, bem como por células T, neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos e outros. Adicionalmente, TGF- β está presente em leite materno humano e pode influenciar múltiplos aspectos da saúde e do desenvolvimento do lactente.

Dessa forma, seria benéfico prover uma composição nutricional que contenha uma combinação de nutrientes destinada a promover o desenvolvimento e o crescimento saudável, especialmente em lactentes. A composição nutricional incluiria uma substância prebiótica que estimulasse os atributos funcionais de oligossacarídeos do leite humano em lactentes, de modo a aumentar a população e espécies de bactérias benéficas no intestino de lactentes e a produzir um perfil de SCFA semelhante àquele de um lactente alimentado por leite materno, e materiais que supram uma fonte dietética de TGF- β bioativo. Adicionalmente, a composição nutricional deve ser bem tolerada em animais, especialmente em lactentes humanos, e não deve produzir ou causar gases em excesso, distensão abdominal, flatulência ou diarreia.

Descrição da Invenção

Resumidamente, a presente invenção é dirigida, em uma concretização, a uma composição nutricional, compreendendo um lipídio ou gordura, uma fonte de proteína, uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, ácido docosa-hexanoico (DHA), uma composição prebiótica, que inclua uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo que o perfil da taxa de fermentação global da composição prebiótica aumente a população de bactérias benéficas, no intestino humano sobre um período prolongado de tempo. Mais especialmente, a composição prebiótica inclui uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo que pelo menos um dos oligossacarídeos apresente uma taxa de fermentação relativamente rápida, e um dos oligossacarídeos apresente uma taxa de fermentação relativamente baixa, pelo qual a combinação de oligossacarídeos resulte em taxa global de fermentação benéfica. Em certas concretizações, o prebiótico compreende uma combinação de galacto-oligossacarídeo e polidextrose.

A invenção é dirigida também a uma composição nutricional compreendendo:

- a. até aproximadamente 7 g/100 kcal de gordura ou lipídeo, mais preferivelmente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de gordura ou lipídeo;
- b. até aproximadamente 5 g/100 kcal de fonte proteica, proteica mais preferivelmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal de fonte proteica;
- c. aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal, de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, DHA, mais preferivelmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, DHA; e
- d. aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/L, mais preferivelmente, de aproximadamente 2,0 g/L a aproximadamente 8,0 g/L, de uma composição prebiótica compreendendo uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo que o perfil de taxa global de fermentação aumente a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre um período prolon-

gado de tempo. Em certas concretizações, a composição nutricional inclui também aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,1 (pg/μg) ppm de TGF-β, mais preferivelmente, aproximadamente 0,0225 a aproximadamente 0,075 (pg/μg) ppm de TGF-β.

5 Em ainda outra concretização, a invenção é dirigida a uma composição nutricional com melhor digestibilidade, a composição compreendendo um lipídio ou gordura, uma fonte proteica, uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, ácido docosa-hexanoico (DHA), uma composição prebiótica que compreenda pelo menos 20% de
10 uma mistura de oligossacarídeos compreendendo polidextrose e galacto-oligossacarídeo e, opcionalmente, TGF-β.

Melhor modo para Realizar a Invenção

A questão técnica a ser resolvida pela presente invenção é prover novas composições nutricionais de fácil digestão, que ofereçam benefí-
15 cios físico-químicos, e/ou que ofereçam benefícios fisiológicos. Em uma concretização da presente invenção, uma composição nutricional compreende lipídio ou gordura, uma fonte proteica, uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, ácido docosa-hexanoico (DHA), e uma composição prebiótica, que inclua uma pluralidade de oligossacarídeos
20 de modo que o perfil de taxa global de fermentação da composição prebiótica aumente a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre um período prolongado de tempo, e compreendendo pelo menos 20% de uma mistura de oligossacarídeos, que compreenda uma mistura de D-glicose e D-galactose (comumente referidos como galacto-oligossacarídeo
25 ou trans-galacto-oligossacarídeo, ou GOS) e polidextrose (comumente referido como PDX). Mais especialmente, a composição descrita neste pedido de patente compreende:

a. até aproximadamente 7 g/100 kcal de gordura ou lipídio, mais preferivelmente, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/100 kcal de
30 gordura ou lipídio;

b. até aproximadamente 5 g/100 kcal de uma fonte proteica, mais preferivelmente, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/100 kcal

de fonte proteica;

c. aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, DHA, mais preferivelmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50
5 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, DHA; e

d. aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 g/L de uma composição prebiótica com pelo menos 20% de uma mistura de oligossacarídeos, que compreenda galacto-oligossacarídeo e polidextrose, mais preferivelmente, de aproximadamente 2,0 g/L a aproximadamente 8,0 g/L, de
10 uma composição prebiótica com pelo menos 20% de uma mistura de galacto-oligossacarídeos e polidextrose.

Em algumas concretizações, a composição nutricional pode ser uma fórmula infantil. Neste relatório descritivo, o termo "lactente" significa
15 uma pessoa com menos de 12 meses de idade. O termo "fórmula infantil" aplica-se a uma composição em forma líquida ou em pó que contenha os nutrientes exigidos de um lactente para poder ser considerado substituto de leite materno humano. Nos Estados Unidos, o conteúdo de uma fórmula infantil é ditado pelas regulamentações estipuladas pelas normas 21 C.F.R.
20 §§100, 106 e 107. Estas regulamentações definem os níveis de macronutrientes, vitaminas, minerais e outros ingredientes cujo objetivo é estimular as propriedades nutricionais e outras do leite materno humano. Em uma concretização separada, a composição nutricional pode ser um fortificante de leite materno humano, significando que esta é uma composição adicionada
25 ao leite materno humano, para intensificar o valor nutricional de leite materno humano. A composição da invenção de fortificante de leite materno humano pode estar em forma líquida ou em pó. Em ainda concretização, a composição nutricional da invenção pode ser uma composição nutricional infantil. O termo "criança jovem" ou "crianças jovens", neste relatório descritivo, significa
30 ca pessoas com mais de 12 meses de idade até a idade de três anos (36 meses). O termo "criança ou "crianças", neste relatório descritivo, significa pessoas acima da idade de 3 anos e antes da adolescência.

As composições nutricionais da invenção podem proporcionar suporte nutricional mínimo, parcial ou total. As composições podem ser suplementos nutricionais ou substitutos de refeição. Em algumas concretizações, as composições podem ser administradas em conjunto com um alimento ou uma composição nutricional. Nesta concretização, as composições podem ser misturadas ao alimento ou outras composições nutricionais, antes que ingeridas pela pessoa, ou podem ser administradas à pessoa, antes ou após a ingestão de alimento ou composição nutricional. As composições podem ser administradas a bebês pré-termo alimentados por fórmula infantil, leite materno humano, fortificante de leite materno humano ou combinações destes. Neste relatório descritivo, o termo "bebês pré-termo" ou "bebês prematuros" significa aqueles nascidos após 37 semanas de gestação. Em uma concretização, a composição é administrada a bebês pré-termo em forma de suplemento nutricional enteral.

As composições podem ser, porém não necessariamente, nutricionalmente completas. O técnico versado no assunto reconhecerá que "nutricionalmente completa" varia dependendo de alguns fatores incluindo, entre outros, idade, condição clínica e ingestão dietética da pessoa para quem o termo é aplicado. Em geral, "nutricionalmente completa" significa que a composição nutricional da presente invenção fornece quantidades adequadas de todos os carboidratos, lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos condicionalmente essenciais, vitaminas, minerais e calorias que são exigidos para o crescimento normal. Quando aplicado a nutrientes, o termo "essencial" refere-se a qualquer nutriente que não é capaz de ser sintetizado pelo corpo em quantidades suficientes para o crescimento normal e para manter a saúde e que, portanto, precisa ser suprido pela dieta. O termo "condicionalmente essencial", quando aplicado a nutrientes, significa que o nutriente precisa ser suprido pela dieta sob condições em que não existem disponíveis quantidades adequadas do composto precursor no corpo para que ocorra síntese endógena.

A composição "nutricionalmente completa", para o bebê pré-termo, é aquela que supre quantidades adequadas, em termos qualitativos e

quantitativos, de todos os carboidratos, lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos condicionalmente essenciais, vitaminas, minerais e calorias, exigidos para o crescimento do bebê pré-termo. O técnico versado no assunto reconhecerá que "bebê a termo" se refere a bebês nascidos depois de pelo menos 37 semanas de gestação e, mais comumente, entre 37 e 42 semanas de gestação. A composição "nutricionalmente completa" para o bebê a termo suprirá, por definição, quantidades adequadas, em termos qualitativos e quantitativos, de todos os carboidratos, lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos condicionalmente essenciais, vitaminas, minerais e calorias, exigidos para o crescimento do bebê a termo. A composição "nutricionalmente completa" para uma criança suprirá, por definição, quantidades adequadas, em termos qualitativos e quantitativos, de todos os carboidratos, lipídios, ácidos graxos essenciais, proteínas, aminoácidos essenciais, aminoácidos condicionalmente essenciais, vitaminas, minerais e calorias, exigidos para o crescimento de uma criança da idade e do estágio de desenvolvimento específicos da referida criança.

A composição nutricional pode ser fornecida em qualquer forma conhecida no estado da técnica, inclusive em pó, gel, suspensão, pasta, sólida, líquida, concentrado líquido ou produto para uso imediato. Em uma concretização preferida, a composição nutricional é uma fórmula infantil, especialmente adaptada para uso como a única fonte de nutrientes para um lactente. Em outra concretização, a composição nutricional é uma composição adaptada para uso como a única fonte de nutrientes para bebês pré-termo. Em outras concretizações, a composição nutricional pode ser uma fórmula de seguimento, leite para aumentar o crescimento, modificador de leite, e combinações destes.

Nas concretizações preferidas, a composição nutricional descrita neste pedido de patente pode ser administrada por via enteral. Neste relatório descritivo, "enteral" significa através ou dentro do trato gastrointestinal ou digestivo, e "administração enteral" inclui alimentação oral, alimentação intragástrica, administração transpilórica ou qualquer outra introdução no trato

digestivo.

Fontes adequadas de gorduras ou lipídios para a prática da presente invenção podem ser quaisquer conhecidas ou utilizadas no estado da técnica, inclusive, entre outras, fontes animais, por exemplo, gordura do leite, manteiga, gordura da manteiga, lipídio da gema do ovo; fontes marinhas como, por exemplo, óleos marinhos, óleos de uma única célula; óleos vegetais e de plantas como, por exemplo, óleo de milho, óleo de canola, óleo de girassol, óleo de soja, palmoleína, óleo de coco, óleo de girassol com alto teor de ácido oléico, óleo de prímula noturna, óleo de colza, óleo de oliva, 5
10 óleo de semente de linho (linhaça), óleo de semente de algodão, óleo de açafrão com alto teor de ácido oléico, estearina de palma, óleo de palma hydrogenado, óleo de gérmen de trigo, óleo de triglicerídeos de cadeia média e emulsões e ésteres de ácidos graxos; e quaisquer combinações destes.

Fontes proteicas do leite bovino, úteis na prática da presente invenção, incluem, entre outras, proteínas do leite em pó, concentrados de proteínas do leite, isolados de proteínas do leite, sólidos de leite desnatado, leite desnatado, leite desnatado desidratado, proteína do soro de leite, isolados de proteína do soro de leite, concentrados proteicos de soro de leite, caseína, caseína ácida, caseinato (por exemplo, caseinato de sódio, caseinato de sódio e cálcio, caseinato de cálcio) e quaisquer combinações destes. 15
20

Em uma concretização, as proteínas são providas intactas. Em outras concretizações, as proteínas são providas em uma combinação de proteínas intactas e proteínas parcialmente hidrolisadas, com grau de hidrólise entre aproximadamente 4% e 10%. Em ainda outra concretização, a fonte proteica pode ser suplementada com peptídeos contendo glutamina. 25

Em uma concretização especial da invenção, a razão soro de leite: caseína da fonte proteica é semelhante àquela encontrada no leite materno humano. Em uma concretização, a fonte proteica compreende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de proteína de soro de leite e de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de caseínas. 30

Em uma concretização da invenção, a composição nutricional pode conter um ou mais probióticos. O termo "probiótico" significa um mi-

crorganismo que exerce efeitos benéficos sobre a saúde do hospedeiro. Qualquer probiótico conhecido no estado da técnica pode ser aceitável nesta concretização, desde que alcance o resultado pretendido. Em uma concretização especial, o probiótico pode ser selecionado a partir da espécie *Lactobacillus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, espécie *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Se incluído na composição, a quantidade do probiótico pode variar de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^{10} unidades formadoras de colônias (cfu) por kg de peso corporal por dia. Em outra concretização, a quantidade do probiótico pode variar de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^9 cfu por kg de peso corporal por dia. Em ainda outra concretização, a quantidade do probiótico pode ser de pelo menos aproximadamente 10^6 cfu por kg de peso corporal por dia.

Em uma concretização, o(s) probiótico(s) pode(m) ser viável(is) ou nãoviável(is). Neste relatório descritivo, o termo "viável" refere-se a microrganismos vivos. O termo "nãoviável" ou "probiótico nãoviável" significa microrganismos probióticos não vivos, seus componentes celulares e/ou metabólitos destes. Estes probióticos nãoviáveis podem ter sido mortos por calor ou, de outra forma, inativados, porém que retém a capacidade para influenciar, favoravelmente, a saúde do hospedeiro. Os probióticos úteis na presente invenção podem ser naturais, sintéticos ou desenvolvidos através de manipulação genética de organismos, quer tal nova fonte seja conhecida no presente ou desenvolvida no futuro.

A composição nutricional contém um ou mais prebióticos. O termo "prebiótico" neste relatório descritivo refere-se a ingredientes alimentares indigeríveis que exercem benefícios à saúde quando no hospedeiro. Estes benefícios à saúde podem incluir, entre outros, estimulação seletiva do crescimento e/ou a atividade de um ou de um número limitado de bactérias intestinais benéficas, estimulação do crescimento e/ou a atividade de microrganismos prebióticos ingeridos, redução seletiva em patógenos intestinais e influência favorável sobre perfil de ácidos graxos de cadeia curta no intestino. Estes prebióticos podem ser naturais, sintéticos ou desenvolvidos atra-

vés da manipulação genética de organismos e/ou plantas, seja esta nova fonte conhecida no presente ou desenvolvida no futuro. Prebióticos úteis na presente invenção podem incluir oligossacarídeos, polissacarídeos e outros prebióticos que contenham frutose, xilose, soja, galactose, glicose e manose. Mais especificamente, prebióticos úteis na presente invenção podem incluir polidextrose, polidextrose em pó, lactulose, lactosacarose, rafinose, glico-oligossacarídeo, inulina, fruto-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, oligossacarídeos de soja, lactosacarose, xilo-oligossacarídeo, quito-oligossacarídeo, mano-oligossacarídeo, arabinose-oligossacarídeo, sialil-oligossacarídeo, fuco-oligossacarídeo, galacto-oligossacarídeo e gentio-oligossacarídeos.

Em uma concretização, a quantidade total de prebióticos presentes na composição nutricional pode ser de aproximadamente 1,0 g/L a aproximadamente 10,0 g/L da composição. Como notado, a quantidade total de prebióticos presentes na composição nutricional pode ser de aproximadamente 2,0 g/L e aproximadamente 8,0 g/L da composição. Pelo menos 20% dos prebióticos devem compreender uma mistura de galacto-oligossacarídeo e polidextrose. A quantidade individual do galacto-oligossacarídeo e da polidextrose, na composição nutricional, pode, em uma concretização, ser dentro do intervalo entre aproximadamente 1,0 g/L e aproximadamente 4,0 g/L.

A quantidade de galacto-oligossacarídeo na composição nutricional pode, em uma concretização, ser de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 1,0 mg/100 Kcal. Em outra concretização, a quantidade de galacto-oligossacarídeo na composição nutricional pode ser de aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 Kcal. A quantidade de polidextrose na composição nutricional pode, em uma concretização, ser dentro do intervalo, entre aproximadamente 0,1 mg/100 Kcal a aproximadamente 0,5 mg/100 Kcal. Em outra concretização, a quantidade de polidextrose pode ser de aproximadamente 0,3 mg/100 Kcal. Em uma concretização especial, galacto-oligossacarídeo e polidextrose suplementam a composição nutricional em quantidade total, de aproximadamente, pelo menos 0,2 mg/100 Kcal, e pode ser de aproximadamente 0,2 mg/100 Kcal a

aproximadamente 1,5 mg/100 Kcal.

A composição nutricional da invenção contém uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFAs), os quais compreendem ácido docosa-hexanoico (DHA). Outros LCPUFAs adequados incluem, entre outros, ácido α -linoleico, ácido γ -linoleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido araquidônico (ARA).

Em uma concretização, a composição nutricional é suplementada com DHA e ARA. Nesta concretização, a razão do peso ARA:DHA pode ser, entre, aproximadamente 1:3 e aproximadamente 9:1. Em uma concretização da presente invenção, esta razão é de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1.

A quantidade de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa na composição nutricional é vantajosamente, de pelo menos, aproximadamente 5 mg/100 Kcal, e pode variar de aproximadamente 5 mg/100 kcal a aproximadamente 100 mg/100 kcal, mais preferivelmente, de aproximadamente 10 mg/100 kcal a aproximadamente 50 mg/100 kcal.

A composição nutricional pode ser suplementada com óleos contendo DHA e ARA, utilizando técnicas padrão conhecidas no estado da técnica. Por exemplo, DHA e ARA podem ser adicionados à composição, substituindo uma quantidade de óleo, como óleo de girassol de alto teor de ácido oléico, normalmente presente na composição. Como outro exemplo, os óleos contendo DHA e ARA podem ser adicionados à composição, substituindo quantidade equivalente do restante da mistura total de gorduras, normalmente presentes na composição sem DHA e ARA.

Se utilizados, a fonte de DHA e ARA pode ser qualquer fonte conhecida no estado da técnica como óleo marinho, óleo de peixe, óleo de uma única célula, óleo da gema de ovo, lipídio da gema de ovo e lipídio do cérebro. Em algumas concretizações, o DHA e o ARA são supridos, a partir do óleo de uma única célula Martek, DHASCO[®], ou variantes dos mesmos. O DHA e o ARA podem estar em forma natural, desde que as demais fontes de LCPUFA não resultem em efeitos nocivos importantes sobre o lactente. Alternativamente, o DHA e o ARA podem ser usados em forma refinada.

Em uma concretização da presente invenção, fontes de DHA e ARA são óleos de células únicas como ensinado nas Patentes U.S. Nºs 5 374 567; 5 550 156 e 5 397 591, cujos conteúdos são aqui, incorporados em sua totalidade por referência neste pedido de patente. No entanto, a presente invenção não está limitada a somente estes óleos.

Em uma concretização especial, a composição da invenção é uma composição nutricional à base de leite que oferece benefícios físico-químicos e fisiológicos. Como conhecido no estado da técnica, proteínas do leite bovino compreendem dois importantes componentes: proteína ácida solúvel do soro de leite e caseína ácida insolúvel, com a última representando cerca de 80% do teor proteico total do leite bovino. Ao entrarem no ambiente ácido do estômago, a caseína precipita e forma complexos com minerais, resultando em blocos semissólidos de tamanho e firmeza variados. Blocos menores, mais moles são mais fáceis de serem quebrados pelo corpo do que blocos maiores mais duros. A formação de blocos pode ser uma consideração importante no desenvolvimento de composições nutricionais, incluindo, entre outras, fórmulas infantis, alimentos médicos e fórmulas para bebês prematuros. Em uma concretização da presente invenção, a composição da invenção provê uma composição nutricional com blocos menores e mais moles do que as fórmulas infantis padrão.

Como discutido acima, em certas concretizações, a composição nutricional da invenção contém também TGF- β . Em uma concretização especial da invenção, o nível de TGF- β na composição da invenção é de aproximadamente 0,0150 (pg/ μ g) ppm a aproximadamente 0,1 (pg/ μ g) ppm. Em outra concretização, o nível de TGF- β na composição da invenção é de aproximadamente 0,0225 (pg/ μ g) ppm a aproximadamente 0,0750 (pg/ μ g) ppm.

Em uma concretização especial da invenção, o nível de TGF- β na composição da invenção é de aproximadamente 2500 pg/mL a aproximadamente 10,000 pg/mL da composição, mais preferivelmente, de aproximadamente 3000 pg/mL a aproximadamente 8000 pg/mL.

Em uma concretização, a razão de TGF- β 1: TGF- β 2 na compo-

sição da invenção está no intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20 ou, mais especialmente, no intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15.

5 Em algumas concretizações, a bioatividade de TGF- β em uma composição nutricional é potencializada pela adição de uma fração bioativa de soro de leite enriquecida. Qualquer fração bioativa de soro de leite, conhecida no estado da técnica, pode ser utilizada nesta concretização, desde que alcance o resultado pretendido. Em uma concretização, esta fração bioativa de soro de leite pode ser um concentrado proteico de soro de leite. Em 10 uma concretização especial, o concentrado proteico de soro de leite pode ser Salibra[®] 800, disponibilizado pela Glanbia Nutritionals. Em outra concretização, o concentrado proteico de soro de leite pode ser Nutri Whey 800, disponibilizado pela DMV International. Em ainda outra concretização, o concentrado proteico de soro de leite pode ser Salibra-850, disponibilizado 15 pela Glanbia Nutritionals. Em ainda outra concretização, o concentrado proteico de soro de leite pode ser Prolacta Lacatalis WPI90, disponibilizado pela Lactilus Industrie U.S.A., Inc. Em uma concretização adicional, o concentrado proteico de soro de leite pode ser fornecido pela MG Nutritionals.

20 Em algumas concretizações, a composição da invenção induz tolerância oral. Neste relatório descritivo, o termo "tolerância oral" refere-se à supressão específica de respostas imunes celulares e/ou humorais a um antígeno, pela administração prévia do antígeno pela via oral. A tolerância oral afeta a capacidade de resposta do sistema imune local na própria mucosa intestinal, impedindo, com isso, a ocorrência de reações de hipersensibilidade a proteínas alimentares, as quais induziriam de outra forma reações 25 inflamatórias no intestino. O desenvolvimento de tolerância oral é um componente importante na função imune apropriada em nível de mucosa. Antígenos orais como alimento, proteínas alimentares ou bactérias comensais são normalmente processados de maneira que resulte em resposta imune 30 regulada. Esta resposta não prejudica o hospedeiro e induz hipocapacidade de resposta sistêmica em exposição oral subsequente com o mesmo antígeno alimentar. Dessa forma, é estabelecida tolerância oral. A tolerância

oral, no entanto, pode falhar, no entanto, em resposta ao desenvolvimento e a patogênese de várias doenças de etiologia imunológica, incluindo doença intestinal inflamatória, doença de Crohn e colite ulcerativa. Em uma concretização especial, a combinação de TGF- β com os prebióticos da presente invenção pode contribuir sinergisticamente para a indução de tolerância oral a antígenos em circunstâncias, nas quais tenha ocorrido previamente falha de tolerância oral. Em algumas concretizações, a indução de tolerância oral pode ser intensificada por administração da composição da invenção. Em outras concretizações, a tolerância oral adquirida por uma pessoa pode ser mantida por administração da composição da invenção.

Os exemplos seguintes descrevem uma concretização da presente invenção. Outras concretizações abrangidas pelas reivindicações anexas serão evidentes para aqueles versados no estado da técnica ao considerarem o relatório descritivo ou a prática da invenção, de acordo com sua descrição neste pedido de patente. O relatório descritivo, juntamente com os exemplos, destina-se a ser considerado somente como exemplo, e a abrangência e o espírito da invenção estão indicados pelas reivindicações, que se seguem aos exemplos. Nos exemplos, todos os percentuais são fornecidos com base no peso, a não ser que indicado o contrário.

20 Exemplo

Este exemplo ilustra uma concretização de fórmula infantil em pó da presente invenção.

Ingredientes

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Lactose, Triturado A	35,119 kg
Óleo de oleína de palma	12,264 kg
Óleo de coco	5,451 kg
Óleo de soja	5,451 kg
Óleo de girassol com alto teor de ácido oléico	4,088 kg
Leite desnatado desidratado, médio calor, liofilizado	14,667 kg
Concentrado proteico de soro de leite, 35% de	14,667 kg

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
proteína, Super Sack	
Xarope de galacto-oligosacarídeo Syrup (77% de sólidos, 44% de fibra)	3,477 kg
Polidextrose em pó (96% de sólidos totais, 96% de carboidrato, 86% de fibra)	1,770 kg
Gluconato de cálcio, mono-hidratado	1,606 kg
Óleo de célula única de ácido araquidônico	0,347 kg
Óleo de célula única de ácido docosa-hexaenoico	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	22,790 g
L-Carnitina	9,910 g
Ácido ascórbico	156,687 g
Inositol	39,887 g
Sólidos de xarope de milho	35,478 g
Taurina	33,875 g
Vitamina E desidratada, acetato de tocoferil, 50%	25,279 g
Vitamin A, palmitato, microesferas desidratadas, CW Dispensível, 250	7,871 g
Niacinamida	6,475 g
Vitamina K1 desidratada fitonadiona USP em pó , 1%	5,454 g
Pantotenato de cálcio	3,299 g
Vitamina B ₁₂ , 0,1% em amido	2,122 g
Biotina, trituração, 1%	1,608 g
Vitamina D ₃ em pó	0,969 g
Riboflavina	0,755 g
Cloridrato de tiamina	0,601 g

Ingrediente	Quantidade por 100 kg
Cloridrato de piridoxina	0,518 g
Ácido fólico	0,122 g
Sólidos de xarope de milho	192,187 g
Sulfato ferroso, hepta-hidratado	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Malto-dextrina	146,096 g
Citidina 5'-monofosfato, ácido livre	11,604 g
Uridina 5'-monofosfato, sal dissódico	3,419 g
Adenosina 5'-monofosfato, ácido livre	2,711 g
Guanosina 5'-Monofosfato, sal dissódico	2,170 g
Lactose, Triturado A	138,017 g
Sulfato de zinco, mono-hidratado	16,422 g
Sólidos de xarope de milho	3,616 g
Selenito de sódio, anidro	0,018 g
Sulfato cúprico, em pó (CuSO ₄ ·5H ₂ O)	1,688 g
Sulfato de manganês, mono-hidratado	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
Cinza	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

Nutriente	Quantidades por 100 calorias
Carboidratos, g	10.6
Cinza, g	0,6
Água, mL (diluição normal)	133
Ácido linolênico, 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
Polidextrose	0,3
Galacto-oligossacarídeo	0,3
AMP equivalentes, mg	0,5
CMP equivalentes, mg	2,5
GMP equivalentes, mg	0,3
UMP equivalentes, mg	0,9
Nucleotídeos equivalentes, mg	4,2

Para preparar 1 litro de produto em diluição padrão (20 kcal/fl. oz.), 136 gramas de pó foram misturados com 895,2 gramas de água. Para preparar 1 quarto de produto em diluição padrão, 128,7 gramas de pó foram misturados com 847,2 gramas de água.

5 Na reconstituição, a fórmula infantil descrita neste exemplo contém aproximadamente 2 g/L de galacto-oligossacarídeo e 2 g/L de polidextrose. O nível de ARA na fórmula infantil é de 25 mg/100 kcal. A fórmula contém 5,6 g gordura/100 kcal, para ser alcançado o teor de gordura semelhante ao encontrado no leite materno humano. A fórmula exibe, adicionalmente,
10 baixa capacidade de tampão.

Todos os ajustes de pH para esta fórmula infantil foram feitos com soluções de hidróxido de potássio. A gravidade específica da fórmula é de 1,03117.

15 Todas as referências citadas neste relatório descritivo, incluindo, entre outros, documentos, publicações, patentes, pedidos de patentes, apresentações, textos, relatórios, artigos, brochuras, publicações na internet, artigos de revistas, jornais e os semelhantes são aqui incorporados, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente. A discussão das referên-

cias, nesta descrição, destina-se, simplesmente, a resumir as afirmações feitas pelos autores, e nenhuma admissão é feita, que alguma referência constitua estado da técnica anterior. Os requerentes reservam-se o direito a questionamentos da exatidão e relevância das referências citadas.

5 Embora concretizações preferidas da invenção tenham sido descritas, utilizando termos, dispositivos e métodos específicos, esta descrição é somente para fins ilustrativos. As palavras usadas são palavras de descrição, mais do que de limitação. Deverá ser entendido que alterações e variações poderão ser feitas por aqueles versados na técnica sem se afastar

10 do espírito ou da abrangência da presente invenção, a qual é apresentada nas reivindicações seguintes. Adicionalmente, deve ser entendido que modalidades das várias concretizações poderão ser trocas entre si, no todo ou em parte. Por exemplo, embora métodos para a produção de um suplemento nutricional líquido estéril comercialmente feito de acordo com aqueles métodos

15 tenham sido exemplificados, o uso de outros é cogitado. Portanto, o espírito e a abrangência das reivindicações anexadas não devem se limitar à descrição das versões preferidas contidas neste pedido de patente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição nutricional compreendendo:
 - a. lipídio ou gordura;
 - b. uma fonte proteica;
 - 5 c. pelo menos aproximadamente 5 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre estes, ácido docosa-hexanoico/ e
 - d. pelo menos aproximadamente 0,2 mg/100 kcal de uma composição prebiótica, em que a composição prebiótica compreende uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo que o perfil de taxa global de fermentação da composição prebiótica permita aumentar a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre um período prolongado de tempo.
- 10 2. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, em que a fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa compreende ainda ácido araquidônico.
- 15 3. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 2, em que a razão de ácido araquidônico para ácido docosa-hexanoico é de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 9:1.
- 20 4. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, em que o lipídio ou gordura está presente em nível de até aproximadamente 7 g/100 kcal.
- 25 5. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, em que a fonte proteica está presente em nível de até aproximadamente 5 g/100 kcal.
- 30 6. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, em que o oligossacarídeo compreende polidextrose.
7. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 6, em que o oligossacarídeo compreende ainda galacto-oligossacarídeo.
8. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, a qual compreende ainda pelo menos um probiótico.
9. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, a qual compreende uma fórmula infantil.

10. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 1, a qual compreende ainda aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0.1 (pg/ μ g) ppm de TGF- β .

5 11. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 10, em que o nível de TGF- β é de aproximadamente 2500 pg/mL a aproximadamente 10,000 pg/mL da composição.

12. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 10, em que a razão de TGF- β 1: TGF- β 2 é de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL PARA PROMOVER DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO SAUDÁVEL**".

A presente invenção refere-se a composição nutricional incluindo
5 um lipídio ou gordura; uma fonte de proteína; pelo menos, aproximadamente
5 mg/100 kcal de uma fonte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia
longa, que compreende ácido docosa-hexanoico; e pelo menos aproxima-
damente 0,2 mg/100 kcal de uma composição prebiótica, em que a compo-
sição prebiótica compreende uma pluralidade de oligossacarídeos, de modo
10 que o perfil de taxa global de fermentação da composição prebiótica permita
aumentar a população de bactérias benéficas no intestino humano sobre um
período prolongado de tempo.