

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.09.17	(73) Titular(es): N.V. NUTRICIA EERST STATIONSSTRAAT 186-2712 HM ZOETERMEER NL
(30) Prioridade(s): 2007.09.17 WO PCT/NL2007/000230	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.06.02	(72) Inventor(es): JOHANNES WILHELMUS CHRISTINA SIJBEN MAARTEN ANNE HOIJER NL NL
(45) Data e BPI da concessão: 2011.12.07 056/2012	(74) Mandatário: MARIA MANUEL RAMOS LUCAS LARGO DE S. DOMINGOS N° 1 2910-092 SETÚBAL PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO NUTRICIONAL COM ALTO TEOR ENERGÉTICO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A FORMULAÇÕES DE ELEVADA ENERGIA PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE FALTA DE CRESCIMENTO NAS CRIANÇAS, EM PARTICULAR PARA PROMOVER A RECUPERAÇÃO DO CRESCIMENTO NUM BEBÉ DOENTE.

RESUMO

A presente invenção refere-se a formulações de elevada energia para o tratamento e/ou prevenção de falta de crescimento nas crianças, em particular para promover a recuperação do crescimento num bebé doente.

Descrição

FORMULAÇÃO NUTRICIONAL COM ALTO TEOR ENERGÉTICO

Campo da invenção

Os bebés que padecem de doenças mostram frequentemente modelos de crescimento deficiente que podem ser corrigidos com nutrição adicional de alto teor energético. A presente invenção refere-se a composições que promovem um crescimento compensatório em tais bebés sem os efeitos secundários negativos na função de barreira intestinal frequentemente associados a composições energéticas densas.

Antecedentes da invenção

No primeiro ano de vida, as crianças (bebés) são particularmente sensíveis à restrição de energia e nutrientes devido a elevadas necessidades basais anabólicas. As necessidades energéticas e de nutrientes por unidade de massa corporal são maiores durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, com uma redução gradual das necessidades até o estirão puberal.

Na actualidade, existe uma considerável evidência para demonstrar que a principal força impulsionadora para o crescimento na infância é uma nutrição adequada. Na infância tardia e na adolescência, os factores humorais, tais como a hormona do crescimento, tiroxina e cortisol, assumem um papel muito mais importante, mas sendo ainda necessária uma nutrição adequada.

Os bebés que necessitam de um suplemento nutricional apresentam desafios únicos, não só devido às suas elevadas necessidades de nutrientes para o crescimento, desenvolvimento e maturação de órgãos, mas também devido às suas escassas reservas corporais.

Os bebés têm menos reservas corporais de todos os nutrientes do que os adultos, particularmente energia, e estes recursos podem-se esgotar rapidamente durante as doenças agudas e crónicas. A perda de tecido para satisfazer as procura de energia ocorre muito mais rápido em bebés do que em crianças com mais idade e adultos, o que as torna particularmente susceptíveis aos efeitos da inanição. Foi estimado que um adulto tem reservas corporais suficientes para aproximadamente 70 dias, comparado com 4 dias num bebé prematuro e 31 dias num bebé de termo.

Durante doenças agudas ou crónicas, os bebés têm necessidades nutricionais específicas e padecem, frequentemente, de crescimento deficiente. Portanto, estes bebés necessitarão de nutrição adicional para compensar a deficiência de crescimento que deveria ter ocorrido durante a doença. Normalmente, isto acontece ao contribuir com energia adicional. Uma vez que os bebés não bebem grandes volumes, a energia é provida numa fórmula de bebida concentrada, compreendendo, normalmente, pelo menos 0,9 kcal/ml.

O documento WO 2007/039596 descreve uma composição deste tipo, que compreende bactérias probióticas, fibras prebióticas e LC-PUFA como ingredientes activos para promover um crescimento compensatório em jovens mamíferos que foram submetidos a *stress* mental ou físico.

O documento WO 2006/091103 descreve composições que compreendem bactérias probióticas e fibras prebióticas como ingredientes activos para o tratamento e/ou prevenção de doenças gastrointestinais, doenças imunológicas e/ou doenças endócrinas.

O documento WO 2007/073193 descreve composições para serem administradas a bebés que compreendem uma mistura de lípidos e uridina como ingredientes activos para prevenir mais tarde a obesidade.

O documento WO 2007/046699 descreve composições que compreendem LC-PUFA e/ou nucleotídeos para desenvolver a flora intestinal em bebés que nasceram por cesariana.

Um objecto da presente invenção é proporcionar uma formulação adequada para estimular um crescimento compensatório óptimo em bebés, preferencialmente no grupo de idade de 0-18 meses, que padecem de crescimento deficiente devido a uma doença, enquanto se minimizam sintomas gastrointestinais normalmente associados a composições energéticas densas.

Resumo da invenção

Os inventores reconheceram a necessidade de melhorar a prática actual da alimentação de bebés para tratar ou prevenir um crescimento deficiente durante ou depois de um período de doença. Em particular, foi reconhecido que as formulações energéticas densas resultam num funcionamento intestinal fraco, particularmente devido a uma absorção reduzida de nutrientes; uma função reduzida de barreira e/ou um crescimento incrementado de bactérias não desejadas.

Normalmente, a nutrição de bebés tem uma densidade energética de aproximadamente 0,7 kcal/ml. O presente grupo de pacientes necessita de uma densidade energética aumentada. Os presentes inventores reconheceram que a densidade energética aumentada pode levar a um crescimento aumentado de bactérias não desejadas no tracto intestinal porque nem todos os nutrientes (por exemplo, proteínas) são facilmente absorvidos. Os presentes inventores descobriram que os efeitos secundários podem ser minimizados mediante a inclusão de uma mistura de nucleotídeos que actua sinergicamente, LC-PUFA e oligossacarídeos não digeríveis, ou seja, hidratos de carbono não digeríveis na presente composição energética densa. Os presentes inventores

também reconheceram que não é benéfico administrar bactérias vivas a bebés doentes.

Consequentemente, a presente invenção provê uma formulação nutricional para estimular o crescimento compensatório em bebés que padecem de crescimento deficiente devido a doença, compreendendo uma fonte de lípidos com ácido gordo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUFA) numa quantidade de, pelo menos, 0,1% em peso dos ácidos gordos na composição, hidratos de carbono não digeríveis (fibras prebióticas) numa quantidade de, pelo menos, 0,1% em peso, tendo como base no peso em seco da composição e nucleotídeos numa quantidade de, pelo menos, $1,10^{-4}\%$ em peso tendo como base o peso em seco da composição.

Uma vantagem particular da presente invenção é que provê uma composição capaz de estimular o crescimento compensatório em bebés doentes que padecem de crescimento deficiente devido a uma doença, ao melhorar a ingestão de proteínas e, simultaneamente, ao melhorar a absorção de ingredientes nutricionais, melhorando a absorção no intestino. Finalmente, isto minimiza os sintomas gastrointestinais, também pela acção sinérgica no reforço do sistema imunitário (sistémico) do bebé pela presença dos nucleotídeos, reforçando o comportamento de alimentação apropriado para o desenvolvimento, e melhorando a qualidade de vida.

Descrição detalhada da invenção

Numa forma de realização, a presente invenção relaciona-se com uma composição que compreende proteína, gordura, hidratos de carbono digeríveis e não digeríveis e nucleotídeos para uso no estímulo do crescimento compensatório num bebé que padece de crescimento deficiente devido a uma doença, onde a composição contém

- a. uma densidade energética de, pelo menos 0,9 kcal/ml e preferencialmente inferior a 2,0 kcal/ml; e
- b. um componente proteico que provê, pelo menos 9,5% das calorias totais; e
- c. pelo menos 0,1% em peso de ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa, tendo como base o total de ácidos gordos; e
- d. pelo menos 0,1% em peso de hidratos de carbono não digeríveis, tendo como base o peso em seco da composição; e
- e. pelo menos $1,10^{-4}\%$ em peso de nucleotídeos, tendo como base o peso em seco da composição.

Numa forma de realização, a composição tem uma densidade energética de, pelo menos 0,9 kcal/ml e inferior a 1,8 kcal/ml, preferencialmente de, pelo menos 0,9 kcal/ml e inferior a 1,5 kcal/ml. Numa forma de realização, a composição tem uma densidade energética de, pelo menos 0,9 kcal/ml e inferior a 1,2 kcal/ml.

Hidratos de carbono não digeríveis

O hidrato de carbono não digerível é preferencialmente seleccionado do grupo que consiste em fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, sialo-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, inulina, goma-arábica, goma guar, amido resistente, oligossacarídeos derivados do leite e misturas dos mesmos. Preferencialmente, o hidrato de carbono não digerível é seleccionado do grupo que consiste em fruto-oligossacarídeos, inulina, goma-arábica e galacto-oligossacarídeos. Preferencialmente, a presente composição compreende galacto-oligossacarídeos. Estes hidratos de carbono são particularmente eficazes estimulando o crescimento de Bifidobactérias e Lactobacilos. Preferencialmente, a presente composição compreende (i) galacto-oligossacarídeo e (ii) fructo-oligossacarídeo e/ou inulina. Preferencialmente, a proporção de

peso de galacto-oligossacarídeos: (fruto-oligossacarídeos e/ou inulina) está entre: 25:1 e 1:25. Um galacto-oligossacarídeo adequado está comercialmente disponível da Borculo Domo Ingredients com a marca registada Vivinal GOS 10. Um fruto-oligossacarídeo adequado está comercialmente disponível da Orafiti S. preferencialmente, o(s) hidrato(s) de carbono(s) não digerível(eis) está(estão) presente(s) numa quantidade total de pelo menos 0,1% em peso, tendo como base o peso em seco da composição.

A presente invenção compreende preferencialmente a administração de uma porção que compreende entre 0,05 e 25 gramas de hidrato de carbono não digerível, preferencialmente entre 0,1 e 5 gramas. A presente invenção compreende preferencialmente a administração de uma porção que compreende entre 0,05 e 25 gramas de galacto-oligossacarídeos, preferencialmente entre 0,1 e 5 gramas de galacto-oligossacarídeos. A presente invenção compreende preferencialmente a administração de 0,05 a 25 gramas de hidrato de carbono não digerível ao dia, preferencialmente entre 0,1 e 5 gramas ao dia. A presente invenção compreende preferencialmente a administração entre 0,05 e 25 gramas de galacto-oligossacarídeos ao dia, preferencialmente entre 0,1 e 5 gramas de galacto-oligossacarídeos ao dia.

Preferencialmente, os presentes hidratos de carbono não digeríveis têm um grau de polimerização (GP) de pelo menos 2 unidades de monose e não são, ou só parcialmente, digeridos no intestino por acção de ácidos ou enzimas digestivas presentes no tracto digestivo superior humano (intestino delgado e estômago), mas que são fermentáveis pela flora intestinal humana. O termo unidades de monose refere-se a unidades com uma estrutura anular fechada, preferencialmente hexose, por exemplo as formas de piranose ou de furanose. O grau médio de polimerização do oligossacarídeo é normalmente inferior a 60 unidades de monose,

preferencialmente inferior a 40, inclusive mais preferencialmente inferior a 20.

Segundo outra forma de realização, pelo menos um dos hidratos de carbono não digeríveis da presente composição é seleccionado do grupo que consiste em frutanos, fruto-oligossacarídeos, dextrinas não digeríveis, galacto-oligossacarídeos (incluindo trans-galactooligossacarídeos), xilo-oligossacarídeos, arabino-oligossacarídeos, gluco-oligosacarídeos, manooligosacarídeos, fuco-oligossacarídeos, oligossacarídeos acídicos (por exemplo, oligossacarídeos de ácido urónico, tal como hidrolisado de pectina) e misturas dos mesmos. Preferencialmente, a presente composição compreende pelo menos um, preferencialmente pelo menos dois, dos hidratos de carbono não digeríveis seleccionados do grupo que consiste em fruto-oligossacarídeos ou inulina, galacto-oligossacarídeos e pectina e/ou hidrolisado de pectina.

Segundo outra forma preferida de realização, a presente composição compreende, pelo menos um dos hidratos de carbono não digeríveis seleccionado do grupo que consiste em fruto-oligossacarídeos, inulina, goma-arábica e galacto-oligossacarídeos e um hidrolisado de pectina. Preferencialmente, pelo menos 70% do hidrolisado de pectina tem um grau de polimerização entre 2 e 50. O peso molecular médio do hidrolisado de pectina está, preferencialmente, entre 1 kD e 20 kD, preferencialmente entre 4 e 10 kD. O peso molecular médio pode ser determinado pelo método como descrito no documento US 5,472,952.

Quando está na forma de líquido pronta para administrar, a presente composição compreende preferencialmente de 0,1 a 100 gramas de hidrato de carbono não digerível por litro, mais preferencialmente entre 0,5 e 50 gramas por litro, inclusive mais preferencialmente entre 1 e 25 gramas por litro. Um teor demasiado elevado de hidrato de carbono não digerível pode

causar desconforto devido à fermentação excessiva, enquanto um teor muito baixo pode resultar num estrato de mucosidade insuficiente.

No caso de estarem presentes, pelo menos, dois hidratos de carbono não digeríveis diferentes, a proporção de peso está preferencialmente entre 1 e 10, mais preferencialmente entre 1 e 5. Estas proporções de peso estimulam optimamente a produção de mucina de diferentes tipos em sítios diferentes no intestino.

O hidrato de carbono não digerível está preferencialmente incluído na presente composição numa quantidade superior a 0,1% em peso, preferencialmente superior a 0,2% em peso, mais preferencialmente superior a 0,5% em peso e inclusive mais preferencialmente superior a 1% em peso, tendo como base o peso em seco total da composição. A presente composição tem preferencialmente um teor de hidratos de carbono não digerível inferior a 20% em peso, mais preferencialmente inferior a 10% em peso, inclusive mais preferencialmente inferior a 5% em peso.

Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa

A presente composição compreende preferencialmente ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFA). Os LC-PUFA são ácidos gordos nos quais a cadeia de acilo tem um comprimento de 20 a 24 átomos de carbono (preferencialmente 20 ou 22 átomos de carbono) e onde a cadeia de acilo compreende, pelo menos, duas ligações insaturadas entre os ditos átomos de carbono na cadeia de acilo. Mais preferencialmente, a presente composição compreende, pelo menos, um LC-PUFA seleccionado do grupo que consiste em ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n3), ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6 n3), ácido araquidónico (ARA, 20:4 n6) e ácido docosapentaenóico (DPA, 22:5 n3). Foi demonstrado que EPA, DHA e ARA reduzem eficazmente a permeabilidade da junção estreita intestinal. A permeabilidade reduzida da união estreita reduz a

incidência de infecção e/ou reduz a passagem de toxinas bacterianas (endo ou exo). Portanto, a incorporação de LC-PUFA, preferencialmente EPA, DHA, DPA e/ou ARA, na presente composição melhora a integridade da barreira intestinal, a qual é de grande importância em bebês doentes uma vez que estes bebês têm uma flora intestinal menos desenvolvida e, portanto, uma barreira intestinal que amadurece mais lentamente. Os LC-PUFA têm, além disso, efeitos anti-inflamatórios e estimulam a adesão de bactérias de produção de ácido láctico a superfícies mucosas, estimulando assim o desenvolvimento de uma flora saudável.

Dado que uma baixa concentração de ARA, DHA, DPA e/ou EPA é já eficaz na redução da permeabilidade da união estreita, o teor de LC-PUFA na presente composição, que é preferencialmente uma composição nutricional, preferencialmente não excede os 5% em peso do teor de gordura total, preferencialmente não excede os 2,5% em peso, inclusive mais preferencialmente não excede 1% em peso. Preferencialmente, a presente composição compreende pelo menos 0,1% em peso, preferencialmente pelo menos 0,25% em peso, mais preferencialmente pelo menos 0,5% em peso, inclusive mais preferencialmente pelo menos 0,75% em peso de LC-PUFA do teor de gordura total. Pela mesma razão, o teor de EPA preferencialmente não excede 1% em peso da gordura total, mais preferencialmente não excede 0,5% em peso, mas é preferencialmente pelo menos 0,02% em peso, mais preferencialmente pelo menos 0,05% em peso da gordura total. O teor de DHA preferencialmente não excede 1% em peso, mais preferencialmente não excede 0,5% em peso, mas é pelo menos 0,1% em peso da gordura total. Como o ARA resultou ser particularmente eficaz na redução da permeabilidade da união estreita, a presente composição compreende quantidades relativamente altas, preferencialmente pelo menos 0,1% em peso, inclusive mais preferencialmente pelo menos 0,25% em peso, ainda mais preferível pelo menos 0,35% em peso de ARA da gordura total. O teor de ARA preferencialmente não excede 1% em peso da gordura total. Quando a presente composição entérica compreende

ARA, EPA e DHA são vantajosamente adicionados para equilibrar a acção do ARA, por exemplo reduzir a acção potencial pró-inflamatória de metabolitos de ARA. Um excesso de metabolitos de ARA pode causar inflamação. Portanto, a presente composição compreende preferencialmente ARA, EPA e DHA, onde a proporção de peso ARA/DHA está preferencialmente acima de 0,5, preferencialmente acima de 0,7, inclusive mais preferencialmente acima de 1. A proporção de ARA/DHA é preferencialmente inferior a 10. A proporção de peso de ARA/EPA está preferencialmente entre 1 e 100, mais preferencialmente entre 5 e 20.

A proporção n6:n3 está preferencialmente entre 1:2 a 8:1, mais preferencialmente entre 4:1 a 8:1. A fonte do LC-PUFA pode ser, por exemplo, lípidos de ovo, óleo fúngico, óleo de peixe com baixo EPA ou óleo de algas.

De forma importante, a proporção do ácido linoleico (C18:2 n6) para ácido linolénico alfa (C18:3 n-3) está preferencialmente entre 4 e 6, mais preferencialmente entre 4,5 e 5,5. Esta proporção resultará numa mistura de gordura óptima para o tratamento da função de barreira intestinal, e assim para a indução de um crescimento compensatório saudável.

Nucleotídeos

A adição de nucleotídeos e/ou nucleósidos à presente composição melhora, além disso, a função de barreira mucosa do intestino, particularmente porque inibe e/ou reduz a incidência da translocação bacteriana e reduz a lesão intestinal. Portanto, a presente composição também compreende pelo menos $1,10^{-4}\%$ em peso, preferencialmente entre 1 e 500 mg de nucleósidos e/ou nucleotídeos do peso total da fórmula seca, inclusive mais preferencialmente entre 5 e 100 mg. Vantajosamente, a presente composição inclui nucleotídeos e/ou nucleósidos uma vez que em combinação com os LC-PUFA e hidratos de carbono não digeríveis

estes componentes melhoram de forma imprevista a função de barreira do intestino, o sistema imunitário e/ou a flora intestinal, o que pensamos ser um efeito sinérgico.

Mais preferencialmente, a composição compreende um nucleótido. O nucleótido está preferencialmente na forma de monofosfato, difosfato ou trifosfato, mais preferencialmente um monofosfato de nucleótido. O nucleótido é preferencialmente um ribonucleótido ou um desoxirribonucleótido, mais preferencialmente um ribonucleótido. Os nucleotídeos podem ser monoméricos, diméricos ou poliméricos (incluindo ARN e ADN). Os nucleotídeos estão presentes, preferencialmente, como um ácido livre ou em forma de um sal, mais preferencialmente sal monossódico. A incorporação de um nucleótido na presente composição melhora a integridade e/ou maturação da barreira intestinal, que é de grande importância para bebés doentes, uma vez que estes bebés têm uma flora intestinal menos desenvolvida e portanto uma barreira intestinal de maturação mais lenta. Preferencialmente, a composição compreende um ou mais seleccionados do grupo que consiste em 5'-monofosfato de citidina (CMP), 5'-monofosfato de uridina (UMP), 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 5'-monofosfato de guanosina (GMP), e 5'-monofosfato de inosina (IMP), mais preferencialmente pelo menos 3 seleccionados do grupo que consiste em CMP, UMP, AMP, GMP e IMP. Uma diversidade aumentada de nucleotídeos pode melhorar, ainda mais, a integridade da barreira.

Preferencialmente, a composição compreende de 5 a 100 mg, mais preferencialmente de 5 a 50 mg, ainda mais preferencialmente de 10 a 25 mg de nucleotídeos por 100 gramas de peso em seco da presente composição. Os nucleotídeos estimulam, ainda mais, o sistema imunitário melhorando assim a protecção contra uma elevada carga de patogénicos intestinais tal como *E. coli*.

Preferencialmente, a presente composição compreende de 1 a 20 mg, mais preferencialmente de 3 a 12,5 mg de CMP por 100 g de peso em seco da composição. Preferencialmente, a composição compreende de 1 a 20 mg, mais preferencialmente de 2 a 9 mg de UMP por 100 g de peso em seco da composição. Preferencialmente, a presente composição compreende de 0,5 a 15 mg, mais preferencialmente de 1,5 a 8 mg de AMP por 100 g de peso em seco da presente composição. Preferencialmente, a composição compreende de 0,2 a 10 mg, mais preferencialmente de 0,6 a 3 mg de GMP por 100 g de peso em seco da composição. Preferencialmente, a presente composição compreende de 0,5 a 10 mg, mais preferencialmente de 1,3 a 5 mg de IMP por 100 g de peso em seco da composição.

Consequentemente, uma composição preferida de acordo com a invenção compreende nucleotídeos, proteína, ácidos gordos, hidratos de carbono digeríveis e não digeríveis e contém

- a. uma densidade energética de 0,95-1,15 kcal/ml; e
- b. um componente proteico que provê, pelo menos 9,5% das calorias totais, preferencialmente entre 10 e 12% de energia;
- c. entre 0,1 - 0,5% em peso de ácidos poliinsaturados gordos de cadeia longa baseados nos ácidos gordos totais na composição;
- d. entre 0,2 - 0,4% em peso de hidrato de carbono não digerível com base no peso em seco da composição; e
- e. pelo menos 3 nucleotídeos seleccionados do grupo que consiste em 5'-monofosfato de citidina (CMP), 5'-monofosfato de uridina (UMP), 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 5'-monofosfato de guanosina (GMP), e 5'-monofosfato de inosina (IMP) presente numa quantidade de pelo menos $1,10^{-4}\%$ em peso, tendo como base o peso em seco da composição, preferencialmente numa quantidade de $2,10^{-4}$

e $4,10^{-4}\%$ em peso, tendo como base o peso em seco da composição.

Macronutrientes

A presente composição provê preferencialmente nutrição ao bebé e compreende um componente de lípido, um componente proteico e um componente de hidrato de carbono. O componente de lípido provê preferencialmente de 5 a 50% das calorias totais, o componente proteico provê preferencialmente de 9,5 a 50% das calorias totais, e o componente de hidrato de carbono provê preferencialmente de 15 a 90% das calorias totais. A presente composição é utilizada preferencialmente como uma fórmula para bebés, onde o componente de lípido provê de 35 a 50% das calorias totais, o componente proteico provê de 10 a 12,5% das calorias totais, e o componente de hidrato de carbono provê de 40 a 55% das calorias totais. Para calcular a % do total de calorias para o componente proteico, deve tomar-se o total de energia proporcionada pelas proteínas, peptídeos e aminoácidos.

O componente proteico usado na presente composição compreende preferencialmente, pelo menos, um seleccionado do grupo que consiste em proteínas animais não humanas (tais como proteínas do leite, proteínas de carne e proteínas de ovo), proteínas vegetais (tais como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz, proteína de batata e proteína de ervilha), aminoácidos livres e misturas dos mesmos. A fonte de nitrogénio derivado do leite da vaca, particularmente proteínas de proteína do leite de vaca, tais como proteínas de caseína e de soro de leite são particularmente preferidas. Preferencialmente, o componente proteico compreende proteínas intactas, mais preferencialmente proteínas de soro de leite de bovino intactas e/ou proteínas de caseína de bovino intactas.

Preferencialmente, a presente composição não é leite mamífero, preferencialmente não é leite humano. Preferencialmente, a presente composição não contém proteína de leite humano.

A osmolaridade é um factor importante que determina a tolerância gastrointestinal. Para melhorar a tolerância gastrointestinal, a osmolaridade da composição preferencialmente não excede 350 mOsmol/litro, mais preferencialmente menos de 300 mOsmol/litro. Se a composição é utilizada como alimentação por sonda, a osmolaridade preferencialmente é inferior a 300 mOsmol/litro, inclusive mais preferencialmente inferior a 250 mOsmol/litro, uma vez que os bebés alimentados por sonda são mais sensíveis a alimentações com uma osmolaridade mais alta.

Os bebés doentes padecem frequentemente de uma função diminuída de barreira intestinal. Para prevenir infecções gastrointestinais não desejadas a composição, de acordo com a invenção, preferencialmente não compreende bactérias probióticas vivas.

Aplicação

A presente composição tem como objectivo proporcionar nutrição a um bebé doente que padece de crescimento deficiente devido a uma doença e/ou o tratamento e/ou a prevenção de crescimento deficiente em bebés. A presente composição é especialmente adequada para a administração a um bebé que padece de fibrose quística, problemas cardíacos, traumatismo, cancro e/ou paralisia ou foi, ou será submetido a cirurgia. Preferencialmente, a presente composição é administrada via sonda gastrointestinal. A presente composição é administrada preferencialmente numa dosagem diária de entre 100 ml e 1000 ml. Preferencialmente, a composição é administrada a um bebé de idade entre 0 e 18 meses. Numa forma de realização, a presente composição não compreende bactérias vivas.

A administração da presente composição compreendendo LC-PUFA, oligossacarídeos não digeríveis e nucleotídeo resulta numa translocação reduzida de microrganismos patogénicos (nosocomiais), tais como *Escherichia coli*, outras espécies Gram negativas que pertencem ao género *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, e *Acinetobacter* e espécies Gram positivas tais como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, e *Clostridium*, vírus e/ou fungos, preferencialmente *Escherichia coli* (*E. Coli*). Desse modo, a presente composição usa-se preferencialmente num método para o tratamento e/ou prevenção de infecção e/ou diarreia em bebés doentes ou bebés que padecem de crescimento deficiente, compreendendo o dito método de administração da presente composição a um bebé nascido por cesariana. Numa forma de realização preferida, a presente composição é utilizada para o tratamento e/ou prevenção de infecção provocada por *Escherichia coli*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e/ou *Pseudomonas*, mais preferencialmente *E. coli*.

A tolerância gastrointestinal é melhorada ao usar as composições de acordo com a invenção. Portanto, a composição de acordo com a invenção é utilizada preferencialmente para melhorar a tolerância gastrointestinal a fórmulas de alimentação entérica em bebés doentes.

Exemplos

Os seguintes exemplos não limitativos ilustram ainda mais a invenção.

Exemplo 1: Composições nutricionais - Infatrini

Composição com uma densidade energética de 1 kcal/ml adequada para induzir crescimento compensatório em pacientes entre 0 e 18 meses

		g/100ml
Proteína	10,4% de en.	2,6
Hidrato de carbono	41,1% de en.	10,3
Gordura	48,6% de en.	5,4
Fibra		0,8
Nucleotídeos		2,8 10^{-3} (CMP, UMP, AMP, GMP, IMP)

Vit/minerais de acordo com a directiva 1999/21 CE de FSMP

UNIDADE DE COMPONENTE	por 100 ml	por 100 kcal
Proteína (equivalente), total g	2,60	2,61
- Nitrogénio (proteína) g	0,41	0,41
- Proteína animal g	2,60	2,61
• Proteína de soro de leite g	1,56	1,57
• Caseína g	1,04	1,04
Hidrato de carbono g	10,3	10,3
- Açúcares g	5,69	5,71
• Glicose g	0,28	0,28
• Lactose g	5,16	5,18
• Maltose g	0,24	0,24
- Polissacarídeos g	4,42	4,43
Gordura g	5,36	5,38
- Vegetal g	5,24	5,26
- Animal g	0,12	0,12
• da qual leite g	0,08	0,08
- Saturadas g	2,05	2,05
• das quais MCT		
- Monoinsaturadas g	2,33	2,34
- Polinsaturadas g	0,99	0,99
Fibra, dietético g	0,800	0,803

- Solúvel g	0,80	0,80
Humidade / água g	84,9	85,2
Nucleotídeos ** mg	2,80	2,81
- 5'-monofosfato de Citidina	0,93	0,94
- 5'-monofosfato de Uridina	0,47	0,47
- 5'-monofosfato de Adenosina	0,78	0,78
- 5'-monofosfato de Guanosina	0,23	0,23
- 5'-monofosfato de Inosina	0,39	0,39

Osmolaridade: 290 mOsmol/litro

Exemplo 2. Permeabilidade da união estreita intestinal reduzida com mistura de ácidos gordos compreendendo EPA, DHA e ARA.

As monocamadas (MC) de filas celulares epiteliais intestinais T84 (ATCC; EUA) foram cultivadas em filtros *transwell* (Corning, Costar BV, Países Baixos) permitindo tanto a amostragem de mucosa como a amostragem serosa e a estimulação das células epiteliais intestinais humanas. Duas semanas após a confluência, as monocamadas foram incubadas na presença de IL-4 (2 ng/ml, compartimento seroso, Sigma, EUA) com ou sem ácidos gordos poliinsaturados ARA, DHA, GLA, EPA, ou ácido palmítico de controlo (10 µM ou 100 µM, compartimento mucosa, Sigma, St. Louis, EUA). As células foram pré-incubadas com ARA, DHA, EPA, ou ácido palmítico durante 48 horas antes da incubação IL-4. A co-incubação de PUFA e ácido palmítico com IL-4 continuou durante mais 48 horas; enquanto o meio de cultivo e os aditivos foram mudados a cada 24 horas. A função de barreira epitelial foi determinada por medição da resistência transepitelial (TER) e a permeabilidade.

Os resultados do efeito de ARA, DHA, EPA e ácido palmítico (100 µM) na alteração da barreira mediada por IL-4 são indicados na tabela 1. A tabela 1 mostra que os ARA, DHA e EPA dos LC-PUFA inibem o fluxo aumentado provocado por IL-4. Em contraste, o

ácido palmítico teve um efeito prejudicial e reduziu a alteração de barreira em comparação com o controlo. Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso de ARA, DHA, e EPA em formulações de nutrição clínica e infantil para prevenir ou reduzir a alteração da barreira mediada por IL-4. Estes resultados sustentam adicionalmente os efeitos sinérgicos da presente combinação de ácidos gordos e oligossacarídeos não digeríveis.

Tabela 1

<u>Ingrediente (LC-PUFA)</u>	<u>Fluxo IL-4</u>	<u>TER IL-4</u>
Controlo	582	374
Ácido palmítico	777	321
DHA	271	547
ARA	218	636
EPA	228	539

A figura 1 indica os efeitos protectores dependentes de tempo e doses (10µM e 100µM) de diferentes FA (ácido palmítico, DHA, GLA, e AA) na destruição da barreira mediada por IL-4 (fluxo). A figura 1 indica que ARA, DHA e GLA protegem contra a alteração da barreira mediada por IL-4 como reflectida pelo fluxo de dextrano diminuído 4kD. Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso de ARA, DHA e GLA em formulações de nutrição clínica e infantil para prevenir ou reduzir a alteração de barreira mediada por IL-4, por exemplo como ocorre em alergias a alimentos ou a leite de vaca. Estes resultados apoiam até os efeitos sinérgicos da presente combinação de ácidos gordos e hidratos de carbono não digeríveis.

Lisboa, 5 de Março de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objectivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e o EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

- WO 2007039596 A
- WO 20060911034 A
- WO 2007073193 A
- WO 2007046699 A
- US 5472952 A

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo proteína, gordura, hidratos de carbono digeríveis e não digeríveis e nucleotídeos, onde a composição contém

- a. uma densidade energética de pelo menos 0,9 kcal/ml e preferencialmente inferior a 2,0 kcal/ml; e
- b. um componente proteico que provê pelo menos 9,5% das calorias totais; e
- c. pelo menos 0,1% em peso de ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa, tendo como base os ácidos gordos totais; e
- d. pelo menos 0,1% em peso de hidrato de carbono não digerível, tendo como base o peso em seco da composição; e
- e. pelo menos $1,10^{-4}\%$ em peso de nucleotídeos, tendo como base o peso em seco da composição para uso no estímulo do crescimento compensatório num bebé que padece de crescimento deficiente devido a doença.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, onde a composição destina-se à administração em forma de alimentação por sonda.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde o bebé padece de intolerância gastrointestinal, fibrose quística, problemas cardíacos, traumatismo, cancro e/ou paralisia ou foi, ou será, submetido a cirurgia.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o hidrato de carbono não digerível é seleccionado do grupo que consiste em fructo-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, sialo-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, inulina, goma-arábica, goma guar, amido resistente, oligossacarídeos derivados de leite, pectina e misturas dos mesmos.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, onde a composição compreende, pelo menos, 3 nucleotídeos seleccionados do grupo que consiste em 5'-monofosfato de citidina (CMP), 5'-monofosfato de uridina (UMP), 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 5'-monofosfato de guanosina (GMP), e 5'-monofosfato de inosina (IMP).

6. Composição nutricional compreendendo proteína, gordura, hidratos de carbono digeríveis e não digeríveis e nucleotídeos, onde a composição contém

- a. uma densidade energética de 0,95-1,15 kcal/ml; e
- b. um componente proteico que provê pelo menos 9,5% das calorias totais;
- c. entre 0,1 - 5% em peso de ácidos poliinsaturados gordos de cadeia longa, tendo como base os ácidos gordos totais na composição;
- d. entre 0,1 - 5% em peso de hidrato de carbono não digerível, tendo como base o peso em seco da composição; e
- e. pelo menos 3 nucleotídeos seleccionados do grupo que consiste em 5'-monofosfato de citidina (CMP), uridina 5'-monofosfato (UMP), 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 5'-monofosfato de guanosina (GMP), e 5'-monofosfato de inosina (IMP) presentes numa quantidade de pelo menos $1,10^{-4}\%$ em peso, tendo como base o peso em seco da composição.

Lisboa, 5 de Março de 2012

Fig 1a

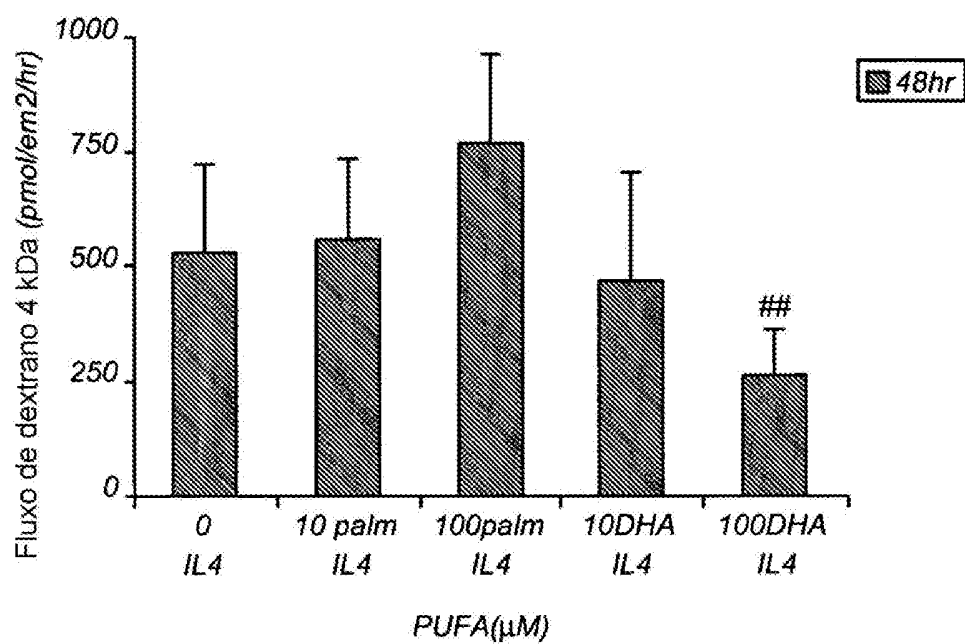


Fig 1b

