



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

**(11) PI 0513500-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 18/07/2005**

**(45) Data de Concessão: 09/03/2021**

**(54) Título:** USO DE EQUIVALENTES DE ASPARTATO E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** A61K 38/02; A61K 38/16; A61P 3/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 19/07/2004 EP 04077100.8; 19/07/2004 US 60/588,793; 20/08/2004 EP 04077359.0.

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

**(72) Inventor(es):** ROBERT JOHAN JOZEPH HAGEMAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT NL2005000519 de 18/07/2005

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/009437 de 26/01/2006

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 19/01/2007

**(57) Resumo:** USO DE EQUIVALENTES DE ASPARTATO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU FARMACÊUTICA A invenção diz respeito ao uso de frações de proteína e/ou peptídeo específicas tendo um alto teor de aspartato para regular concentrações de glicose no plasma e aumentar sensibilidade à insulina em um mamífero. Foi descoberto que quantidades altas de equivalentes de aspartato, especialmente na ausência relativa de equivalentes de glutamato, aumentam a captação de glicose pelas células periféricas e melhoram a reação do fígado no consumo de glicose dietética. Como um resultado, isto tem um efeito favorável sobre os níveis de glicose do sangue de uma pessoa que sofre de hiperglicemia, em particular hiperglicemia e/ou resistência à insulina pós prandial e pós cirurgia. A invenção diz respeito a um alimento completo fortificado com equivalentes de aspartato assim como um suplemento rico em equivalentes de aspartato que é dado simultaneamente com ou ainda minutos até uma hora antes do consumo de uma refeição que compreenda glicose. A composição nutricional ou farmacêutica contém pelo menos uma proteína tendo um alto teor de aspartato, preferivelmente de origem da soja ou laticínios, que é ainda enriquecida com equivalentes de aspartato de uma outra proteína e/ou equivalentes de aspartato livres. A (...).

## **USO DE EQUIVALENTES DE ASPARTATO E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU FARMACÊUTICA**

### **Campo técnico da invenção**

[001] A invenção diz respeito a uma preparação para o uso de frações de proteína e/ou peptídeo específicas tendo um alto teor de aspartato para regular concentrações de glicose do plasma e sensibilidade à insulina crescente em um mamífero.

### **Fundamentos da invenção**

[002] A hiperglicemia é um estado metabólico do corpo em que os níveis de glicose no sangue são aumentados comparados com concentrações normais no sangue de cerca de 3,9 a 6,1 mMol/l (70 a 110 mg por 100 ml). Em tempos de inanição ou depois do consumo de quantidades altas de glicose, estes valores normais tendem a estar fora desta faixa, mas o corpo mamífero tem diversos mecanismos disponíveis para manter a homeostase de glicose.

[003] As pessoas que sofrem de níveis de glicose anormalmente altos depois do consumo de uma fonte de glicose são definidas sofrer de uma “resposta à glicose pós prandial alta” ou ser “intolerante à glicose”. A tolerância à glicose prejudicada pode resultar em níveis de glicose aumentados depois de jejum e é freqüentemente associada com o metabolismo de glicose prejudicado. Exemplos importantes podem ser encontrados em pessoas que são diagnosticadas sofrer da chamada síndrome metabólica ou síndrome X, obesidade e diversos tipos de diabetes, como tipo I, tipo II e diabetes gestacional. Também pessoas que estão sob alto estresse emocional e pacientes que experimentam trauma grave, cirurgia ou que sofre de uma enfermidade aguda, por exemplo aquelas são aceitas nas Unidades de Cuidado Intensivo (ICU) em um hospital, demonstram capacidade prejudicada para controlar seus níveis de glicose do sangue a níveis abaixo de 6,1 mMol/l, que é provavelmente devido às ação de hormônios do estresse como o cortisol. À parte destes grupos, também pessoas tendo certos tipos de erros herdados no metabolismo, por exemplo pessoas que sofre de acidemia propiônica, acidemia isovalérica, acidemia

metilmalônica, deficiência da coenzima de oxoácido A da tiolase ou deficiências na atividade de outras tiolases e pessoas que têm um sistema metabólico subdesenvolvido como crianças jovens freqüentemente experimentam períodos com níveis de glicose pós prandial altos no sangue.

[004] As respostas à glicose pós prandial alta pode levar a uma pluralidade de efeitos negativos sobre a saúde e função corporal, especialmente quando ocorrem por tempos mais longos ou quando estão associadas com níveis de glicose aumentados depois de inanição. Os exemplos de tais efeitos negativos são problemas cardiovasculares, tanto em um nível micro quanto macrovascular, problemas com a visão prejudicada, problemas renais, problemas neurológicos como a neuropatia e a deterioração cognitiva, sensibilidade aumentada às infecções como aquelas causadas por leveduras, problemas metabólicos e efeitos mais agudos como poliúria e sensações de sede e fome excessivas.

[005] A insulina desempenha um papel crítico no funcionamento do corpo e em particular no metabolismo de glicose no corpo. Contrário ao glucagon, a insulina aumenta a captação de glicose pelas células periféricas, como aquelas no músculo e tecido gorduroso e no fígado, pâncreas e músculo cardíaco e diminui a gliconeogênese hepática. A insulina é liberada pelo pâncreas depois do consumo de alimento, em particular de alimento que compreende uma fonte de glicose ou proteína. A liberação de insulina pode ser prejudicada quando o pâncreas foi gravemente danificado, por exemplo durante a diabetes tipo I ou pancreatite. Isto depois de algum tempo resultará em problemas de saúde graves, especialmente quando a liberação pós prandial diminuída de insulina ocorre em combinação com uma sensibilidade diminuída à insulina. A insulina que é liberada depois não leva à absorção aumentada de glicose pelas células, em particular pelas células periféricas no corpo como as células musculares. Isto também é chamado de “resistência à insulina”.

[006] À parte dos diabéticos existem muitos outros grupos de pessoas que sofrem da resistência à insulina, como as pessoas muito obesas e pessoas

que sofrem da síndrome metabólica. Também depois de trauma grave ou cirurgia e durante os estágios graves de diversas doenças como o câncer e a AIDS, resistência final à insulina é freqüentemente observada. A resistência à insulina leva a problemas de saúde graves, especialmente na duração mais longa e aumenta a morbidez e riscos de mortalidade em tais pacientes.

[007] A despeito dos níveis sistêmicos altos de glicose durante a hiperglicemia, diversos tecidos podem sofrer ainda de níveis baixos de glicose intracelular. De modo a manter a homeostase da energia intracelular, lipídeos ou proteínas sob tais condições serão usados como fonte de energia. Em casos em que quantidades insuficientes de lipídeos ou proteínas são consumidas ou em situações em que os estoques corporais de lipídeos não são apropriadamente metabolizados, o catabolismo da massa corporal magra ocorre. Durante a má nutrição energética complicações graves podem ocorrer, especialmente quando a perda de massa corporal magra tem progredido. Portanto uma necessidade existe quanto a um produto nutricional que aumente a sensibilidade à insulina em pessoas energeticamente mal nutridas, como aqueles pacientes que experimentam doenças graves, pessoas que são fortemente obesas e/ou em particular no paciente diabético mal nutrido.

[008] Os recém nascidos e em particular os bebês prematuros freqüentemente sofrem de sistemas metabólicos subdesenvolvidos, que necessitam adaptar em um tempo curto a um novo regime nutricional. Durante os primeiros poucos dias e mesmo semanas mudanças dramáticas ocorrem no seu corpo por exemplo com respeito à expressão de enzimas, capacidade de órgãos por exemplo do fígado, pâncreas, intestino e rins e conteúdo do intestino. Quando práticas nutricionais não são adaptadas às suas capacidades metabólicas, distúrbios e doenças podem ser observadas tais como níveis anormalmente altos ou baixos de glicose no sangue.

[009] No mundo ocidental a prevalência de obesidade e diabetes tem sido consideravelmente em ascensão nas últimas décadas e mesmo as crianças têm se tornado susceptíveis a estas doenças ou distúrbios.

[010] Muito métodos foram descritos na técnica anterior para descobrir produtos nutricionais que impedissem que níveis de glicose no plasma se tornassem muito baixos mas ao mesmo tempo diminuíssem a resposta à glicose pós prandial e/ou que diminuíssem a resistência à insulina.

[011] Produtos nutricionais foram desenvolvidos que diminuem a resposta hiperglicêmica depois do seu consumo. Por exemplo, a resposta à glicose pós prandial é reivindicada ser nivelada pela inclusão de uma fonte de carboidrato lentamente digerível ou a taxa de digestão é diminuída pela inclusão de fibras. Também, a fonte de glicose pode ser substituída por um outro ingrediente que libere carboidratos alternativos como a frutose, que não resulta diretamente em níveis de glicose aumentados no sangue depois do consumo. Um exemplo destes é dado na WO-A-03/105882. Entretanto, freqüentemente as propriedades metabólicas e fisiológicas únicas de glicose não estão satisfazendo adequadamente e estes carboidratos alternativos, especialmente frutose, são suspeitos de ter efeitos colaterais indesejados, especialmente em dosagens altas, como causando diarréia, hiperuricemia, provisões de energia hepática temporariamente comunicando e causando uma resposta inflamatória.

[012] Um outro método na técnica é adaptar a composição da proteína de modo a aumentar a liberação da insulina. Em particular a fortificação com arginina, mas também leucina, glicina ou fenilalanina tem sido advogada para este propósito. O problema de resistência à insulina entretanto não é resolvido por este método. A liberação de ainda mais insulina exige do pâncreas já altamente estressado e assim não parece ser um método muito eficiente. Além disso, acredita-se que a prevalência de níveis plasmáticos altos de insulina durante períodos mais longos de tempo aumenta o risco de tornar-se obeso e desenvolver resistência à insulina em uma idade avançada. Isto é particularmente importante para pacientes que sofrem de problemas com o pâncreas e alguns problemas específicos com o fígado, tal como durante a diabetes tipo I, pancreatite, cirrose e hepatite.

[013] Os produtos nutricionais completos mais comercialmente

disponíveis para diabéticos têm uma fração de proteína com base na caseína ou soja. Uma resposta à glicose pós prandial melhor é especialmente atribuída aos produtos com base em soja. Desvantagens de produtos em que a fração de proteína é predominantemente formada de soja é que o gosto da soja não é muito apreciado e também fornece um perfil de aminoácido não ótimo para atingir todas as exigências, por exemplo na quantidade de aminoácidos essenciais, para as pessoas que sofrem de hiperglicemia, especialmente no caso de um paciente mal nutrido que sofre de uma massa corporal magra baixa e requer anabolismo forte durante um período prolongado de tempo.

[014] A US 6.706.697 divulga uma composição para diabético e perda de peso formulada como pó para preparar uma bebida que compreende cerca de 15% em peso de frutose e 10% em peso de inulina e em que a fração de proteína da bebida é uma combinação organolepticamente mais aceitável de cerca de 44% em peso de proteína de soja isolada e 20% em peso de proteína do leite isolada. A proteína do leite isolada foi definida como uma caseína secada por pulverização, solúvel e proteínas do soro de leite isoladas a partir de leite desnatado fresco, em que a combinação de caseína e proteínas do soro de leite é obtida a partir da isolação simultânea de todas as proteínas presentes no leite, produzindo uma mistura de caseína e soro de leite de 80:20, fornecendo cerca de 8% em peso de equivalentes de aspartato. Desvantajosamente, o uso de quantidades altas de frutose como sugerido na US 6.706.697 pode resultar nos efeitos colaterais não desejados anteriormente mencionados.

[015] A US 2004/0043013 divulga uma composição de agentes para a terapia de dissociação metabólica que compreende um ou mais membros de pelo menos 4 grupos de agentes. Os exemplos 3 a 5 divulgam preparações que são úteis na obtenção da perda de peso, tratamento da hiperlipidemia e na inibição da diabetes Tipo II, respectivamente. Estas preparações consistem amplamente de ácido L-aspartico em combinação com creatina, piruvato e arginina, respectivamente. Estas preparações não fornecem nenhum aminoácido essencial e nenhuma fonte de equivalentes de glicose é incluída.

Além disso, a US 2004/0043013 divulga consumir grandes quantidades de aminoácidos tendo desvantagens associadas com isto. A creatina pode ter um efeito nocivo sobre algumas enzimas dos caminhos da trans-sulfuração, o piruvato relativamente caro facilmente se decompõem nas fórmulas líquidas e portanto não é um ingrediente atrativo para o uso em nutrições e a arginina pesadamente estimula a liberação de insulina com os problemas associados de imputar estresse sobre o pâncreas e aumentar o risco de desenvolver resistência à insulina.

[016] Considerando a magnitude dos problemas de saúde anteriormente mencionado e a baixa taxa de sucesso das soluções que foram divulgadas na técnica anterior, uma necessidade existe quanto a preparações nutricionais ou um regime para diabéticos, que sejam fáceis de cumprir, por causa das suas propriedades organolépticas agradáveis, que se adapte na vida diária normal e às práticas de alimentação/beber, evite estresses adicionais para o pâncreas, possam ainda aliviar o serviço do pâncreas, não tenham nenhum efeito colateral indesejado e normalizem o nível sanguíneo de glicose, especialmente depois do consumo de alimento e aumente a sensibilidade à insulina.

### **Sumário da invenção**

[017] Foi descoberto que quantidades altas de equivalentes de aspartato, especialmente na ausência relativa de equivalentes de glutamato, aumentam a captação de glicose das células periféricas e melhoram a reação do fígado no consumo de glicose dietética. Como um resultado, o nível de glicose pós prandial diminui assim como a resistência à insulina do corpo do mamífero e assim as condições diabéticas podem ser eficazmente prevenidas e tratadas.

[018] De acordo com a invenção a capacidade do mamífero para captar glicose a partir do sangue pode ser vantajosamente realçada usando um alimento completo fortificado com equivalentes de aspartato ou um suplemento rico em equivalentes de aspartato que sejam ministrados simultaneamente com ou ainda minutos até uma hora antes do consumo de uma refeição que compreenda glicose. Em cada caso a nutrição ou preparação farmacêutica rica

em aspartato têm um efeito favorável sobre os níveis de glicose do sangue de uma pessoa que sofre de hiperglicemia, em particular a hiperglicemia pós prandial e pós cirúrgica e/ou resistência à insulina. É mostrado no exemplo 7 que os alimentos enriquecidos com aspartato e os alimentos tendo uma razão alta de aspartato para glutamato fazem com que o nivelamento dos níveis de glicose no sangue depois da captação de alimento que compreenda glicose ocorra mais rápido.

[019] Embora o uso de fontes contendo aspartato e glutamato como por exemplo a soja para combater alguns dos distúrbios secundários anteriormente mencionados relacionados com a hiperglicemia e resistência à insulina seja conhecido na técnica, este efeito nunca tem sido atribuído aos aminoácidos individuais, deixando sozinho o aspartato e a sua razão para glutamato.

[020] Usando a invenção, uma composição nutricional pode ser ministrada aos pacientes que sofrem de hiperglicemia, em particular de hiperglicemia pós prandial e pós cirúrgica e/ou que sofre de resistência à insulina, que é enriquecida em aspartato e/ou da qual a razão em peso de aspartato para glutamato é escolhida ser alta e em que o perfil de aminoácido (essencial) pode ser adaptado para atingir as exigências da condição do paciente e que tenha propriedades organolépticas aceitáveis.

[021] É agora descoberto que um produto tal como aquele divulgado na US 6.706.697, contendo equivalentes de aspartato em uma quantidade máxima de 10,4% em peso, pode ser ainda enriquecida para se obter sucesso ótimo no tratamento e prevenção de condições diabéticas.

[022] Por este motivo, com o presente conhecimento é por exemplo possível combinar o teor de aspartato favoravelmente alto da soja com outras proteínas ricas em aspartato, sais de dipeptídeo e/ou aspartato para realçar ainda mais a captação de glicose e ao mesmo tempo otimiza as propriedades organolépticas do produto e o teor de aminoácido ao perfil do paciente. Também é possível escolher uma proteína de uma fonte outra que não a soja para desenvolver um produto para controlar a resposta à glicose pós prandial, em que

um alto teor de aspartato e preferivelmente também uma alta razão de aspartato para glutamato, serve como os critérios de seleção.

[023] Assim, é um objetivo da invenção fornecer uma composição nutricional ou farmacêutica para regular concentrações de glicose do plasma e/ou sensibilidade à insulina crescentes em um mamífero, em que a composição nutricional ou farmacêutica contém uma fração de proteína que compreende pelo menos 10,8% em peso de equivalentes de aspartato, em que pelo menos parte é fornecida por uma fonte de aspartato contendo pelo menos 12,0% em peso, preferivelmente pelo menos 12,3% em peso de equivalentes de aspartato. Preferivelmente, a fração de proteína compreende ainda equivalentes de glutamato em uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 e 5:1.

[024] Uma tal fonte de aspartato contendo pelo menos 12,0% em peso pode ser uma proteína intacta, uma proteína isolada, concentrado ou hidrolisado e/ou equivalentes de aspartato livres. Se a fonte de aspartato contendo pelo menos 12,0% em peso é uma proteína, uma proteína isolada, concentrado de hidrolisado, é preferido que a mesma esteja presente em uma quantidade de 5 a 100% em peso, mais preferivelmente de 8 a 70% em peso, ainda mais preferivelmente de 10 a 60% em peso da fração de proteína. Quando mais do que uma proteína contendo pelo menos 12,0% em peso de aspartato está presente, os números acima aplicam-se à soma destas proteínas. No caso em que a fonte de aspartato é formada de equivalentes de aspartato livres, estes estão preferivelmente presentes em uma quantidade de 0,2 a 9% em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 6% em peso.

[025] Assim, é um outro objetivo da invenção fornecer uma composição nutricional contendo uma fração de proteína que compreende pelo menos 10,8% em peso de equivalentes de aspartato, com base no peso da fração de proteína. Mais preferivelmente, a fração de proteína compreende ainda equivalentes de glutamato, em que a razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato é de 0,41:1 a 5:1, mais preferivelmente menos do que

2:1. É preferido que a fração de proteína compreenda uma primeira e uma segunda fonte de equivalentes de aspartato, em que a dita primeira fonte é uma proteína intacta, uma proteína isolada, concentrado ou hidrolisado e em que a segunda fonte difere da primeira fonte. Esta pode ser por exemplo uma outra proteína ou material derivado de proteína ou equivalentes de aspartato livres.

[026] É ainda um outro objetivo da invenção fornecer uma composição nutricional ou farmacêutica para regular concentrações de glicose do plasma e/ou sensibilidade à insulina crescente em um mamífero, em que a composição nutricional ou farmacêutica que compreende pelo menos uma fração de proteína tendo uma razão em peso alta de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato de 0,41:1 a 5:1, preferivelmente entre 0,58:1 e 2:1.

[027] Preferivelmente a composição nutricional ou farmacêutica que compreende os equivalentes de aspartato é administrada simultaneamente com ou no máximo 60 minutos antes de uma refeição que compreenda equivalentes de glicose.

[028] É ainda um objetivo da invenção fornecer um método para regular concentrações de glicose do plasma e/ou sensibilidade à insulina crescente em um mamífero em necessidade deste, especialmente para tratar e prevenir a diabetes e a hiperglicemia, em particular a hiperglicemia e/ou resistência à insulina pós prandial e pós cirúrgica, o método compreendendo administrar a composição nutricional ou farmacêutica da invenção ao dito mamífero.

### **Descrição detalhada da invenção**

#### **Aspartato, glutamato**

[029] Os aminoácidos ácido aspártico, asparagina e ácido glutâmico e glutamina são considerados como aminoácidos não essenciais em mamíferos, como o corpo do mamífero tem uma capacidade metabólica para sintetizar estes aminoácidos quando necessário. O isômero fisiologicamente ativo está na forma L e os aminoácidos endógenos estão tipicamente em equilíbrio com aos seus ceto-análogos oxaloacetato (para aspartato) e alfa-cetoglutarato (para glutamato). A asparagina e a glutamina podem ser hidrolisadas no corpo

respectivamente para aspartato e glutamato sob a liberação de um grupo amônia por intermédio da interação com as enzimas asparaginase e glutaminase, respectivamente. Aspartato e glutamato são algumas vezes considerados como neurotoxinas.

[030] Durante a aplicação de métodos de análise padrão para os teores de aminoácido, asparagina e glutamina são facilmente hidrolisados, que é o porque freqüentemente em composições de aminoácido de proteínas nenhuma quantidade separada de asparagina é fornecida mas ao invés uma quantidade para a soma de asparagina e aspartato é dada. O mesmo se aplica à glutamina.

[031] Para o propósito deste documento, “equivalentes de aspartato” são definidos como componentes que são capazes de liberar L-aspartato no corpo, diretamente ou depois da digestão, absorção e conversão metabólica pelo fígado em situações em que o equivalente foi consumido oral ou enteralmente, por exemplo por intermédio da alimentação por tubo. Os exemplos de equivalentes de aspartato são proteínas ou peptídeos que compreendem o ácido L-aspártico e/ou Lasparagina, aminoácidos livres, sintetizados ou extraídos de materiais naturais, formas salinas dos aminoácidos livres, por exemplo sais com íons metálicos como sódio, potássio, zinco, cálcio, magnésio ou com outros compostos como outros aminoácidos, carnitina, taurina ou compostos de amônio quaternário como colina ou betaína, as formas esterificadas dos aminoácidos, como aqueles compostos que compreendem uma porção acila ligada a uma das porções ou ésteres de ácido carboxílico que resultam das moléculas orgânicas como ácido pirúvico e derivados dos aminoácidos livres em que um grupo alquila ou acila foi ligado ao átomo de nitrogênio primário. Assim, equivalentes de aspartato compreendem qualquer um dos compostos tendo a fórmula  $R^1-NH-CH(COR^2)-[CH_2]_n-CO-OR^3$  ou  $R^1-NHCH(COR^2)-[CH_2]_n-CO-NHR^3$ , em que  $n = 1$ ,  $R^1$  é H, alquila (substituído) ou acila (incluindo C-peptidila),  $R^2$  é OH,  $OR^3$ ,  $NHR^3$  ou N-peptidila e  $R^3$  é H, alquila (substituído) ou acila, assim como os sais aniônicos e catiônicos e zwitterions. O mesmo se aplica aos equivalentes de glutamato, com a exceção de que  $n = 2$ . Os peptídeos são preferivelmente

obtidos pela hidrólise de proteína intacta. Os ceto análogos de oxaloacetato e seus derivados são formas menos adequadas para a inclusão em um produto nutricional devido a problemas tecnológicos (processamento) e estabilidade que possam surgir.

[032] As dosagens são dadas em gramas de ácido L-aspartico. Dosagens equivalentes de componentes alternativos podem ser calculadas usando-se a mesma quantidade molar e corrigindo quanto ao peso molecular do componente alternativo. Nos cálculos os resíduos em peptídeos e proteínas são corrigidos quanto a falta de uma molécula de água na cadeia de aminoácido. Todos os equivalentes contribuem para o peso total na sua forma completa, isto é, hidrolisada, incluindo a molécula de água.

[033] “Equivalentes de glutamato” são definidos em um modo similar como para os equivalentes de aspartato. Estes incluem proteínas ou peptídeos que compreendam ácido L-glutâmico e/ou L-glutamina, glutamato livre e aminoácidos de glutamina, sintetizados ou extraídos de materiais naturais, formas salinas dos aminoácidos livres etc. N-Acetil glutamina e N-acetil glutamato também são formas adequadas. Por toda a descrição e reivindicações as dosagens são dadas em gramas de L-glutamina, os equivalentes corrigidos quanto a falta de molécula de água no caso de constituintes de peptídeo e proteína.

[034] As quantidades de aspartato e equivalentes de glutamato são calculadas com base na composição nutricional ou farmacêutica total. No caso a composição consiste de porções diferentes, as quantidades destes equivalentes nas porções diferentes devem ser adicionadas.

[035] Por todo este documento, “equivalentes de aspartato livres” ou “equivalentes de glutamato livres” são entendidos compreender aspartato, asparagina, glutamato e glutamina, seus ácidos livres assim como suas formas aniônicas e sais, tais como sais de metal alcalino, sais de metal alcalino terroso, sais de amônio, sais de amônio substituídos e espécies zwitteriônicas; os ácidos são indiferentemente aludidos pelo seu nome ácido ou seus nomes aniônicos,

por exemplo ácido aspártico ou aspartato e ácido glutâmico ou glutamato, respectivamente. Equivalentes de aspartato livres e equivalentes de glutamato livres também incluem dipeptídeos contendo pelo menos uma molécula de aspartato e glutamato, respectivamente. Os dipeptídeos servem como uma fonte de aspartato e glutamato e não deve ter uma ação biológica independente na faixa de concentração em que elas são usadas.

[036] Entretanto, é preferido usar ácido L-aspártico ou seus derivados ao invés de L-asparagina ou seus derivados de modo a prevenir a produção de subprodutos indesejados durante o processamento, em particular quando os equivalentes de aspartato são incluídos na forma livre, isto é, não como oligo- ou polipeptídeo. As formas adequadas de ácido L-aspártico são sais com metais como sódio, potássio, cálcio, zinco e magnésio ou com aminoácidos como L-lisina e L-histidina.

[037] A quantidade de sais de aspartato não é permitida exceder 9% em peso, preferivelmente menos do que 6% em peso da preparação nutricional e em particular a quantidade de cada sal de aspartato individual não deve exceder 4,8% em peso no caso da fração de proteína ser administrada a um paciente em uma forma líquida, de modo a evitar desequilíbrios eletrolíticos. Por exemplo a quantidade de potássio tipicamente será menos do que 400, preferivelmente de 50 a 250 e o mais preferivelmente de 100 a 180 mg por 100 ml. A quantidade de magnésio tipicamente será menor do que 200 mg, preferivelmente de 10 a 120 e mais preferivelmente de 12 a 80 mg por 100 ml. Também dipeptídeos que compreendem uma ou mais porções de ácido aspártico são formas de realização adequadas, embora não preferidas. Mais uma vez uma fonte alternativa é de extratos vegetais como extratos de cana de açúcar, especialmente aqueles que são ricos em aspartato e betaína ou extratos da batata. Pela hidrólise pelo menos parcial a fração de aspartato torna-se mais rapidamente disponível ao paciente.

[038] Por causa da sua importância em combater os distúrbios anteriormente mencionados, a quantidade de equivalentes de aspartato pode ser ainda aumentada, mas a fração de proteína não deve conter mais do que 95%

em peso. A fração de proteína preferivelmente compreende pelo menos 10,8% em peso de aspartato, preferivelmente de 11,0 a 70% em peso, mais preferivelmente de 11,5 a 50% em peso, ainda mais preferivelmente de 11,8 a 45% em peso, ainda mais preferivelmente de 12,0 a 40% em peso e o mais preferivelmente de 12,5 a 36% em peso, em particular de 12,8 a 30% em peso mais em particular menos do que 25% em peso de equivalentes de aspartato, com base no peso da fração de proteína. Uma fração de proteína contendo mais do que 13,0% em peso ou ainda mais do que 14,0% em peso de equivalentes de aspartato é particularmente preferida.

[039] Uma fração de proteína de acordo com a invenção preferivelmente compreende uma fração de aspartato que é rapidamente digerida e absorvida e portanto disponível no corpo. Isto pode ser obtido pela inclusão de pelo menos parte dos equivalentes de aspartato em uma forma que passe pelo estômago rapidamente e no coloque demandas altas sobre a atividade de enzimas digestivas como pepsina, tripsina e quimiotripsina. Em uma forma de realização é assim preferido que pelo menos uma parte, preferivelmente pelo menos 0,2% em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,5% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 0,7% em peso e o mais preferivelmente pelo menos 1,0% em peso, em particular pelo menos 1,5% em peso dos equivalentes de aspartato são aminoácidos sintéticos ou isolados e/ou sais ou ésteres destes e/ou dipeptídeos contendo pelo menos uma molécula de equivalentes de aspartato.

[040] Além disso, a fração de proteína da invenção preferivelmente compreende de 0,2 a 30% em peso de equivalentes de glutamato, preferivelmente em uma quantidade de 2,0 - 25,0% em peso, mais preferivelmente de 4,0 a 22,0% em peso, ainda mais preferivelmente de 5,0 a 22,0% em peso e o mais preferivelmente de 8,0 a 21,0% em peso, em particular de 10,0 a 20,5% em peso, com base no peso da fração de proteína. Algumas vezes uma fração de proteína contendo 12,0 a 18% em peso de equivalentes de glutamato é preferida.

[041] Uma razão em peso relativamente alta de equivalentes de aspartato (asp) para equivalentes de glutamato (glu) tem um efeito benéfico de acordo com a invenção. Especialmente em produtos para crianças jovens e bebês, a razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato é de enorme importância. Portanto, a fração de proteína tem uma razão em peso de asp:glu entre 0,41:1 e 5:1, preferivelmente entre 0,45:1 e 4:1, mais preferivelmente entre 0,50:1 e 3:1, em particular entre 0,53:1 e 2:1. Em uma outra forma de realização, especialmente para aqueles casos onde o produto consiste amplamente de proteínas com base em soja, preferivelmente mais do que 50% em peso, mais preferivelmente mais do que 60% em peso, o mais preferivelmente mais do que 70% em peso da fração de proteína, uma razão em peso de asp:glu ainda mais alta é preferida. Depois a fração de proteína preferivelmente tem uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato que está preferivelmente entre 0,58:1 e 2:1, preferivelmente na faixa de 0,59:1 a 1,8:1, mais preferivelmente de 0,60:1 a 1,6:1, ainda mais preferivelmente de 0,62 a 1,4:1 e o mais preferivelmente na faixa de 0,70:1 a 1,2:1.

[042] Obviamente melhores resultados são obtidos quando o grau ao qual os critérios como ajustados para o produto de acordo com a invenção são atingidos tornam-se maiores. Em particular isto é verdadeiro para a composição de aminoácido total e a inclusão de uma fonte de equivalentes de aspartato que seja mais rapidamente disponível para o consumidor do produto comparado com a fração de glicose.

#### **Fração de proteína; perfil de aminoácido**

[043] A “fração de proteína”, como usado por toda esta descrição e reivindicações, é definida ser a soma de todas as proteínas, peptídeos e aminoácidos no produto e com proteína é também entendida proteína isolada, concentrada e/ou hidrolisada. A fração de proteína é eficaz quando atinge os seguintes critérios:

[044] Além das condições sobre as quantidades de aspartato e

equivalentes de glutamato, a quantidade de aminoácidos essenciais na fração de proteína, tal como metionina, aminoácidos de cadeia ramificada valina, leucina e isoleucina e ainda lisina, tirosina, fenilalanina, histidina, treonina e triptofano, que tornar-se-ão disponíveis ao organismo do mamífero depois da digestão da fração de proteína deve fornecer quantidades suficientes para garantir o anabolismo e funcionamento apropriado do corpo.

[045] Em particular, foi descoberto que as quantidades de L-metionina e L-lisina mas também L-leucina são críticas. Exceto para o caso em que o paciente sofre de crescimento de tumor, a quantidade de L-metionina é preferivelmente de 1,5 a 4% em peso e mais preferivelmente de 1,7 a 3,3% em peso da fração de proteína. Depois, a soma da quantidade de L-metionina e L-cisteína na fração de proteína é preferivelmente acima de 2,7% em peso, mais preferivelmente acima de 2,9% em peso e o mais preferivelmente de 3,5 a 8% em peso da fração de proteína. no caso em que um paciente que sofre de resistência líquida à insulina e/ou hiperglicemia também sofre de crescimento de tumor, é preferido que a fração de proteína não seja suplementada com L-metionina.

[046] Os pacientes que sofrem de acidemia propiônica não toleram quantidades altas de isoleucina, valina, metionina e treonina que catabolizam ao ácido propiônico na dieta. Com o produto da invenção a quantidade que é tolerada pode ser aumentada. A quantidade total destes aminoácidos na fração de proteína está portanto acima de 10, preferivelmente de 12 a 30, mais preferivelmente de 16 a 26% em peso da fração de proteína. O mesmo critério é válido para produtos que são usados pelas pessoas que sofrem de acidemia metilmalônica.

[047] A quantidade de L-lisina é preferivelmente de 5,5 a 15, mais preferivelmente de 6,6 a 12 e o mais preferivelmente de 7,1 a 11% em peso da fração de proteína. Entretanto, se deve ser administrado às pessoas que sofrem de acidemia glutárica as quantidades de lisina devem estar abaixo de 7% em peso, preferivelmente de 5,5 a 6,9% em peso da fração de proteína. Neste caso

os níveis de triptofano devem estar abaixo de 1,7, preferivelmente de 1,3 a 1,6% em peso da fração de proteína.

[048] De modo a evitar uma liberação grande de insulina na administração, as concentrações de arginina, glicina e fenilalanina na fração de proteína devem ser relativamente baixas.

[049] A quantidade de arginina é preferivelmente menor do que 7,9% em peso, mais preferivelmente menor do que 7,8% em peso, ainda mais preferivelmente menor do que 7,0% em peso e o mais preferivelmente menor do que 6,0% em peso da fração de proteína. a razão de L-arginina para L-lisina no produto tipicamente será de 0,4:1 a 1,43:1, preferivelmente de 0,5:1 a 1,40:1 e especialmente em produtos a serem administrados às crianças jovens a razão é preferivelmente de 1:1 a 1,40:1. A razão de equivalentes de aspartato para L-arginina no produto é preferivelmente mais alta do que 1,4, mais preferivelmente 1,5 a 5, o mais preferivelmente de 1,6 a 3,0 para se obter efeito máximo e um perfil de aminoácido equilibrado.

[050] A quantidade de L-glicina é preferivelmente mais alta do que 3,5, preferivelmente entre 3,6 e 4,5% em peso e mais preferivelmente menor do que 4,2% em peso da fração de proteína. A razão em peso de Asp/Gly está preferivelmente na faixa de 2,8:1 a 100:1 e aquela de Asp/Phe na faixa de 2,4:1 a 100:1. Em particular a quantidade de L-serina deve exceder a quantidade de L-glicina em pelo menos um fator de 1,5. Preferivelmente a razão de L-serina/L-glicina é maior do que 2,0:1 e mais preferivelmente pelo menos 2,3:1. Isto pode ser obtido pela adição de proteínas que compreendem uma grande quantidade de L-serina em razão à L-glicina e/ou pela adição de L-serina sintética ou dipeptídeos que compreendem L-serina.

[051] A quantidade de L-fenilalanina é preferivelmente mais baixa do que 5,6% em peso e mais preferivelmente menor do que 5,3% em peso da fração de proteína. Aspartame é uma fonte inadequada de aspartato, também por causa da sua doçura extrema.

[052] A quantidade de leucina na fração de proteína dos produtos de

acordo a invenção é de 7,7 a 13% em peso. As pessoas que sofrem de acidemia isovalérica desejam níveis de leucina abaixo de 10% em peso, preferivelmente abaixo de 9,0% em peso. Para as pessoas que têm funções metabólicas subdesenvolvidas e/ou prejudicadas como crianças jovens, bebês prematuros e pessoas tendo função hepática gravemente prejudicada, a razão em peso de aspartato em razão à leucina está preferivelmente na faixa de 0,85:1 a 1,5:1, mais preferivelmente de 0,88:1 a 1,4:1, ainda mais preferivelmente de 0,9:1 a 1,1:1 e o mais preferivelmente de um valor na faixa de 0,95:1 a 1,04:1. De modo a manter a quantidade de aspartato e leucina no equilíbrio é recomendado incluir parte da quantidade de leucina como alfa-ceto-isocaproato. Este componente é um excelente contraíon para os componentes como aminoácidos ou ornitina ou betaína em termos de eficiência e sabor.

[053] É especialmente preferido usar uma fração de proteína que satisfaça o nível de equivalentes de aspartato de acordo com a invenção na preparação de um produto para o tratamento de distúrbios metabólicos, em que a fração de proteína compreende ainda um de: a) 7,7 a 19% em peso da soma de todos os aminoácidos de cadeia ramificada; b) 7,7 a 9,0% em peso de leucina e 3,6 a 4,5% em peso de glicina; c) 16 a 26% em peso da soma de isoleucina, metionina, valina e treonina; e d) 5,5 a 6,9% em peso de lisina e 1,3 a 1,6% em peso de triptofano, em que os números são fundamentados no peso da fração de proteína.

[054] A quantidade de L-histidina é preferivelmente de 2,3 a 4 e mais preferivelmente de 2,5 a 3,2% em peso da fração de proteína. A quantidade de alanina na fração de proteína tipicamente será de 4,8 a 8, preferivelmente de 5,1 a 7,5 e mais preferivelmente de 5,3 a 7,0% em peso.

[055] As moléculas orgânicas que compreendem um grupo guanidino podem ser benéficamente incluídas no produto. Entretanto, é recomendado não incluir arginina livre ou seus equivalentes como sais ou peptídeos pequenos que compreendem L-arginina. Ao invés, quantidades baixas de guanidino-acetato ou 3-guanidino-propionato podem ser incluídas, por exemplo em quantidades

abaixo de 2 g por dose diária e preferivelmente em quantidades de 0,1 a 1 g por dose diária. Em um produto líquido o 3-guanidino-propionato é uma fonte excelente e a sua concentração tipicamente será de 0,005 a 0,05% em peso. É portanto preferido não incluir nenhum ou apenas quantidades relativamente baixas de creatina tal que a razão em peso de equivalentes de creatina/aspartato na fração de proteína seja menor do que 0,2:1, preferivelmente ainda menor do que 0,1:1, mais preferivelmente ainda menos do que 0,5:1 para evitar efeito nocivo potencial de creatina em algumas enzimas dos caminhos da trans-sulfuração. É importante que o produto atue sobre alguns efeitos colaterais secundários de hiperglicemia e/ou resistência à insulina como alguns distúrbios vasculares como a hipertensão e a disfunção erétil.

[056] Como uma fonte de metionina L-metionina sintética, sais destes, por exemplo aqueles com metais alcalinos, cálcio, magnésio, zinco ou ácidos orgânicos como ácido cítrico ou ácido málico ou aminoácidos como ácido aspártico podem ser usados. É preferido usar uma forma que tenha um sabor melhor do que a L-metionina sintética. As formas adequadas são metionina acilada, por exemplo a N-acetil metionina como foi descrito na EP 0758852 e US 1560000 e os análogos de metionina como divulgados na US 5.430.064. Uma quantidade pequena da metionina pode ser adequadamente adicionada como complexo de metioninato de zinco. De modo a evitar que a dose total de zinco exceda 100 mg por dia a quantidade de metioninato de zinco deve estar abaixo de 1% em peso da fração de proteína.

### **Formas de Realização**

[057] Em uma forma de realização da invenção a preparação nutricional ou farmacêutica compreende uma fração de proteína de uma primeira fonte rica em aspartato, isto é, uma proteína, uma proteína concentrada, isolada ou hidrolisada ou ainda equivalentes de aspartato livres, em que a primeira fonte rica em aspartato contém mais do que 12,0% em peso, preferivelmente pelo menos 12,3% em peso de equivalentes de aspartato e uma fonte secundária rica em aspartato diferente da primeira fonte. A fonte secundária de equivalentes de

aspartato pode ser uma outra proteína, preferivelmente compreendendo pelo menos 7,8% em peso, mais preferivelmente pelo menos 8,0% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 9,0% em peso, mais preferivelmente pelo menos 10,0% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 10,5% em peso de equivalentes de aspartato. A escolha de equivalentes de aspartato livres como uma primeira fonte é especialmente favorecida no caso onde uma absorção rápida de aspartato da dieta no sangue é requerida. Outras escolhas preferidas da primeira fonte rica em aspartato são soro de leite enriquecido com lactalbumina e proteína de batata.

[058] É preferido que a preparação compreenda pelo menos duas proteínas. De modo a atingir todos estes critérios nutricionais ao mesmo tempo parece que uma combinação de uma proteína de origem vegetal e uma de origem animal é mais adequada. Além disso, parece que deste modo o sabor resultante da fonte de proteína é muito melhor do que quando do uso de proteínas que apenas consistem de proteína de origem vegetal. O uso da combinação de uma proteína de origem vegetal e uma de origem animal também permite a disponibilidade rápida dos equivalentes de aspartato, especialmente no caso onde pelo menos uma das proteínas é parcialmente hidrolisada. Se uma proteína é parcialmente hidrolisada, é preferido que seja a proteína de origem vegetal, especialmente no caso de uma formulação líquida, ao passo que a proteína de origem animal pode ser não hidrolisada ou apenas levemente hidrolisada, de modo a aumentar a solubilidade da proteína e para obter um líquido que seja estável também durante o processamento, em particular durante o aquecimento. O grau de hidrólise é depois preferivelmente de 5 a 70%, mais preferivelmente de 8 a 60%, o mais preferivelmente de 11 a 50%. A razão em peso entre a proteína de origem vegetal e a proteína de origem animal está preferivelmente entre 4:1 e 1:4, mais preferivelmente entre 3:1 e 1:3, o mais preferivelmente de entre 2:1 e 1:2.

[059] A Tabela 1 fornece alguns dados comparáveis que elucidam as diferenças entre a composição de proteína de acordo com a invenção e as

proteínas individuais conhecidas na técnica.

**Tabela 1: Composição de aminoácido de ingredientes comuns (% em peso da fração de proteína)**

	Soja	Soro de leite <sup>#</sup>	Ewp <sup>#</sup>	Leite <sup>#</sup>	Caseína	Ervilha	Batata	Invenção	Invenção (opcional)
Eq de aspartato	11,8	10,4	9,9	8,0	7,8	8,4-11 <sup>s</sup>	21		10,5-9,5
Eq de glutamato	20,5	18,2	15,3	22,7	25,0	15,1	22,5		0,2-30
Razão em peso de asp/glu	0,57	0,57	0,64	0,35	0,31	0,55-0,73	0,93	0,41-5	
L-lisina	5,6	9,2	6,5	8,8	10,2	9,3	6,4		5,5-15
L-metionina	1,6	1,9	4,3	2,7	3,3	1,5	1,5		1,5-4
L-arginina	7,8	3,0	6,2	3,6	4,0	16	5,9		1,0-7,9
L-glicina	4,4	1,9	4,7	2,1	2,0	2,6	5,9		1,0-4,5
L-fenilalanina	5,5	3,2	6,9	5,1	5,6	6,1	4,9		3,2-5,6
L-histidina	2,5	1,6	2,3	3,0	3,2	3,4	2,0		2,3-4
L-leucina	7,7	10,4	8,4	10,2	10,5	7,5	5,7		7,7-13

<sup>#</sup>O soro de leite é a parte principal da proteína do soro de leite dessalificada do leite de vaca;

EWP = proteína branca do ovo;

Leite significa leite de vaca;

Os níveis de aspartato dependem do tipo de espécie (ver por exemplo Souci, Fachmann e Kraut em Food Composition and Nutritional Tables, 6ª ed, Stuttgart, 2000) e o método da isolação de proteína.

[060] Quando a composição de aminoácido ótima como divulgada na Tabela 1 é aplicada em produtos para as pessoas que sofrem de um distúrbio metabólico herdado, é importante que o resto dos aminoácidos presentes no produto esteja de acordo com as demandas nutricionais específicas deste tipo particular de paciente. Por exemplo, se o produto é usado por um pessoa que sofre de Doença em Urina de Xarope de Bordo, o produto deve compreender quantidades baixas de aminoácidos de cadeia ramificada por exemplo menor do que 20% em peso da proteína, por exemplo de 7,7 a 19% em peso.

[061] Diversas matérias primas podem ser eficazmente usadas na fração de proteína de acordo com a invenção. Soro de leite, soja, tremoço, batata, carne, fígado, peixe, feijão branco, feijão lima, lentilha, guandu, alguma outra espécie de ervilha tal como ervilha canadense amarela e grão de bico preto compreendem níveis relativamente altos de proteínas que são relativamente ricas em equivalentes de aspartato comparados com equivalentes de glutamato. Frações do soro de leite específicas do leite de todos os mamíferos, em particular de vaca, búfalo, cavalo, cabra, ovelha e camelo, podem ser usadas contanto que elas atinjam os critérios acima. Por razões práticas e por causa da sua composição de aminoácido benéfica, o soro de leite do leite de vaca é particularmente adequado como material de partida na maioria dos casos, por exemplo o soro de leite doce que resulta depois da fabricação de queijo ou soro de leite ácido. O último é uma fonte muito adequada devido à ausência de glicomacropéptido.

[062] O soro de leite bruto do leite de vaca compreende numerosas proteínas como beta-lactoglobulina, imunoglobulinas, lactoferrina, albumina sérica bovina, alfa-lactalbumina e diversas outras. A alfa-lactalbumina pura mas também frações de soro de leite que compreendem mais do que 20% da soma

destas proteínas e preferivelmente entre 30 e 90% em peso e o mais preferivelmente de 33 a 70% em peso podem ser benéficamente usados para o propósito da invenção. As proteínas do soro de leite muito adequadas são as proteínas do soro de leite enriquecidas com  $\alpha$ -lactalbumina tendo um teor de equivalentes de aspartato de pelo menos 12% em peso e uma razão de asp:glu de pelo menos 0,58, como exemplificado na Tabela 2.

**Tabela 2: Exemplos da composição de aminoácido de duas frações do soro de leite adequadas do leite de vaca para o uso nos produtos de acordo com a invenção**

	LP <sup>§</sup>	a - soro de leite <sup>#</sup>
equivalentes de aspartato	12,3	13-13,5
equivalentes de glutamato	21,2	16,2
Razão em peso de asp:glu	0,58	0,80-0,83
L-lisina	10,7	9-10,1
L-metionina	2,4	1,6
L-arginina	3,0	1,8
L-glicina	2,2	2,1
L-fenilalanina	3,7	3,3-3,8
L-histidina	1,6	2,4
L-leucina	11,8	12,1

<sup>#</sup> a-soro de leite é uma fração do soro de leite específica isolada do leite de vaca e que é enriquecido em alfa lactalbumina;

<sup>§</sup> LP significa uma fração de soro de leite comercialmente disponível que é enriquecida em alfa-lactalbumina.

[063] A proteína de batata é uma forma muito adequada de aspartato rapidamente disponível e a hidrólise como tal não é requerida quando a mesma é incluída em produtos secos. Entretanto em produtos líquidos esta deve ser hidrolisada de modo a aumentar a sua solubilidade. O mesmo se aplica às proteínas que são facilmente digeríveis, como produtos de carne em produtos nutricionais desnatados. As proteínas da carne ou fígado tais como aquelas tendo

um teor de equivalente de aspartato entre 8,5 e 11% em peso e uma razão de asp:glu entre 0,55 e 0,9 são muito adequados.

[064] É preferido que a preparação de acordo com a invenção compreenda uma proteína de origem animal selecionada de carne, soro de leite ou fígado e uma segunda proteína de plantas selecionadas de soja, tremoço, ervilha, em particular guandu, feijões, em particular feijão branco, feijão lima, lentilha ou grão de bico e batata. É especialmente preferido que a fração de proteína compreenda uma soja hidrolisada ou concentrada ou um produto de laticínio. Por produto de laticínio é entendido uma fração de proteína que compreenda pelo menos 80% em peso de proteínas do leite tais como as proteínas isoladas do leite de vaca, búfalo, camelo, cavalo, cabra e ovelha. As duas proteínas principais constituintes do leite são soro de leite (20% em peso) e caseína (80% em peso). Uma tal proteína hidrolisada ou concentrada de soja ou um produto de laticínio com um perfil de aminoácido essencial desequilibrado podem ser enriquecidos com equivalentes de aspartato usando pequenas quantidades de uma proteína rica em aspartato, por exemplo proteína de ervilha, proteína de batata ou alfa-lactalbumina. A quantidade de uma tal segunda proteína é preferivelmente mais baixa do que 70% em peso, mais preferivelmente mais baixa do que 40% em peso, ainda mais preferivelmente mais baixa do que 30% em peso e o mais preferivelmente mais baixa do que 20% em peso da fração de proteína.

[065] Diversos dos ingredientes brutos que compreendem uma fração de proteína que satisfaz as exigências da invenção são ricos em fatores anti-nutricionais como hemaglutininas, ácido fítico, taninas, flavonóides e inibidores da protease. A quantidade destes componentes nas frações de proteína devem ser preferivelmente muito baixas, que pode ser obtida aplicando-se práticas de isolamento adequadas sozinhas ou em combinação com tratamento térmico (chamado "tostadura") como é descrito na técnica. De modo a garantir que uma fonte de aspartato rapidamente disponível seja incluída no produto é importante que a quantidade de inibidores da protease sejam baixos, em particular quando

proteínas intactas ou proteínas levemente hidrolisadas foram incluídas como equivalentes de aspartato. A quantidade de inibidores de protease podem ser por exemplo quantificadas como Atividade Inibidora de Tripsina (TIA) remanescente ou como concentração de inibidores de Bowman-Birk usando-se métodos conhecidos na técnica. Os níveis típicos estão abaixo de 0,12 g, preferivelmente abaixo de 0,06 g, mais preferivelmente abaixo de 0,02 g e o mais preferivelmente abaixo de 0,007 g por kg da fração de proteína. Em particular o nível de inibidores de quimiotripsina deve estar abaixo de 0,01, preferivelmente abaixo de 0,004 por kg da fração de proteína. A quantidade de proteína de soja isolada adequadamente tratada são de 1 a 6 TIA por g da fração de proteína.

[066] Misturando-se diversas das frações de proteína dos ingredientes como mencionado um perfil de aminoácido pode ser obtido que preencha os critérios como apresentados de acordo com a invenção para a nutrição completa. Em uma forma de realização da invenção misturas de proteína de soja e aminoácidos sintéticos ou proteína de soja com proteínas do soro de leite específicas, em particular proteínas do soro de leite que são enriquecidas em alfa-lactalbumina são preferidas.

[067] É preferido que pelo menos uma das proteínas seja hidrolisada no caso em que nenhum ácido L-aspartico livre ou seus sais sejam incluídos no produto, embora uma parte importante da proteína total deva permanecer intacta quanto a considerações de sabor. Tipicamente 30 a 95% em peso da fração de proteína está intacta, preferivelmente de 40 a 92, mais preferivelmente de 50 a 89% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 60% em peso e especialmente pelo menos 70% em peso da fração de proteína. Como descrito acima, é preferível que a fonte de proteína vegetal seja hidrolisada ao invés da proteína de origem animal, em particular por causa de razões organolépticas e de estabilidade do produto, por exemplo durante o tratamento térmico e/ou vida de prateleira. Por exemplo uma fração de proteína que é preparada misturando-se 95% em peso de isolado de proteína de soja e 2% em peso de L-aspartato e 1% em peso de L-lisina e 1% em peso de L-metionina atingiriam os critérios

como apresentados.

[068] Em algumas formas de realização é preferido usar uma fração grande de isolado ou hidrolisado de proteína da soja. É entretanto preferido usar menos do que 92% em peso de isolado de proteína da soja, que fornece cerca de 10% em peso de equivalentes de aspartato, preferivelmente menos do que 90% em peso de isolado de proteína da soja e ainda mais preferivelmente menos ainda do que 85% em peso de isolado de proteína da soja. A fração de proteína é depois fortificada ao nível requerido de equivalentes de aspartato usando proteína que não de soja contendo pelo menos 12,0% em peso de equivalentes de aspartato ou equivalentes de aspartato livres que são rapidamente digeríveis.

[069] Os exemplos de combinações de proteínas que satisfazem os critérios da invenção são uma mistura de 83% em peso de concentrado de proteína de soja hidrolisada, 15% em peso de proteína do soro de leite enriquecida com alfa-lactalbumina hidrolisada (como fornecida por Arla) e 0,5% em peso de L-metionina, 0,5% em peso de L-histidina e 1% em peso de L-serina ou uma mistura de 40% em peso de soja, 50% em peso de proteína de carne e 10% em peso de proteína de batata ou uma mistura de 50% em peso de isolado de proteína da soja hidrolisada e 48% em peso de fração de soro de leite de vaca, 0,5% em peso de N-acetilmetionina, 0,5% em peso de L-histidina e 1% em peso de serina.

[070] Onde é preferido preparar uma composição com base em laticínios, especialmente no tratamento de crianças jovens que sofrem de ou em risco de desenvolver a hiperglicemia, resistência à insulina ou obesidade infantil ou diabetes a quantidade de proteínas de laticínio ou leite é de pelo menos 50% em peso da fração de proteína, preferivelmente pelo menos 60% em peso, mais preferivelmente pelo menos 70% em peso e o mais preferivelmente de pelo menos 80% em peso da fração de proteína. Uma tal composição deve ser fortificada com uma fonte rica em aspartato para fabricar a composição satisfaz os critérios de pelo menos uma razão em peso de asp:glu de acordo com a invenção.

[071] Embora muitos componentes possam servir como um precursor metabólico de aspartato depois da digestão no trato gastrointestinal diversos destes componentes são preferidos. As proteínas intactas de diversas fontes assim como seus hidrolisados são recomendados. É portanto preferido que a fração de proteína compreenda peptídeos, proteínas intactas e/ou hidrolisados destes.

[072] Os equivalentes de glutamato são abundantemente presentes nas proteínas como selecionado para atingir as exigências dos aminoácidos. É entretanto útil incluir apenas N-acetil glutamina contanto que as exigências anteriormente mencionado quanto à composição de proteína total sejam atingidas e a quantidade total de N-acetil glutamina não exceda 50% em peso da quantidade de equivalentes de glutamato, preferivelmente esteja na faixa de 2 a 40 e mais preferivelmente de 5 a 25 por cento em peso da quantidade de equivalentes de glutamato, com base no peso da fração de proteína. Por último é importante evitar problemas de homeostase com equilíbrio de nitrogênio. Entretanto, visto que isto não desempenha um papel dominante nos casos de hiperamonemia, a restrição na fração de N-acetil glutamina não se aplica quando a hiperamonemia é diagnosticada em um paciente.

[073] É preferido que se as proteínas são usadas em combinação com carboidratos na dieta total, a quantidade de proteína fornecida deve ser menor do que a quantidade de carboidrato digerível. As quantidades típicas de proteína em produtos que são intencionados a serem usados como nutrição completa compreenderá 10 a 30, preferivelmente 15 a 25 e mais preferivelmente 18 a 22 por cento de energia, em particular cerca de 20 por cento de energia.

[074] A fração de proteína preferivelmente não compreenderá nenhuma ou quantidades baixas de caseínas ou seus hidrolisados, por que a mesma é uma fonte deficiente de equivalentes de aspartato e compreende muitos equivalentes de glutamato para o propósito da invenção. A quantidade deve ser menor do que 40% em peso, preferivelmente menor do que 25% em peso da fração de proteína, mais preferivelmente menor do que 10% em peso e o mais

preferivelmente menor do que 5% em peso.

[075] De modo a estimar a quantidade diária dos ingredientes da composição nutricional que deva ser administrada para se obter um efeito benéfico sobre os níveis de glicose, as porcentagens em peso de proteína por todo o texto podem ser convertidas a uma dosagem diária usando o seguinte cálculo, assumindo deste modo que a fonte de energia total para um paciente é de cerca de 2000 kcal/dia para um peso corporal de 70 kg: Uma composição nutricional típica da invenção contém cerca de 20 por cento de energia de uma fração de proteína e assim a quantidade total de fração de proteína administrada a um paciente por dia é de cerca de 400 kcal ou em termos de peso, de cerca de 100 g de fração de proteína. Portanto, uma dose diária pode ser calculada com base em um consumo de proteína de 100 g por dia e, por via de exemplo, um teor de aspartato requerido por exemplo de 12% em peso da fração de proteína corresponde a uma dosagem diária de 12 g de aspartato. Se desejado, estas quantidades podem ser adaptadas ao peso corporal real multiplicando-se a quantidade requerida por  $B/70$ , em que B é o peso corporal em quilogramas. Para calcular as doses ótimas para uma criança, um fornecimento de energia de 560 kcal e um teor de proteína de 10 por cento de energia pode ser assumido, levando a um consumo de proteína de 56 kcal ou 14 gramas e isto resulta em multiplicar o teor de aspartato requerido por um fator de 0,14 (1/7). Por exemplo, um teor de aspartato requerido de 12% em peso corresponde a uma dosagem diária de  $12 \times 0,14 = 1,68$  g. Se desejado, estas quantidades podem ser adaptadas ao peso corporal multiplicando-se por  $B/2,2$  kg sendo o peso de uma criança usada como um ponto de partida para estes cálculos.

#### **Fração de carboidrato**

[076] É preferido usar a fração de proteína em combinação com pelo menos uma fração de carboidrato. A fração de carboidratos na dieta deve ser digerida de modo relativamente lento no trato gastrointestinal do mamífero comparado com a fração de proteína que compreende os equivalentes de aspartato. Melhores resultados são obtidos usando um produto que demonstra

um índice glicêmico abaixo de 70 e preferivelmente abaixo de 55. Isto pode ser vantajosamente obtido usando uma fração de carboidrato que exiba um índice glicêmico abaixo de 90, preferivelmente entre 15 e 70, mais preferivelmente entre 25 e 55. O índice glicêmico compara o efeito imediato da fração de carboidrato nos níveis plasmáticos de glicose comparados com glicose, que é dado o valor 100. O método para determinar o índice glicêmico incluindo valores para os diversos carboidratos é descrito na técnica.

[077] As fontes adequadas de carboidratos digeríveis podem ser qualquer um dos extratos de carboidrato de grau alimentício de tubérculos ou cereais como cevada, aveia, batata, milho, trigo, centeio, triticale, painço, sorgo, amaranto, arroz, cana de açúcar, beterraba açucareira, mandioca, tapioca, etc.

[078] A fração de carboidrato digerível pode compreender dois tipos de carboidratos: (i) os equivalentes de glicose, que são entendidos ser polímeros de glicose, oligômeros de glicose, dissacarídeos que compreendem glicose e a própria glicose e (ii) carboidratos que compreendem predominantemente unidades de monossacarídeo que diferem da glicose. A última categoria é tipicamente difícil de digerir no trato gastrointestinal do ser humano. Entretanto, freqüentemente os próprios monossacarídeos e diversos dissacarídeos são relativamente fáceis de absorver e digerir.

[079] Preferivelmente os equivalentes de aspartato são administrados em uma quantidade que corresponde a uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glicose de 0,037:1 a 2:1, mais preferivelmente de 0,045:1 a 1,8:1, ainda mais preferivelmente de 0,050:1 a 1,5:1 e o mais preferivelmente de 0,060:1 a 1:1. Por equivalentes de glicose é entendido toda a glicose que é administrada em uma ou mais porções da preparação nutricional ou farmacêutica, mas também os equivalentes que são compreendidos na refeição que a pessoa consome dentro de 60 minutos depois da administração da preparação rica em aspartato. Para o propósito de calcular a razão de aspartato para glicose, qualquer uma das glicoses que ocorrem em  $\alpha$ -glicanos, a própria glicose, sacarose e lactose são incluídas se o glicano for fácil ou

difícilmente absorvível ou digerível ou não.

[080] As fontes de carboidratos digeríveis podem ser tratadas em um tal modo que os carboidratos sejam difíceis de acesso pelas enzimas digestivas. Os exemplos são amidos resistentes. Os carboidratos também podem compreender porções de glicose que são ligadas entre si por intermédio de ligações glicosídicas beta-1,6 ou alfa-1,1 que são difíceis de hidrolisar pelas enzimas digestivas normais. Os exemplos deste tipo de carboidratos foram descritos na técnica, por exemplo na WO 2004/023891, amidos modificados e pululano como descrito na WO 03/105605. Também o uso de carboidratos altamente ramificados como carboidratos de amilopectina alta retarda a digestão e pode ser adequadamente incluído, como aqueles amidos que compreendem mais do que 75% em peso de amilopectina, preferivelmente quando estas são levemente hidrolisadas. As fontes adequadas foram geneticamente modificadas ou obtidas por intermédio de seleção de plantas como a batata, tapioca, milho, mandioca ou cereais como sorgo, trigo, centeio, triticale, cevada, aveia ou painço. Outras fontes que podem ser parcialmente incluídas na fórmula são aquelas maltodextrinas que compreendem quantidades altas de polímeros tendo mais do que 9 unidades de monossacarídeo. Pelo uso de um gral pequeno de hidrólise dos amidos intactos uma fonte adequada de glicose é obtida. A digestão pode ser ainda retardada pelo uso de aditivos durante a hidrólise do amido, que deixa a estrutura da membrana do grânulo de amido mais intacta, como foi divulgado na US 6.720.312.

[081] Cerca de 40 a 100% em peso da fração de carboidrato deve ser formada de equivalentes de glicose. Preferivelmente esta quantidade é de 45 a 90, mais preferivelmente de 49 a 80 e o mais preferivelmente de 52 a 75% em peso. Os equivalentes de glicose úteis são por exemplo polímeros de glicose tendo um comprimento de cadeia de mais do que 9 unidades, que por exemplo ocorrem nas maltodextrinas DE 2 a 31 e alguns xaropes de glicose. Outros oligômeros de glicose úteis são aqueles em que a glicose ocorre junto com outros monossacarídeos como galactose, frutose, xilose, arabinose, manose,

fucose, ramnose, ácido siálico ou ácidos hexurônicos, que são incluídos em uma quantidade de 1 a 60% em peso dos equivalentes de glicose. Para as crianças jovens é preferido incluir equivalentes de glicose em que um de fucose, ramnose, ácido siálico ou ácidos hexurônicos são incluídos. Os ingredientes adequados podem ser extraídos de leite, em particular leite de cabra. Os exemplos foram dados na EP0957692. Para o último grupo de usuários estes são preferivelmente usados em uma quantidade de 1 a 40% em peso dos equivalentes de glicose.

[082] Os polissacarídeos de glicose que compreendem mais do que 80% em peso de glicose são particularmente úteis para a inclusão em produtos secos. Os exemplos são tipos amido que demonstram a digestão demorada devido à modificação química ou física do grânulo ou das moléculas de amido. Para o propósito da invenção, o amido resistente pode ser determinado aplicando-se o método de Englyst an Cummings, Adv. Exp. Med. Biol. 270, 205-225 (1990). O amido resistente pode estar preferivelmente presente em um nível de 10 a 80, preferivelmente de 15 a 60, mais preferivelmente de 20 a 40% em peso da fração de carboidrato não digeríveis (fibra).

[083] Outros exemplos de equivalentes de glicose adequados são oligossacarídeos que compreendem mais do que 50% em peso de glicose e que têm um comprimento de cadeia de 3 a 9. A quantidade destes oligoglicosídeos deve ser menor do que 50, preferivelmente menor do que 40 e o mais preferivelmente menor do que 30% do peso dos carboidratos digeríveis. A quantidade de glicose pura deve ser baixa devido à sua contribuição de valor osmótico e a sua doçura. Preferivelmente a quantidade está abaixo de 10% em peso da fração de carboidrato, mais preferivelmente de 1 a 8% em peso.

[084] Da categoria de dissacarídeos que compreendem uma porção de glicose, em particular sacarose e lactose, é preferido não incluir sacarose a mais do que 5% em peso da fração de carboidrato digerível por causa da sua doçura e contribuição à pressão osmótica do produto. Apesar do fato de que a última propriedade também se aplica à lactose, é preferido incluir lactose no produto a menos que uma intolerância evidente quanto a lactose existe. O último também

encerra produtos nutricionais que compreendem uma fração de proteína tendo mais do que 5% em peso de proteína que origina de plantas, como soja, tremçoço, ervilha, batata, etc.

[085] A categoria de monossacarídeos outros que não glicose também pode ser incluída no produto, embora em quantidades pequenas, porque eles contribuem em grande quantidade para o valor osmótico e em algum grau à doçura e pode causar enfermidades abdominais. Os exemplos de monossacarídeos são arabinose, arabitol, manose, ribose, galactose, ramnose, xilulose, xilitol e frutose. A quantidade de sacarídeos hepta-carbônico como sedo-heptulose deve ser menor do que 10 e preferivelmente menor do que 5% da quantidade em peso de monossacarídeos. A quantidade da soma de todos os monossacarídeos que são diferentes da glicose deve ser menor do que a quantidade de equivalentes de glicose no produto e preferivelmente menor do que 0,8 vezes a quantidade de equivalentes de glicose. Em outras palavras estas quantidades portanto serão de 1 a 40, preferivelmente de 2 a 30 e mais preferivelmente de 3 a 20% em peso da fração de carboidratos digeríveis.

[086] Quando frutose é incluída é preferido incluí-la em quantidades relativamente limitadas. A quantidade de frutose deve estar na faixa de 0,1 a 20% em peso dos carboidratos digeríveis de modo a manter o nível plasmático abaixo de 150 e preferivelmente abaixo de 120 microM. Isto é obtido preferivelmente pela inclusão de 0,2 a 15% em peso, preferivelmente de 0,3 a 10% em peso, mais preferivelmente de 0,4 a 5% em peso e o mais preferivelmente de 0,5 a 4% em peso de frutose, com base no peso da fração de carboidrato. Deste modo menos do que 2 g de frutose são consumidos por refeição e preferivelmente menos do que 1 g. Por outro lado ao mesmo tempo mais do que 2 g de unidades de glicose são consumidas e preferivelmente mais do que 10 g per refeição. A razão em peso de glicose/frutose está acima de 2:1 e preferivelmente de 5:1 a 100:1 e o mais preferivelmente de 10:1 a 50:1.

[087] À parte da glicose e frutose também a D-galactose é um monossacarídeo preferido. Quando o último é incluído a quantidade deve ser de

1 a 20 e preferivelmente de 2 a 10% do peso dos monossacarídeos nos produtos.

[088] Os carboidratos digeríveis são definidos serem aqueles carboidratos que serão hidrolisados a mais do que 80% depois da exposição às enzimas digestivas como ocorre no trato gastrointestinal e subseqüentemente será absorvido pelo intestino. A quantidade total de carboidratos digeríveis deve ser de 10 a 70 por cento de energia, preferivelmente de 20 a 65, mais preferivelmente de 30 a 60 e o mais preferivelmente de 34 a 55% de energia da composição nutricional total.

[089] Usando os cálculos anteriormente mencionados na conversão da quantidade de proteínas na nutrição para as doses diárias destas, assumindo deste modo um fornecimento de energia total para um paciente de cerca de 2000 kcal/dia, um peso corporal de 70 kg e um 40% de energia preferidos de carboidratos digeríveis, a quantidade total de carboidratos digeríveis administrados a um paciente é de cerca de 800 kcal/dia ou em termos de peso cerca de 200 g de carboidratos digeríveis por dia. É fácil para uma pessoa habilitada determinar a dosagem diária para um paciente particular convertendo-se estes números para o peso corporal apropriado.

[090] A digestão de carboidratos também pode ser retardada pela inclusão de componentes que diminuem a o grau de velocidade da digestão tais como compostos polifenólicos ou fibras dietéticas. É preferido não incluir polifenóis no produto, de modo a evitar interações indesejadas com proteínas como aquelas que ocorrem no produto ou com as enzimas que atuam no sistema digestivo. Em particular a quantidade de flavonóides e taninas, em particular as isoflavonas, como pode ocorrer nas frações de proteína comercialmente disponíveis de soja ou outras plantas, deve permanecer abaixo de 200 mg, preferivelmente abaixo de 100 mg e mais preferivelmente abaixo de 50 mg por dose diária. Por litro de produto as concentrações portanto serão menores do que 100 mg, preferivelmente menores do que 50 e mais preferivelmente menores do que 25 mg de polifenol por litro de produto. De modo a obter isto, as frações de proteína isoladas de material vegetal que é rico em teor de polifenol

tipicamente será tratado por exemplo lavando-se com um solvente orgânico como etanol.

[091] É preferido que a fração de carboidrato contenha fibras dietéticas. As fibras dietéticas podem ser polissacarídeos aniônicos ou outros poli- ou oligossacarídeos como por exemplo aqueles que se originam de gomas como goma xantana, goma arábica, goma Konjac, goma gelan, goma tara e goma guar, a partir de pectinas, inulina, alginatos, carragenanos, como as variantes capa ou iota, dextranos sulfatados, beta-glicanos especialmente aqueles derivados de levedura como *Saccharomyces cerevisiae*, fibras da ervilha, como a casca da ervilha, cevada, trigo, aveia ou arroz ou formas hidrolisadas destas fibras dietéticas. As fibras devem ter uma viscosidade intrínseca baixa de modo a permitir a inclusão em quantidades eficazes em uma alimentação por tubo. A viscosidade da forma líquida final do produto precisa ser de 1 a 30 cP como medida a 20° C e a 100 por segundo. O uso de oligossacarídeos obtidos pela hidrólise das fibras que ocorrem naturalmente ou a seleção de isolados específicos das fibras que ocorrem naturalmente é recomendado. Quantidades eficazes são tipicamente de 1 a 30, preferivelmente de 1,5 a 20 e mais preferivelmente de 1,8 a 15 g de fibra dietética por dose diária para um adulto. Em produtos líquidos as quantidades são tipicamente de 0,05 a 4,0, preferivelmente de 0,075 a 2,5 e mais preferivelmente de 0,09 a 1,5, especialmente de 0,1 a 1,0% em peso da fração de carboidrato. A quantidade para crianças pode ser calculada corrigindo-se por intermédio do peso corporal. Surpreendentemente foi descoberto que especialmente farelo de trigo ou pectinas fracamente metiladas são fibras dietéticas especialmente eficazes. Como descrito acima, amido resistente é uma parte importante da composição da fibra.

### **Fração Lipídica**

[092] Se presente, a fração lipídica deve ser predominantemente digerível e em particular não comunicar o grau de velocidade da digestão e absorção da fração de aspartato comparado com os equivalentes de glicose.

[093] Os ácidos graxos dentro da fração lipídica predominantemente têm um comprimento de cadeia de 18 átomos de carbono ou mais, os chamados ácidos graxos de cadeia longa. Em particular mais do que 50% em peso, preferivelmente de 60 a 90% em peso e mais preferivelmente de 65 a 80% em peso dos ácidos graxos são ácidos graxos de LC, isto é, tendo um comprimento de cadeia de 18 ou mais alto. A quantidade de ácidos graxos insaturados que têm uma configuração trans é menor do que 0,8% em peso, preferivelmente < 0,5% em peso e mais preferivelmente de 0 a 0,3% em peso da soma dos ácidos graxos. A quantidade de triglicerídeos de cadeia média pode ser de 0 a 20% em peso da soma dos ácidos graxos e preferivelmente de 0 a 10% em peso. A quantidade de ácido araquidônico é relativamente pequena: de 0 a 5% e preferivelmente de 0 a 3% do peso dos ácidos graxos. Isto tornará a razão em peso de zinco para ácido araquidônico maior do que 0,5 e preferivelmente maior do que 0,8. A quantidade total de ácidos graxos no produto pode ser determinada pela extração da fração lipídica e a determinação dos ácidos graxos na fração lipídica aplicando-se o método AOAC 992.25.

[094] O ácido oleico é um constituinte importante na fração lipídica. A quantidade está na faixa de 30 a 60% em peso de ácidos graxos. A quantidade de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa  $\omega$ -3 LC-PUFA's, como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaexaenóico (DHA) é relativamente alta. A quantidade total de LC-PUFA's  $\omega$ -3 é de 0,5 a 20% em peso e preferivelmente de 1 a 15% em peso de ácidos graxos. A soma de EPA e DHA é preferivelmente de 0,5 a 10% em peso, mais preferivelmente de 1 a 10% em peso de ácidos graxos. A quantidade de ácidos graxos saturados deve ser preferivelmente menor do que 10% em peso do peso da soma dos ácidos graxos.

[095] A fração lipídica inclui ácidos graxos essenciais de cadeia longa como os ácidos linoleico e alfa-linolênico como recomendado pelas autoridades alimentícias, em quantidades de 0,8 a 1,5 vezes, preferivelmente de 1 a 1,2 vezes a dose diária requerida. A quantidade de  $\omega$ -6 LC-PUFA's, na fração lipídica é relativamente pequena. A quantidade de ácido linoleico deve ser de 5 a 35,

preferivelmente de 6 a 25, mais preferivelmente de 7 a 20% em peso da soma de todos os ácidos graxos.

[096] É preferido incluir os ácidos graxos a um grau importante como os fosfolipídeos. A quantidade de fosfolipídeos é de 6 a 50, preferivelmente de 7 a 30 e o mais preferivelmente de 8 a 25% em peso da fração lipídica.

[097] As fontes importantes de ácidos graxos incluem lipídeos estruturados e óleos naturais como óleos marinhos como óleo de peixe e extrato de krill, óleo de farelo de arroz e óleos vegetais com alto teor de oleicos, como óleo de oliva e óleo de cártamo com alto teor de oleico, óleo de amendoim e óleo de canola ou extrato de girassol com alto teor de oleico como trisun-80.

[098] A quantidade total de lipídeos nas fórmulas completas para adultos e adolescentes é portanto maior do que 30, preferivelmente 32 a 60 e o mais preferivelmente de 35 a 45 por cento de energia da composição nutricional. No caso o produto é intencionado a ser usado para crianças, especialmente crianças prematuras, os lipídeos fornecem de 30 a 42, preferivelmente de 31 a 40, mais preferivelmente de 31 a 39 por cento da energia total na fórmula. Isto é em particular importante para crianças que tenham sistemas metabólicos subdesenvolvidos como bebês prematuros e para crianças que estão em risco de desenvolver a resistência à insulina ou obesidade ou diabetes precoces, como por exemplo torna-se evidente da prevalência destes distúrbios ou doenças nos pais ou torna-se evidente em crianças com sistemas imunes desequilibrados. Os exemplos do último grupo de crianças são aquelas crianças que têm uma atividade baixa das células T do tipo 1 em relação à atividade das células T do tipo 2. Isto pode ser determinado medindo-se a quantidade de citocinas que são específicas para as células T do tipo 1 (como interferon gama) e para as células T do tipo 2 (como interleucina 4 ou 5) e comparando suas quantidades em peso. As crianças que demonstram valores anormais (muito baixos) da razão em peso de Interferon-gama para (IL-4 + IL-5), por exemplo uma razão abaixo de 1 são definidas ter um sistema imune desequilibrado e também pode levar às reações alérgicas ou atópicas.

### **Produto**

[099] Os produtos de acordo com a invenção podem ter muitas formas. Estes podem ser um líquido, um produto seco tal como uma barra ou um pó ou ser um produto tendo um teor de umidade intermediário tal como um pudim, um sorvete ou petisco de diversas formas. É entretanto preferido usar a forma líquida para tubo de alimentação e alimentação aos goles de pacientes. O produto pode ser nutricionalmente completo ou ser uma fórmula suplementar. O produto pode ser uma preparação farmacêutica que deva ser consumida simultaneamente com ou antes de uma refeição que compreenda equivalentes de glicose de modo a preparar o corpo para a captação da glicose do sangue. No caso a preparação nutricional ou farmacêutica rica em aspartato deve ser consumida antes da refeição, é preferido consumir a preparação no máximo 60 minutos antes de uma refeição que compreenda equivalentes de glicose, preferivelmente no máximo 45 minutos, mais preferivelmente no máximo 30 minutos, ainda mais preferivelmente no máximo 15 minutos e o mais preferivelmente no máximo 10 minutos, especialmente no máximo 5 minutos antes da refeição.

[100] É preferido que o produto esteja na forma líquida. Uma osmolaridade alta do produto deve ser evitada. A osmolaridade da fórmula pronta para o uso está tipicamente abaixo de 500 mOsm/l e preferivelmente de 250 a 400 mOsm/l. A osmolaridade do produto pode ser medida usando-se métodos padrão para produtos nutricionais conhecidos na técnica. À parte da fração de aspartato rapidamente disponível o resto de equivalentes de aspartato na fração de proteína pode ser um tanto mais lentamente digerível como é o caso quando o aspartato está presente como proteínas intactas. Por razões de sabor é muito preferido usar uma fonte de proteína intacta.

[101] As fórmulas líquidas completas para adultos e adolescentes são tipicamente planejadas para fornecer 2000 kcal por dia para uma pessoa pesando 70 kg, assim cerca de 28 kcal por kg de peso corporal por dia. O volume das fórmulas a ser ministrado é portanto dependente da sua densidade de energia. Quando o produto tem uma densidade de energia de 1,0 kcal por ml, 2

litros são requeridos para compreender as doses diárias requeridas. Quando a densidade de energia é 1,25 kcal/ml cerca de 1600 ml são requeridos por dia.

[102] Tipicamente, a composição nutricional tem uma densidade de energia de pelo menos 0,95 kcal/ml, preferivelmente pelo menos 1,0 kcal/ml, mais preferivelmente pelo menos 1,1 kcal/ml e uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glicose de 0,046:1 a 2:1, preferivelmente pelo menos 0,050:1, mais preferivelmente pelo menos 0,060:1. Entretanto, no caso em que a composição nutricional deva ser administrada a uma criança, a composição preferivelmente tem uma densidade de energia de menos do que 0,8 kcal/ml, mais preferivelmente menor do que 0,7 kcal/ml, o mais preferivelmente menor do que 0,6 kcal/ml. Com a administração da composição a uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glicose de 0,037:1 a 2:1, preferivelmente pelo menos 0,040:1, mais preferivelmente pelo menos 0,045:1 e o mais preferivelmente de pelo menos 0,050:1 sendo finalizada. Aqui, a razão em peso de asp:glicose está fundamentada nas quantidades de equivalentes de aspartato e glicose que estão presentes na composição assim como aquelas ministradas em uma refeição dentro de 60 minutos depois da administração da composição, os números sendo com base no peso total de proteínas e carboidratos, respectivamente.

[103] Para as crianças a quantidade de energia que é fornecida por dia é de cerca de 540 kcal para uma criança que pesa 3 kg, assim cerca de 180 kcal/kg de peso corporal por dia. Esta quantidade de energia rapidamente diminui com o aumento do peso corporal para uma quantidade de cerca de 60 kcal/kg de peso corporal por dia depois de diversos meses de idade. Quando o produto é um suplemento que sustenta a nutrição completa e previne a hipo- e hiperglicemia e/ou a resistência à insulina, a quantidade de energia que será fornecida por dia estará na faixa de 100 a 800, preferivelmente de 180 a 600 e mais preferivelmente de 190 a 560 kcal. Quando o produto é usado como uma composição nutricional ou farmacêutica em combinação com as refeições existentes, a quantidade de energia fornecida será de 10 a 200 kcal por dose,

preferivelmente de 15 a 160 kcal e mais preferivelmente de 20 a 140 kcal por dose. Isto também se aplica para o caso onde o produto é aplicado simultaneamente com ou antes de uma refeição que compreenda equivalentes de glicose.

[104] As formulas infantis são definidas como sendo produtos nutricionais intencionados para a nutrição completa de bebês ou crianças a partir do nascimento até uma idade de 24 meses depois do nascimento e que compreende de 6 a 12, 5% de energia de uma fração de proteína, 38 a 50% de energia de carboidratos digeríveis, 40 a 52% de energia de uma fração lipídica e todos os minerais, elementos traço e vitaminas de acordo com as recomendações oficiais em uma quantidade de 0,8 a 1,2 vezes a ingestão diária recomendada por dose diária e têm uma densidade de energia de 55 a 76 kcal por mililitro.

[105] A composição nutricional pode compreender pelo menos duas porções separadas, em que uma porção compreende uma fração rica em proteína e uma fração relativamente deficiente em carboidrato e gordura e uma outra porção compreende relativamente um grande quantidade de equivalentes de glicose e menos proteínas em uma base em peso do que a primeira porção e porções estas que são administradas seqüencialmente e em que a porção que compreende a fração rica em proteína é administrada não antes que 60 minutos antes da administração de uma fração rica em carboidrato. Preferivelmente o tempo entre a administração da fração rica em proteína e a fração rica em carboidrato é menor do que 45 minutos, preferivelmente menor do que 30 minutos, mais preferivelmente menor do que 15 minutos, ainda mais preferivelmente menor do que 10 minutos e o mais preferivelmente menor do que 5 minutos, em que a porção que compreende a fração rica em proteína é ministrada primeiro. As duas porções juntas satisfazem os critérios anteriormente mencionados do produto nutricional da invenção.

[106] No caso da administração seqüencial, é preferido que o nível de proteína na primeira porção é tipicamente maior do que a quantidade de

carboidratos digeríveis em termos de energia. Tipicamente o nível de proteína é de 40 a 80% de energia na primeira porção, ao passo que a fração de carboidrato na primeira porção é mais baixa do que 60% de energia, preferivelmente mais baixa do que 50% de energia, o mais preferivelmente mais baixa do que 40% de energia com base no teor de energia total da primeira porção. Nas fórmulas líquidas esta primeira porção compreenderá de 8 a 10% em peso de fração de proteína e a quantidade de carboidratos digeríveis de 5 a 15% em peso, preferivelmente de 6 a 12% em peso, com base no peso total da primeira porção, incluindo o líquido. Na forma relativamente seca a primeira porção pode tomar a forma de um petisco ou uma barra. É preferido incluir fibra dietética em uma quantidade de 3 a 30% em peso da massa seca da primeira porção.

[107] A segunda porção pode ser qualquer um dos produtos alimentícios regulares que compreendam uma fonte de glicose. Tipicamente esta segunda porção compreenderá de 10 a 32, preferivelmente de 14 a 30 e mais preferivelmente de 18 a 22% de proteína energética, com base no teor de energia da segunda porção. Os carboidratos contribuem de 25 a 70, preferivelmente de 30 a 60, mais preferivelmente de 34 a 56, o mais preferivelmente de 38 a 54% de energia da segunda porção. A fração lipídica origina-se em 80 a 100% da segunda porção na dieta, que corresponde tipicamente de 20 a 130 gramas de lipídeos.

[108] A contribuição das proteínas, carboidratos e lipídeos para o teor de energia de um produto é calculada usando-se os métodos conhecidos na técnica, usando os fatores 4 kcal por grama de equivalente de proteína ou equivalente de carboidrato digeríveis e usando o fator 9 kcal por grama de lipídeos que incluem os fosfolipídeos.

[109] É preferido que a composição forneça mais do que 1800 kcal. Por dia, mais preferivelmente 1900 a 2500 kcal/dia, preferivelmente cerca de 2000 kcal/dia para os adultos e adolescentes. Se a composição é usada para a administração a crianças prematuras, a composição fornece mais do que 225, preferivelmente de 300 a 1000 kcal/dia.

**Minerais etc.**

[110] A composição nutricional de acordo com a invenção opcionalmente compreende outros componentes além das frações de proteína, carboidratos digeríveis e lipídeo anteriormente mencionadas. Abaixo diversos componentes são mencionados, incluindo ingredientes e doses preferidos.

[111] Nestas formas de realização em que os níveis de arginina na fração de proteína são relativamente baixos, por exemplo abaixo de 4,0% em peso e certamente abaixo de 3,0% em peso da fração de proteína, é prudente incluir L-ornitina e/ou L-citrulina no produto. É preferido que a quantidade de arginina mais ornitina e qualquer uma das citrulina seja pelo menos 3,0, especialmente pelo menos 4,0% em peso da fração de proteína. É preferido usar L-ornitina ou seus equivalentes em uma relação de L-ornitina/citrulina  $> 1$  e preferivelmente  $> 5$ . Os L-isômeros são preferidos. As quantidades recomendadas são de 0,3 a 5% em peso e preferivelmente de 0,5 a 4% em peso, com base no peso da fração de proteína. A razão em peso de L-ornitina + L-citrulina para L-arginina está na faixa de 0,07:1 a 2:1 e preferivelmente de 0,12:1 a 1,2:1. A quantidade de L-ornitina para L-arginina no produto que compreende proteínas intactas e/ou suas formas hidrolisadas portanto estarão na faixa de 0,11 a 1,1 e preferivelmente de 0,2 a 0,9. A L-ornitina também pode ser incluída como um extrato a partir de ingredientes brutos como carne ou fígado. As formas adequadas também são sais, em particular aqueles com ácidos orgânicos como aminoácidos por exemplo o sal de aspartato ou ácidos orgânicos como ácido málico ou ácido cítrico ou  $\alpha$ -ceto-isocaproato (ou 2-oxo-isocaproato).

[112] Pela inclusão de L-ornitina e/ou L-citrulina adicionais ou seus equivalentes, em particular em combinação com os equivalentes de metionina suplementados, a taxa de biossíntese da poliamina endógena é garantida. A inclusão de ornitina adicional ou seus equivalentes na fórmula sustenta a função renal em pessoas que sofrem de hiperglicemia ou resistência à insulina. De modo a aumentar ainda mais estes efeitos é importante incluir carbonatos ou bicarbonatos no produto. As formas adequadas são os sais com metais como

sódio, potássio, lítio, magnésio, zinco, ferro, cobre e cálcio. O uso de carbonato cúprico, carbonato de cálcio e bicarbonatos de sódio, magnésio e potássio é recomendado. O pH da fórmula deve estar na faixa de 6,3 a 7,1 e preferivelmente na faixa de 6,4 a 6,8. A quantidade de carbonatos e bicarbonatos, incluindo o contraíon deve estar na faixa de 0,8 a 10, preferivelmente de 1,0 a 6 g e mais preferivelmente de 1,2 a 5 g por 100 g de massa seca da fórmula.

[113] Em pacientes que sofrem de resistência à insulina ou níveis aumentados no sangue de glicose, que resultam em complicações renais ou um distúrbio na função renal, a biotina resultante deve ser aumentada a um nível entre 40 e 4000 µg/100 ml. O magnésio deve ser incluído em uma concentração de 4 a 20 mg/100 ml de produto líquido de acordo a invenção.

[114] Os níveis de proteína nesta forma de realização da invenção deve estar entre 10 e 22 por cento de energia da composição.

[115] Os produtos nutricionais de acordo a invenção não demonstram essencialmente nenhuma atividade hormonal quando consumidos pela via oral. Os componentes do tipo hormônio selecionados de glucagons e compostos esteroidais estão portanto presentes em quantidades menores do que 10 mg de glucagon por litro de produto. Os esteróides resultantes estão tipicamente abaixo de 0,1 ppm e preferivelmente não detectáveis.

[116] Onde a fração de proteína exibe uma razão em peso de serina para glicina de menos do que 2,3:1, um componente selecionado do grupo da colina, betaína, dimetilglicina e sarcosina deve ser incluído de modo a sustentar a eficácia no tratamento da hiperglicemia e durante a resistência líquida à insulina, em particular naqueles pacientes que sofrem também de má nutrição e inflamação. A dose diária destes componentes deve ser mais do que 0,5 g e preferivelmente mais do que 0,8 g. Em um produto líquido de acordo a invenção a concentração torna-se portanto mais do que 0,025% em peso ou preferivelmente de 0,032 a 2, mais preferivelmente de 0,04 a 0,4% em peso e o mais preferivelmente de 0,06 a 0,25% em peso. Em produtos secos a quantidade tipicamente será de 0,04 a 3% em peso. A eficácia pode ser estabelecida por

intermédio da medição de marcadores circulantes da inflamação como níveis sanguíneos da proteína reativa C ou de diversas citocinas.

[117] É importante que o produto não demonstre *maillardation* extensiva isto é, douramento, durante a fabricação e em particular durante a esterilização. Isto é obtido evitando-se a inclusão de componentes como carnosina a seguir de açúcares redutores em produtos líquidos. A razão em peso de L-lisina comparada à carnosina no produto é portanto tipicamente maior do que 5:1 e preferivelmente maior do que 10:1.

[118] Zinco é um mineral essencial para as pessoas que sofrem de hiperglicemia e/ou resistência à insulina. A quantidade de zinco é tipicamente maior do que 14 mg, preferivelmente maior do que 18 a 40 mg, mais preferivelmente de 20 a 35 mg e o mais preferivelmente de 22 a 30 mg por dose diária. É importante manter a quantidade de cobre relativamente baixa, por exemplo em uma razão em peso de zinco para cobre de 7 a 16:1 e preferivelmente de 8 a 15:1 e o mais preferivelmente de 9 a 13:1. A despeito da concentração relativamente alta de zinco no produto, a razão em peso de zinco para L-histidina no produto é, devido à quantidade relativamente alta de L-histidina, preferivelmente na faixa de 0,002:1 a 0,2:1.

[119] O cálcio pode ser vantajosamente incluído em uma quantidade de mais do que 40 mg, preferivelmente 50 a 200 e mais preferivelmente de 60 a 120 mg per 100 ml.

[120] O magnésio pode ser incluído nas fórmulas líquidas em uma dose de 20 a 60, preferivelmente de 25 a 40 e mais preferivelmente de 28 a 35 mg por 100 ml de produto líquido. Trifosfato, carbonato e bicarbonato de magnésio são fontes adequadas de magnésio para o uso nas fórmulas líquidas.

[121] Os níveis de sódio são tipicamente menores do que 100, preferivelmente de 50 a 80 e mais preferivelmente de 55 a 74 mg por 100 ml de produto líquido de acordo a invenção. A razão em peso de sódio para potássio será tipicamente de 0,3 a 0,66, preferivelmente de 0,4 a 0,64 e mais preferivelmente de 0,45 a 0,62.

[122] Cromo ou vanádio devem ser incluídos em uma quantidade de 1 a 50 µg por 100 ml de produto líquido de acordo a invenção.

[123] É importante que nas dietas completas todas as vitaminas, minerais e elementos traço sejam incluídos em quantidades suficientes para atingir as exigências nutricionais como por exemplo apresentadas pela Food and Drug Administration e ao mesmo tempo não exceda estas recomendações de modo a evitar doses excessivas durante o uso de longa duração e freqüente, exceto onde indicado na descrição.

[124] É preferido incluir vitamina B6 na composição nutricional da invenção. Os seus níveis são preferivelmente selecionados para serem pelo menos duas vezes as quantidades diárias recomendadas para garantir que uma maior parte da população que sofre de hiperglicemia e/ou de resistência à insulina reaja nas composições de proteína como reivindicado.

[125] A piridoxina, piridoxamina ou piridoxal ou seus sais, fosforiladas, glicosiladas ou outros derivados, preparadas sinteticamente ou isoladas de fontes naturais podem ser usadas como fontes adequadas de vitamina B6 e em particular piridoxina. É preferido incluir 3,2 a 100 e preferivelmente 3,5 a 30 mg de vitamina B6 ou uma fonte desta por dose diária para um adulto. A quantidade em peso de vitamina B6 na fórmula será menor do que a quantidade em peso de equivalentes de aspartato ou magnésio no produto. Tipicamente a quantidade de vitamina B6 é menor do que 0,01 vez a quantidade de equivalentes de aspartato no produto e menor do que 0,1 vez a quantidade de magnésio. Para uma fórmula infantil completa, a quantidade de vitamina B6 é preferivelmente mais do que 75 µg por 100 kcal, especialmente de 80 a 120 µg/100 kcal.

[126] É ainda recomendado incluir níveis relativamente altos de ácido pantotênico, ácido lipóico e biotina. O ácido pantotênico deve ser incluído em uma quantidade de 12 a 300, preferivelmente de 14 a 100 e o mais preferivelmente de 18 a 40 mg por dose diária como ácido ou seus sais ou pantetina ou pantotenol para um adulto. Para 100 ml de produto líquido de acordo com a invenção as quantidades são portanto 0,6 a 15, preferivelmente

de 0,7 a 5 e o mais preferivelmente de 0,9 a 2 mg. Para uma fórmula infantil completa, a quantidade preferida de ácido pantotênico é mais do que 480 µg, especialmente de 500 µg a 2,0 mg. O ácido lipóico pode ser incluído em uma quantidade de 5 a 500, preferivelmente de 10 a 300 e o mais preferivelmente de 20 a 200 mg por dose diária, em formas que são conhecidas na técnica como o sal livre, sais destes ou derivados de melhor sabor. Para 100 ml de um produto líquida de acordo com a invenção as quantidades são portanto de 0,25 a 25, preferivelmente de 0,5 a 15 e o mais preferivelmente de 1 a 10 mg de ácido lipóico. Biotina ou vitamina H devem ser incluídas em uma quantidade de 0,2 a 50, preferivelmente de 0,3 a 30 e o mais preferivelmente de 0,4 a 20 mg por dose diária. Para 100 ml de produto líquido de acordo a invenção as quantidades são de 10 µg - 2,5 mg, preferivelmente de 15 µg a 1,5 mg e mais preferivelmente de 20 µg a 1 mg de biotina. As fontes adequadas são D-biotina ou sais desta biológica e tecnologicamente aceitáveis como conhecido na técnica.

[127] O ácido fólico, sais destes ou derivados metilados destes são preferivelmente incluídos em uma quantidade de 300 a 3000, preferivelmente de 350 a 2000 mais preferivelmente de 400 a 1500 e o mais preferivelmente de 500 a 1200 microgramas por dose diária para um adulto. Para 100 ml do produto líquido de acordo a invenção a concentração de ácido fólico é portanto 15, preferivelmente 17, 5 a 100, mais preferivelmente de 20 a 75 e o mais preferivelmente de 25 a 60 microgramas. Em uma fórmula infantil completa, a quantidade preferida de ácido fólico é acima 18 µg para 100 kcal, especialmente de 19 a 40 mg por 100 ml.

[128] Quando o presente produto nutricional é intencionado ser administrado para o tratamento de hiperglicemia ou de resistência à insulina na criança jovem que possa sofrer de sistemas metabólicos subdesenvolvidos, é preferido incluir também limoneno. Este composto pode ser dado como (R)-(+)-limoneno puro como preparados sinteticamente ou como isolados de frutas como as frutas cítricas. Esta isolação é preferivelmente aplicada por intermédio de destilação com vapor. A concentração deve estar na faixa de 1 a 1000 mg por

100 g de matéria seca do produto.

### **Tratamento**

[129] A composição nutricional de acordo com a invenção é adequada para regular concentrações de glicose do plasma e a sensibilidade à insulina crescente em um mamífero em necessidade deste. Em particular aqueles mamíferos que sofrem de hiperglicemia e/ou resistência à insulina têm problemas com o controle da glicose e/ou insulina são considerados estar em necessidade da presente composição. Estes mamíferos tipicamente sofrem de um nível muito alto de glicose e/ou insulina, que estão freqüentemente associados com os distúrbios descritos na introdução, em particular com doenças ou distúrbios secundários do grupo de doenças cardiovasculares, em particular a aterosclerose e problemas microvasculares, problemas cerebrovasculares em particular Acidentes Isquêmicos Transitórios e Acidentes CerebroVasculares, doenças renais, obesidade, obesidade infantil, visão prejudicada, pressão sangüínea alta e perda de função de tecido ou órgão, função imune prejudicada, disfunção dos órgão sexuais, em particular libido prejudicada, catabolismo especialmente depois de trauma, cirurgia ou durante fases graves em doenças como câncer, infecção, problemas do tipo gangrena com membros, síndrome da angústia imune adquirida, síndrome metabólica, diabete, níveis de HbA1C aumentados, inflamação crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças hepáticas.

[130] O efeito do produto pode ser determinado medindo-se os níveis de glicose no sangue depois do consumo do produto nutricional de acordo a invenção. O consumo da fração de proteína que compreende a quantidade relativamente alta de aspartato rapidamente disponível diminuirá os níveis de glicose pós prandiais ou pós cirúrgicos como observado depois do consumo de uma fonte de glicose. Isto é particularmente o caso quando o aspartato está mais rapidamente disponível para o organismo do que a fonte de glicose. Em particular o sistema de liberação lenta da fração de carboidrato como divulgado garante uma disponibilidade mais lenta da glicose dietética comparada ao

aspartato. Um outro modo de obter este efeito é através da administração seqüencial de proteína separada e frações de carboidrato digerível, em que a fração de proteína é administrada antes da fração de carboidrato. A taxa de depuração de glicose e insulina ( $t_{1/2}$ ) pode ser monitorada assim como o efeito nos níveis de glicose e insulina de estado constante. A eficácia do regime dietético torna-se por exemplo evidente a partir do número de vezes que um estado hipoglicêmico (glicose sangüínea abaixo de 50 mg/100 ml) ocorre, em combinação com o número de vezes que um estado hiperglicêmico ocorre.

[131] A eficácia da inclusão dos aminoácidos como especificado na descrição pode ser determinada medindo-se a perda na massa corporal magra nas pessoas que sofrem de hiperglicemia e resistência à insulina e em particular em pacientes diabéticos mal nutridos.

[132] O efeito da inclusão das vitaminas como especificadas na descrição pode ser determinado medindo-se a taxa de lipólise, a resistência à insulina e a massa corporal magra em pessoas obesas que sofrem de hiperglicemia e/ou resistência à insulina.

[133] O risco para complicações pode ser monitorado medindo-se a diminuição no nível sangüíneo de HbA1c e/ou proteína reativa C. A incidência de complicações típicas como problemas cardiovasculares pode ser tabulada. Nas pessoas que sofrem de hiperglicemia e/ou resistência à insulina e problemas renais adicionais os níveis de amônia no sangue devem ser medidos.

[134] Em pessoas que sofrem de resistência à insulina aumentada devido à liberação aumentada de hormônio do estresse, os níveis plasmáticos de glicose e as mudanças na massa corporal magra depois de experimentar por exemplo o trauma ou cirurgia grave devem ser medidos, incluindo a morbidez e a mortalidade.

[135] É importante estender as medições a um período de 2 dias ou mais longo de modo a permitir a adaptação do organismo à composição de proteína dietética. O efeito depois disso pode ser entretanto imediato ou de duração mais longa, dependente do paciente.

### Exemplos

#### **Exemplo 1: Produto nutricional líquido completo para pacientes diabéticos que sofrem de níveis de glicose plasmática pós prandial altos e/ou resistência à insulina**

A composição líquida que compreende por 100 ml:

Energia: 1,08 kcal/ml  
 Proteína: 5,5 g (= 22 kcal = 20,4% de energia)  
 (seus conteúdos dados abaixo)

Lipídeos: 4,0 g (= 36 kcal = 33,3% de energia)

Óleo marinho 0,4 g

Óleo de colza 1,2

Óleo MCT 0,3

Óleo de oliva 0,8

Óleo de linhaça 0,5

Fosfolipídeos 0,8

Carboidratos: 12,5 g (= 50 kcal = 46,3% de energia)

Oligômero de isomaltulose 4 g

Oligo/polímero de glicose 6 g

Oligômero de galactose 0,5 g

Maltose 0,3

Lactose 1,7 g

Fibra 1 g

De guar hidrolisado 0,2 g

De inulina 0,7 g

De galactose 0,1 g

Micro-ingredientes

Na 100 mg K 150 mg

Cl 125 mg Ca 80 mg

P 72 mg Mg 23 mg

Fe 1,6 mg Zn 3,0 mg

Cu 0,25 mg	Mn 0,33 mg
F 0,1 µg	Mo 15 µg
Se 5,7 µg	Cr 6,7 µg
I 13 µg	
Vit A 82 µg RE	Vit D 0,7 µg
Vit E 1,3 mg a-TE	Vit K 10 µg
Vit B1 0,2 mg	Vit B2 0,16 mg
Niacina 1,8 mgNE	Ácido pantotênico 1,3 mg
Vit B6 0,6 mg	Ácido fólico 40 µg
Biotina 40 µg	Colina 37 mg
Vit C 10 mg	

A fração de proteína da composição líquida acima é um dos seguintes:

**Exemplo 1a:**

Soja	5 g
L-ácido aspártico	0,5 g

**Exemplo 1b:**

Soja	4 g
soro de leite enriquecido com alfa-lactalbumina (aLW)	1,5 g

**Exemplo 1c:**

Hidrolisado de proteína de soja	2 g
soro de leite enriquecido com alfa-lactalbumina (aLW)	3,5 g

**Exemplo 1d:**

proteína de soja hidrolisado	3,5 g
soro de leite enriquecido com alfa-lactalbumina (aLW)	1,9 g
L-metionina	0,1 g

**Exemplo 1e:**

proteína de soja hidrolisada	2 g
------------------------------	-----

proteína de batata hidrolisado	3 g
L-lisina	0,2 g
L-metionina	0,2 g
L-serina	0,1 g

### **Exemplo 2: Nutrição completa para pacientes da Unidade de Cuidado**

#### **Intensivo**

Densidade de energia é 1,25 kcal/ml

A nutrição compreende por 100 ml:

Proteína: 7,5 g = 24% de energia

Caseína 3,1 g

Soro de leite enriquecido com alfa-lactalbumina 3,7 g

ácido L-aspártico 0,8 g

L-ornitina 0,3 g

L-leucina 0,2 g

L-glutamina 0,9 g

Carboidratos: 14,5 g = 46% de energia

Maltodextrinas 12 g

Frutose 0,3 g

Galactose 1 g

Glicose e outros açúcares 1,2 g

Gordura: 4,2 g = 30% de energia

Monoinsaturada 2,8 g

Saturada 0,4 g

Poliinsaturada 1,0 g

razão em peso de  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 em LC-PUFA's = 1-10

Fibra dietética: 1,6 g

Pectina suavemente metoxilada 0,2 g

Farelo de trigo: 0,2 g

Outros 1,2 g

Microingredientes: Como RDI

Na:	134 mg	vitamina A
K	263 mg	vit. D
Cl	139 mg	vit. E
Ca	67 mg	vit. K
P	67 mg	vit. B1
Mg	28 mg	vit. B2
Fe	1 mg	niacina
Zn	1,4 mg	ácido pantotênico
Cr	10 µg	vit. B6
F	0,1 mg	ácido fólico
Cu	0,3 mg	
Se	0,02 mg	biotina
Mo	0,01 mg	vit. C
I	0,02 mg	
Betaína:	0,4 g	
Acetil-1-carnitina:	0,02 g	
Mio-inositol:	0,1 g	

**Exemplo 3: Produto nutricional completo para crianças para impedir a obesidade infantil**

O produto compreende por 100 ml:

Proteína: 1,4 g (produzindo 0,16 g de aspartato (= 11,4% em peso), 0,307 g de glutamato e razão em peso da razão asp/glu de 0,52)

Soro de leite enriquecido em alfa-lactalbumina: 1,12 g

Isolado de proteína da soja hidrolisado: 0,28 g

Carboidratos 8,9 g

Lactose 5 g

Maltodextrinas/xarope de glicose 3,9 g

Lipídeos: 3,1 g

Óleo marinho 0,4 g

Lecitina de ovo	0,6 g		
Gordura de leite	0,2 g		
Óleo randomizado	0,4 g		
Colza	0,8 g		
Óleo de oliva	0,7 g		
Microingredientes			
Na 23 mg		K 66 mg	
Cl 50 mg		Ca 45 mg	
P 23 mg		Mg 6 mg	
Fe 0,53 mg		Zn 0,8 mg	
Cu 0,09 mg		Se 1,5 µg	
I 12 µg			
Vitamina A	84 µg RE;	vitamina D	1,4 µg;
Vitamina E	0,8 mg alfa TE;	vitamina K	4,9 µg;
Vitamina B1	0,1 mg;	vitamina B2	0,1 mg;
Niacina	1,2 mg NE;	ácido pantotênico	0,8 mg;
Vitamina B6	0,06 mg;	ácido fólico	15 µg;
Biotina	3 µg;	vitamina C	8 mg;
Taurina	10 mg		

**Exemplo 4: Produto farmacêutica para uso antes de uma refeição**

Barra de 10 g fornecendo:

4 g de purê de carne amassada seca;

1,7 g de proteína de soro de leite enriquecido com alfa-lactalbumina;

0,3 g ácido L-aspártico;

3 g de matriz que consiste de uma fração de carboidrato incluindo um xarope de glicose e cerca de 1 g de gomas que solidificam o produto e cerca de 0,7 g de farelo de trigo; e 1 g de ervas, tempero, minerais e aditivos.

**Exemplo 5: Sopa seca para reconstituição em água fervente para uso antes de uma refeição**

A sopa compreende para 20 g de produto seco:

10 g de carne seca e amassada  
1 g de ácido L-aspártico  
0,5 g de espessador (gomas)  
6,5 g de vegetais e ervas secos  
2 g de cinza, incluindo cloreto de sódio

**Exemplo 6: Produto seco (por exemplo uma barra, bombom ou bala confeitada) para o uso antes de uma refeição normal**

**Exemplo 6a:**

[136] Petisco na forma de um produto friável fornecendo por 100 g de matéria seca 75 g de proteína, 12 g de lipídeos, 8 g de carboidratos, 3 g de fibra dietética (farelo de trigo) e 5 g de minerais, elementos traço e vitaminas usando extrato de carne, proteína de batata, lecitina de ovo, minerais, elementos traço, vitaminas e temperos.

**Exemplo 6b:**

[137] Lingüiça fabricada usando-se proteínas de ervilha/ soja/ peixe/ tremoço/ carne/ fígado ou batata, pectina suavemente metilada, lecitina do ovo, maltodextrinas e temperos e minerais que compreendem por 100 g de matéria seca: 60 g de proteínas, 20 g de lipídeos, 8 g de fibra dietética, 8 g de carboidratos e 4 g de minerais, elementos traço e tempero.

**Exemplo 6c:**

[138] Barra de 30 g que compreende por 100 g de matéria seca: 35 g de proteína, 40 g de carboidratos, 5 g de fibra dietética, 10 g de lipídeos e 10 g de minerais, elementos traço e vitaminas usando proteína de batata, proteína de tremoço, maltodextrinas, farelo de trigo, frutas, lecitina de ovo e vitaminas sintéticas, minerais e elementos traço.

[139] O petisco, a lingüiça ou a barra sendo a primeira porção. Em combinação com uma segunda porção que pode ser um ou mais produtos nutricionais líquidos ou seco, um total de 15 a 22% de energia de proteína, 45 a 55% de energia de carboidratos e 30 a 40% de energia de lipídeos é administrado.

### **Exemplo 7: Efeito Benéfico da fração de proteína rica em aspartato sobre o nível de glicose sangüínea**

[140] O efeito do aspartato sobre o nível de glicose sangüínea depois da ingestão de alimento foi testado pela administração de um alimento rico em aspartato a um grupo de 8 ratos e medindo o nível sangüíneo de glicose em vários tempos. As cânulas foram aplicadas no estômago, para a administração controlada do alimento e no coração para coletar amostras de sangue antes e depois da administração do alimento. No tempo zero uma dose de bolo foi ministrada de glicose sozinha ou a mesma quantidade de glicose e uma quantidade fixa da fração de proteína. A dose foi de 2,5 g da fração de proteína por quilograma de peso corporal e 1 g de glicose por kg de peso corporal. Os ratos pesaram cerca de 300 g.

[141] Nas Figuras 1 e 2 a resposta de glicose é plotada com o tempo. A Figura 1 mostra que os níveis de glicose atingem valores de pico mais baixos na administração de mais equivalentes de aspartato; a concentração de glicose máxima de 2,5 g de caseinato (7,8% em peso de equivalentes de aspartato), 2,5 g de soja (10,8% em peso de equivalentes de aspartato) para soja enriquecida com equivalentes de aspartato. A composição nutricional que compreende uma mistura de soja hidrolisada e alfa-lactalbumina e suplementado ainda com metionina realça a captação de glicose a partir do plasma sangüíneo em comparação com os efeitos obtidos por 2,5 g de soja (ver a figura 2). Além disso, ambas as figuras mostram que o alimento enriquecido com aspartato resulta no nivelamento dos níveis de glicose no sangue depois da captação de alimento que compreende glicose ocorre mais rápido.

## Reivindicações

1. COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU FARMACÊUTICA, caracterizada por conter uma fração de proteína que compreende uma primeira e uma segunda fonte de equivalentes de aspartato, em que a dita primeira fonte é uma proteína de origem animal selecionada de carne, fígado, leite e soro de leite, e em quem a dita segunda proteína é uma proteína de origem vegetal selecionada de soja, tremoço, ervilha, feijão e batata, a dita fração de proteína compreendendo 12,5 a 40% em peso de equivalentes de aspartato com base no peso total da fração de proteína.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela dita fração de proteína compreender ainda equivalentes de glutamato em uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 e 5:1.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pela dita composição compreender ainda uma fração de carboidrato contendo 40 a 100% em peso de equivalentes de glicose.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pela dita fração de carboidrato compreender oligossacarídeos que compreendem mais do que 50% em peso de glicose e que têm um comprimento de cadeia de 3 a 9.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pela fração de proteína compreender proteína de soja e proteínas de soro de leite enriquecidas em alfa lactalbumina.

6. USO DE EQUIVALENTES DE ASPARTATO, caracterizado por ser empregado na fabricação de uma composição nutricional ou farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para regular concentrações de glicose no plasma em um mamífero.

7. USO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por ser para tratar e/ou prevenir a hiperglicemia.

8. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 7, caracterizado pelo mamífero estar sofrendo de diabete.

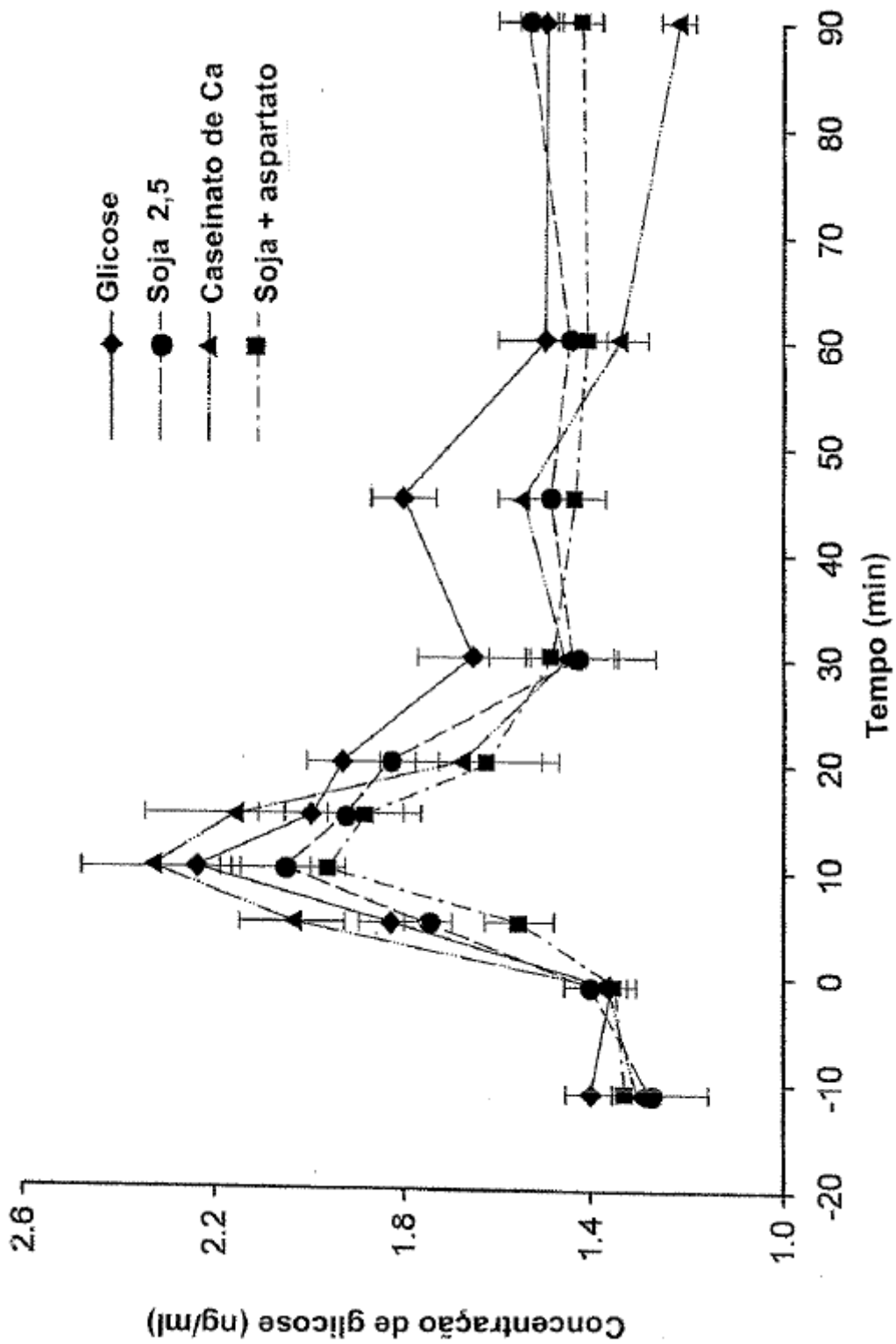


Fig. 1

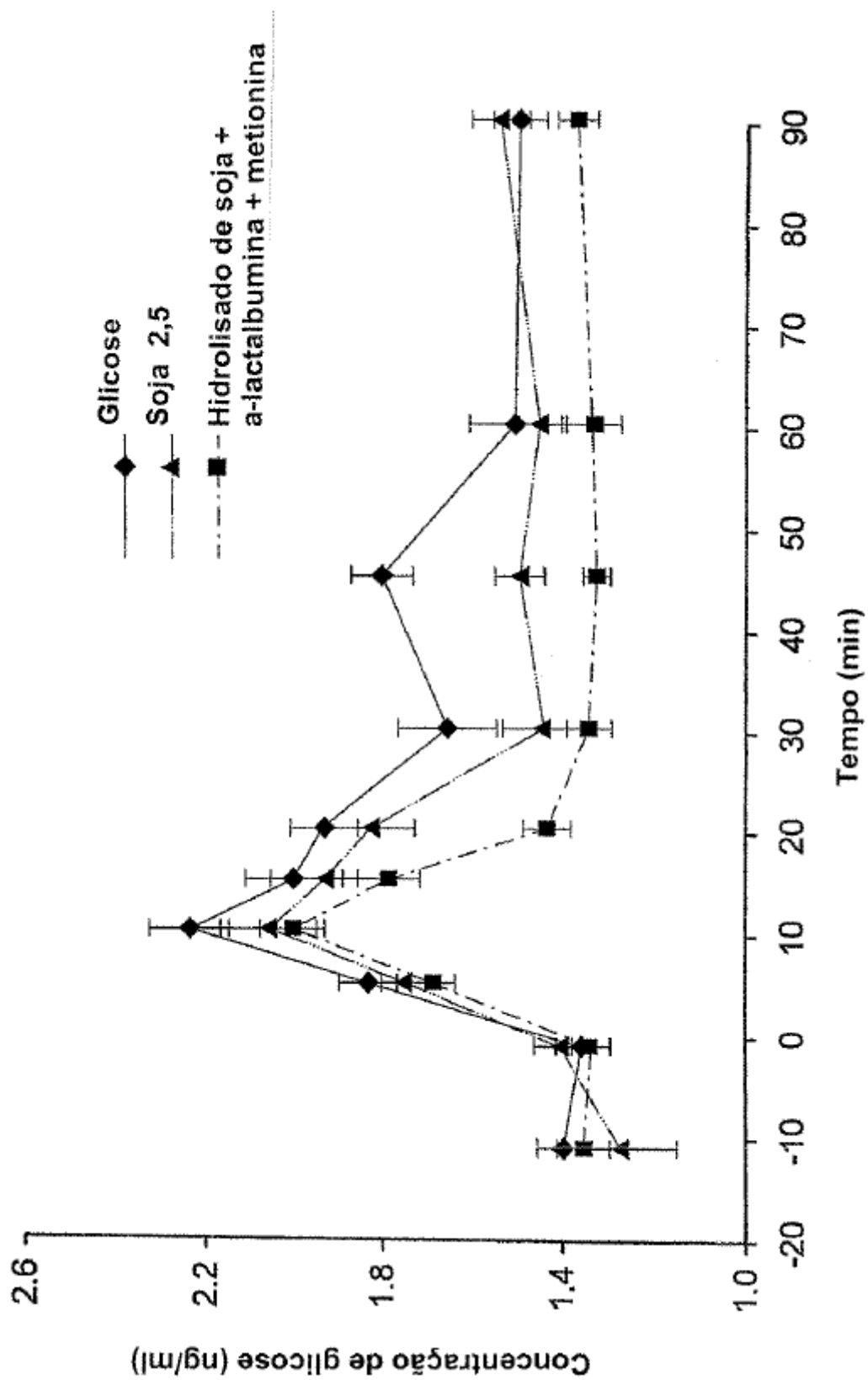


Fig. 2

**Resumo****USO DE EQUIVALENTES DE ASPARTATO E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL OU FARMACÊUTICA**

A invenção diz respeito ao uso de frações de proteína e/ou peptídeo específicas tendo um alto teor de aspartato para regular concentrações de glicose no plasma e aumentar sensibilidade à insulina em um mamífero. Foi descoberto que quantidades altas de equivalentes de aspartato, especialmente na ausência relativa de equivalentes de glutamato, aumentam a captação de glicose pelas células periféricas e melhoram a reação do fígado no consumo de glicose dietética. Como um resultado, isto tem um efeito favorável sobre os níveis de glicose do sangue de uma pessoa que sofre de hiperglicemia, em particular hiperglicemia e/ou resistência à insulina pós prandial e pós cirurgia. A invenção diz respeito a um alimento completo fortificado com equivalentes de aspartato assim como um suplemento rico em equivalentes de aspartato que é dado simultaneamente com ou ainda minutos até uma hora antes do consumo de uma refeição que compreenda glicose. A composição nutricional ou farmacêutica contém pelo menos uma proteína tendo um alto teor de aspartato, preferivelmente de origem da soja ou laticínios, que é ainda enriquecida com equivalentes de aspartato de uma outra proteína e/ou equivalentes de aspartato livres. A fração de proteína compreende equivalentes de glutamato em uma razão em peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 e 5:1.