



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0619947-0 B1

(22) Data do Depósito: 18/12/2006

(45) Data de Concessão: 10/10/2023

(54) Título: USO DE UMA FIBRA DIETÉTICA SOLÚVEL, SUPLEMENTO ALIMENTAR, COMPOSIÇÃO DE CARBOIDRATO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL

(51) Int.Cl.: A61K 35/20; A23L 33/21; A23L 33/00; A61K 31/702; A61K 31/715; (...).

(52) CPC: A61K 35/20; A23L 33/21; A23L 33/40; A61K 31/702; A61K 31/715; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/12/2005 EP 05112336.2.

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

(72) Inventor(es): MARCHEL GORSELINK; ADRIANUS LAMBERTUS BERTHOLDUS VAN HELVOORT; ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN.

(86) Pedido PCT: PCT NL2006050320 de 18/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/069900 de 21/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/06/2008

(57) Resumo: USO DE UMA FIBRA DIETÉTICA SOLÚVEL, SUPLEMENTO ALIMENTAR, COMPOSIÇÃO DE CARBOIDRATO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL. Uma composição nutricional contendo fibras dietéticas é utilizável para o tratamento de enfraquecimento muscular, se a fibra dietética compreender, pelo menos, 30% em peso de galacto-oligossacarídeos ou outros oligossacarídeos tendo, principalmente, unidades de anidropirranose, e tendo um comprimento de cadeia de 3-10 unidades. A composição pode ainda conter outros oligo- ou polissacarídeos, especialmente polissacarídeos tendo uma maior parte de unidades de anidrofuranose.

“USO DE UMA FIBRA DIETÉTICA SOLÚVEL, SUPLEMENTOS ALIMENTARES, COMPOSIÇÃO DE CARBOIDRATO E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL”

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se ao uso de uma composição nutricional ou farmacêutica compreendendo oligossacarídeos não digeríveis para o tratamento ou redução da incidência de atrofia muscular.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Uma severa perda de peso e particularmente atrofia muscular é um fenômeno sério que ocorre em uma ampla escala em pacientes sofrendo de doenças, distúrbios e trauma. A atrofia muscular (abreviada como MW) em doença crônica é definida como uma perda involuntária de peso corporal de maior do que 5% em um mês. Se a perda de massa corporal magra (abreviada como LBM) ocorrer em uma taxa mais gradual mas durante um período mais longo, a invenção refere-se a uma atrofia muscular crônica (abreviada CMW), particularmente se mais de 10% do peso corporal for perdido em um período de 6 meses. MW é tipicamente observado durante a recuperação de trauma ou cirurgia. CMW é tipicamente observado em doenças severas como câncer, AIDS, COPD, diabetes melito e falha cardíaca. A taxa de atrofia muscular é associada com aumentada morbidez e mortalidade. A causa de atrofia muscular como um resultado de uma doença é pensada como sendo multifatorial. A atrofia muscular pode ser causada por má nutrição, particularmente má nutrição proteína - energia. Particularmente, o último tipo de má nutrição pode ser tratado ou evitado ao prover proteína ou energia extra como proposto em EP 072 1742.

[003] Sarcopenia (abreviada como SP) é um declínio involuntário de massa muscular magra, resistência e função, que ocorre com envelhecimento. SP aumenta o risco de perda de capacidade funcional em idosos, que não está necessariamente relacionado com doença.

[004] As fibras dietéticas são freqüentemente usadas para iniciar perda de peso. Fibra dietética abaixa os níveis de glucose pósprandial no sangue e tem um efeito saciador. Assim, a administração de quantidades substanciais de fibra dietética normalmente não é recomendada em casos de deficiência de nutrição, perda de peso e atrofia muscular. A fibra dietética também foi incluída na nutrição clínica para influenciar na flora colônica e fibras específicas ou misturas das mesmas foram reivindicadas para diminuir a taxa de infecções sistêmicas, por exemplo, em WO 02/26242, aumentar os parâmetros relacionados imunes específicos, por exemplo, EP-B 1105002, ou diminuir a taxa de crescimento de tumores selecionados em animais, por exemplo, em Taper H., J Nutr., 129 (1999), 1488 - 1491.

[005] Muitos tipos de fibra dietética foram usados na fabricação de produtos nutricionais. Vários dos mesmos aumentam fortemente a viscosidade, outros tem uma má solubilidade ou produzem um gosto como areia quando presentes na boca. Assim, existe uma necessidade para produtos nutricionais, que possam ser facilmente consumidos por pessoas sofrendo de atrofia muscular ou atrofia muscular crônica, e que combatam ou evitem a atrofia muscular sem ter a desvantagem de produtos da técnica anterior, como uma viscosidade elevada das bebidas líquidas.

[006] WO 2004/026294 descreve o uso de uma mistura de aminoácidos essenciais livres incluindo leucina para melhorar os efeitos de perda de peso induzida por tumor. A mistura pode ser combinada com outros componentes como proteína intacta, ácidos graxos ω -3 e fibra solúvel como goma guar hidrolisada.

[007] US 6.387.883 ensina o tratamento de caquexia e anorexia por administração de ácidos graxos ω -3, aminoácidos de cadeia ramificada, e outros componentes possivelmente incluindo fibra dietética.

[008] US 2005/153019 refere-se ao estímulo da síntese de proteína no corpo ao prover uma composição contendo proteína de soro de leite, ácidos graxos

ω -3, carboidratos, vitaminas, etc. A composição pode ainda conter fibra pré-biótica, como fruto-oligossacarídeo, para promover o crescimento de bifidobactérias, mas tais composições não foram ainda ilustradas.

[009] US 5.444.054 ensina um método de melhorar o estado nutricional no caso de colite ulcerativa ou inflamação cólica, usando uma combinação dos ácidos graxos ω -3 EPA e DHA, e carboidratos indigeríveis, como goma arábica e fruto- e xilo-oligossacarídeos.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[010] Verificou-se surpreendentemente que uma fibra dietética compreendendo pelo menos 30% em peso de oligossacarídeos não digeríveis e um produto farmacêutico ou nutricional contendo esta fibra atende a esta necessidade. Isto está em contraste com a técnica anterior, que freqüentemente usa fibras para iniciar a perda de peso. Os oligossacarídeos solúveis não digeríveis para serem usados de acordo com a invenção têm um comprimento de cadeia de 3-10 unidades de anidromonose.

[011] Em uma forma de realização preferida, as unidades de anidromonose dos oligossacarídeos não digeríveis têm uma maior parte de unidades anidropirranose. Estas unidades anidropirranose têm uma estrutura de anel de seis membros e compreendem as formas anidras de aldoses como galactose, manose, xilose, assim como suas formas desóxi (como fucose e rhamnose), suas formas ácidas como galacturonatos e glucuronatos, e suas formas amino e formas N-acilamino (como galactosamina), assim como seus homólogos superiores (como ácido neuramínico e outros ácidos siálicos). Elas também podem compreender as unidades de anidrogucose e seus derivados, desde que os oligossacarídeos permaneçam essencialmente indigeríveis. Assim, os oligossacarídeos não contêm mais do que 2 ou preferivelmente menos que duas unidades de anidrogucose α -1,4-ligado. Também, uma minoria de outras unidades de anidromonose, por exemplo, unidades de anidroarabinose, (seja em forma piranosídeo ou furanosídeo), podem estar presentes nos oligossacarídeos. As unidades de

anidromonose podem ser conectadas uma em cada outra das α - ou β -ligações entre o primeiro átomo de carbono (anomérico) de uma anidromonose com o 2º, 3º, 4º (ou 6º. no caso de hexoses) átomo de carbono da porção de anidromonose vizinha por meio de um átomo de oxigênio, como foi descrito na técnica para muitos carboidratos indigeríveis.

[012] Os oligossacarídeos preferidos desta forma de realização são galacto-mano- e/ou xilo-oligossacarídeos. Eles podem ser homo-oligossacarídeos ou hetero-oligossacarídeos contendo unidades de galactose, manose e/ou xilose, que pode ainda conter de 10 a 35% de unidades de anidrogucose e/ou anidro-arabinose, anidrofucose, unidades de anidroglucosamina e/ou N-acetil-anidroglucosamina, preferivelmente em uma posição terminal. Apesar dos hetero-oligômeros serem eficazes, é algumas vezes preferido de um ponto de vista de eficaz de custo incluir variantes homólogas dos oligossacarídeos de piranose. Neste contexto, oligossacarídeos tendo somente uma unidade de monossacarídeo diferente única em sua posição terminal, como uma unidade de glucose em galacto-oligossacarídeos, são ainda considerados como sendo homo-oligômeros.

[013] Em outra forma de realização, as unidades de anidromonose dos oligossacarídeos não digeríveis têm uma maior parte de unidades de anidrofuranose. Estas unidades de anidrofuranose têm uma estrutura de anel de cinco membros e compreendem as formas anidro de aldoses ou cetoses como frutose ou arabinose, assim como suas formas desóxi, suas formas amino e formas N-acilamino, assim como seus homólogos superiores. Elas também podem compreender unidades de anidrogucose e seus derivados, desde que os oligossacarídeos permaneçam essencialmente indigeríveis. Assim, estes oligossacarídeos não contêm mais do que 2 ou preferivelmente menos que duas unidades de anidrogucose α -1,4-ligado. Também, uma minoria de outras unidades de anidromonose, seja na forma piranosídeo ou furanosídeo, pode estar presente nestes oligossacarídeos.

[014] Em uma outra forma de realização preferida da invenção, os oligossacarídeos são compostos de duas classes, uma tendo uma maior parte de unidades anidropiranosídeo e uma tendo uma maior parte de unidades de anidrofuranose, cada como definido acima. Nesta forma de realização, a fibra dietética contém pelo menos 40% em peso, preferivelmente pelo menos 50% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso de oligossacarídeos não digeríveis no total, incluindo 30-98% em peso, preferivelmente 50-96% em peso de oligossacarídeos da primeira classe (à base de piranose) e 2-50% em peso, preferivelmente 4-30% em peso de oligossacarídeos da segunda classe (à base de furanose). Estas percentagens em peso são baseadas no peso da composição da fibra. A relação em peso entre a primeira classe e a segunda classe está preferivelmente entre 98:2 e 2:98, mais preferivelmente entre 97:3 e 10:90, mais preferivelmente entre 96:4 e 50:50.

[015] Os oligossacarídeos a serem usados de acordo com a invenção podem ser obtidos por métodos bem conhecidos na arte. De acordo com um primeiro método, os polissacarídeos apropriados podem ser hidrolisados seletivamente ou aleatoriamente por hidrólise química (ácido) ou, preferivelmente enzimática. Por exemplo goma guar, goma de feijão alfarroba, carob ou tara galactomananos podem ser submetidos a um tratamento com β -mananase e/ou α -galactosidase a pH 3-6 para produzir um produto de viscosidade baixa especialmente quando parte ou toda a galactose é removida do polímero através da ação de α -galactosidase. Como outro exemplo, galactanos e arabinogalactanos podem ser hidrolisados pelo (endo- β -1,3-)galactanos apropriados, opcionalmente em combinação com arabinosidases para remover as cadeias laterais de arabinose, e xilanos e arabinoxilanos podem ser hidrolisados usando (β -)xilanases, opcionalmente juntos com arabinosidases e/ou galacturonidases. Por escolher as condições de hidrólise apropriadas oligossacarídeos de viscosidade baixa tendo o comprimento de cadeia requerido podem ser obtidos. Em geral, hetero-

oligossacarídeos como galactosil-oligomananos, arabinosil-oligogalactanos e arabinosil-oligoxilanos podem ser obtidos quando da hidrólise endoglicolítica em que a cadeia lateral não foi removida, e os homo-oligossacarídeos podem ser obtidos em grande parte quando da remoção enzimática das cadeias laterais. No caso de hidrolisados de galactomananos como goma guar, a quantidade de manobiose, manotriose e galacto-mano-oligossacarídeos é preferivelmente maior do que 20%, preferivelmente 40-100% dos oligossacarídeos. Como um outro exemplo, inulina pode ser usada como tal, ou após hidrólise química ou enzimática; esta hidrólise resulta em oligofrutoses tendo uma unidade de glucose terminal, e oligo-frutoses puras.

[016] De acordo com um segundo método geral, (hetero) oligossacarídeos podem ser fabricados por transglicosilação enzimática de substratos apropriados com uma ou mais enzimas apropriadas e um ou mais microorganismos ou leveduras equipados com estas enzimas. Exemplos de substratos apropriados são as soluções do mono- ou di-hexoses, lactose ou fibras ou hidrolisatos parciais dos mesmos, como hidrolisatos de goma guar.

[017] Em particular galacto-oligossacarídeos (GOS) são muito apropriados para a fabricação de composições farmacêuticas ou nutricionais eficazes. Os galacto-oligossacarídeos apropriados são comercialmente disponíveis e incluem oligossacarídeos fabricados a partir de lactose por meios de uma reação com β -galactosidase. Preferivelmente, estes galacto-oligossacarídeos compreendem pelo menos 67%, especialmente pelo menos 80% em peso de oligossacarídeos tendo um comprimento de cadeia de 3 até 5 unidades, não considerando mono- e dissacarídeos como lactose.

[018] Doses eficazes das composições de fibra dietética solúvel são de 0,1-20, preferivelmente de 0,6-10, mais preferivelmente de 0,8-5 grama por dose para uma pessoa pesando 80 kg. Para pessoas (incluindo crianças) tendo um peso do corpo diferente a dose é proporcionalmente inferior. Em termos de dosagem por kg do peso do corpo, as dosagens diárias preferidas estão

entre 1,2 e 250 mg, preferivelmente 7,5 - 130, mais preferivelmente 10-65 mg por kg por dia.

[019] Outras partes da fração de fibra solúvel podem incluir não-oligossacarídeos, como fibras solúveis fermentáveis e não fermentáveis, incluindo polissacarídeos do tipo furanose. Exemplos são inulina, outros fruto-polissacarídeos (frutanos), pectina moderadamente hidrolisada e outras gomas, como glucomananos (por exemplo, Konjac), galactomananos (por exemplo, guar), xantano, e goma arábica. Estes polissacarídeos (tendo um comprimento de cadeia (DP) maior do que 10 unidades) podem ser incluídos até 70% em peso da composição de fibra solúvel. No entanto, prefere-se que a composição de fibra contenha pelo menos 50%, mais preferivelmente pelo menos 70%, até por exemplo, 95 ou ainda 98% ou 100% dos oligossacarídeos, especialmente os (galacto-, mano-, xilo-) oligossacarídeos como definidos acima. O restante pode ser constituído por uma ou mais das fibras de polissacarídeos solúveis, especialmente do tipo frutano. Além disso, para a fração de fibra solúvel, fibras não solúveis podem ser incorporadas em uma mistura de fibra, como amido resistente, e fibras fermentáveis e não fermentáveis não solúveis, como celulose. Prefere-se que as fibras não solúveis representem menos que 50% em peso da fração de fibra solúvel, em particular entre 5 e 25% em peso das mesmas.

[020] Nas formas de realizações específicas, a composição de fibra solúvel pode conter 2-50% em peso, em particular 5-30% em peso de frutanos (DP $\geq$ 3) e/ou 2-35% em peso, em particular 5-25% em peso de outros polissacarídeos solúveis, como galactomanano hidrolisado (tendo maior do que 10 unidades de anidromonose).

[021] Outros componentes que vantajosamente podem ser incluídos nas composições são proteínas específicas, lipídeos, carboidratos, e micro ingredientes.

[022] As composições podem ser líquidas, semi-sólidas ou sólidas. Na

solução líquida, a inclusão dos oligossacarídeos de acordo com a invenção, resulta em produtos não viscosos, tendo uma viscosidade abaixo de 70, preferivelmente 1-40, mais preferivelmente 2-30 MPa.s a 100 segundo⁻¹ taxa de cisalhamento e 20°C, quando incluídos em quantidades eficazes, que tornam as soluções apropriadas para usar como um tubo de alimentação. Em líquidos, a dose eficaz será incluída no tamanho de uma porção. Para tubo de alimentação, isto é considerado como sendo de 2.000 ml por dia, dado em duas porções por dia. Quando o produto líquido é usado como um suplemento, por exemplo, em porções de 200 ml, a concentração pode ser conseqüentemente calculada. Tipicamente a concentração de oligossacarídeos eficazes será bem abaixo de 15, por exemplo, 0,05-10, preferivelmente 0,5-9, mais preferivelmente 1-8% peso/volume. Quando o produto tem uma forma semi-sólida como um pudim, ou uma forma sólida como uma barra, o produto será usado como um suplemento e tem um tamanho de uma porção de 25 - 200 ml. A concentração assim será de 0,1-20 g por 25 - 200 g de produto. Em uma base de energia, o teor da composição de fibra solúvel é preferivelmente de 0,5-10 g por 419 KJ (100 kcal), mais preferivelmente 1-4 g por 419 KJ (100 kcal).

[023] O teor de energia de composições líquidas estará tipicamente na faixa de 2,5 - 16,8, preferivelmente 5,0 - 16,8, mais preferivelmente 5,4 - 8,4, e mais preferivelmente 6,3 - 8,0 KJ/ml (0,6 - 4,0, preferivelmente 1,2 - 4,0, mais preferivelmente 1,3 - 2,0 e mais preferivelmente 1,5 - 1,9 kcal/ml).

[024] Prefere-se que uma composição nutricional de acordo com a invenção contenha pelo menos uma fração de proteína. A relação em peso entre a fração de fibra e a fração de proteína está preferivelmente entre 5:95 e 75:25, mais preferivelmente entre 10:90 e 50:50.

[025] A fração de proteína deve compreender preferivelmente maior do que 45, preferivelmente 48-70, mais preferivelmente 52-65% em peso de aminoácidos essenciais, com base nos aminoácidos totais. Os aminoácidos essenciais são metionina, leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, triptofano,

histidina, lisina e treonina. A quantidade de aminoácidos essenciais em produtos líquidos deve ser tipicamente maior do que 4,75 g, preferivelmente 4,9 - 9,0, mais preferivelmente 5,1 - 7 g por 100 ml.

[026] Em particular prefere-se que a quantidade de leucina + isoleucina seja maior do que 18,0% em peso, com base na soma total de aminoácidos, e mais preferivelmente 18,5 - 25% em peso. A quantidade de leucina é preferivelmente maior do que 11,0, mais preferivelmente maior do que 11,4% em peso, mais preferivelmente 12,2 - 20% em peso. A quantidade de aminoácidos de cadeia ramificada deve tipicamente ser maior do que 2,9, preferivelmente 3,0 - 4,0, mais preferivelmente 3,0 - 3,4 g por 100 ml de produto líquido.

[027] A contribuição de energia da fração de proteína é preferivelmente de 25 - 75, mais preferivelmente 26 - 60, a mais preferivelmente 26 - 50% em peso da composição nutricional. A contribuição de energia da fração de proteína intacta é preferivelmente de 17 - 40, mais preferivelmente 19 - 30, a mais preferivelmente 20 - 29% em peso da composição nutricional. A fração de proteína deve preferivelmente conter acima de 10%, mais preferivelmente de 20 - 60% de proteína de soro de leite intacto ou fragmentos de peptídeo dos mesmos.

[028] A fração de lipídeo deve compreender ácidos graxos de cadeia longa do tipo ômega-3. Meios de cadeia longa pelo menos 18 átomos C. Particularmente preferidos são os ácidos graxos tendo 20 - 26 átomos de carbono e tendo 4 ou mais ligações insaturadas. A quantidade da soma de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa dever ser maior do que 10% em peso da soma de todos os ácidos graxos, preferivelmente 15-50, mais preferivelmente 17-42, em particular 18-42% em peso. A relação em peso entre ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ω -3 (LCP's), como α -linoleico, estearidônico, timnodônico (EPA), clupanodônico (DPA), cervônico (DHA) e ácido nisínico (THA), e a fibra solúvel é preferivelmente entre 90:10 e 5:95, mais preferivelmente entre 80:20 e 15:85. A combinação

dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e a fibra solúvel e outros componentes opcionais, pode apropriadamente ser usada como um suplemento alimentar. Prefere-se que a fibra solúvel compreenda galacto-, mano- e/ou xilo-oligossacarídeos, especialmente galacto-oligossacarídeos, em um nível de por exemplo, pelo menos 50% p/p da fibra solúvel. A contribuição de energia da fração de lipídeo é preferivelmente de 15 - 45, mais preferivelmente 20 - 35% em peso da composição nutricional.

[029] A fração de carboidrato pode compreender glucose, maltodextrinas, amido e/ou outros açúcares. Em uma forma de realização preferida, a fração de carboidrato compreende de 5 - 50% em peso de ribose, especialmente 8 - 25% em peso de ribose a fim de evitar atrofia muscular. Na base da composição de fibra solúvel, ribose está preferivelmente presente em uma relação em peso entre 9:1 e 1:9, mais preferivelmente 4:1 a 1:4. Esta combinação pode ser usada como uma fonte de alimentação. Prefere-se que deste suplemento também compreenda outros carboidratos digeríveis, em uma quantidade de 1-19 partes por parte de ribose. Em uma composição nutricional também contendo lipídeos e/ou proteínas, a contribuição de energia da fração de carboidrato digerível é preferivelmente de 15 - 55, mais preferivelmente 25 - 50% em peso de composição.

[030] Prefere-se ainda que a fração de carboidrato compreenda lactose. Se presente, a quantidade de lactose é maior do que 2, mais preferivelmente 3-40, o mais preferivelmente 10-30% em peso da fração de carboidrato digerível. Uma composição de carboidrato utilizável pode conter de 3-40% em peso, preferivelmente de 5-30% em peso, da composição de fibra solúvel como descrito acima, e 3-40% em peso, preferivelmente 5-30% em peso, de ribose e/ou 5-40% em peso, preferivelmente 8-30% em peso de lactose, e preferivelmente 20-80% em peso, mais preferivelmente 35-70% em peso de outros carboidratos digeríveis.

[031] Contrário ao conhecimento da técnica anterior, é importante

incluir uma fração de carboidrato disponível que tenha um índice glicêmico baixo para obter uma diminuição na taxa de atrofia muscular ou ainda um aumento no peso do corpo. A fração de carboidrato disponível é definida como possuindo um índice glicêmico baixo (GI) seu valor é menor do que 70% do valor de glucose. A fração de carboidrato deve preferivelmente conter mais do que 20% destes carboidratos, mais preferivelmente 40-80% em peso. Açúcares de baixo teor de GI incluem lactose, trehalose, isomalto-oligossacarídeos (oligossacarídeos tendo uma porção predominante de unidades α -1,6 glucose).

[032] Prefere-se também incluir uma quantidade baixa de açúcares doces, a fim de aumentar a o consumo de alimentos das pessoas doentes. A quantidade de açúcares tendo uma doçura menor do que 70% da sacarose deve ser maior do que 20% em peso da fração de carboidrato disponível. Em particular, a quantidade é de 25 - 60% em peso. Açúcares de teor de doçura baixo incluem palatinose (isomaltulose), maltodextrinas DE 2-47, galactose, manose, lactose e trehalose. Alternativamente, a proporção total de açúcares de baixo teor de doçura e/ou um teor de GI baixo, selecionados dentre galactose, manose, outros dissacarídeos contendo glucose em vez de sacarose e maltose (incluindo lactose, trehalose e palatinose), e isomalto-oligossacarídeos, é assim preferivelmente de 20 - 80 % em peso, mais preferivelmente 25 - 60%.

[033] Todos minerais e micro ingredientes que são requeridos para um alimentação apropriada de seres humanos são tipicamente incluídos. Tipicamente por dose diária 0,5-1,5x as quantidades diárias recomendadas são incluídas, com a exceção de folatos, que são incluídas em 1-4 vezes as quantidades diárias recomendadas (especialmente 300 - 1200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ou 50 - 1.000 μg , especialmente 60 - 600 μg por g de fibra solúvel).

EXEMPLO 1

Material e métodos

[034] Camundongos machos CD2F1 (BALB/c x DBA/2, Harlan,

Holanda) foram usados e as células de adenocarcinoma C-26 foram usadas para induzir caquexia nos grupos com tumor (TB), enquanto os camundongos de controle (C) receberam uma injeção simulada. O alimento consistiu de 51% de galacto-oligossacarídeos (GOS) e fruto-polissacarídeos (9:1), 19% de maltodextrina, 16% de lactose e 14% de glucose no experimento 1. No experimento 2, o FOS foi substituído por GOS adicional. Pó de GOS secado por pulverização de trans-galacto-oligossacarídeos tinha um grau de polimerização (dp) 3-8 (Vivinal GOS, Borculo Domo, Zwolle, NL) e FOS tinha um grau elevado de polimerização (Raftiline HP, Orafiti, Wijchen, NL; dp médio >23). Seguindo inoculação de células de tumor, massa de tumor e músculos esqueléticos (músculos extensor digitorum longus EDL e soleus) forma dissecados e pesados.

Experimento 1

- Camundongos de controle = C
- Camundongos com tumor = TB
- Com tumor + GOS/FOS = TB-Gos Fos

Experimento 2

- Camundongos de controle = C
- camundongos com tumor = TB
- com tumor + GOS = TB-Gos

Resultados

[035] A tabela abaixo representa a massa muscular (mg, + % perda para C) de experimentos 1 e 2.

<i>Experimento 1</i>	m. EDL	m. Soleus
C	9,5 ± 0,8*	6,5 ± 0,6*
TB	7,7 ± 0,6 (-19,0%)	5,5 ± 0,7 (-15,4%)
TB-Gos Fos	8,2 ± 0,6 (-13,7%)*	5,8 ± 0,9 (-10,6%)
Redução na perda de massa por Gos/Fos	28%	30%
<i>Experimento 2</i>		
C	9,8 ± 0,8*	7,5 ± 0,7*
TB	7,7 ± 0,6 (-21,4%)	5,6 ± 0,4 (-25,3%)
TB-Gos	8,2 ± 0,6 (-16,3%)*	6,2 ± 0,6 (-17,3%)*
Redução em perda de massa por Gos/Fos	26%	32%

[036] A partir dos dados presentes, foi concluído que os galacto-

oligossacarídeos são responsáveis pela atenuação da perda muscular em caquexia de câncer. Os asteriscos (*) mostram a diferença estatística ($P < 0,025$) com grupo TB.

EXEMPLO 2:

[037] Uma fórmula líquida foi preparada para pacientes que sofrem de atrofia muscular crônica. Ela contém por 100 ml

Energia	658 kJ (157 kcal)
Proteína [8,2 g caseína e soro de leite, 1,8 g Leu]	10,0 g
Lipídeos [óleo marinho, vegetal]	5,3 g
a. EPA	0,56 g
b. DHA	0,27 g
Carboidratos	17,4 g
a. sacarose	4,21 g
b. maltodextrina	8,42 g
c. trehalose	4,21 g
d. lactose	0,59 g
Fibra	2,05 g
a. inulina DP> 20	0,1 g
b. inulina hidrolisada DP<20	0,08 g
c. GOS	1,53 g
d. amido resistente	0,05 g
e. celulose	0,31 g

EXEMPLO 3:

[038] Uma fórmula líquida foi preparada para pacientes sofrendo de atrofia muscular crônica. A fórmula contém por 100 ml:

Energia	662 kJ (158 kcal)
Proteína [caseína, soro de leite + 1 g Leu, 0,5 g Met, 0,5 g Arg]	10,0 g
Lipídeos [óleo marinho, vegetal]	5,3 g

Carboidratos [mistura de sacarídeo]	17,5 g
Fibra [GOS + polifrutose 9:1]	2,1 g
Cinza	1,2 g

EXEMPLO 4:

[039] Uma fórmula líquida foi preparada para pacientes sofrendo de atrofia muscular crônica. A fórmula contém por 100 ml:

Energia	587 kJ (140 kcal)
Proteína [caseína + 0,9 g Leu, 0,5 g Ile, 0,2 g Val]	9 g
Lipídeos	5,0 g
Carboidratos (10% em peso ribose livre)	15 g
Fibra [relação guar hidrolisado + GOS 3: 7]	1,5 g
Minerais/elementos de traço /vitaminas incluindo 60 µg de folato	2,0 g

EXEMPLO 5:

[040] Uma fórmula líquida para pacientes sofrendo de atrofia muscular crônica contém por 100 ml:

Proteína [caseína 6,1 + soro de leite 2,9 + Leu livre 1.1]	10,1 g
Lipídeos [EPA 0,6, DHA 0,29, ω-3/ω-6 = 1,16, PUFA's 2,5; MUFA 1,5; 0,76 saturado]	5,6 g
Carboidratos digeríveis [sacarose 3,92, lactose 0,7 maltodextrina 7,84; trehalose 3,92]	16,4 g
Fibra [inulina hidrolisada DP<20 0,2 + GOS 1,8]	2,0 g
Minerais/elementos de traço/vitaminas	

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma fibra dietética solúvel, caracterizado pelo fato de ser para preparar uma composição nutricional ou farmacêutica para o tratamento ou redução da incidência de Sarcopenia e Atrofia Muscular causadas por cirurgia, um trauma ou inflamação, doenças crônicas como câncer, AIDS, Distúrbio Pulmonar Obstrutivo Crônico (COPD), diabetes mellitus e insuficiência cardíaca, a fibra dietética compreendendo 30% a 100% em peso de galacto-oligossacarídeos.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fibra dietética compreende fruto-oligossacarídeos.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a fibra dietética compreende 30-96% em peso de galacto-oligossacarídeos e 4-50% em peso de fruto-oligossacarídeos.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a fibra dietética compreende 50 a 100% em peso de galacto-oligossacarídeos.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição é uma composição nutricional compreendendo carboidratos digestíveis, gorduras e proteínas.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a composição nutricional é uma composição líquida tendo uma viscosidade menor que 35 MPa.s a uma taxa de cisalhamento de 100 s^{-1} a 20 °C.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 6, caracterizado pelo fato de que a composição nutricional tem uma densidade de energia entre 5,0 e 16,8 kJ/ml (1,2 e 4,0 kcal/ml), preferivelmente entre 5,4 e 8,4 KJ/ml (1,3 e 2,0 kcal/ml).

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende componentes

que sustentam a síntese de nucleotídeos e metabolismo de folato, especialmente folato em uma quantidade de 50-1.000 µg por g de composição de fibra.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende uma fração de carboidrato tendo um índice glicêmico menor que 70% do índice glicêmico de glicose.

10. Suplemento alimentar, caracterizado pelo fato de conter entre 10 e 90% em peso da composição de fibra solúvel, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e 90-10% em peso de ribose.

11. Composição de carboidrato, caracterizada pelo fato de conter 3-40% em peso de composição de fibra solúvel, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 3-40% em peso de ribose, 5-40% em peso de lactose e 20-80% em peso de outros carboidratos digeríveis.

12. Suplemento alimentar, caracterizado pelo fato de conter 10-95% em peso de composição de fibra solúvel, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e 5-90% em peso de ω -3 ácidos graxos, a fibra solúvel compreendendo pelo menos 50% em peso de galacto-oligossacarídeos.

13. Composição nutricional, caracterizada pelo fato de conter a composição de fibra solúvel, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e uma fração de proteína, a relação em peso entre a composição de fibra e a fração de proteína estando entre 5:95 e 75:25, a fração de proteína contendo pelo menos 48% em peso de aminoácidos essenciais, a fibra solúvel compreendendo pelo menos 50% em peso de galacto-oligossacarídeos.