



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0016341-4 B1

(22) Data do Depósito: 13/12/2000

(45) Data de Concessão: 19/04/2016

(RPI 2363)



* B R F I D O 1 6 3 4 1 B 1 *

(54) Título: "FÓRMULA PARA BEBÊS".

(51) Int.Cl.: A23L 1/305; A23J 3/34

(30) Prioridade Unionista: 13/12/1999 EP 99204287.9

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

(72) Inventor(es): JACOB GEERT BINDELS, ANTONIE VAN BAALEN, ROBERT JOHAN HAGEMAN, PETI HUYBERS, LILIANE MARIE-ROSE LOUISA DOMINIQUE DUMON

“FÓRMULA PARA BEBÊS”

A presente invenção diz respeito a uma fórmula melhorada para bebês contendo pelo menos um componente lipídico facilmente digestível e um componente protéico melhorado.

5 Nos bebês, em particular em bebês menores que 6 meses de idade, o sistema digestivo tem de desenvolver-se e adaptar-se ao alimento. Por causa disto, pelos primeiros meses de suas vidas, os bebês são comumente alimentados de fórmulas para bebês especializadas.

Usualmente, tais fórmulas para bebês são bem toleradas. No
10 entanto, em um número limitado de casos, as fórmulas convencionais podem conduzir a problemas secundários, em particular com respeito aos processos que ocorrem no trato gastrintestinal.

Mais particularmente, na condução de pesquisas até a presente invenção, foi reconhecido pelos inventores que as fórmulas convencionais
15 podem conduzir a distúrbios indesejáveis na flora intestinal natural e/ou a uma flora intestinal não natural. Igualmente, ficou conhecido que as fórmulas convencionais para bebês podem prover o tipo impróprio e/ou as quantidades impróprias de substrato; e/ou podem ter a composição imprópria de componentes da dieta.

20 Tais deficiências nas fórmulas convencionais podem conduzir a processos indesejáveis no trato gastrintestinal e/ou a um distúrbio indesejável dos processos naturais. Por sua vez, isto pode levar a sintomas tais como:

- uma constituição indesejáveis das fezes (por exemplo,
25 diarréia, constipação ou tonalidade de cor não natural);

- alta produção local de gases, que pode resultar em espasmos nos intestinos do bebê e/ou em inchaço e esvaziamento retardado do

estômago;

- um biodisponibilidade reduzida de cálcio e de outros nutrientes

- níveis indesejáveis de agentes agressivos nas fezes, em particular agentes que podem irritar e/ou danificar as células epiteliais (tais como aquelas do revestimento do trato gastrintestinal e/ou da pele), incluindo, mas não limitando, as proteases.

Como resultado, os bebês que são alimentados com fórmulas convencionais podem sofrer de apetite reduzido e/ou regurgitação do alimento (frequentemente no caso de distúrbios nos intestinos). Igualmente, os distúrbios no processo natural de esvaziamento estomacal e um padrão de consumo irregular podem ocorrer, o que pode causar fome, como resultado do que os bebês podem consumir grandes volumes da fórmula de modo muito precipitado, o que, por sua vez, pode conduzir a aerofagia e/ou regurgitação excessivas.

Igualmente, como um resultado dos problemas, causas e/ou fatores indicados acima, os bebês que são alimentados com fórmulas convencionais podem sofrer de uma função imune enfraquecida que pode tornar-se evidente no rápido desenvolvimento de uma brotoeja cutânea na pele das nádegas; subnutrição (desenvolvimento prejudicado), disfunção (cólicas) e até dano aos intestinos (intolerâncias quanto aos componentes alimentícios).

Assim, existe a necessidade de uma fórmula para bebês que possua características melhoradas com respeito à prevenção e/ou alívio de um ou mais, e preferivelmente de todos, dos problemas supramencionados. A presente invenção provê uma tal fórmula para bebês.

A este respeito, é de importância que a fórmula da invenção seja capaz de prevenir, aliviar e/ou reduzir todos os problemas mencionados acima simultaneamente. Isto é porque, em particular para os pais, pode ser difícil estabelecer a causa específica do(s) problema(s). Assim, mediante o uso de uma fórmula para bebês da invenção, que possa prevenir e/ou aliviar todos

estes problemas simultaneamente, os pais podem assegurar-se de que, mediante o uso da fórmula para bebês da invenção, todos esses problemas podem ser reduzidos, sem que se leve em consideração a sua causa, e sem que se tenha de mudar de uma fórmula para outra até que se tenha encontrado uma fórmula para bebês que reduza o(s) problema(s) presentemente ocorrente(s) sem causar qualquer dos outro(s) problema(s) mencionados acima.

Usualmente, quando um ou mais dos problemas acima ocorrem/persistem, os pais comumente mudarão para outra fórmula ou - se isso não ajudar - consultam um pediatra. No entanto, dentre todas as fórmula para bebês correntemente no mercado, nenhuma tem as características que possam prevenir ou aliviar todos os problemas acima mencionados, simultaneamente. Assim, a mudança para outras fórmulas podem não reduzir o problema e/ou podem conduzir para um ou mais dos outros problemas mencionados acima. Igualmente, o bebê pode ter problemas obtidos com o uso (o sabor) da nova fórmula, que pode levar a uma redução no apetite. Este último fato, em particular, pode ser um problema quando - por causa dos problemas supramencionados - a fórmula seja ou tenha de ser trocada várias vezes.

Na pesquisa que conduziu à presente invenção, foi reconhecido pelos inventores que algumas das causas principais do(s) distúrbio(s) do processo no trato gastrintestinal, como pode ocorrer com as fórmulas convencionais para bebês, incluem:

- o fato de que, nos triglicerídeos presentes nas fórmulas convencionais para bebês (componentes lipídico das), quantidades indesejavelmente elevadas de ácido palmítico, ácido mirístico e/ou ácido esteárico estão presentes no posição Sn1 ou Sn3 do glicerol;

- o fato de que as fórmulas convencionais para bebês contenham quantidades indesejavelmente elevadas de cátions divalentes e, em particular, quantidades indesejavelmente elevadas de íons de cálcio. Em particular, isto é um problema quando, ao mesmo tempo, existirem altas quantidades de ácido

palmítico, ácido mirístico e/ou ácido esteárico presentes na posição Sn1 ou Sn3 dos triglicerídeos presentes, isto é, como mencionado acima:

- o fato de que as fórmulas convencionais para bebês contenham quantidades insuficientes de substratos adequados para microorganismos, isto é, para a flora intestinal de ocorrência natural.

Assim, de acordo com a invenção, estes problemas acima mencionados são solucionados pelas seguintes medidas, as quais resultam em uma fórmula para bebês de acordo com as reivindicações.

Primeiramente, é provida uma fórmula para bebês que - nos componentes de lipídeos/triglicerídeos nela presentes - não contêm altas quantidades destes ácidos graxos saturados na posição Sn1 ou Sn3 do glicerol, e, em particular, não contêm altas quantidades de ácido palmítico na posição Sn1 ou Sn3. Isto pode ser obtido pelo uso, na preparação de uma fórmula para bebês, da invenção, de um componente lipídico que:

- contenha lipídeos que tenham quantidades relativamente grandes de C14:0, C16:0 e C18:0 na posição Sn2 do glicerol, tal como fosfolipídeos ou triglicerídeos específicos de animal, microbiano ou de origem vegetal, em que os triglicerídeos tenham sido submetidos a re-esterificação enzimática ou outra, de tal modo que os resíduos de ácido palmítico estejam em grande parte presentes na posição 2;

- contenha uma quantidade relativamente pequena de ácidos graxos do tipo C14:0, C16:0 e C18:0, especialmente C16:0.

Em segundo lugar, é provida uma fórmula para bebês que contém uma quantidade relativamente baixa de cátions divalentes, especialmente de magnésio e/ou de cálcio e, em particular, uma quantidade baixa de íons de cálcio, por exemplo nas quantidades mencionadas abaixo.

Em combinação com/em adição a (ou mesmo ao invés de) estas quantidades baixas de cálcio de acordo com a invenção, a biodisponibilidade dos ditos cátions pode ser melhorada; por exemplo, assegurando-se que, em pH

6 a 7 (por exemplo sob as condições prevalecentes no duodeno), a maior parte dos sais de cálcio fornecidos pela fórmula da invenção esteja na forma de sais solúveis em água (por exemplo, nenhum ou apenas pequenas quantidades de fosfato básico e/ou sais de citrato).

5 Igualmente, como mencionado abaixo, de preferência a quantidade de fósforo na fórmula de bebês deve ser tão baixa quanto possível, por exemplo como definido abaixo. *Inter alia*, de acordo com a invenção, isto é obtido pelo uso de proteínas e, em particular, hidrolisados protéicos, com um baixo teor de fósforo, como ainda descrito abaixo.

10 A este respeito, o uso de um hidrolisado protéico também garante que os componentes protéicos presentes na fórmula para bebês, da invenção, não sensibilize os bebês. O uso dos hidrolisados também garante que os componentes protéicos possam ser facilmente absorvidos do trato gastrintestinal e, assim, não interfiram (muitíssimo) com os processos que
15 ocorram nos intestinos (e, em particular, no cólon).

 Igualmente, como será ainda descrito abaixo, o uso de um hidrolisado protéico - em combinação com o valor osmótico favorável proporcionado pela fórmula da invenção - promoverá os processos naturais de esvaziamento estomacal, o que prevenirá e/ou reduzirá a regurgitação.

20 Em terceiro lugar, é fornecida uma fórmula para bebês que contém uma quantidade suficiente de substrato para a criação e manutenção de uma flora benéfica nos intestinos inteiros, especialmente no cólon. Isto garante uma produção uniforme de gás e substâncias benéficas tais como os ácidos graxos de cadeia curta, e também impede a liberação de quantidades
25 excessivas de agentes agressivos. No leite de peito humano, a lactose e os oligossacarídeos fornecem este substrato. Na fórmula convencional para bebês, a lactose é a única fonte. Foi observado que, muito preferivelmente, uma fonte de oligossacarídeos está presente na fórmula geral em vista de acordo com a invenção, por exemplo além da ou ao invés da lactose, esta

última condição especialmente para aqueles bebês que sejam (parcialmente) intolerantes à lactose.

Assim sendo, a presente invenção provê uma fórmula para bebês que compreende qualquer combinação de dois ou mais, preferivelmente de três ou mais, e mais preferível de todos, dos seguintes componentes:

a) pelo menos um componente protéico (aqui abaixo também referido como “*componente A*”;

b) pelo menos um componente lipídico que possa ser facilmente digerido por um bebê “*componente B*”;

c) pelo menos um componente pré-biótico “*componente C*”;
pelo menos um componente melhorador da viscosidade (“*componente D*”;

e que opcionalmente ainda contenha qualquer componente de fórmulas para bebês por si conhecido, incluindo, sem que a estes fique limitado, aqueles descritos abaixo (aqui abaixo referidos como “*outros componentes*”); e em que os componentes A a D e o um ou mais outros componentes sejam como descritos abaixo.

O componente protéico pode compreender proteínas integrais e/ou um hidrolisado protéico, ou uma mistura destes, e que sejam mais preferivelmente baixos em fósforo, por exemplo um teor de fósforo menor que 0,75 g/100 g de proteína. Igualmente, quando as proteínas integrais estejam presentes, elas devem ser de preferência tais que elas sejam facilmente digeridas pelo bebê, por exemplo como descrito abaixo.

Preferivelmente, a fórmula para bebês inteira da invenção deve ter um teor de fósforo conforme definido abaixo.

Como fonte do componente protéico deve ser usado de preferência leite de mamíferos, por exemplo leite bovino, leite de cabras ou leite de cavalos.

Em particular, uma fórmula para bebês da invenção pode ser caracterizada no fato de que: o componente ~~protéico, a), seja: um hidrolisado~~ protéico, obtido por hidrólise de um material de partida que compreenda uma proteína láctea, uma mistura de proteínas lácteas, e/ou uma preparação de

5 proteínas lácteas com uma combinação de pelo menos uma endoproteinase e pelo menos uma exoproteinase; e ainda mais ser caracterizada no fato de que:

o pelo menos um componente lipídico b) compreenda pelo menos um triglicerídeo de ácidos graxos e/ou uma mistura de triglicerídeos de ácidos graxos, em que:

10 - os resíduos de ácido palmítico componham mais do que 10%, até por exemplo 30% ou mais, preferivelmente de 16 a 24%, de todos os resíduos de ácidos graxos presentes nos triglicerídeos; e em que

- os triglicerídeos em que o resíduo de palmitato esteja nas posições Sn1 ou Sn3 componham não mais do que 16%, mais

15 preferivelmente não mais do que 13%, e o mais preferível não mais do que 10,7%, de todos os triglicerídeos presentes.

Mais preferivelmente, uma fórmula para bebês da invenção - por exemplo contendo quaisquer dois ou mais, e preferivelmente três ou mais dos componentes A a D conforme mencionado acima - é ainda caracterizada

20 no fato de que dita fórmula na maior parte, e de preferência essencialmente apenas, contenha íons de cálcio que tenham uma disponibilidade biológica elevada, por exemplo como descrito abaixo.

Preferivelmente, a fórmula para bebê da invenção é a forma em pó, que, antes do uso, é dissolvida pelo usuário final (isto é, os pais) em água quente

25 ou fria e, preferivelmente, morna, ou em outro portador líquido adequado, por exemplo em uma quantidade de 9 a 17 g de pó por 100 ml de água. Tanto o dito pó, opcionalmente acondicionado em uma embalagem adequada, tal como uma lata, uma caixa, um saco, um frasco ou uma bolsa, quanto a fórmula pronta-para-uso obtida pela dissolução do pó, formam aspectos da invenção.

Preferivelmente, a fórmula para bebês da invenção contém pelo menos um componente A e/ou pelo menos um componente B na(s) quantidade(s) indicadas abaixo, isto é, em combinação com pelo menos um, preferivelmente pelo menos dois, e o mais preferível todos os três dos outros componentes (B a D) ou (A, C e/ou D), respectivamente. e opcionalmente um ou mais dos outros componentes.

Mais preferivelmente, a fórmula para bebês da invenção contém uma combinação dos componentes A + B + C; e opcionalmente, um ou mais dos outros componentes.

10 Geralmente, em uma fórmula preferida contendo pelo menos os componentes A e B, as quantidades relativas dos componentes acima serão em geral como segue:

- Componente A: 6,4 a 16,0% em peso
- Componente B: 18 a 29% em peso
- Componente C: 0 a 15% em peso
- Componente D: 0 a 15% em peso
- Outros componentes: 0 a 60% em peso

15 até um total de 100% em peso da fórmula final (por exemplo da fórmula em pó).

20 Em uma fórmula para bebês mais preferida contendo pelo menos os componentes A, B e C, as quantidades relativas dos componentes acima geralmente serão como segue:

- Componente A: 6,4 a 16,0% em peso
- Componente B: 18 a 29% em peso
- Componente C: 0 a 15% em peso
- Componente D: 0 a 15% em peso
- Outros componentes: 0 a 60% em peso

25 até um total de 100% em peso da fórmula final.

Na fórmula para bebês contendo todos os quatro componentes

A, B, C e D, as quantidades relativas dos componentes acima geralmente serão como segue:

- Componente A: 6,4 a 16,0% em peso
 - Componente B: 18 a 29% em peso
 - 5 – Componente C: 3,0 a 15% em peso
 - Componente D: 1,5 a 15% em peso
 - Outros componentes: 0 a 60% em peso
- até um total de 100% em peso da fórmula final.

10 Considera-se que várias fórmulas da invenção para bebês podem ser desenvolvidas, por exemplo com diferentes propriedades, uma série de sabores, e/ou para diferentes idades do bebê.

É ainda considerado que tais fórmula possam diferir quanto a quais dos componentes A a D e/ou outros componentes possam estar presentes; quais compostos/ingredientes particulares sejam usados como
15 componentes A e D e/ou como outros componentes; e/ou nas suas quantidades (relativas).

Em particular, é considerado que possam existir fórmulas para bebês da invenção desenvolvidas, destinadas a bebês de mais do que 4 meses de idade, e, em particular, mais do que 6 meses de idade. Estas serão ainda
20 examinadas abaixo.

As proteínas que são preferivelmente usadas como componente A possuem um teor de fósforo relativamente baixo. 10 g de proteína devem prover menos que 0,75 g de fósforo, preferivelmente menos que 0,72 g e, ainda mais preferível, menos que 0,69 g. A proteínas do soro de
25 leite, caseína desfosforilada ou proteína de soja e misturas destas, bem como as frações específicas de proteína de caseínas - tais como aquelas das quais parte, e preferivelmente a maior parte, das α -caseínas tenha sido removida - são fontes adequadas.

Os hidrolisados protéicos que são preferivelmente usados é o

componente A de um outro e separado aspecto da invenção, como o é o processo para preparar ditos hidrolisados preferidos. ~~É considerado que~~ estes hidrolisados podem encontrar outras aplicações, além de seu uso nas fórmulas da invenção, como examinado abaixo.

5 Os hidrolisados protéicos A preferidos - quando usados nas quantidades indicadas abaixo - geralmente proporcionarão a fórmula final da invenção com uma ou mais - e preferivelmente todas - das propriedades seguintes:

10 - um perfil de peptídeo - isto é, para as proteínas derivadas do hidrolisado, como descrito abaixo;

- um bom sabor e, em particular, um sabor que não seja amargo, o que é uma característica extremamente importante para fórmulas em geral para bebês, e para fórmulas da invenção para bebês, em particular;

15 - um teor de aminoácidos livres menor que 10 g e, preferivelmente, menor que 7 g por 100 g de equivalente protéico (calculados pela multiplicação do nitrogênio de Kjeldahl por 6,25; em que a quantidade de nitrogênio que é medida é determinada pela quantidade de proteínas, peptídeos, aminoácidos e outras fontes de nitrogênio no produto), com base na fórmula final;

20 - uma osmolalidade menor que 270 mOsmol/l, preferivelmente menor que 240 mOsmol/l, o mais preferível menor que 230 mOsmol/l. *Inter alia*, um valor osmótico nesta faixa garantirá que a fórmula para bebês da invenção não desarranje (por exemplo, iniba) o processo natural de esvaziamento estomacal do bebê;

25 - baixa sensibilização, por exemplo como determinado pelos testes descritos por J. J. Pahud e K. Swartz em *Proc. of the Tropical Conference, Virginia 1985*, AOAC, 264-271; e/ou Piacentini *et al.*, *Allergy* 1994, 48, 361-364 ou por qualquer outro teste adequado.

Nos testes descritos por Pahud e Swartz ou por Piacentini, a

fórmula para bebês da invenção preferivelmente apresenta um grau de propriedades de sensibilização que é de preferência ~~essencialmente zero~~.

Além disso, de acordo com um aspecto preferido, quando a fórmula para bebês da invenção contiver o componente B lipídico preferido descrito abaixo, a fórmula da invenção poderá ter um teor de gordura global reduzido, em comparação com as fórmulas convencionais para bebês. De acordo com este aspecto da invenção, a fórmula para bebês da invenção pode ter um teor de gordura global (expresso em o teor lipídico total) menor que 46% em peso, em comparação com os 48% em peso ou mais quanto às fórmulas convencionais para bebês.

Na fórmula da invenção, os Triglicerídeos de Cadeia Média (MCTs) podem ser usados para substituir parcialmente os triglicerídeos contendo resíduos de ácido palmítico. Neste caso, é preferível que tais MCTs sejam usados em uma quantidade menor que 20% em peso do componente B lipídico total.

Igualmente, como ainda examinado abaixo, quando a fórmula para bebês da invenção contiver o componente B lipídico preferido, uma fórmula para bebês da invenção pode não necessitar que quantidades de cálcio se façam presentes, que sejam tão elevadas quanto os teores de cálcio requeridos para as fórmulas convencionais.

Em particular, de acordo com este aspecto da invenção, uma fórmula para bebês da invenção destinada a bebês menores que 6 meses de idade, pode ter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que 80 mg/100 kcal, e preferivelmente menor que 77 mg/100 kcal (por exemplo, 70 mg/100 kcal); em comparação aos 82 a 120 mg/100 kcal para as fórmulas convencionais para bebês. De modo a prover suficiente cálcio ao bebê, a concentração de cálcio deve ser acima de 50 mg/100 kcal.

Uma fórmula para bebês da invenção, para bebês de mais do

que 6 meses de idade, pode ter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que 122 mg/100 kcal, e preferivelmente menor que 116 mg/100 kcal (por exemplo 110 mg/100 kcal), em comparação com os 125 mg/100 kcal ou mais para as fórmulas convencionais para bebês.

Tal teor de cálcio reduzido pode ter certas vantagens, tais como a formação reduzida de sabões de ácido graxo nos intestinos e exposição mais natural dos íons de cálcio aos enterócitos no duodeno no duodeno e outras partes dos intestinos, e à flora intestinal. Além disso, foi observado que menos problemas tecnológicos relacionados à sedimentação ocorreram, por exemplo, durante a preparação da fórmula.

O cálcio é preferivelmente acrescentado à fórmula para bebês da invenção como sal(is) solúvel(is), tais como os sais de hidróxido ou de cloreto. Os sais de fosfato tribásico e de citrato são insolúveis. Além disso, objetiva-se evitar que, durante a fabricação do cálcio insolúvel, sejam formados sais, tais como de fosfatos e/ou de citratos.

Igualmente, como na fórmula para bebês a quantidade de fósforo presente geralmente depende do teor de cálcio, em que nas fórmulas convencionais para bebês a relação de cálcio-para-fósforo situa-se em geral entre 1,5 e 2,0 e, comumente, em cerca de 2, a fórmula para bebês da invenção pode também ter um teor de fósforo reduzido.

Por exemplo, com base nos teores de cálcio mencionados acima e uma relação geral de cálcio-para-fósforo de cerca de 2, uma fórmula para bebês da invenção menores que 6 meses de idade pode ter um teor de fósforo (expresso em mg de fósforo por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que 40 mg/100 kcal, e preferivelmente menor que 38,5 mg/100 kcal (por exemplo 38 mg/100 kcal), enquanto uma fórmula para bebês da invenção, para bebês de mais do que 6 meses de idade, pode ter um teor de fósforo (expresso em mg de fósforo por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que

61 mg/100 kcal, e preferivelmente menor que 58 mg/100 kcal (por exemplo, 38 mg/100 kcal).

5 Tal teor reduzido de fósforo pode ter certas vantagens, tais como menor sedimentação durante a fabricação e biodisponibilidade aumentada de cátions divalentes.

Quando além do fósforo fornecido pelas proteínas e/ou fosfolipídeos, fósforo extra tenha de ser adicionado, isto é especialmente feito pela adição de fosfatos monobásicos, preferivelmente de sódio e/ou potássio.

10 Alternativamente, quando uma fórmula para bebês da invenção tenha um teor de cálcio reduzido como descrito acima, a fórmula da invenção pode ser preparada em relação reduzida de cálcio-para-fósforo entre 1,4 e 2. Uma tal relação reduzida de cálcio-para-fósforo também pode ter certas vantagens, tal como compensar quanto a certas propriedades da água que é usada pelo usuário final para preparar a fórmula, por exemplo por
15 dissolução da fórmula em pó da invenção.

Igualmente, quando um ou mais componentes C pré-bióticos se acham presentes na fórmula para bebês da invenção, o seu teor é preferivelmente é preferivelmente de pelo menos 0,3 g/100 ml da fórmula total, mais preferivelmente de pelo menos 0,6 g/100 ml da fórmula total. Quando a
20 fórmula é dada a bebês nas quantidades usuais - por exemplo de pelo menos cerca 200 ml por dia (principalmente dependendo da idade do bebê) como uma ou mais, e preferivelmente 4 ou mais, refeições por dia - isto corresponderá a uma dose diária total de componentes pré-bióticos de pelo menos 1,8 g/dia (novamente dependendo principalmente da idade do bebê).

25 Além disso, quando um ou mais dos componentes D melhoradores da viscosidade estão presentes, a viscosidade da fórmula final situa-se preferivelmente entre 20 e 100 cps, mais preferivelmente entre 40 e 80 cps, medida em um viscosímetro Brookfield em 30 rpm.

Igualmente, a fórmula para bebês da invenção de preferência

tem um pH na faixa de 4,0 a 7,5.

Além disso, de acordo com uma forma de realização específica da invenção, a fórmula para bebês da invenção pode (também) ter um teor de lactose baixo, de modo a prevenir e/ou reduzir os problemas associados com a intolerância à lactose (parcial) e/ou reduzir a atividade da lactase no cólon. Nesta forma de realização, a fórmula para bebês da invenção contém qualquer combinação de pelo menos dois, preferivelmente pelo menos três, e o mais preferível todos os quatro componentes A a D, e tenha um teor de lactose de no máximo 6,0 g/100 ml, preferivelmente menor que 4,5 g/100 ml, mais preferivelmente menor que 3,0 g/100 ml da fórmula total, como determinado por um ensaio quanto ao teor da lactose por si conhecido.

Tal fórmula pode ser de importância para os bebês que sejam intolerantes para com a lactose e/ou que se suspeite sejam intolerantes à lactose, por exemplo porque eles sejam prematuros e/ou porque eles tenham (possam ter) baixa atividade de lactase, por exemplo devido a fatores hereditários.

A fórmula para bebês da invenção pode ser em geral preparada por mistura/combinção dos diferentes componentes/ingredientes nas quantidades aqui mencionadas. Isto pode geralmente ser realizado de uma maneira por si conhecida, usando-se equipamento bem conhecido de mistura e/ou de processamento. A fórmula para bebês também pode ser aquecida/esterilizada (por exemplo por tratamento de UHT) e é então preferivelmente produzida em uma forma de pó, por exemplo por evaporação ou secagem (por pulverização); e assepticamente acondicionada, por exemplo em uma embalagem adequada, tal como uma lata, uma caixa, um saco, um frasco ou uma bolsa. Um processo preferido para preparar a fórmula para bebês da invenção, começando dos hidrolisados preferidos usados na invenção, será examinado em mais detalhes abaixo.

Os componentes A a D e quaisquer componentes a serem usados na invenção serão agora examinados abaixo. A este respeito, ficará claro para a pessoa versada que qualquer componente ou ingrediente usado na fórmula para bebês da invenção será aceitável para uso em produtos alimentícios e, em particular, será aceitável para uso em fórmulas para bebês. Igualmente, qual(is)quer componente(s) ou ingrediente(s) usado(s) deve(m) preferivelmente ser compatíveis com os outros componentes/ingredientes da fórmula final, e mais preferivelmente não devem também prejudicar (demais) as propriedades desejadas da fórmula geral, incluindo, mas não limitando, aquelas fornecidas poro qualquer dos outros componentes/ingredientes.

I: Componente A:

O componente A inclui proteínas integrais, um hidrolisado protéico ou uma combinação destes.

O componente A é preferivelmente tal que ele contenha teor baixo de fósforo e seja preferivelmente também tal que ele seja facilmente digerível. Igualmente, de preferência, esta fonte de proteínas provê todos os aminoácidos que sejam necessários para o crescimento ótimo, e em quantidades suficientes. Fontes adequadas incluem fragmentos específicos de proteínas de leite de mamíferos ou proteína faixa em fósforos de origem vegetal, tal como de soja. O mais preferível, para bebês que possam ser intolerantes às proteínas integrais, as proteínas devem ser hidrolisadas.

Preferivelmente, este é um hidrolisado obtido pela hidrólise de uma ou mais proteínas de leite, em particular de leite de vaca, incluindo, mas não se limitando, proteínas, frações protéicas e/ou preparações protéicas derivadas de leite integral, leite desnatado, caseína e/ou soro do leite.

Em princípio, qualquer hidrolisado de proteína de leite por si conhecido, que seja adequado para uso em produtos alimentícios, mais em particular que seja adequado para uso em fórmula de bebê, pode ser usado; e tais hidrolisados protéicos são bem conhecidos na técnica.

Preferivelmente, o hidrolisado protéico usado tem uma ou mais, e preferivelmente todas, as características de a) a e) descritas abaixo. A este respeito, embora não seja excluído que alguns processos da técnica anterior possam produzir um hidrolisado de proteína que tenha uma ou mais das características desejadas a) a e) - e tais hidrolisados possam ser usados na fórmula para bebês da invenção - a presente invenção também provê uma faixa de hidrolisados protéicos preferidos, bem como um processo para preparar tais hidrolisados, que simultaneamente apresentem todas as características a) a e) desejadas. O uso destes hidrolisados é particularmente preferido.

10 Em particular, um hidrolisado protéico usado na invenção deve ter uma ou mais das seguintes características:

a) o hidrolisado deve conter todos os aminoácidos necessários para o bom desenvolvimento do bebê;

b) pelo menos 50% em peso dos peptídeos presentes no hidrolisado (com base em todos os componentes protéicos presentes na mistura, incluindo quaisquer aminoácidos livres) devem ter um comprimento de cadeia entre 2 e 30 aminoácidos, preferivelmente entre 2 e 15 aminoácidos, e o mais preferível entre 3 e 12 aminoácidos, o remanescente sendo ou componentes protéicos com mais aminoácidos na cadeia protéica, e/ou aminoácidos livres. De preferência, destes componentes protéicos remanescentes, entre 0,5 a 8%, mais preferivelmente entre 0,7 a 7% e, mesmo, mais preferivelmente, entre 0,75 e 5%, terão um comprimento de cadeia de mais do que 30 aminoácidos. A presença de oligopeptídeos pequenos melhora a digestibilidade das proteínas e, dessa forma, da fórmula inteira. Igualmente, a presença de oligopeptídeos entre 15 e 30 aminoácidos permitirá que o sistema digestivo do bebê se habitue a peptídeos maiores e/ou integrais;

c) uma baixa osmolalidade devida a um baixo teor de aminoácidos livres e sais. Isto impede distúrbios do trato gastrintestinal/sistema digestivo, tais como diarreias, ou pelo menos (ainda)

reduz o seu risco e impede um índice baixo de esvaziamento do estômago. A este respeito A este respeito, deve ser observado que, como a fórmula para bebês da invenção é, em particular, destinada a bebês que tenham problemas de adaptação à alimentação/fórmula para bebês - por exemplo que sofrem de um ou mais dos problemas mencionados acima - é importante que as fórmulas presentes possam ter um teor protéico elevado, se desejável. Isto torna o controle da osmolalidade do hidrolisado usado no preparo da fórmula para bebês da invenção o mais importante.

Igualmente, como mencionado acima, um baixo teor de aminoácidos livres é de importância, já que tais aminoácidos livres podem dotar o hidrolisado - e desse modo a fórmula inteira - de um sabor amargo. Para mascarar este sabor amargo, deve ser necessário acrescentar edulcorantes à fórmula, em particular edulcorantes que contenham muitos açúcares livres tais como um xarope de glicose ou certos hidrolisados de amido (por exemplo de milho ou de ervilha). Estes, no entanto, em geral têm uma alta osmolalidade (tal como os hidrolisados de amido que tenham um valor DE > 35), que por sua vez devem aumentar (muitíssimo) a osmolalidade da fórmula final.

Assim sendo, é outro objeto da invenção prover uma fórmula para bebês com base em hidrolisado protéico que possa conter menos edulcorantes e/ou edulcorantes com uma baixa osmolalidade (por exemplo com um valor DE menor que 30). Preferivelmente, como mencionado acima, a osmolalidade do hidrolisado é tal que - quando o hidrolisado é incorporado na fórmula para bebês nas quantidades aqui indicadas - a osmolalidade da fórmula final seja menor do que 270 mOsmol/l, preferivelmente menor do que 240 mOsmol/l, mais preferivelmente menor do que 230 mOsmol/l;

d) um bom sabor e, em particular, um sabor que não seja amargo, o que é uma característica extremamente importante para (hidrolisados protéicos para uso em) fórmulas para bebês.

O sabor e, em particular, o amargor de um hidrolisado protéico podem, por exemplo, ser determinados em um teste comparativo que envolva um painel de sabores e o uso de um composto adequado, tal como cafeína ou um hidrolisado padrão, como uma referência.

5 Em particular, no teste do painel de sabores descrito no Exemplo 2 da US-A-5.837.312 usando-se uma solução a 5% do composto a ser testado, e usando-se cafeína como a referência, qualquer hidrolisado a ser usado na fórmula para bebês da invenção deve de preferência ter um sabor amargo menor que 2,7; preferivelmente menor que 2,4, o mais preferível
10 entre 1,6 e 2,3 (em uma escala de 1 a 6, com seis sendo o valor para a cafeína de referência).

 Como é sabido na técnica, o sabor amargo dos hidrolisados protéicos é (pelo menos em parte) devido à presença de aminoácidos livres que são formados durante a hidrólise, tais como a fenilalanina e/ou a tirosina
15 livres). Assim, nos hidrolisados a serem usados na invenção, a quantidade de tais aminoácidos livres deve ser tão baixa quanto possível, isto é, não mais do que 10% em peso, e preferivelmente não mais do que 7% em peso, de todos os componentes protéicos (incluindo os aminoácidos livres).

 e) um índice de sensibilização baixo, por exemplo como
20 determinado pelos testes descritos por J. J. Pahud e K. Swartz em *Proc. of the Tropical Conference, Virginia 1985*, AOAC, 264-271; e/ou Piacentini *et al.*, *Allergy* 1994, 48, 361-364, ou qualquer outro teste adequado. Em particular, o hidrolisado é tal que - quando o hidrolisado é incorporado na fórmula para bebês nas quantidades aqui indicadas - a fórmula final da invenção para
25 bebês preferivelmente apresenta um grau de sensibilização nos testes descritos por Pahud e Swartz ou por Piacentini, essencialmente de zero.

 Como é conhecido na técnica, as propriedades alergênicas de um hidrolisado - e desse modo da fórmula para bebês em que ele é incorporado - é em grande parte dependente das espécies e quantidades de

peptídeos que são formados durante/que permanecem após a hidrólise. A este respeito, o uso de um hidrolisado protéico preparado como descrito abaixo é particularmente vantajoso.

Embora desequilíbrios na osmolalidade do hidrolisado protéico possam ser corrigidos pela remoção de íons através de técnicas que são conhecidas na prática, é altamente desejável que os hidrolisados preencham todas as características a) a e) mencionadas acima. Tal hidrolisado pode ser preparado de uma maneira confiável através do processo descrito abaixo. Preferivelmente, o hidrolisado está presente na fórmula para bebês da invenção em uma quantidade entre 1 e 3 g/100 ml, mais preferivelmente entre 1,3 e 2,0 g/100 ml, e o mais preferível entre 1,6 e 1,9 g/100 ml da fórmula total.

II: Processo para preparar os hidrolisados protéicos preferidos adequados para uso como componente A na invenção, e uso do dito hidrolisado no preparo da fórmula para bebês da invenção:

Como mencionado acima, este processo, assim como os hidrolisados obtidos por ele, formam aspectos separados da invenção.

Como material de partida para a hidrólise da invenção, qualquer proteína, mistura de proteínas ou preparação de proteínas que tenha um teor de fósforo menor que 0,75 g/100 g de proteína, pode ser usada. O uso de proteínas de leite de mamíferos, em particular de leite bovino tal como o soro do leite, em particular soro ácido; caseína desfosforilada; β -caseína ou uma mistura adequada destes, são particularmente preferidos.

Mais preferivelmente, o material de partida protéico tem um teor de fósforo menor que 0,72 g de P/100 g de proteína, mais preferivelmente menor que 0,69 g de P/100 g de proteína. Novamente, estes materiais de partida incluirão soro do leite, em particular soro ácido; caseína desfosforilada;; ou frações específicas de caseína com teor de α -caseína reduzido e/ou teor de β -caseína aumentado. Opcionalmente, o material de

partida pode ser tratado para remover qualquer (remanescente) atividade enzimática nativa.

5 Também, opcionalmente, uma suspensão de células de levedura, opcionalmente homogeneizada e aquecida e/ou pré-tratada para esmagar as paredes celulares, pode ser adicionada ao material de partida antes do uso na hidrólise da invenção, por exemplo em uma quantidade de 1 a 8 g de massa seca de células de levedura por 100 g de proteína. Por exemplo, uma mistura de soro de leite ácido contendo 4% de proteína de fermento (por exemplo adicionada como uma suspensão de 10% de fermento de padeiro) 10 pode ser usada.

O material de partida - como tal ou em uma forma adequada tal como uma solução ou suspensão - é então tratado com uma combinação de pelo menos uma endoproteinase e pelo menos uma exoproteinase, em que dita mistura de enzimas é adicionada em uma quantidade de 0,1 a 5%, com 15 base no material de partida.

As endo- e exoproteinases podem ser usadas seqüencialmente - por exemplo em duas ou mais etapas separadas de hidrólise - ou simultaneamente, por exemplo como uma mistura adequada em uma etapa única de hidrólise, opcionalmente em combinação com uma ou mais etapas 20 adicionais de hidrólise, usando-se quaisquer enzimas remanescentes. Preferivelmente, a hidrólise compreende uma etapa única de hidrólise usando uma combinação de todas as enzimas a serem usadas.

Preferivelmente, como as endo- e exoproteinases, uma mistura adequada de serina proteases é usada, incluindo, mas sem limitar, uma mistura 25 adequada de enzimas contendo (pelo menos) as enzimas Alcalase[®] e Trypsine[®] (ambas disponíveis da Novo Nordisk). Outra enzima adequada para uso na dita mistura de enzimas é a Flavourzyme[®] (também disponível da Novo Nordisk). Particularmente preferido é o uso de uma mistura de Alcalase, Flavourzyme e Trypsine em quantidades relativas de cerca de 5 a 10 partes de Alcalase para 3

a 5 partes de Flavourzyme para 1 parte de Trypsine (tal como, por exemplo, uma mistura de 7,5:4:1), mistura esta que é mais preferivelmente usada em uma quantidade correspondente a pelo menos 0,1% - por exemplo, cerca de 0,2% - de Trypsine por 100 g de proteína de partida.

5 Mediante o uso de uma tal mistura preferida da maneira descrita abaixo, pode ser obtido um hidrolisado que, a despeito da presença de peptídeos/proteínas de peso molecular relativamente elevado, é não sensibilizante. A aplicação das condições conforme descrito acima, permite a
10 preparação de uma fórmula para bebês de um sabor não amargo e uma baixa osmolalidade (por exemplo, conforme descrito acima).

 Usando-se uma mistura de endo- e exoproteinasas - e, em particular, da mistura preferida de Alcalase, Flavourzyme e Trypsine - o material de partida é hidrolisado em uma temperatura de cerca de 45 a 60°C, preferivelmente entre 50 e 58°C, por menos de 4 horas, preferivelmente de 1,5 a 3
15 horas. Durante a hidrólise, o pH é mantido na faixa de 6,4 a 8, e preferivelmente mantido essencialmente constante, por exemplo na faixa de 6,8 a 7,8.

 Geralmente, o grau de hidrólise não é crítico. Em outras palavras, independente do grau final de hidrólise, a hidrólise dos materiais de partida acima, usando-se a(s) combinação(ões) de enzimas sob as condições
20 supramencionadas e pelo período de tempo acima, resultará em geral em um hidrolisado que possua as propriedades desejadas para uso na fórmula para bebês da invenção. Opcionalmente, se necessário, a pessoa versada será capaz - com base nesta apresentação - de adaptar as condições de hidrólise supra de tal modo que um hidrolisado com as propriedades desejadas seja obtido.

25 Igualmente, deve ser observado que, geralmente - à parte do uso dos materiais de partida acima e da(s) combinação(ões) preferida(s) de enzimas - as condições de hidrólise podem não ser tão críticas, dependendo da maneira em que o hidrolisado seja (ainda) processado antes do uso na fórmula para bebês da invenção. Entretanto, tem sido observado que as

características desejadas a) a e) da fórmula final para bebês são melhores e mais confiavelmente obtidas quando as condições acima são usadas em combinação com a etapa de resfriamento que será agora descrita.

5 A reação de hidrólise pode ser terminada de qualquer maneira adequada. Entretanto, de modo a assegurar a combinação das características desejadas a) a e) no hidrolisado final, é mais preferível que a reação de hidrólise não seja terminada/extinta por aquecimento (como é usual), mas, ao invés, por resfriamento da mistura de hidrólise, por exemplo sem especificamente remover ou desnaturar as atividades enzimáticas presentes na
10 mistura.

Em particular, de acordo com a invenção, a mistura de reação total é esfriada dentro de uma hora a partir da temperatura de hidrólise - por exemplo cerca de 45 a 60°C, preferivelmente entre 50 e 58°C - até uma temperatura menor que 20°C, preferivelmente menor que 10°C. Referido
15 esfriamento é preferivelmente iniciado entre 1,5 a 3 horas após a iniciação da reação de hidrólise.

Assim, um protocolo de temperatura adequado para a hidrólise pode ser como segue:

- 20 - hidrólise (45 a 60°C, pref. 50 a 58°C): 1,5 a 4 horas
- esfriamento (até < 20°C, pref. < 10°C): 10 min. a 1 hora
- tempo total: 1,7 a 4,5 horas

com o protocolo de temperatura preferido para a hidrólise sendo como segue:

- 25 - hidrólise (45 a 60°C, pref. 50 a 58°C): 2,0 a 3,0 horas
- esfriamento (até < 20°C, pref. < 10°C): 10 min. a 1 hora
- tempo total: 2,2 a 3,5 horas.

O hidrolisado esfriado assim obtido pode, então, ser usado como tal na preparação da fórmula para bebês da invenção, ou após processamento adequado, tal como a remoção de um ou mais compostos ou

componentes indesejáveis, incluindo, porém não limitando, sais, aminoácidos, as enzimas usadas na hidrólise.

Isto pode, por exemplo, ser realizado por dessalinização (por exemplo, por diálise); por precipitação, isto é, através de acidificação com um ácido de graduação alimentar, tal como ácido clorídrico a um pH < 5,0, seguido pela remoção do precipitado (por exemplo por centrifugação) e reajuste do pH a um valor adequado, por exemplo entre 6 e 7; ou por qualquer outra técnica adequada.

Igualmente, em lugar do hidrolisado inteiro, apenas uma fração deste pode ser usada, por exemplo obtida por remoção (de parte) das proteínas com um comprimento de cadeia de mais do que 30 aminoácidos.

O hidrolisado assim obtido é então incorporado na fórmula para bebês da invenção, por exemplo pelas seguintes etapas não limitativas de processamento, que são preferivelmente realizadas dentro de 24 horas, mais preferivelmente dentro de 8 horas, do final da reação de hidrólise:

a) Todos os outros ingredientes da fórmula final - por exemplo o(s) componente(s) lipídico(s) B; o(s) componente(s) pré-biótico(s) C (se houver); opcionalmente uma parte do(s) melhorador(es) da viscosidade D (se houver); e os outros componentes opcionais, tais como as vitaminas, os minerais e elementos de traço - são adicionados ao hidrolisado.

A mistura é então homogeneizada e aquecida, de modo a obter-se a qualidade microbiológica desejada do produto, sem prejudicar (muito) as características desejadas da fórmula e/ou a atividade biológica desejada dos componentes nela incorporados. Por exemplo, um tratamento de UHT a 140°C durante cerca de 2,4 segundos pode ser usado. O produto é então levado a uma forma de pó - por exemplo por evaporação e secagem (por pulverização). É preferível que alguns dos ingredientes, tais como os agentes melhoradores da viscosidade D - se presente - sejam acrescentados ao pó após a secagem por pulverização. Então, a composição final pode ser

asépticamente acondicionada, por exemplo em uma embalagem adequada, tal como uma lata, uma caixa, um saco, um frasco ou uma bota.

5 b) Alternativamente, após a adição dos componentes solúveis em água a serem incorporados na fórmula final - tais como as vitaminas, os minerais e os elementos de traço - o hidrolisado pode ser aquecido e parcialmente secado/evaporado, após o que o(s) componente(s) lipídico(s) B e quaisquer componentes remanescentes são acrescentados. A mistura pode, então, ser homogeneizada e produzida em uma forma de pó. Após 10 opcionalmente adicionar-se outros ingredientes em pó, tais como os agentes melhoradores da viscosidade, a composição final é embalada, isto é, como descrito acima.

Uma fórmula para bebês preparada desta maneira - isto é, através do processo acima mencionado, partindo-se do hidrolisado preferido - possui características ótimas em relação ao sabor, à baixa osmolalidade, ao 15 baixo teor de aminoácidos livres, às características sensibilizantes reduzidas, e a um teor de proteínas/aminoácidos que é particularmente adequado para a fórmula para bebês.

Igualmente, no processo descrito acima, o hidrolisado é submetido a apenas um tratamento de calor mínimo, o que assegura que a 20 atividade biológica dos componentes presentes na fórmula seja mantida, ou pelo menos não significativamente reduzida.

Além disso, o processo acima confiavelmente conduz a um hidrolisado e/ou fórmula para bebês com as características desejadas, que seja seguro e seja produzido a custo conveniente (uso limitado de enzimas caras, 25 tais como a Trypsine, e baixos custos de produção).

Assim sendo, em outros aspectos, a invenção diz respeito a um hidrolisado obtido através do processo descrito nesta Seção II; a uma fórmula para bebês que compreende tal hidrolisado protéico; e ao uso de tal hidrolisado protéico na preparação de uma fórmula para bebês, em particular

ao uso como componente A na preparação de uma fórmula para bebês da invenção.

Como acima, o hidrolisado preferido está preferivelmente presente na fórmula para bebês da invenção em uma quantidade entre 1 e 3 g/100 ml, mais preferivelmente entre 1,3 e 2,0 g/100 ml, e o mais preferível entre 1,6 e 1,9 g/ml da fórmula total.

Entretanto, a par de seu uso na invenção, considera-se que o processo descrito nesta Seção II - bem como os hidrolisados obtidos através do referido processo - pode encontrar outras aplicações, em particular no campo de produtos alimentícios, mais em particular nos campos de alimentos para bebês e/ou alimentos dietéticos, por exemplo para a prevenção ou o tratamento de alergias alimentares, e na fabricação de alimentos que se destinem a passar rapidamente pelo estômago e sejam facilmente digeridos. Estes últimos produtos podem ser muito úteis para pacientes que sofram de uma função estomacal prejudicada, uma função hepática prejudicada, uma função pancreática prejudicada e/ou uma função intestinal prejudicada.

Assim sendo, como já mencionado, o processo desta Seção II, assim como os hidrolisados obtidos por ele, formam aspectos independentes e separados da presente invenção.

20 *III: Componente B:*

O pelo menos um componente lipídico B - isto é, um ou mais componentes graxos e/ou de ácidos graxos presentes na fórmula para bebês da invenção - pode ser escolhido dentre todos os triglicerídeos de ácidos graxos por si conhecidos para uso em produtos alimentícios, e são de preferência escolhidos dentre todos os triglicerídeos e/ou fosfolipídeos de ácidos graxos (e/ou misturas destes) por si conhecidos para uso em alimentos para bebês e, em particular, dentre aqueles por si conhecidos para uso em fórmulas para bebês.

Como é conhecido da técnica, tais triglicerídeos de ácidos

graxos geralmente compreendem uma molécula de glicerídeo à qual se acham ligados, através de ligações éster, três resíduos de ácidos graxos, que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são geralmente escolhidos de ácidos graxos saturados e insaturados contendo de 6 a 26 átomos de carbono, incluindo, mas não limitando, o ácido linoléico, o ácido α -linolênico, o ácido oléico, o ácido palmítico (C₁₆) e/ou o ácido esteárico (C₁₈).

Tais triglicerídeos de ácidos graxos podem diferir nos resíduos de ácidos graxos que estejam presentes e/ou na(s) posição(ões) respectiva(s) dos resíduos de ácidos graxos (por exemplo na posição 1, 2 e/ou 3). Comumente, como é conhecido na técnica, um componente lipídico para uso em fórmula para bebês compreenderá uma mistura adequada de dois ou mais, e comumente de vários, triglicerídeos diferentes de ácidos graxos, dependendo, por exemplo, das propriedades desejadas do componente lipídico, da fonte de gordura, bem como da maneira em que a gordura foi obtida.

O pelo menos um componente lipídico B - isto é, o um ou mais triglicerídeos de ácidos graxos nele presentes - é preferivelmente escolhido de tal modo que o componente lipídico B seja facilmente digerível pelo bebê, dessa forma (também) tornando a fórmula final facilmente digerível. Isto melhora a estrutura das fezes e melhora a disponibilidade biológica de cátions divalentes, tais como o cálcio e/ou as gorduras/ácidos graxos presentes na fórmula.

A este respeito, a quantidade e posição dos resíduos de ácido palmítico que estão presentes nos triglicerídeos que se acham presentes no/compõem o pelo menos um componente lipídico B, são de especial significado. Preferivelmente, os resíduos de ácido palmítico devem compor mais do que 10%, preferivelmente 16 a 24%, de todos os resíduos de ácidos graxos presentes nos triglicerídeos usados como ou no componente B.

Igualmente, a quantidade de triglicerídeos em que os ácidos

graxos $C_{14:0}$, $C_{16:0}$ e/ou $C_{18:0}$ se acham nas posições Sn1 ou Sn3 e, em particular, em que os resíduos de palmitato estejam nas posições Sn1 ou Sn3, deve ser tão baixa quanto possível. A quantidade de ácido palmítico na posição Sn1 ou Sn3 deve preferivelmente compor não mais do que 16%, mais preferivelmente não mais do que 13%, e o mais preferível não mais do que 10,7%, de todos os triglicerídeos presentes. Isto corresponde a quantidades de triglicerídeos com o resíduo de palmitato nas posições Sn1 ou Sn3 menor que 0,55 g/100 ml, preferivelmente menor que 0,50 g/100 ml, o mais preferível menor que 0,38 g/100 ml da fórmula para bebês da invenção.

10 Em outras - mas um tanto menos restritivas - palavras, quando os resíduos de ácido palmítico compõem mais do que 10%, preferivelmente de 16 a 24%, de todos os resíduos de ácidos graxos presentes nos triglicerídeos usados no, ou como o, componente B da invenção, destes resíduos de ácido palmítico, tantos quanto possível, e preferivelmente pelo menos 30%, mais preferivelmente pelo menos 40%, devem estar nas posições 2 ou β do triglicerídeo.

As misturas de triglicerídeos de ácidos graxos que contenham mais do que 10%, preferivelmente de 16 a 24% de resíduos de palmitato e que atendam a um ou a ambos os requisitos em relação à posição dos resíduos de palmitato apresentados nos dois parágrafos acima, serão também referidos abaixo como o "*componente lipídico B preferido*". Por exemplo, estes incluem fosfolipídeos específicos, bem como as assim chamadas gorduras estruturadas por exemplo gorduras de origem animal ou vegetal, em que os triglicerídeos tenham sido submetidos a reesterificação enzimática ou outras, de tal modo que os resíduos ácido palmítico estejam, em grande parte, presentes na posição 2.

Tais componentes B preferidos acham-se comercialmente disponíveis - por exemplo da Lodders Croklaan, sob a denominação de Betapol[®] (palmitato beta) - e/ou podem ser preparados de uma maneira por si

conhecida, por exemplo como descrito nas EP 0 698 078 e/ou EP 0 758 846.

No entanto, por causa da melhor absorção destas misturas de gorduras dos intestinos do bebê, o uso de um componente lipídico B preferido como descrito acima pode permitir que a quantidade de componente B que é adicionada à fórmula para bebês da invenção seja reduzida, enquanto
5 ainda proporcione suficiente energia/valor nutritivo ao bebê.

Em particular, mediante o uso de um componente lipídico B preferido, o teor total de gorduras da fórmula para bebês da invenção pode ser reduzido de 48% em peso ou mais quanto às fórmulas para bebês
10 convencionais, para menos que 46% em peso, em uma fórmula para bebês da invenção.

Igualmente, o uso de um componente lipídico B preferido pode permitir que o teor total de cálcio da fórmula para bebês da invenção seja reduzido, isto é, como apresentado acima. Uma tal redução no teor de
15 cálcio pode, por sua vez, permitir que o teor global de fósforo da fórmula para bebês da invenção da invenção seja reduzido, novamente conforme apresentado acima.

Alternativamente, o uso de um componente lipídico B preferido pode permitir que a relação de cálcio-para-fósforo da fórmula para
20 bebês da invenção seja reduzida, por exemplo de cerca de 2 para as fórmulas convencionais, para uma faixa de cerca de 2,0 a 1,4.

Finalmente, embora o componente B tenha sido descrito acima como consistindo essencialmente apenas de triglicerídeos de ácidos graxos, deve ficar entendido que a presença de quantidades secundárias de mono- ou
25 diglicerídeos (por exemplo até um total de no máximo um terço de todos os ácidos graxos de todos os mono-, di e triglicerídeos de ácidos graxos presentes no, ou como o, componente B, o remanescente sendo triglicerídeos de ácidos graxos até um total de 100% do componente B) não é excluída. Tais mono- ou diglicerídeos conterão usualmente os resíduos de ácidos

graxos referidos acima.

IV: Componente C:

O um ou mais componentes C pré-bióticos podem ser escolhidos de todos os componentes pré-bióticos por si conhecidos para uso em produtos alimentícios, e são preferivelmente escolhidos dos componentes pré-bióticos por si conhecidos para uso em alimentação para bebês, e em particular daqueles por si conhecidos para uso em fórmulas para bebês.

Alguns exemplos preferidos mas não limitativos incluem os oligossacarídeos (não digestíveis) pré-bióticos. Em geral, estes serão carboidratos hidrolisados ou não hidrolisados que compreendem resíduos de açúcar interconectados através de articulações *beta* 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-6 e/ou *alfa* 1-6. Mais preferivelmente, tais oligossacarídeos conterão de 2 a 20 resíduos de açúcar na espinha dorsal do sacarídeo.

Por exemplo, tais oligossacarídeos pré-bióticos incluem, sem que a estes fiquem limitados, lacto-N-tetraose, lacto-N-fucopentaose, lactulose, lactosacarose, rafinose, galacto-oligossacarídeos, fructo-oligossacarídeos, oligossacarídeos derivados de polissacarídeos de feijão soja, oligossacarídeos com base em manose, arabino-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, glicanos, oligossacarídeos sialílicos, fuco-oligossacarídeos e/ou qualquer combinação destes adequada.s

Igualmente, a lactose pode ser usada como o pré-biótico. No entanto, o uso de lactose na fórmula para bebês da invenção deve ser evitado quando uma fórmula com baixo teor de lactose for desejada, por exemplo uma fórmula para bebês que sejam, ou se suspeite que sejam, intolerantes à lactose (por exemplo com base na idade ou em fatores hereditários).

O uso de um ou mais *trans*-galacto-oligossacarídeos ("*TOS*"), um ou mais fructo-oligossacarídeos ("*FOS*") e/ou misturas destes, é particularmente preferido, em particular o uso de misturas e um ou mais *trans*-galacto-oligossacarídeos e um ou mais fructo-oligossacarídeos, em que

a relação de TOS-para-FOS se situe entre 5:1 e 15:1 e, mais em particular, em cerca de 9:1, misturas estas que geralmente ~~tornam-se um efeito pré-biótico~~ comparável com o leite materno.

5 A quantidade do um ou mais componentes C pré-bióticos em geral dependerá do(s) componente(s) pré-biótico(s) específico(s) usado(s), bem como da quantidade de fórmula a ser fornecida ao bebê por dia, por exemplo como uma ou mais, e preferivelmente quatro ou mais, refeições por dia. Geralmente, a quantidade de componente(s) C pré-biótico(s) será tal que
 10 - quando a fórmula for fornecida ao bebê na quantidade recomendada/prescrita - será suficiente para prover uma dose diária de componente(s) pré-biótico(s) de pelo menos 1,8 g/dia para bebês menores que 4 meses de idade; e preferivelmente pelo menos 3,6 g/dia para bebês de mais do que 4 meses de idade. Normalmente, um bebê será alimentado com um total entre 500 e 800 ml da fórmula da invenção por dia. Assim, as
 15 quantidades acima correspondem a uma quantidade de componente(s) C de pelo menos 0,3 g/100 ml da fórmula total, mais preferivelmente pelo menos 0,6 g/100 ml da fórmula total.

O uso dos pré-bióticos acima na fórmula para bebês da invenção pode (ajudar a) restaurar a flora gastrintestinal natural e/ou resultará
 20 em uma redução dos componentes agressivos nas fezes, por exemplo de componentes que possam irritar ou prejudicar as células epiteliais (tais como aquelas do revestimento do trato gastrintestinal e/ou da pele). Esta última é de extrema importância para bebês que sofram de brotoeja provocada pela fralda.

25 *V: Componente D:*

O um ou mais componentes D de melhoramento da viscosidade podem ser escolhidos dentre todos os componentes de melhoramento da viscosidade por si conhecidos para uso em produtos alimentícios, e são preferivelmente escolhidos dos componentes de

melhoramento da viscosidade conhecidos para uso em alimentos para bebês, especialmente daqueles por si conhecidos para uso em fórmulas para bebês; ver, por exemplo, a EP 0 846 422.

5 Alguns exemplos destes, preferidos mas não limitativos, incluem os componentes melhoradores da viscosidade com base nos carboidratos e, em particular, aqueles com base em amidos e/ou derivados de amidos, tais como os amidos pré-gelatinizados, tais como a fécula de batata pré-gelatinizada, que é preferida.

10 A quantidade de um ou mais componentes D melhoradores da viscosidade usados dependerá em geral do(s) componente(s) específico(s) melhorador(es) da viscosidade usado(s) e dos outros componentes presentes na fórmula, e serão geralmente tais que a viscosidade da fórmula final se situe entre 20 e 100 cps, preferivelmente entre 40 e 80 cps, medida em um viscosímetro Brookfield em 30 rpm. Usualmente, a quantidade total de
15 componente(s) D melhoradores da viscosidade será entre 0,5 e 5 g/100 ml da fórmula, preferivelmente entre 1 e 3 g/100 ml. Por exemplo, a fécula de batata pré-gelatinizada pode ser usada em uma quantidade entre 1,4 e 2,1 g/100 ml.

20 O uso do(s) componente(s) D melhorador(es) da viscosidade pode proporcionar várias vantagens, incluindo, mas não limitando, a prevenção ou redução da regurgitação e/ou aerofagia excessiva (soluços).

VI: Outros componentes:

25 A par dos componentes A a D supramencionados, a composição da invenção pode ainda conter qualquer componente ou ingrediente por si conhecidos para fórmula para bebês, em quantidades usuais (por exemplo como prescrito pelas diretrizes nacionais ou internacionais) e dependendo (das propriedades) da fórmula final desejada. Tais outros componentes podem incluir, sem limitação, um ou qualquer combinação do seguinte:

- um ou mais dos seguintes compostos: taurina, colina, carnitina, inositol, biotina;

- um ou mais ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (“PUFAs”), incluindo, sem limitação, o ácido linoléico, o ácido α -linolênico, o ácido oléico, o ácido araquidônico e o ácido docosaexaenóico;

- um ou mais nucleotídeos e/ou análogos de nucleotídeos;

- um ou mais aminoácidos (adicionados), incluindo, mas não limitando, o triptofano e/ou a metionina;

- uma ou mais vitaminas (adicionadas), incluindo, sem limitação, a vitamina K, a vitamina B1, a vitamina B2, a vitamina A, a vitamina E, a vitamina D, a vitamina C, a niacina, o ácido pantotênico. Igualmente, a par das quantidades usuais destas e de outras vitaminas, a fórmula para bebês da invenção pode conter quantidades adicionais de - por exemplo - ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6;

- um ou mais minerais e/ou elementos de traço;

- um ou mais preservativos (não preferidos);

- um ou mais flavorizantes e/ou colorantes.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: FÓRMULA PARA BEBÊS DE MAIS DO QUE 4 MESES DE IDADE

Uma fórmula para bebês, para bebês de mais do que 4 meses de idade, é preparada essencialmente como descrito sob II, acima. A fórmula tem a seguinte composição, um valor de energia/nutricional de 72 kcal/ml e uma osmolalidade de 260 mOsmol/l. O teor de cálcio é de 86 mg/100 kcal e o teor de fósforo é de 54 mg/100 kcal.

<u>Componente</u>	<u>g por 100 g de pó</u>	<u>g por 100 ml*</u>
Eqüivalentes protéicos	12,4	1,9
Hidrolisado** de proteína de soro do leite		1,9
Carboidratos	54,8	8,6

	Sacarídeos (lactose)		4,0(2,7)
	Polissacarídeos de malto-		
	dextrinas		2,0
	Polissacarídeos de fécula de		
5	batata		2,3
	Ácidos orgânicos		0,1
	Gordura	21,1	3,3 (=41% peso)
	Saturada		1,4
	Palmitato beta (Loders Croklaan)		0,23
10	Mono-insaturada		1,4
	Poli-insaturada		0,54
	Fibra/oligosacarídeos não digeríveis	5,0	0,78
	TOS		0,7
	FOS		0,08

15 Outros componentes:

Minerais, elementos de traço e vitaminas

em quantidades recomendadas pelo regulamento 321 da EEC.

Notas: *: obtido por dissolução de 15,6 g de pó em 100 ml de água.

** : hidrolisado protéico A preferido como descrito sob II, acima.

20 EXEMPLO 2: FÓRMULA PARA BEBÊS DE ATÉ 6 MESES DE IDADE

Uma fórmula para bebês, para bebês de ATÉ 6 meses de idade, é preparada essencialmente como descrito sob II, acima. A fórmula tem a seguinte composição, um valor de energia/nutricional de 70 kcal/ml e uma osmolalidade de 240 mOsmol/l. O teor de cálcio é de 53 mg/100 kcal e o teor de fósforo é de 27 mg/100 kcal.

	<u>g por 100 g de pó</u>	<u>g por 100 ml*</u>
<u>Componente</u>		
Eqüivalentes protéicos	11,6	1,7
Hidrolisado** de proteína de		
soro do leite		1,7
30 Carboidratos	55,4	8,3
Sacarídeos (lactose)		4,0(2,9)

	Polissacarídeos de malto-dextrinas		1,5
	Polissacarídeos de fécula de batata		1,8
5	Gordura	21,1	3,3 (=42% peso)
	Saturada		1,4
	Palmitato beta		0,23
	Mono-insaturada		1,4
	Poli-insaturada		0,54
10	Fibra/oligossacarídeos não digeríveis	5,0	0,78
	TOS		0,7
	FOS		0,08

Outros componentes:

 Minerais, elementos de traço e vitaminas

15 em quantidades recomendadas pelo regulamento 321 da EEC.

Notas: * : obtido por dissolução de 15,0 g de pó em 100 ml de água.

** : hidrolisado protéico A preferido como descrito sob II, acima.

EXEMPLO 3: FÓRMULA PARA BEBÊS DE ATÉ 4 MESES DE IDADE

20 Uma fórmula para bebês, para bebês de até 4 meses de idade, é preparada essencialmente como descrito sob II, acima. A fórmula tem a seguinte composição, um valor de energia/nutricional de 67 kcal/ml e uma osmolalidade de 230 mOsmol/l. O teor de cálcio é de 45 mg/100 kcal e o teor de fósforo é de 25 mg/100 kcal.

	<u>Componente</u>	<u>g por 100 g de pó</u>	<u>g por 100 ml*</u>
25	Eqüivalentes protéicos	10,5	1,54
	Soro do leite** hidrolisado		1,46
	De L-triptofano		0,01
	De L-metionina		0,01
	De fermento** de padeiro		
30	Hidrolisado		0,06

	Carboidratos	55,4	8,3
	Sacarídeos (lactose)		3,5
	Polissacarídeos de malto-		
	Dextrinas		3,3
5	Polissacarídeos de fécula de		
	Batata		1,4
	Gordura	19,2	3,0 (=40% peso)
	Saturada		1,2
	Palmitato beta		0,23
10	Mono-insaturada		1,3
	Poli-insaturada		0,5
	Fibra/oligossacarídeos não digeríveis	3,2	0,5
	TOS		0,37
	FOS		0,03
15	Lacto-N-tetraose		0,10
	Outros componentes:		
	Ácido fólico (μg)		20
	Vitamina K (μg)		10
	Minerais, elementos de traço e vitaminas;		
20	em quantidades recomendadas pelo regulamento 321 da EEC.		

Notas: *: obtido por dissolução de 15,0 g de pó em 100 ml de água.

** : hidrolisado protéico A preferido como descrito sob II, acima.

EXEMPLO 4: FÓRMULA PARA BEBÊS DE ATÉ 4 MESES DE IDADE

Uma fórmula para bebês, para bebês de até 4 meses de idade, é preparada essencialmente como descrito sob II, acima. A fórmula tem a seguinte composição, um valor de energia/nutricional de 68 kcal/100 ml e uma osmolalidade de 260 mOsmol/l. O teor de cálcio é de 40 mg/100 kcal e o teor de fósforo é de 20 mg/100 kcal.

	<u>Componente</u>	<u>g por 100 ml*</u>
30	Eqüivalentes protéicos	1,30

	β -caseína/soro do leite hidrolisados (40/60)	1,29
	De L-triptofano	0,01
	Carboidratos	8,5
	Lactose	5,5
5	Polissacarídeos	2,8
	Lipídeos	3,2
	Saturados	1,5
	De β -palmitato	0,2
	De MCT's + óleo de coco	1,1
10	Mono-insaturados	1,2
	Poli-insaturados	0,5
	Fibra/oligossacarídeos não digeríveis	0,5 g
	Arabino-oligossacarídeos	0,4
	FOS	0,1
15	Outros componentes:	
	Minerais, elementos de traço e vitaminas:	
	em quantidades recomendadas pelo regulamento 321 da EEC.	

Notas: *: obtido por dissolução de 14,5 g de pó em 100 ml de água.

EXEMPLO 5: ESTUDO COMPARATIVO

20 Os efeitos da fórmula do Exemplo 2 foram testados em um estudo que envolveu 51 bebês de termo, e foram comparados com os efeitos de um produto comercial padrão que não continha o palmitato beta e nenhuma relação de cálcio para fósforo adaptada. Depois de alimentação prolongada com as fórmulas, problemas menos significativos com constipação

25 (p < 0,05), desconforto abdominal (p < 0,005) e problemas gastrintestinais secundários (p < 0,01), bem como menos problemas associados com o desconforto gastrintestinal (espasmos e choro) foram observados com a fórmula da invenção, em comparação com a fórmula padrão.

REIVINDICAÇÕES

1. Fórmula para bebês, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 a) um componente protéico tendo um teor de fósforo menor que 0,75 g P/100 g de proteína;

10 b) um componente lipídico que possa ser facilmente digerido por um bebê, compreendendo um triglicerídeo de ácido graxo, no qual resíduos de ácido palmítico compõem 16 a 24 % de todos os resíduos de ácido graxo nos triglicerídeos, e destes resíduos de ácido palmítico pelo menos 30% está na posição Sn2 dos triglicerídeos; e

c) pelo menos um componente pré-biótico, em que o referido componente pré-biótico compreende uma mistura de um ou mais de *trans*-galacto-oligossacarídeos e um ou mais de fructo-oligossacarídeos.

15 2. Fórmula para bebês de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente protéico a) possui um teor de fósforo menor que 0,72 g de P/100 g de proteína, mais preferivelmente menor que 0,69 g de P/100 g de proteína.

20 3. Fórmula para bebês de acordo com as reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo fato de que pelo menos um componente proteico a) é um hidrolisado de proteína de leite.

4. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a razão de *trans*-galacto-oligossacarídeos para fructo-oligossacarídeos está entre 5:1 e 15:1.

25 5. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de compreender um teor de aminoácidos livres, derivados do hidrolisado protéico a), menor que 10 g e, preferivelmente, menor que 7 g por 100 g de equivalente protéico.

6. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de compreender uma

osmolalidade menor que 270 mOsmol/l, preferivelmente, menor que 240 mOsmol/l.

7. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, destinada a bebês menores que 6 meses de idade, caracterizada pelo fato de conter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que 80 mg/100 kcal.

8. Fórmula para bebês de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de conter menos do que 77 mg de cálcio por 100 kcal.

9. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, destinada a bebês de mais do que 6 meses de idade, a fórmula caracterizada pelo fato de conter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de conteúdo de energia da fórmula) menor que 122 mg/100 kcal.

10. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizada pelo fato de ter uma relação de cálcio-para-fósforo entre 1,4 e 2.

11. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de incluir um teor total de gordura (expresso em teor lipídico total) entre 20 e 45% em peso.

12. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de que as quantidades relativas dos componentes a) a d) e outros componentes são:

- o pelo menos um componente protéico a): 6,4 a 16% em peso
 - o pelo menos um componente lipídico b): 18 a 29% em peso
 - pelo menos um componente pré-biótico c): 0 a 15% em peso
 - pelo menos um componente melhorador da viscosidade d): 0 a 15% em peso
 - outros componentes: 0 a 60% em peso
- até um total de 100% em peso da fórmula final.

13. Fórmula para bebês de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que:

- a quantidade relativa do componente c) é de: 3,0 a 15% em peso,
- e/ou a quantidade relativa do componente d) é de: 1,5 a 15% em

5 peso.

14. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de ter uma viscosidade entre 20 e 100 cps, mais preferivelmente entre 40 e 80 cps, medida em um viscosímetro Brookfield em 30 rpm.

10 15. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de ter um teor de lactose de no máximo 6,0 g/100 ml, preferivelmente de no máximo 4,5 g/100 ml, da fórmula total.

15 16. Fórmula para bebês de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de compreender ainda ácido linoleico, ácido alfa-linoleico, ácido aracdônico e ácido docosaexanoico.

RESUMO

“FÓRMULA PARA BEBÊS”

Uma fórmula para bebês melhorada que resulta em constipação, desconforto abdominal e problemas gastrintestinais reduzidos, compreende pelo menos um componente protéico que possua um teor de fósforo menor que 0,75 g por 100 g de proteína, e pelo menos um componente lipídico que possa ser facilmente digerido por um bebê. Preferivelmente, ela ainda compreende pelo menos um componente pré-biótico e pelo menos um componente melhorador da viscosidade. A fração protéica da fórmula é de preferência um hidrolisado preparado por hidrólise de um material de partida protéico, especialmente uma proteína de soro de leite com uma combinação de pelo menos uma endoproteinase e pelo menos uma exoproteinase.