



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

(11) PI 0720230-0 B1



(22) Data do Depósito: 14/12/2007

(45) Data de Concessão: 15/12/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO NUTRICIONAL ORALMENTE ADMINISTRÁVEL, USO DA FORMULAÇÃO, E, COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/198; A61P 25/18; A61K 35/68.

(30) Prioridade Unionista: 14/12/2006 GB 0624879.3.

(73) Titular(es): SHS INTERNATIONAL LTD.

(72) Inventor(es): ANDREW SEAN LYNCH; KERRY LOUISA HAMBLETON; STEPHEN LEYLAND SMITH.

(86) Pedido PCT: PCT GB2007004815 de 14/12/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/071991 de 19/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/06/2009

(57) Resumo: USO DE UMA FORMULAÇÃO NUTRICIONAL ORALMENTE ADMINISTRÁVEL, FORMULAÇÃO NUTRICIONAL, E, COMPOSIÇÃO. Uma formulação nutricional oralmente administrável para o uso no tratamento de Distúrbios Desenvolvidos Penetrantes (por exemplo, Autismo, distúrbio de Asperger ou distúrbio de Retts) contém aminoácidos livres como a única fonte de proteína. A formulação pode ser administrada ao paciente como a única fonte diária de proteína ou como uma fonte suplementar de proteína.

FORMULAÇÃO NUTRICIONAL ORALMENTE ADMINISTRÁVEL, USO DA FORMULAÇÃO, E, COMPOSIÇÃO

[001] A presente invenção diz respeito ao tratamento nutricional de Distúrbios Desenvolvimentais Penetrantes, por exemplo o Autismo.

Fundamentos da invenção

[002] O autismo é uma doença desenvolvimental complexa caracterizada pelas deteriorações no funcionamento, comunicação e flexibilidade sociais de pensamento e comportamento (Wing 96). As deteriorações tornam-se evidentes na infância precoce (~2yo) e continuam na maioridade, tendo um efeito grave sobre o aprendizado e integração social do indivíduo.

[003] Estimativas de prevalência têm aumentado acentuadamente em anos recentes, provavelmente devido aos procedimentos de diagnóstico melhorados e consciência pública e clínica aumentada da condição (Wing 02): as melhores estimativas atuais variam de 1:1000 a 1:200 (Fombonne 99).

[004] O autismo é um membro de uma família estendida de **Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento (PDD)**, que também inclui os distúrbios de Asperger e Rett. Todos os PDDs requerem a tríade de deteriorações social, de comunicação e comportamental identificadas por Wing para diagnóstico. Distúrbios similares, tais como o Distúrbio do Déficit de Atenção (ADD), distúrbios de hiperatividade e esquizofrenia, no geral exibem tais deteriorações, mas a sua presença não é requerida para diagnóstico. O grupo de distúrbios habitualmente se apresenta com a tríade de Wing, seja requerido para diagnóstico ou não, é frequentemente aludido como o ‘espectro autístico’.

[005] A etiologia da doença é desconhecida, com a opinião de especialistas de consenso sendo que uma predisposição genética pode interagir com fatores ambientais multivariados para causar o distúrbio. A incerteza em relação às causas possíveis e mecanismos de doença tem

resultado nas opções terapêuticas deficientes disponíveis para os indivíduos afetados.

[006] Os tratamentos farmacêuticos atuais no geral tratam sintomas secundários da doença, não os aspectos centrais. Por exemplo, os neurolépticos são habitualmente usados para moderar os comportamentos de agressão e morder, SSRIs para tratar a depressão, e estimulantes para melhorar o controle de impulso ou hiperatividade. Tais métodos são conhecidos ser de valor restrito no controle da condição geral (Bostic 05).

[007] Os peptídeos opioides na urina de crianças autistas foram primeiro observados nos idos de 1980 (Israngkun 86). Tais peptídeos são formados pelo processamento do glúten dietético e proteínas de caseína no intestino, e normalmente não são absorvidos no corpo. O glúten forma gliadomorfina e a caseína forma casomorfina. Estes peptídeos, coletivamente chamados de exorfinas (Zioudrou 79), são de estrutura essencialmente idêntica e são fatores indutores de psicose potentes (Lindstrom 84).

[008] Se a estrutura do intestino está comprometida, estes peptídeos podem entrar no corpo. As hipóteses de ‘intestino mal vedado’ ou ‘excesso de opioide’ foram desenvolvidas propondo que o autismo, pelo menos em um subconjunto da população, pode ser causado pela entrada de exorfinas no corpo proveniente de um intestino mal vedado, permitindo o transporte no sangue para o cérebro, e dano subsequente ao cérebro.

[009] A hipótese tem acumulado apoio durante os anos da caracterização adicional dos peptídeos urinários (Shattock 90, Reichelt 91), das demonstrações definitivas de intestino mal vedado em autistas (por exemplo, D’Eufemia 96), assim como da caracterização estrutural da patologia GI.

[0010] A intolerância à proteína alimentar e/ou alergia à proteína alimentar também foi sugerida desempenhar um papel no autismo, e parece haver aspectos paralelos entre autismo e distúrbios inflamatórios. Foi

levantada a hipótese de que as relações entre autismo e a desregulação GI imune podem estar relacionadas com a hiperplasia linfoide ileal macroscopicamente observada e a enterocolite. Embora a hiperplasia linfoide ileal possa ser mais prevalente em crianças com Autismo regressivo, a mesma também é observada em crianças com alergias alimentares e constipação grave, a última sendo uma descoberta extremamente comum em Crianças autistas.

[0011] Os desequilíbrios nos processos imune e inflamatórios em pacientes autistas foram relatados. As Células Mononucleares Sanguíneas Periféricas (PBMC's) obtidas de Crianças autistas com sintomas de GI produziram mais fator de necrose de tumor α (TNF α) do que os pacientes de controle em resposta à estimulação com proteína de leite de vaca, sugerindo um papel de alergia alimentar não IgE.

[0012] Os problemas de GI associados com autismo foram mencionados e são estimados afetar aprox. 20 a 30 % da população. Os sintomas variam de inchaço e dor abdominal até fezes soltas e diarreia, e correlações com intolerâncias alimentares, principalmente ao leite e trigo, foram observadas (por exemplo, Goodwin 71, Lightdale 01). De maneira interessante, os peptídeos urinários estão presentes em > 90 % dos autistas, sugerindo que pode haver uma disfunção GI subclínica na maioria dos autistas, que é expressada apenas como problemas GI significantes nos 20 a 30 % mencionados acima.

[0013] As observações originais de peptídeos urinários e a hipótese de intestino mal vedado/ excesso de opioide levaram aos primeiros estudos clínicos de intervenções dietéticas, especificamente dietas isentas de caseína e glúten (Reichelt 90, Knivsberg 95, Lucarelli 95). Infelizmente, embora estes estudos não sugiram que a intervenção dietética poderia melhorar tanto as medidas GI quanto as autistas durante longos períodos de tempo (até 4 anos), seu planejamento não permitiu um efeito direto entre o controle de dieta e a

eficácia clínica fosse confirmado.

[0014] Existem estudos em andamento para confirmar a eficácia da dieta de exclusão (por exemplo, NIMH 04), mas um estudo recentemente publicado tem alcançado a qualidade metodológica requerida para sustentar o efeito clínico (Knivsberg 02). O estudo comparou o impacto de uma dieta isenta de caseína/glúten versus a dieta normal sobre as medidas autistas clínicas durante 1 ano em 20 crianças autistas com níveis de peptídeo urinário anormalmente alto. Redução significativa no traços autistas foi observada naqueles em dieta restritiva. Além dos relatos engraçados dos pais, estudos de casos e estudos não controlados, deste estudo acrescentam ‘suporte de tentativa’ à intervenção dietética como uma opção eficaz no autismo (Millward 05).

[0015] Os dados disponíveis sugerem que uma deterioração GI subclínica existe na maioria dos autistas que é expressada como sintomas gastrointestinais de máxima explosão tais como função de barreira aumentada e diarreia, em um subconjunto significativo da população. As dietas de exclusão foram demonstradas melhorar tanto a função GI quanto a autista e para manter a melhora por longos períodos de tempo.

Sumário da invenção

[0016] De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de uma formulação nutricional oralmente administrável contendo aminoácidos livres como a única fonte de proteína para a fabricação de um medicamento para a administração como a única fonte diária de proteína ou como um suplemento nutricional para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento.

[0017] De acordo com um segundo aspecto da presente invenção é fornecida uma formulação nutricional contendo aminoácidos livres como a única fonte de proteína para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento.

[0018] De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção é

fornecido um método de tratar um Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento que compreende administrar oralmente a uma pessoa em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de uma formulação nutricional contendo aminoácidos livres como a única fonte de proteína ou como um suplemento nutricional para as dietas de exclusão, os aminoácidos na formulação nutricional que é a única fonte diária de proteína ou suplementar em parte as deficiências causadas pela exclusão de certas proteínas na dieta.

Descrição detalhada da invenção

[0019] Os inventores descobriram, e isto forma a base da presente invenção, que a administração oral de uma formulação nutricional contendo aminoácidos livres como a única fonte de proteína na formulação (de modo que a formulação nutricional é destituída de proteína e/ou fragmentos de proteína) em conjunção com a formulação nutricional que fornece a única fonte de proteína que é administrada ao paciente é um método eficaz para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento. Assim, o paciente não recebe nenhuma proteína inteira ou fragmentos de proteína e então não existe nenhum risco da produção de exorfinas tais como gliadomorfina e casomorfina.

[0020] Adicionalmente, os inventores descobriram que as composições de acordo com a invenção podem ser preferivelmente usadas como uma formulação suplementar de modo a superar as deficiências causadas pelas restrições introduzidas nas dietas dos pacientes e melhorar a sua saúde gastrointestinal pela melhora da função de barreira. Em um tal caso a formulação com base em aminoácido é depois incluída em uma dieta restrita em proteína dos pacientes de PDD.

[0021] A formulação nutricional pode ser administrada como a única fonte de proteína (isto é, como fornecido pelos aminoácidos) por um período limitado de tempo antes que a proteína dietética seja reintroduzida. Este período limitado de tempo, por exemplo, pode ser de pelo menos uma

semana, mais no geral de pelo menos duas semanas. Tipicamente o período seria de 2 a 4 semanas ou ainda mais longo dependendo das circunstâncias. A reintrodução de proteína dietética pode seguir um algoritmo planejado para detectar qual(is) proteína(s) está/estão envolvida(s) em pacientes individuais.

[0022] Em uma forma de realização preferida, a formulação nutricional pode ser administrada como um suplemento para a dieta destes pacientes por um período prolongado de tempo. Quando os pacientes são informados limitar a sua ingestão de proteína normal esta limitação pode ser compensada por uma formulação com base em aminoácido de acordo com esta invenção.

[0023] Os aminoácidos livres presentes na formulação podem compreender L-alanina, L-arginina, ácido L-aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina e taurina. A formulação nutricional pode compreender ainda L-glutamina como um aminoácido livre. A presença ou ausência de glutamina no geral serão ditadas pela maneira em que a formulação nutricional é produzida. Se tratamento térmico é requerido (por exemplo para a produção de uma formulação nutricional na forma de uma bebida pasteurizada) então o uso de glutamina no geral será evitada para prevenir “sabores desagradáveis”.

[0024] Preferivelmente, a formulação compreende além do equivalente de proteína com base em aminoácido, uma fonte de gordura que compreende Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Longa (LC-PUFA) e/ou fibras dietéticas e/ou níveis mais altos de micronutrientes. Os inventores acreditam que a combinação de aminoácidos e LC-PUFA melhora os sintomas gastrointestinais (GI) em pacientes que sofrem de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento. Uma forma de realização preferida compreende EPA e/ou DHA como LC-PUFA. A razão preferida de ácidos graxos de ômega-3/ômega-6 está entre 0,1 e 1, visto que dentro desta razão efeitos ótimos são considerados tanto nos sintomas intestinais e traços autistas.

[0025] Alternativamente, as fibras alimentares podem ser usadas para melhorar os efeitos de formulações de aminoácido sobre a função de barreira intestinal destes pacientes. A forma de realização ainda mais preferida compreende o equivalente de proteína com base em aminoácido livre, LC-PUFA e fibras alimentares. Pela seleção cuidadosa dos ingredientes as composições melhorarão os sintomas gastrointestinais e reduzem traços autistas.

[0026] As fibras alimentares como usadas nesta invenção são tipicamente resistentes à digestão e absorção no intestino delgado humano preferivelmente com uma fermentação completa ou parcial no intestino grosso. Preferivelmente a presente composição compreende pelo menos uma fibra alimentar selecionada do grupo que consiste de galactooligossacarídeos incluindo trans galactooligossacarídeos, FOS de cadeia longa (inulina), FOS de cadeia curta (frutooligossacarídeos), xilooligossacarídeos, palatinoseoligossacarídeo, oligossacarídeo de soja, gentiooligossacarídeo, pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurônicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoidano, fucooligossacarídeos, carragenina, goma xantana, celulose, polidextrose (PDX, um carboidrato não digerível que foi sintetizado de glicose aleatoriamente reticulada e sorbitol), goma guar, arabinoxilano preferivelmente o composto MGN-3 Farelo de Arroz Arabinoxilano de acordo com a Patente US: 5.560.914, xiloglicano, calose, lignina e/ou produtos da degradação de fibras dietéticas.

[0027] Todas as fibras aqui mencionadas têm efeitos prebióticos benéficos no sistema intestinal. É estimado que as ingestões de fibra total variam entre 15 e 25 g/d para adultos. A ingestão de 12,7 a 14,4 g por dia foram estimadas em crianças de 4 a 7 anos de idade, elevando para 17,3 a 21,7 g por dia nas de 15 a 19 anos de idade. Ingestões de Polissacarídeo que Não Amido foi sugerido de 12 a 16 g por dia com uma contribuição de 40 a 50 % de fibra solúvel e 50 a 60 % de fibra insolúvel. As ingestões de Inulina e FOS variam de 2 a 12 g por dia. As recomendações feitas em uma conferência

US sobre fibra alimentar na infância para crianças acima de 2 anos foi uma ingestão com uma faixa de um grama para cada ano de idade mais 5 g a um grama de fibra para cada ano de idade mais 10 g ⁵¹. Portanto uma criança de dois anos de idade requereria 2 a 12 g de fibra por dia.

[0028] Preferivelmente, devido às consequências com problemas gastrointestinal tais como diarreia no autismo, a composição de acordo com a invenção não inclui fibra insolúvel. Portanto, em uma forma de realização preferida a fonte de FOS de cadeia longa Inulina raftilina (BeneoHP) será fornecida em um produto em combinação com raftilose (BeneoP95) como uma fonte de FOS de cadeia curta que são fibras alimentares altamente solúveis.

[0029] Em uma outra forma de realização preferida probióticos são incluídos na composição de acordo com a invenção.

Microrganismo Probiótico

[0030] Microrganismo probiótico significa um microrganismo que benéficamente afeta um paciente com Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento, pela melhora do seu equilíbrio microbiano intestinal. O microrganismo probiótico pode ser selecionado de uma ou mais microrganismos adequados para o consumo humano e que é capaz de melhorar o equilíbrio microbiano no intestino. Preferivelmente, a presente composição contém de 10^4 a 10^{12} , mais preferivelmente de 10^5 a 10^{11} , o mais preferivelmente de 10^7 a 5×10^{10} unidades formadoras de colônia (cfu) de bactérias probióticas por grama de oligossacarídeo de ácido urônico com um DP entre 2 e 100. A presente composição preferivelmente contém de 10^2 a 10^{13} unidades formadoras de colônia (cfu) de bactérias probióticas por grama de peso seco da presente composição, preferivelmente de 10^4 a 10^{12} , mais preferivelmente de 10^5 a 10^{10} , o mais preferivelmente de 10^5 a 1×10^9 cfu. A dosagem de bactérias probióticas de acordo com a presente invenção está preferivelmente entre 10^2 e 10^{13} , mais preferivelmente de 10^5 a 10^{11} , o mais

preferivelmente de 10^8 a 5×10^{10} unidades formadoras de colônia (cfu) por dia. Preferivelmente bactérias vivas ou viáveis são usadas, mas bactérias ou fragmentos bacterianos mortos também podem ser usados.

[0031] Preferivelmente a presente composição compreende bactérias do gênero *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*. Preferivelmente a composição compreende um *Bifidobacterium* selecionado do grupo que consiste de *B. longum*, *B. breve* e *B. bifidum* e/ou um *Lactobacillus* selecionado do grupo que consiste de *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* e *L. plantarum*. O mais preferivelmente a presente composição compreende *Bifidobacterium breve* e/ou *Lactobacillus paracasei*.

[0032] *Bifidobacterium breve* é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbica, na forma de bastão. A presente *B. breve* preferivelmente tem pelo menos 95% de identidade de sequência de ácido nucléico da sequência de rRNA 16 S quando comparado com a cepa tipo de *B. breve* ATCC 15700, mais preferivelmente pelo menos 97%, 98%, 99% ou mais de identidade de sequência como definido em Stackebrandt & Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol. 44: 846-849. A identidade de sequência de ácido nucléico é calculada para duas sequências de nucleotídeo, quando otimamente alinhadas, usando os programas GAP ou BESTFIT usando parâmetros de default. Os parâmetros de default GAP são usados, com uma penalidade de criação de intervalo = 50 (nucleotídeos) / 8 (proteínas) e penalidade de extensão de intervalo = 3 (nucleotídeos) / 2 (proteínas). Para os nucleotídeos a matriz de contagem padrão usada é nwsgapdna (Henikoff & Henikoff, 1992, PNAS 89, 915-919). Está claro que quando sequências de RNA são ditas serem essencialmente similares ou têm um certo grau de identidade de sequência com sequências de DNA, a timina (T) na sequência de DNA é considerada igual à uracila (U) na sequência de RNA. Os alinhamentos de sequência e contagens quanto a identidade de sequência percentual podem ser determinados usando programas de computador, tais como o GCG Wisconsin Package, Versão 10.3, disponível da

Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, USA ou EMBOSWin v. 2.10.0. A *Bifidobacterium* usada na presente invenção preferivelmente hibridiza com a sonda de *B. breve* e dá um sinal com o método de ensaio de 5' nuclease como descrito na WO 2005/039319 e WO 2006/091103, ambas no nome da N. V. Nutricia. De acordo com uma forma de realização preferida, a presente composição contém pelo menos um *B. breve* selecionada do grupo que consiste de *B. breve* Bb-03 (Rhodia), *B. breve* M16-V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute RoseII, Lallemand), DSM 20091, e LMG 11613. Mais preferivelmente, o *B. breve* é o *B. breve* M-16V (Morinaga).

[0033] Em uma forma de realização preferida a presente composição compreende *Lactobacillus paracasei*. Preferivelmente a presente cepa de *L. paracasei* tem pelo menos 95%, mais preferivelmente pelo menos 97%, 98%, 99% ou mais de identidade de sequência de ácido nucléico da sequência de rRNA 16S quando comparada com a cepa tipo de *L. paracasei* ATCC 25032 como definida acima. Os *Lactobacillus* usados na presente invenção preferivelmente hibridizam com a sonda de *L. paracasei* e dá um sinal com o método de ensaio da 5' nuclease como descrito no pedido de patente europeia co-pendente 05075486,0 do presente requerente. De acordo com uma forma de realização preferida, a presente composição contém pelo menos uma *L. paracasei* selecionada do grupo que consiste de *L. paracasei* F19 (Aria, Suécia), *L. paracasei* LAFTI L26 (DSM Food Specialties, Países Baixos) e *L. paracasei* CRL 431 (Chr. Hansen, Dinamarca), LMG 12165 e LMG 11407.

[0034] Em uma forma de realização preferida, a composição de acordo com a invenção compreende uma cepa particular, *Lactobacillus casei* DN-114001 (CNCM 1-1518), que está presente em Actimel(R), para retardar e/ou aliviar os sintomas de uma reação de hipersensibilidade que pode estar presente em pacientes que sofrem de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento, por exemplo Autismo.

[0035] Em uma outra forma de realização preferida as bactérias

probióticas são combinadas com bactérias prebióticas. Esta combinação chamada simbióticos são particularmente úteis para o tratamento de sintomas intestinais em pacientes que sofrem de PDD.

[0036] Muitos micronutrientes são descobertos ser ineficientemente absorvidos nos casos de disfunção do GI. Consequentemente, micronutrientes chave podem ser fornecidos em níveis mais altos (isto é, maiores do que 100% dos valores de sua Ingestão de Referência Dietética atual (DRI)) na invenção para compensar, por exemplo, Vitaminas A, B6, B12, C, foliato, Mg, Zn, Ca. A seguinte Tabela lista as faixas e quantidades preferidas destes micronutrientes (em relação aos seus valores DRI atuais) que são administradas de acordo com a invenção a um paciente que sofre de PDD.

Micronutriente	Faixa Preferida	Quantidade Preferida
¹ Vit A	>100% a 300%	190%
² Vit B6	>100% a 300%	150%
² Vit B12	>100% a 300%	160%
³ Vit C	300% a 600%	470%
² Foliato	>100% a 300%	150%
¹ Mg	500% a 750%	680%
⁴ Zn	>100% a 300%	240%
¹ Ca	>100% a 300%	170%

[0037] Todos os valores nas colunas central e à direita são com respeito aos valores DRI nos seguintes relatos do Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (todos os relatos publicados pelo National Academy Press, Washington DC):

¹ Ingestões de Referência Dietéticas para Cálcio, Fósforo, Magnésio, Vitamina D e Fluoreto (1997)

² Ingestões de Referência Dietéticas para Timanina, Riboflavina, Niacina, Vitamina B6, Foliato, Vitamina B12, Ácido Pantotênico, Biotina e Colina (1998)

³ Ingestões de Referência Dietéticas para Vitamina C, Vitamina E, Selênio e Carotenóides 2000)

⁴ Ingestões de Referência Dietéticas para Vitamina A, Vitamina K, Arsênico, Boro, Cromo, Cobre, Iodo, Ferro, Manganês, Molibdênio, Níquel, Silício, Vanádio e Zinco (2001)

[0038] A formulação pode ser nutricionalmente completa.

Uso da invenção:

[0039] A invenção é aplicável particularmente ao tratamento de Autismo mas também tem aplicabilidade a outros Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento tais como Distúrbios de Asperger e Rett.

[0040] As composições de acordo com a invenção também podem ser usados para o tratamento de distúrbios intestinais presentes em pacientes com Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento. As composições são em particular adequadas para o tratamento e/ou prevenção da função de barreira intestinal e diarreia neste grupo de paciente.

[0041] Embora a invenção seja intencionada primariamente para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento, nós também consideramos que o mesmo tem aplicação para o diagnóstico de tais condições. Assim a formulação nutricional pode ser administrada a uma pessoa suspeita de sofrer de um Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento para observar se existe qualquer melhora na condição. Se assim, isto poderia pelo menos ajudar na confirmação de um diagnóstico da condição nesta pessoa.

[0042] A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos não limitantes.

Exemplos

[0043] As formulações particularmente adequadas para a administração de acordo com a invenção são Neocate, Neocate LCP, e Paediatric E028 líquido, todos disponíveis da SHS International Limited.

[0044] Forma de realização preferida para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento por 100 gramas de produto líquido.

• Equivalente de proteína de aminoácido	2,5
• Carboidrato	14,6
• Fibra	5,2
o FOS, FPS	2,6, 2,6 gramas

respectivamente

- Gordura 3,5
- o MCT 1,5
- o LCT 2,0
- Micronutrientes em níveis mais altos do que a Ingestão de

referência Dietética

- Água para até 100 gramas de produto

Forma de realização preferida para o tratamento de Autismo

(suplemento) porcentagem em peso com base no peso seco do produto

- Equivalente de proteína de aminoácido 13
- Carboidrato 49
- Gordura 23
- o MCT 7,6
- o LCT 15,4
- Fibras alimentares 5
- o FOS de cadeia curta, FOS de cadeia longa (inulina) 2,5, 2,5
- Vitaminas e minerais
- Opcionalmente as bactérias probióticas podem estar

presentes.

[0045] Uma formulação particular para o uso de acordo com a invenção é um líquido tendo a composição apresentada na Tabela seguinte em que as quantidades dos vários componentes são expressadas por 100 ml de líquido (o equilíbrio da composição sendo água).

Nome do Nutriente	Nível por 100 ml
Equivalente de proteína	2,5 g
Energia	100 kcals
Carboidrato	14,6 g
Gordura	(Total) 3,5 g
(MCT)	35 %

(LCT) 65 %

Minerais

Sódio 65 mg
 Potássio 180 mg
 Cloreto 75 mg
 Cálcio 140 mg
 Fósforo 74 mg
 Magnésio 25 mg

Elementos Traço

Ferro 1,6 mg
 Zinco 1,0 mg
 Iodo 19,0 µg
 Manganês 0,14 mg
 Cobre 0,12 mg
 Molibdênio 4,8 µg
 Selênio 3,2 µg
 Crômio 4,0 µg

Vitaminas

Vitamina A 80 µg
 Vitamina E 1,2 IU
 Ácido L-Ascórbico 10 mg
 Tiamina 0,11 mg
 Riboflavina 0,11 mg
 Piridoxina 0,11 mg
 Niacina 0,95 mg
 Equivalente de Niacina 2 mg
 Ácido Pantotênico 0,42 mg
 Mio-Inositol 23 mg
 Colina 31 mg

Vitamina D3	1,0 µg
Cianocobalamina	0,2 µg
Folacina	32 µg
d-Biotina	2 µg
Vitamina K1	4,3 µg

Aminoácidos

L-Alanina	0,11 g
L-Arginina	0,5 g
Ácido L-Aspártico	0,2 g
L-Cistina	0,01 g
Glicina	0,18 g
L-Histidina	0,13 g
L-Isoleucina	0,18 g
L-Leucina	0,3 g
L-Lisina	0,22 g
L-Metionina	0,14 g
L-Prolina	0,21 g
L-Fenilalanina	0,25 g
L-Serina	0,13 g
L-Treonina	0,15 g
L-Triptofano	0,06 g
L-Tirosina	0,05 g
L-Valina	0,19 g
L-Carnitina	3,17 mg
Taurina	6,62 mg
Aminoácidos Totais	3 g

Referências

Bostic 2005, Expert Opin Emerg Drugs 10: 521.

D'Eufemia 1996, Acta Paediatr. 85: 1076

Fombonne 1999, Psychol. Med. 29: 769
 Goodwin 1971, J. Autism Child Schiz. 1: 48
 Harapocos 1975, D1PAB Herning, Norway
 Israngkun 1986, Neurochem. Pathol. 5: 51
 Knivsberg 1995, Scand. J. Educ. Res. 39: 223
 Knivsberg 2002, Nutr. Neurosci. 5: 251
 Liacouras 2003, Am. J. Gastroenterol. 98: 777
 Lightdale 2001, Clin. Perspect. Gastroenterol. 1: 56
 Lindstrom 1984, Am. J. Psych. 41: 1059
 Lucarelli 1995, Panminerva Med. 37: 137
 Millward 2005, Cochrane Database Syst. Rev. CD003498
 NIMH 2004, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090428>
 Rainford 2005, Internal SHS report
 Reichelt 1990, J. Appl. Nutr. 42: 1
 Reichelt 1991, Brain Dysfunct. 4: 308
 Shattock 1990, Brain Dysfunct. 3: 328
 Wing 1996, BMJ 312: 327
 Wing 2002, Mental Retardation Dev. Disabilities Res. Dev. 8: 151
 Zioudrou 1979, J. Biol. Chem. 254: 2446

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação nutricional, caracterizada pelo fato de que compreende (a) aminoácidos como a única fonte de proteína, (b) gordura e (c) carboidratos, em que

a. a composição de aminoácidos compreende pelo menos L-alanina, L-arginina, ácido L-aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina e taurina;

b. a gordura compreende ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; e

c. os carboidratos compreendem fibras alimentares para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento é o autismo.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento é o distúrbio de Asperger ou o distúrbio de Retts.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que

b. a gordura compreende pelo menos 10% em peso de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa com base no peso da gordura na composição;

c. os carboidratos compreendem entre 5 e 50% em peso de fibras alimentares com base no peso total dos carboidratos na composição; e

em que a porcentagem em peso de aminoácidos é de pelo menos 5%, de gordura de até 20% e de carboidratos entre 10 e 70% do peso seco da composição.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 3 ou 4,

caracterizada pelo fato de que os aminoácidos livres adicionalmente compreendem L-glutamina.

6. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a formulação incorpora bactérias probióticas.

7. Uso de uma formulação nutricional oralmente administrável como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a administração como a única fonte diária de proteína ou como uma fonte suplementar de proteína para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento, em que os aminoácidos na formulação nutricional como a única fonte de proteína são aminoácidos livres.

8. Uso de uma formulação nutricional oralmente administrável de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que, quando o medicamento é para administração como fonte suplementar de proteína para o tratamento de Distúrbios Abrangentes do Desenvolvimento, o medicamento é para administração como suplemento nutricional para dietas de exclusão, os referidos aminoácidos na formulação nutricional sendo a única fonte diária de proteína ou suplementando em parte as deficiências causadas pela exclusão de certas proteínas na dieta.

9. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento é o autismo.

10. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o Distúrbio Abrangente do Desenvolvimento é o distúrbio de Asperger ou o distúrbio de Retts.

11. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que

b. a gordura compreende pelo menos 10% em peso de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa com base no peso da gordura na

composição;

c. os carboidratos compreendem entre 5 e 50% em peso de fibras alimentares com base no peso total dos carboidratos na composição; e

em que a porcentagem em peso de aminoácidos é de pelo menos 5%, de gordura de até 20% e de carboidratos entre 10 e 70% do peso seco da composição.

12. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que os aminoácidos livres adicionalmente compreendem L-glutamina.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 12, caracterizado pelo fato de que a formulação incorpora bactérias probióticas.

14. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende aminoácidos como a única fonte de proteína, gordura e carboidratos em que

a. a composição de aminoácido compreende pelo menos L-alanina, L-arginina, ácido L-aspartico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina e taurina;

b. a gordura compreende pelo menos 10% em peso de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa com base no peso da gordura na composição;

c. os carboidratos que compreendem entre 5 e 50% em peso de fibras alimentares com base no peso total dos carboidratos na composição; e

em que a porcentagem em peso de aminoácidos é de pelo menos 5%, de gordura é de até 20% e de carboidratos entre 10 e 70% do peso seco da composição.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende ainda bactérias probióticas.