

(11) Número de Publicação: **PT 1557096 E**

(51) Classificação Internacional:
A23L 1/29 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.02.13**

(30) Prioridade(s): **1999.12.13 EP 99204287**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.21**
143/2010

(73) Titular(es):

N.V. NUTRICIA
EERSTE STATIONSSTRAAT 186 NL-2712 HM
ZOETERMEER NL

(72) Inventor(es):

JACOB GEERT BINDELS NL
ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN NL
PETI HUYBERS NL
ANTONIE VAN BAALEN NL
PETI HUYBERS NL

(74) Mandatário:

MARIA MANUEL RAMOS LUCAS
LARGO DE S. DOMINGOS N° 1 2910-092 SETÚBAL PT

(54) Epígrafe: **FÓRMULA PARA LACTENTES COM UM TEOR DE PROTEÍNA MELHORADO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

FÓRMULA PARA LACTENTES COM UM TEOR DE PROTEÍNA MELHORADO

A presente invenção refere-se a uma fórmula para lactentes melhorada que pelo menos contém um componente lípido facilmente digerível, um componente proteico, e um componente prebiótico.

Nos lactentes, particularmente nos lactentes com idade inferior a 6 meses, o sistema digestivo tem que desenvolver-se e adaptar-se à alimentação. Por isso, nos primeiros meses de vida, os lactentes são normalmente alimentados com fórmulas especiais para lactentes.

Normalmente, estas fórmulas para lactentes são bem toleradas. No entanto, num número limitado de casos, as fórmulas convencionais podem dar problemas menores, em particular no que se refere aos processos que se dão no tracto gastrointestinal.

De forma mais particular, na investigação que conduziu até a presente invenção, foi reconhecido pelos inventores que as fórmulas convencionais poderiam provocar alterações indesejáveis na flora intestinal natural e/ou na flora intestinal artificial. Também, reconheceram que as fórmulas para lactentes convencionais podem prover o tipo incorrecto e/ou as quantidades incorrectas de substrato; e/ou podem ter uma composição incorrecta de componentes dietéticos.

Estes defeitos nas fórmulas convencionais podem dar origem a processos indesejados no tracto gastrointestinal e/ou a uma alteração indesejada dos processos naturais. Estes defeitos, podem dar origem a sintomas como:

- uma constituição indesejável de fezes (por exemplo diarreia, prisão de ventre ou com uma cor fora do habitual);

- produção elevada de gases locais, que podem resultar em espasmos nos intestinos do lactente e/ou uma dilatação e o esvaziamento do estômago atrasado;
- uma diminuição da biodisponibilidade dos catiões bivalentes;
- níveis indesejados de agentes agressivos nas fezes, em particular agentes que podem irritar e/ou danificar as células epiteliais (como as do revestimento do tracto gastrointestinal e/ou da pele) que incluem mas não se limitam às proteases.

Como resultado, os lactentes que são alimentados com fórmulas convencionais podem sofrer da falta de apetite e/ou regurgitação dos alimentos (frequente no caso de transtornos intestinais). Pode dar-se também alterações no processo natural do esvaziamento do estômago e um padrão de consumo irregular que podem originar fome, e pelo qual os lactentes podem consumir de forma precipitada grandes volumes da fórmula, que pode dar origem a uma aerofagia e/ou regurgitação excessiva.

Também, como resultado dos problemas, as causas e/ou factores acima indicados, os lactentes que são alimentados com fórmulas convencionais podem sofrer de uma função imunológica deficiente que pode ser observada no desenvolvimento rápido na pele das nádegas de um exantema; subalimentação (crescimento deficiente), disfunção (cólica) e até dano do intestino (intolerância aos componentes dos alimentos).

Genzel-Boroviczény et al (Eur. J. Pediatr. (1997) 156: 142-147) informam da composição dos ácidos gordos do leite humano durante o primeiro mês depois do parto a termo e a pré-termo; compreende, inter alia, ácido oleico, linoleico, α -linolénico, araquidónico e docosahexaenoíco. Obermeier et al. (Isotopes. Environ. Health Stud. (1999), 35: 119-125) informam que a galactose aplicada oralmente à mãe é incorporada no leite,

especialmente na lactose e nos oligossacarídeos neutros, os quais são relevantes para as defesas do lactente contra a adesão bacteriana e virais.

Assim, existe a necessidade de uma fórmula para lactentes que tenha as características melhoradas no que se refere à prevenção e/ou alívio de um ou mais, e preferencialmente de todos, os problemas acima mencionados. A presente invenção provê este tipo fórmula para lactentes.

Neste aspecto, é importante que a fórmula da invenção seja capaz de prevenir, aliviar e/ou reduzir simultaneamente todos os problemas acima mencionados. Isto , porque, particularmente para os pais, é difícil estabelecer a causa específica do(s) problema(s). Assim, com o uso da fórmula para lactentes da invenção que possa prevenir e/ou aliviar todos estes problemas simultaneamente, aos pais é assegurado que com o uso da fórmula para lactentes da invenção, todos estes problemas podem ser reduzidos, independentemente da causa que os originam, e sem terem que mudar de uma fórmula a outra até encontrar uma fórmula para lactentes que reduza o(s) problema(s) que actualmente são produzidos e sem causar nenhum do(s) problema(s) acima mencionados.

Habitualmente, quando se dão/persistem um ou mais dos problemas anteriores, os pais habitualmente mudam para outra fórmula ou - se isto não ajuda - consultam a um pediatra. Contudo, de todas as fórmulas para lactentes que habitualmente existentes no mercado, nenhuma tem características que possam prevenir ou aliviar simultaneamente todos os problemas acima mencionados. Assim, a mudança para outra fórmula pode não reduzir o problema e/ou pode dar lugar a um ou mais dos problemas acima mencionados. Também, o lactente pode ter problemas para se habituar ao (gosto da) nova fórmula, com o qual poder-se-á dar uma perda do apetite. Este último pode ser um problema

particular quando - devido aos problemas acima mencionados - a fórmula é ou tem que ser mudada várias vezes.

Na investigação que conduziu até à presente invenção, os inventores confirmaram que algumas das principais causas da(s) alteração(ões) dos processos no tracto gastrointestinal que se podem dar com as fórmulas para lactentes convencionais incluem:

- o facto de que, nos triglicerídeos presentes na (o componente lípido da) fórmula convencional para lactentes, grandes quantidades indesejáveis de ácido palmítico, ácido mirístico, e/ou ácido esteárico estão presentes na posição Sn1 ou Sn3 da glicerina;
- o facto de que as fórmulas convencionais para lactentes contêm grandes quantidades indesejáveis de catiões bivalentes, e em particular grandes quantidades indesejáveis de iões de cálcio. Em particular, isto é um problema quando ao mesmo tempo, grandes quantidades de ácido palmítico, ácido mirístico, e/ou ácido esteárico estão presentes na posição Sn1 ou Sn3 dos triglicerídeos presentes, isto é, como o acima mencionado;
- o facto de que as fórmulas convencionais para lactentes conterem grandes quantidades indesejáveis de substratos adequados para os microrganismos, isto é para a flora intestinal de origem natural.

Assim, de acordo com a invenção, os problemas acima mencionados são resolvidos com uma fórmula para lactentes de acordo com as reivindicações.

Também, como o mencionado abaixo, preferencialmente a quantidade de fósforo na fórmula para lactentes deverá ser a mais baixa possível, como por exemplo o abaixo definido. Inter alia, de acordo com a invenção, estas são obtidas usando proteínas, e em

particular hidrolisados proteicos, com um baixo teor em fósforo, também de acordo com o que é descrito.

Neste aspecto, o uso de um hidrolisado de proteínas também assegura que os componentes proteicos presentes na fórmula para lactentes da invenção não sensibilizam os lactentes. O uso dos hidrolisados também assegura que os componentes proteicos podem ser facilmente absorvidos pelo tracto gastrointestinal, e assim não interferir (demasiado) com os processos que se dão nos intestinos (e em particular no cólon).

Também, como será descrito adicionalmente abaixo, o uso de um hidrolisado de proteínas - conjuntamente com o valor osmótico favorável provido pela fórmula da invenção - estimulará os processos naturais do esvaziamento do estômago, que previnem e/ou reduzem a regurgitação.

É provida uma fórmula para lactentes que contém uma quantidade suficiente de substrato para a criação e manutenção de uma flora benéfica em todo o intestino, especialmente no cólon. Esta assegura uma produção uniforme de gases e substâncias benéficas como ácidos gordos de cadeia curta, e evita também a libertação de quantidades excessivas de agentes agressivos. Nos humanos, a lactose e os oligossacarídeos do leite materno provêm este substrato. Na fórmula convencional para lactentes, a lactose é a única fonte. Mais preferencialmente, foi descoberto que na fórmula geral feita de acordo com a invenção há uma fonte de oligossacarídeos, por exemplo adicional a ou em lugar da lactose, o último especialmente para os lactentes que são (parcialmente) intolerantes à lactose.

Assim, a presente invenção provê uma fórmula para lactentes que compreende os componentes seguintes:

- a) pelo menos um componente proteico (à continuação também referido como "componente A");

- b) pelo menos um componente lípido que possa ser facilmente digerido por um lactente ("componente B");
- c) pelo menos um componente prebiótico ("componente C"), que compreende uma mistura de um ou mais trans-galacto-oligossacarídeos e um ou mais fruto-oligossacarídeos;
- e) os ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido oleico, ácido araquidónico e ácido docosahexaenóico;
- opcionalmente pelo menos um componente que melhora a viscosidade ("componente D");
- e que opcionalmente contenha também qualquer componente da fórmula para lactentes conhecido per se, que inclua mas não se limite aos descritos abaixo (que serão denominados "componentes adicionais"); e no qual os componentes de A a D e um ou mais componentes adicionais são preferencialmente como os que são descritos abaixo.

O componente proteico pode compreender proteínas inteiras e/ou um hidrolisado de proteínas, ou uma mistura destas, e é mais preferencialmente baixo em fósforo, como por exemplo um teor de fósforo inferior a 0.75 g/100g de proteína. Também, quando as proteínas inteiras estão presentes, elas são as preferidas devido a que estas são facilmente digeridas pelo lactente, como por exemplo o descrito abaixo.

Preferencialmente, a totalidade da fórmula para lactentes da invenção tem um teor de fósforo como o abaixo definido.

Como fonte do componente proteico, é preferencialmente usado o leite de mamíferos, por exemplo leite de gado bovino, leite de cabra ou leite de gado equino.

Em particular, uma fórmula para lactentes da invenção pode ser caracterizada por:

o componente proteico a) ser um hidrolisado de proteínas, obtido pela hidrolização de um material precursor que compreende uma proteína láctea, uma mistura de proteínas lácteas, e/ou umas preparações de proteínas lácteas com uma combinação de pelo menos uma endo e pelo menos uma exoproteinase;

e pode adicionalmente ser caracterizado por:

pelo menos um componente lípido b) que compreende pelo menos um triglicerídeo de ácidos gordos e/ou uma mistura de triglicerídeos de ácidos gordos, em que:

- os resíduos de ácido palmítico representam mais de 10%, até por exemplo 30% ou mais, preferencialmente 16 - 24%, de todos os resíduos dos ácidos gordos presentes nos triglicerídeos; e em que,

- os triglicerídeos em que o resíduo de palmitato está na posição Sn1 ou Sn3 não é superior a 16%, mais preferencialmente não é superior a 13, e mais preferencialmente não é superior a 10.7%, de todos triglicerídeos presentes.

Mais preferencialmente, uma fórmula para lactentes da invenção - que por exemplo contenha dois ou mais, e preferencialmente três ou mais dos componentes de A a D como o acima mencionado - está adicionalmente caracterizada por a dita fórmula na sua maioria, e preferencialmente essencialmente, conter iões de cálcio que têm uma alta disponibilidade biológica, como por exemplo o abaixo descrito.

Preferencialmente, a fórmula para lactentes da invenção é em pó, a qual, antes de ser usada, é dissolvida pelo utilizador final (isto é pelos pais) em água quente ou fria, e preferencialmente morna, ou outro suporte líquido adequado, por exemplo numa quantidade de 9 - 17 g de pó por 100 ml de água. Este pó, opcionalmente empacotado num recipiente adequado como uma lata, uma caixa, um saco, um frasco ou uma saqueta, assim como a fórmula pronta a usar obtida pela dissolução do pó, constitui alguns aspectos da presente invenção.

Numa fórmula para lactentes mais preferida que contém pelo menos componentes A, B e C, as quantidades relativas dos componentes anteriores serão geralmente as seguintes:

- componente A: 6.4 a 16.0% em peso
- componente B: 18 a 29% em peso
- componente C: 3.0 a 15% em peso
- componente D: 0 a 15% em peso
- componentes adicionais: 0 a 60% em peso

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

Na fórmula para lactentes que contém os quatro componentes A, B, C e D, as quantidades relativas dos componentes anteriores geralmente são as seguintes:

- componente A: 6.4 a 16.0% em peso
- componente B: 18 a 29% em peso
- componente C: 3.0 a 15% em peso

- componente D: 1.5 a 15% em peso
 - componentes adicionais: 0 a 60% em peso
- até um total de 100% em peso da fórmula final.

É considerado que podem ser desenvolvidas várias fórmulas para lactentes da invenção, com por exemplo propriedades diferentes, uma variedade de sabores, e/ou para idades diferentes do lactente.

Em particular, é considerado que podem ser desenvolvidas fórmulas para lactentes da invenção destinadas a lactentes com idade inferior a 6 meses, assim como fórmulas para lactentes da invenção destinadas a lactentes com idade superior a 4 meses, e em particular com mais de 6 meses de idade. Estas fórmulas serão adicionalmente abaixo discutidas.

As proteínas que preferencialmente são usadas como componente A têm um teor de fósforo relativamente baixo. 100 g de proteína devem prover menos de 0.75 g de fósforo, preferencialmente menos de 0.72 g e até mais preferencialmente menos de 0.69 g. As proteínas do soro de leite, proteína de caseína desfosforilada ou de soja e as suas misturas derivadas, assim como as fracções de proteínas específicas de caseínas - como aquelas das quais foram eliminadas parte das α -caseínas, e preferencialmente a maioria delas são fontes adequadas.

Os hidrolisados das proteínas que são preferencialmente usados como componente A constituem um aspecto adicional e separado da invenção, assim como o método para a preparação dos ditos hidrolisados preferidos. É considerado que estes hidrolisados podem servir para outras aplicações além do seu uso nas fórmulas da invenção, como adicionalmente abaixo discutido.

Os hidrolisados A das proteínas preferidas - quando são usados nas quantidades abaixo indicadas - geralmente provêem a fórmula final da invenção com uma ou mais - e preferencialmente todas - as propriedades seguintes:

- um perfil peptídico - isto é para as proteínas derivadas do hidrolisado - como o abaixo descrito;
- um bom paladar, e em particular um sabor não amargo, é geralmente uma característica extremamente importante para as fórmulas para lactentes, e em particular para as fórmulas para lactentes da invenção;
- um teor de aminoácidos livres inferior a 10 g, e preferencialmente inferior a 7 g por 100 g de equivalente proteico (calculado multiplicando o nitrogénio Kjeldahl por 6.25; em que a quantidade de nitrogénio que é medido é determinado pela quantidade de proteínas, peptídeos, aminoácidos e outras fontes de nitrogénio no produto), baseado na fórmula final;
- uma osmolalidade inferior a 270 mOsmol/l, preferencialmente inferior a 240 mOsmol/l, mais preferencialmente inferior a 230 mOsmol/l. Inter alia, um valor osmótico nesta margem assegurará que a fórmula para lactentes da invenção não altere (por exemplo iniba) o processo natural do esvaziamento do estômago do lactente;
- baixa sensibilização, como por exemplo o determinado pelos testes descritos por J.J. Pahud & K. Swartz em Proc. of the Tropical Conference, Virginia 1985, AOAC, 264-271; e/ou Piacentini et al., Allergy 1994, 48, 361-364 ou qualquer outro teste adequado.

Nos testes descritos por Pahud & Swartz ou por Piacentini, a fórmula para lactentes da invenção preferencialmente mostra um grau de propriedades de sensibilização que preferencialmente é essencialmente zero.

Adicionalmente, de acordo com um aspecto preferido, quando a fórmula para lactentes da invenção contém o componente lípido B preferido abaixo descrito, comparada com as fórmulas para lactentes convencionais, a fórmula da invenção pode ter um teor de gordura global reduzido. De acordo com este aspecto da invenção, a fórmula para lactentes da invenção pode ter um teor de gordura global (expresso como teor lípido total) inferior a 46% em peso; comparado com o 48% em peso ou mais para fórmulas para lactentes convencionais.

Na fórmula da invenção, os triglicerídeos de Cadeia Média (MCTs) podem ser usados para parcialmente substituir os triglicerídeos que contêm resíduos de ácido palmítico. Neste caso, é preferido que estes MCTs sejam utilizados numa quantidade inferior a 20% em peso do componente lípido B total.

Ainda, como o adicionalmente abaixo discutido, quando a fórmula para lactentes da invenção contém o componente lípido B preferido, uma fórmula para lactentes da invenção pode não requerer que estejam presentes quantidades de cálcio, tão altas como o teor de cálcio requerido nas fórmulas convencionais.

Em particular, de acordo com este aspecto da invenção, uma fórmula para lactentes da invenção para lactentes com idade inferior a 6 meses pode ter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de teor energético da fórmula) inferior a 80 mg/100kcal, e preferencialmente inferior a 77 mg/100 kcal (por exemplo 70 mg/100kcal); comparado com 82 - 120 mg/100 kcal das fórmulas para lactentes convencionais. Para prover o cálcio suficiente ao lactente, a concentração de cálcio deverá ser superior a 50 mg/100kcal.

Uma fórmula para lactentes da invenção para lactentes maiores com idade superior a 6 meses pode ter um teor de cálcio (expresso em mg de cálcio por 100 kcal de teor energético da fórmula) inferior a 122 mg/100kcal, e preferencialmente inferior a 116 mg/100 kcal (por exemplo 110 mg/100kcal); comparado com os 125 mg/100kcal ou mais para fórmulas para lactentes convencionais.

Esta redução do teor de cálcio pode ter certas vantagens, como por exemplo uma formação reduzida de sabões de ácidos gordos no intestino e uma maior exposição natural de iões de cálcio aos enterócitos no duodeno e noutras partes do intestino e na flora intestinal. Adicionalmente foi descoberto que sucederam menos problemas tecnológicos relacionados com a sedimentação, por exemplo durante a preparação da fórmula.

O cálcio é preferencialmente adicionado à fórmula para lactentes da invenção como sal(sais) solúvel(solúveis), como os sais de hidróxido ou de cloreto. Os sais de fosfato e de citrato tribásicos são insolúveis. Adicionalmente, pretendeu-se prevenir que durante a produção se formassem sais de cálcio insolúveis, como fosfatos e/ou citratos.

Ainda, como na fórmula para lactentes, geralmente a quantidade de fósforo presente depende do teor de cálcio, em que geralmente o rácio de cálcio-fósforo nas fórmulas convencionais para lactentes está geralmente entre 1.5 e 2.0, e normalmente aproximadamente 2, a fórmula para lactentes da invenção pode ter ainda um teor de fósforo reduzido.

Por exemplo, baseado no teor de cálcio acima mencionado e num rácio geral cálcio-fósforo de aproximadamente 2, uma fórmula para lactentes da invenção para lactentes com uma idade inferior a 6 meses pode ter um teor de fósforo (expresso em mg de fósforo por 100 kcal de teor energético da fórmula) inferior a 40

mg/100kcal, e preferencialmente menos de 38,5 mg/100 kcal (por exemplo 38 mg/100kcal); enquanto que uma fórmula para lactentes da invenção para lactentes com mais de 6 meses de idade pode ter um teor de fósforo (expresso em mg de fósforo por 100 kcal de teor energético da fórmula) inferior a 61 mg/100kcal, e preferencialmente menos de 58 mg/100 kcal (por exemplo 38 mg/100kcal).

Este teor de fósforo reduzido pode ter algumas vantagens, como uma sedimentação inferior durante a fabricação e um aumento da biodisponibilidade dos catiões bivalentes.

Quando além do fósforo provido pelas proteínas e/ou pelos fosfolípidos tem de ser adicionado fósforo extra, esta adição é especialmente efectuada com a adição de fosfatos monobásicos, preferencialmente de sódio e/ou de potássio.

Alternativamente, quando uma fórmula para lactentes da invenção tem um teor de cálcio reduzido de acordo com o acima descrito, a fórmula da invenção pode ser preparada com um rácio cálcio-fósforo reduzido de 1.4 e 2. Este rácio cálcio-fósforo reduzido pode ainda ter algumas vantagens, para compensar certas propriedades da água usadas pelo utilizador final para preparar a fórmula, por exemplo pela dissolução da fórmula em pó da invenção.

Também, quando um ou mais componentes prebióticos C estão presentes na fórmula para lactentes da invenção, o seu teor é preferencialmente pelo menos 0.3 g/100 ml da fórmula total, mais preferencialmente pelo menos 0.6 g/100 ml da fórmula total. Quando a fórmula é dada a lactentes nas quantidades usuais - por exemplo pelo menos aproximadamente 200 ml diários (dependendo principalmente da idade do lactente) como uma ou mais, e preferencialmente 4 ou mais, refeições ao dia - isto corresponderá a uma dose diária total de componentes prebióticos

de pelo menos 1.8 g/dia (novamente dependendo principalmente da idade do lactente).

Além de que, quando um ou mais componentes D melhoradores da viscosidade estão presentes, a viscosidade da fórmula final é preferencialmente entre 20 e 100 cps, mais preferencialmente entre 40 e 80 cps; medida num viscosímetro Brookfield a 30 rpm.

A fórmula para lactentes da invenção preferencialmente tem também um pH na margem de 4.0 a 7.5.

Ainda de acordo com uma forma específica de realizar a invenção, a fórmula para lactentes da invenção pode (também) ter um teor baixo de lactose, para prevenir e/ou reduzir os problemas relacionados com a intolerância (parcial) à lactose e/ou à actividade de lactase reduzida no cólon. Nesta forma de realização, a fórmula para lactentes da invenção contém qualquer combinação de pelo menos dois, preferencialmente pelo menos três, e mais preferencialmente os quatro componentes de A a D; e tem um teor de lactose máximo de 6,0 g/100 ml, preferencialmente menos de 4,5 g/100 ml, mais preferencialmente menos de 3,0 g/100 ml da fórmula total, como o determinado pelo ensaio do teor de lactose conhecido per se.

Uma fórmula deste tipo pode ser importante para lactentes intolerantes à lactose e/ou susceptíveis de ser intolerantes à lactose, porque por exemplo são prematuros e/ou porque têm (podem ter) uma actividade de lactase baixa, devido a por exemplo a factores hereditários.

A fórmula para lactentes da invenção pode geralmente ser preparada por mistura/combinação de vários componentes/ingredientes nas quantidades mencionadas na presente. Isto pode geralmente ser realizado de um modo conhecido per se usando uma mistura conhecida e/ou um equipamento para o seu processamento. A fórmula para lactentes

pode também ser aquecida/esterilizada (com por exemplo tratamento UHT) e seguidamente é preferencialmente levado a uma forma em pó, com por exemplo evaporação ou secagem por pulverização; e embalado assepticamente, com um recipiente adequado como por exemplo uma lata, uma caixa, uma bolsa, um frasco ou uma saqueta. Um método preferido para preparar a fórmula para lactentes da invenção, a partir dos hidrolisados preferidos usados na invenção, serão discutidos mais detalhadamente abaixo.

Os componentes de A a D e quaisquer dos componentes adicionais a serem usados na invenção serão também discutidos abaixo. De acordo com este aspecto, será evidente para o técnico especializado que qualquer componente ou ingrediente usado na fórmula para lactentes da invenção deverá ser um componente aceite na Indústria Alimentar, e em particular aceite para ser usado em fórmulas para lactentes. Também, qualquer componente(s) ou ingredientes usados deveriam preferencialmente ser compatíveis com os outros componentes/ingredientes da fórmula final, e mais preferencialmente não deveriam diminuir (demasiado) o valor das propriedades desejadas da fórmula final, que inclui mas não se limita às providas por qualquer outro componente/ingrediente.

I: Componente A:

O componente A compreende proteínas intactas, um hidrolisado de proteínas, ou uma combinação dos dois.

O componente A é preferencialmente de maneira a que tenha um teor de fósforo baixo e é preferencialmente também tal que é facilmente digerível. Também, preferencialmente, esta fonte proteica provê todos os aminoácidos requeridos e nas quantidades suficientes para um crescimento óptimo. As fontes adequadas incluem fragmentos específicos de proteínas de leite de mamíferos ou proteína de origem vegetal baixa em fósforo como a

soja. Mais preferencialmente, para lactentes que possam ser intolerantes a proteínas intactas, as proteínas devem ser hidrolisadas.

Preferencialmente, este é um hidrolisado obtido pela hidrólise de uma ou mais proteínas do leite, em particular do leite de vaca, que inclui mas não se limita às proteínas, fracções de proteínas e/ou preparações proteicas derivadas do leite inteiro, do leite desnatado, da caseína e/ou do soro do leite.

Em princípio, pode ser usado qualquer hidrolisado de proteínas do leite conhecido per se que seja adequado para ser usado em produtos alimentares, de forma mais particular que seja adequado para ser usado na fórmula para lactentes; e estes hidrolisados de proteínas são bem conhecidas na técnica.

Preferencialmente, o hidrolisado de proteínas usado tem uma ou mais, e preferencialmente todas as características de a) a e) abaixo descritos. Segundo isto, ainda que não sejam excluídos alguns métodos da técnica anterior deve ser provido um hidrolisado de proteínas que tenha uma ou mais das características desejadas de a) a e) - e estes hidrolisados podem ser usados na fórmula para lactentes da invenção - a presente invenção também provê uma gama de hidrolisados de proteínas preferidas, assim como um método para a preparação de estes hidrolisados, que simultaneamente mostrem todas as características desejadas de a) - e). O uso destes hidrolisados é particularmente preferido.

Em particular, um hidrolisado de proteínas usado na invenção deverá ter uma ou várias das seguintes características:

a) o hidrolisado deverá conter todos os aminoácidos necessários para o bom crescimento do lactente;

b) pelo menos 50% em peso dos peptídeos presentes no hidrolisado (baseado em todos os componentes proteicos presentes na mistura, incluídos quaisquer dos aminoácidos livres) deverá ter um comprimento de cadeia de 2 a 30 aminoácidos, preferencialmente de 2 a 15 aminoácidos, e mais preferencialmente de 3 a 12 aminoácidos; sendo os restantes componentes proteicos com mais aminoácidos na cadeia proteica, e/ou aminoácidos livres. Preferencialmente, destes componentes proteicos restantes, entre 0.5 e 8%, mais preferencialmente entre 0.7 e 7%, e ainda mais preferencialmente entre 0.75 e 5%, terão um comprimento de cadeia superior a 30 aminoácidos. A presença de oligopeptídeos pequenos aumenta a digestibilidade das proteínas, e deste modo a digestibilidade da totalidade da fórmula. Também, a presença de oligopeptídeos de 15 a 30 aminoácidos permite que o sistema digestivo do lactente se habitue a peptídeos maiores e/ou intactos;

c) uma osmolalidade baixa, devido a um teor baixo de aminoácidos livres e de sais. Isto evita transtornos do tracto gastrointestinal/sistema digestivo como a diarreia, ou pelo menos reduz (também) o risco e evita um nível baixo de esvaziamento do estômago. A este aspecto, deve ser observado que, dado que a fórmula para lactentes da invenção é particularmente destinada a lactentes que tenham problemas de adaptação à alimentação/fórmula para lactentes - por exemplo que sofram de um ou mais dos problemas acima mencionados - é importante que estas fórmulas, se desejável, possam ter um alto teor proteico. Isto faz que o controlo da osmolalidade do hidrolisado usado para preparar a fórmula para lactentes da invenção seja o mais importante.

Também, como o acima mencionado, é importante um baixo teor de aminoácidos livres dado que os aminoácidos livres podem dar ao hidrolisado - e portanto a toda a fórmula - um sabor amargo. Para dissimular este sabor amargo, será necessário a adição de adoçantes à fórmula, em particular adoçantes que contenham

muitos açúcares livres como um xarope de glicose ou certos hidrolisados de amido (por exemplo de milho ou ervilhas). Estes, no entanto, geralmente têm uma alta osmolalidade (como hidrolisados de amido que têm um valor DE > 35), que por seu lado aumentarão (demasiado) a osmolalidade da fórmula final.

Portanto, é outro objecto da invenção o prover uma fórmula à base de hidrolisado de proteínas para lactentes que possa conter menos adoçantes e/ou adoçantes com uma osmolalidade baixa (com por exemplo um valor DE inferior a 30). Preferencialmente, como o acima mencionado, a osmolalidade do hidrolisado é tal que - quando o hidrolisado é incorporado à fórmula para lactentes nas quantidades indicadas na presente - a osmolalidade da fórmula final é inferior a 270 mOsmol/l, preferencialmente inferior a 240 mOsmol/l, mais preferencialmente inferior a 230 mOsmol/l;

d) um bom paladar, e em particular um sabor não amargo, que é uma característica extremamente importante para (hidrolisados de proteínas para serem usados em) fórmulas para lactentes.

O paladar, e em particular o sabor amargo, de um hidrolisado de proteínas pode por exemplo ser determinado num teste comparativo que compreende uma análise de sabor e o uso, como referente de um composto adequado como a cafeína ou um hidrolisado standard.

Em particular, na análise do teste de paladar descrito no exemplo 2 do Pedido de Patente norte-americana US-A-5,837,312 que usa uma solução a 5% do composto a ser avaliado e que usa como referente a cafeína, qualquer hidrolisado a ser usado na fórmula para lactentes da invenção deverá preferencialmente ter um sabor amargo inferior a 2.7; preferencialmente inferior a 2.4, mais preferencialmente entre 1.6 e 2.3 (numa escala de 1 a 6 sendo 6 o valor de referência para a cafeína).

Como é conhecido na técnica, o sabor amargo dos hidrolisados de proteínas é devido (pelo menos em parte) à presença de

aminoácidos livres que se formam durante a hidrólise, como a fenilalanina livre e/ou tirosina). Assim, nos hidrolisados a serem usados na invenção, a quantidade destes aminoácidos livres deverá ser a mais baixa possível, isto é não superior a 10% em peso, e preferencialmente não superior a 7% em peso de todos os componentes proteicos (incluídos os aminoácidos livres).

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

Como é conhecido na técnica, as propriedades alérgicas de um hidrolisado - e portanto da fórmula para lactentes na que é incorporado - é em parte muito dependente do tipo e quantidade de peptídeos que se formam durante/que permanecem depois da hidrólise. Neste aspecto, é particularmente vantajoso o uso de um hidrolisado de proteínas preparado de acordo com o modo abaixo descrito.

Apesar de que os desequilíbrios da osmolalidade do hidrolisado de proteínas possam ser rectificados pela eliminação de iões via técnicas que são conhecidas na técnica, é muito desejável que os hidrolisados cumpram todas as características de a) a e) acima mencionadas. Um hidrolisado deste tipo pode ser preparado de um modo fiável via método abaixo descrito. Preferencialmente, o hidrolisado está presente na fórmula para lactentes da invenção numa quantidade entre 1 e 3 g/100 ml, mas preferencialmente entre 1.3 e 2.0 g/100 ml, e mais preferencialmente entre 1.6 e 1.9 g/100 ml da fórmula total.

III: Método para preparar os hidrolisados de proteínas preferidas adequados para serem usados na invenção como componente A, e o uso do dito hidrolisado para preparar a fórmula para lactentes da invenção:

Como o acima mencionado, este método assim como os hidrolisados obtidos com este método formam aspectos separados da invenção.

Como material precursor para a hidrólise da invenção, pode ser usada qualquer proteína, mistura de proteínas ou preparação proteica com um teor de fósforo inferior a 0.75 g/100 g de proteína. É particularmente preferido o uso de proteínas do leite de mamíferos, em particular do leite bovino como o soro de leite, em particular o soro de leite ácido; a caseína desfosforilada; β -caseína ou uma mistura adequada destas.

Mais preferencialmente, o material precursor proteico tem um teor de fósforo inferior a 0.72 g P/100g de proteína, mais preferencialmente inferior a 0.69 g P/100g de proteína. De novo, estes materiais precursores incluirão soro de leite, em particular soro de leite ácido; caseína desfosforilada; ou fracções de caseína específicas com um teor de α -caseína reduzido e/ou um teor de β -caseína aumentado.

Opcionalmente, o material precursor pode ser tratado para eliminar qualquer actividade enzimática nativa (resíduo).

Também, opcionalmente, uma suspensão de células de levedura, opcionalmente homogeneizada e aquecida e/ou pré-tratado para amassar as membranas celulares, podem ser adicionadas ao material precursor antes de serem usadas na hidrólise da invenção, por exemplo numa quantidade de 1-8 g de massa seca de células de levedura por 100 g de proteína. Pode por exemplo, ser usada uma mistura de soro de leite ácido que contenha 4% de levedura

proteica (por exemplo adicionada como uma suspensão a 10% de fermento de padeiro).

O material precursor - como tal ou numa forma adequada como uma solução ou suspensão - é seguidamente tratado com uma combinação de pelo menos um endo e pelo menos uma exoproteinase, onde a dita mistura enzimática é adicionada numa quantidade de 0.1-5%, baseada no material precursor.

As endo e exoproteinases podem ser usadas de forma sequencial - por exemplo em duas ou mais fases de hidrólise separadas ou em conjunto, como por exemplo uma mistura adequada numa única fase de hidrólise, opcionalmente em combinação com uma ou várias fases adicionais da hidrólise usando qualquer uma das enzimas restantes. Preferencialmente, a hidrólise compreende uma única fase de hidrólise que usa uma combinação de todas as enzimas a serem usadas.

Preferencialmente, como endo e exoproteinasas, é usada uma mistura adequada de proteases de serina, que inclui mas não se limita a uma mistura enzimática adequada que contém (pelo menos) as enzimas Alcalase® e Trypsine® (ambas disponíveis por Novo Nordisk). Outra enzima adequada para o uso na dita mistura enzimática é Flavourzyme® (também disponível por Novo Nordisk). Particularmente preferido é o uso de uma mistura de Alcalase, Flavourzyme e Trypsine em quantidades relativas de aproximadamente 5-10 partes de Alcalase a 3-5 partes de Flavourzyme a 1 parte de Trypsine (como por exemplo uma mistura 7,5: 4:1), dita mistura é usada de forma mais preferida numa quantidade correspondente a pelo menos 0.1% - por exemplo aproximadamente o 0.2% - de Trypsine por 100 g de proteína precursora.

Com o uso desta mistura preferida de acordo o abaixo descrito, pode ser obtido um hidrolisado que, apesar da presença de peptídeos/proteínas com peso molecular relativamente alto, não é

sensibilizadora. A aplicação das condições de acordo com o acima descrito permite a preparação de uma fórmula para lactentes com um sabor não amargo e uma osmolalidade baixa (como por exemplo o acima descrito).

Usando uma mistura de endo e exoproteinases - e em particular a mistura preferida de Alcalase, Flavourzyme e Trypsine - o material precursor é hidrolisado a uma temperatura de aproximadamente 45-60 °C, preferencialmente entre 50 e 58 °C, durante menos de 4 horas, preferencialmente de 1.5 a 3 horas. Durante a hidrólise, o pH é mantido na margem de 6.4 a 8, e preferencialmente mantido essencialmente constante, na margem de por exemplo 6.8 a 7.8.

Geralmente, o grau de hidrólise não é fundamental. Por outras palavras, independentemente do grau final de hidrólise, a hidrólise dos precursores anteriores que usam a(s) combinação(ões) enzimática(s) sobre as condições mencionadas e durante o período de tempo anterior, habitualmente dá como resultado um hidrolisado com as propriedades desejadas para ser usado na fórmula para lactentes da invenção. Opcionalmente, se necessário, o técnico especializado será capaz - baseado nesta descrição - de adaptar as condições da hidrólise anterior de maneira a que seja obtido um hidrolisado com as propriedades desejadas.

Ainda, deverá ser destacado que habitualmente - e além do uso dos precursores anteriores e da(s) combinação(ões) enzimáticas preferida(s) - as condições da hidrólise podem não ser demasiado fundamentais, dependendo da maneira em que o hidrolisado é (adicionalmente) processado antes do seu uso na fórmula para lactentes da invenção. No entanto, foi descoberto que as características desejadas de a) a e) obtidas na fórmula final para lactentes são melhores e mais fiáveis quando as condições anteriores são usadas em combinação com a fase de arrefecimento que será descrita à continuação.

A reacção da hidrólise pode ser terminada de qualquer forma adequada. No entanto, para assegurar a combinação das características desejadas de a) a e) no hidrolisado final, é mais preferido que a reacção de hidrólise não seja terminada/arrefecida por aquecimento (como é habitual), mas por arrefecimento da mistura de hidrólise, por exemplo sem especificamente eliminar ou desnaturalizar as actividades enzimáticas presentes na mistura.

Em particular, de acordo com a invenção, a mistura reactiva total é arrefecida durante uma hora a partir da temperatura de hidrólise - por exemplo de aproximadamente 45-60 °C, preferencialmente entre 50 e 58 °C - até uma temperatura inferior a 20 °C, preferencialmente inferior a 10 °C. Dito arrefecimento é preferencialmente iniciado entre 1.5 e 3 horas após o início da reacção de hidrólise.

Assim, um protocolo de temperatura adequado para a hidrólise pode ser o seguinte:

- hidrólise (45-60 °C, pref. 50-58°C): 1.5 a 4 horas
- arrefecimento (até <20 °C, pref. <10°C): 10 min. a 1 hora
- tempo total: 1.7 a 4.5 horas

sendo o protocolo de temperatura preferido para a hidrólise o seguinte:

- hidrólise (45-60 °C, pref. 50-58°C): 2.0 a 3.0 horas
- arrefecimento (até <20 °C, pref. <10°C): 10 minutos a 1 hora
- tempo total: 2.2 a 3.5 horas

O hidrolisado arrefecido assim obtido pode ser seguidamente usado como tal na preparação da fórmula para lactentes da invenção, ou depois do tratamento adequado, como por exemplo, eliminando um ou mais compostos ou componentes indesejáveis,

incluindo mas não limitado aos sais, aos aminoácidos, às enzimas usadas na hidrólise.

Esta pode por exemplo ser obtida por dessalinização (por exemplo por diálise); por precipitação, isto é, por acidificação com um ácido alimentar como o ácido clorídrico até um pH < 5,0, seguido da eliminação do precipitado (por exemplo por centrifugação) e reajustando o pH a um valor adequado, por exemplo entre 6 e 7; ou por qualquer outra técnica adequada.

Também, em vez de ser usado todo o hidrolisado, pode ser apenas usada uma fracção dele, obtida por exemplo por eliminação de (parte) das proteínas com um comprimento de cadeia superior a 30 aminoácidos.

O hidrolisado assim obtido é então incorporado na fórmula para lactentes da invenção, por exemplo pelas fases de tratamento seguintes que não são limitativas, e que depois de que a reacção de hidrólise tenha terminado são preferencialmente realizadas em 24 horas, mais preferencialmente em 8 horas:

a) Todos os outros ingredientes da fórmula final - por exemplo o(s) componente(s) lípido B; o(s) componente(s) C prebióticos (se os há); opcionalmente uma parte do(s) melhorador(es) D da viscosidade (se os há); e os componentes adicionais opcionais, como as vitaminas, os minerais e os oligoelementos - são adicionados ao hidrolisado.

A mistura é logo homogeneizada e aquecida, para obter a qualidade microbiológica desejada do produto, sem diminuir (demasiado) as características desejadas da fórmula e/ou da actividade biológica desejada dos componentes nela incorporados. Por exemplo, pode ser usado um tratamento UHT a 140 °C durante cerca de 2.4 segundos. É obtida O produto é logo levado a uma forma em pó - por exemplo por evaporação e secagem (por pulverização). É preferido que alguns ingredientes como os

agentes D melhoradores da viscosidade - se os há - sejam adicionados ao pó após a pulverização em seco. Assim, a composição final pode ser embalada assepticamente, num recipiente adequado como por exemplo uma lata, uma caixa, uma bolsa, um frasco ou uma saqueta.

b) De forma alternativa, após a adição dos componentes hidrossolúveis a serem incorporados na fórmula final - como as vitaminas, os minerais e os oligoelementos - o hidrolisado pode ser aquecido e parcialmente seco/evaporado, à qual é adicionada o(s) componente(s) lípidos B e qualquer componente restante. A mistura pode ser então homogeneizada e levada a uma forma em pó. Após a adição opcional de mais ingredientes em pó como agentes melhoradores da viscosidade, a composição final é embalada, isto é, como o acima descrito.

Uma fórmula para lactentes preparada desta forma - isto é via método mencionado iniciado do hidrolisado preferido - tem características óptimas no que se refere ao paladar, à baixa osmolalidade, ao baixo teor de aminoácidos livres, às características de sensibilização reduzida, e ao teor de proteínas/aminoácidos que é particularmente adequado para a fórmula para lactentes.

Também, no método acima descrito, o hidrolisado é somente submetido a um tratamento térmico mínimo, o qual garante que a actividade biológica dos componentes presentes na fórmula é mantida, ou pelo menos esta não diminui significativamente.

Além disso, o método anterior dá de uma forma fiável um hidrolisado e/ou fórmula para lactentes com as características desejadas, que é produzido de forma segura e rentável (uso limitado de enzimas de custo elevado como Tripsina e custos de produção baixos).

Assim, de acordo com outros aspectos, a invenção refere-se a um hidrolisado obtido via o método descrito nesta secção II; a uma fórmula para lactentes que compreende um hidrolisado de proteínas deste tipo; e ao uso de um hidrolisado de proteínas deste tipo para a preparação de uma fórmula para lactentes, em particular para ser usada como componente A na preparação de uma fórmula para lactentes da invenção.

Como se há dito antes, o hidrolisado preferido está preferencialmente presente na fórmula para lactentes da invenção numa quantidade entre 1 e 3 g/100 ml, mais preferencialmente entre 1.3 e 2.0 g/100 ml, e mais preferencialmente entre 1.6 e 1.9 g/100 ml da fórmula total.

No entanto, além do seu uso na invenção, é de salientar que o método descrito nesta secção II - assim como os hidrolisados obtidos via dita método - pode servir para outras aplicações, em particular no campo dos produtos alimentares, de forma mais particular no campo da alimentação de lactentes e/ou de alimentos dietéticos, para por exemplo a prevenção ou tratamento de alergias alimentares, e a produção de alimentos que estão destinados a passar rapidamente ao estômago e que são facilmente digeridos. Estes produtos podem ser muito úteis para doentes com uma má função do estômago, má função do fígado, má função do pâncreas e/ou má função do intestino.

Assim, como o já mencionado antes, o método desta secção II assim como os hidrolisados dele obtidos, formam aspectos independentes e separados da presente invenção.

III: Componente B:

Pelo menos um componente lípido B - isto é um ou mais componente(s) de gorduras e/ou de ácidos gordos presentes na fórmula para lactentes da invenção - pode ser escolhido a partir de todos os triglicerídeos de ácidos gordos conhecidos per se

para serem usados nos produtos alimentares, e são preferencialmente escolhidos de entre todos os triglicerídeos de ácidos gordos e/ou fosfolípidos (e/ou misturas derivadas) conhecidas per se para serem usados nos alimentos para lactentes, e em particular aqueles conhecidos per se para serem usados em fórmulas para lactentes.

Como é sabido da técnica, estes triglicerídeos de ácidos gordos geralmente compreendem uma molécula de glicerídeos à qual está unida, via ligações estéricas, três resíduos de ácidos gordos, que podem ser iguais ou diferentes, e que são geralmente escolhidos a partir dos ácidos gordos saturados e não saturados que contêm de 6 a 26 átomos de carbono, que incluem mas não se limitam ao ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido oleico, ácido palmítico (C_{16}) e/ou ácido esteárico (C_{18}).

Estes triglicerídeos de ácidos gordos podem ser diferentes dos resíduos de ácidos gordos existentes e/ou na(s) posição(ões) respectiva(s) dos resíduos de ácidos gordos (por exemplo na posição 1, 2 e/ou 3). Normalmente, como é conhecido da técnica, um componente lípido para ser usado na fórmula para lactentes compreenderá uma mistura adequada de dois ou mais, e normalmente vários e diferentes triglicerídeos de ácidos gordos, dependendo de por exemplo das propriedades desejadas para o componente lípido, da fonte de gordura, assim como da forma em que a gordura foi obtida.

Pelo menos um componente B lípido - isto é um ou mais triglicerídeos de ácidos gordos nele presente - são preferencialmente escolhidos de maneira a que o componente B lípido seja facilmente digerível pelo lactente, deste modo fazendo (também) com que a fórmula final seja de fácil digestão. Isto melhora a estrutura das fezes e aumenta a disponibilidade biológica dos catiões bivalentes assim como do cálcio e/ou das gorduras/ácidos gordos presentes na fórmula.

De acordo com este aspecto, têm especial significado, a quantidade e a posição dos resíduos de ácido palmítico presente nos triglicerídeos que estão presentes/representam pelo menos um componente lípido B. Preferencialmente, os resíduos de ácido palmítico deverão representar mais de 10%, preferencialmente 16 - 24%, de todos os resíduos de ácidos gordos presentes nos triglicerídeos usados, como ou no componente B.

Também, a quantidade de triglicerídeos na que os ácidos gordos C14:0, C16:0 e/ou C18:0 estão na posição Sn1 ou Sn3 e em particular na que os resíduos de palmitato estão na posição Sn1 ou Sn3 deverá ser a mais baixa possível. A quantidade de ácido palmítico na posição Sn1 ou Sn3 preferencialmente deverá representar menos de 16%, mais preferencialmente menos de 13%, e mais preferencialmente menos de 10.7%, de todos os triglicerídeos presentes. Isto corresponde a quantidades de triglicerídeos com o resíduo de palmitato na posição Sn1 ou Sn3 inferior a 0.55 g/100 ml, preferencialmente inferior a 0.50 g/100 ml, mais preferencialmente inferior a 0.38 g/100 ml da fórmula para lactentes da invenção.

Por outras palavras - mas algo menos restritivas -, quando os resíduos de ácido palmítico representam mais de 10%, preferencialmente 16 - 24% de todos os resíduos de ácidos gordos presentes nos triglicerídeos usados nos ou como componente B da invenção, destes resíduos de ácido palmítico, quanto tanto possível, e preferencialmente pelo menos 30%, mais preferencialmente pelo menos 40%, deverão estar na posição 2 ou na posição β do triglicerídeo.

As misturas de triglicerídeos de ácidos gordos que contêm mais de 10%, preferencialmente 16 - 24% de resíduos de palmitato e que contêm um ou dois requisitos no que se refere à posição dos resíduos de palmitato indicados nos dois parágrafos anteriores,

serão também denominadas abaixo como o "componente lípido B preferido". Estes por exemplo, incluem fosfolípidos específicos assim como as denominadas gorduras estruturadas, como por exemplo gorduras animais ou de origem vegetal, nas quais os triglicerídeos foram submetidos a uma re-esterificação enzimática ou outra de maneira a que grande parte dos resíduos de ácido palmítico estejam presentes na posição 2.

Estes componentes B preferidos estão disponíveis comercialmente - por exemplo por Loders Croklaan baixo o nome Betapol® (beta palmitato) - e/ou podem ser preparados de uma forma conhecida per se, por exemplo como o descrito nos Pedidos de Patente europeias EP 0 698 078 e/ou EP 0 758 846.

No entanto, para uma melhor absorção destas misturas de gorduras no intestino do lactente, o uso de um componente B lípido preferido como o acima descrito pode permitir que a quantidade de componente B que é adicionado à fórmula para lactentes da invenção seja reduzida, ao mesmo tempo que provê também uma energia/valor nutritivo suficiente ao lactente.

Em particular, com o uso de um componente B lípido preferido, o teor de gorduras global da fórmula para lactentes da invenção pode ser reduzido de 48% em peso ou mais para fórmulas para lactentes convencionais para menos de 46% em peso numa fórmula para lactentes da invenção.

Também, o uso de um componente B lípido preferido pode permitir que o teor de cálcio global da fórmula para lactentes da invenção seja diminuído, uma vez mais isto é como o acima indicado. Esta redução no teor de cálcio pode ao mesmo tempo permitir que o teor de fósforo global da fórmula para lactentes da invenção seja diminuído, novamente como o acima indicado.

De forma alternativa, o uso de um componente B lípido preferido pode permitir que o rácio de cálcio-fósforo da fórmula para

lactentes da invenção seja diminuído, de por exemplo aproximadamente 2 para fórmulas convencionais até uma margem de aproximadamente 2.0 a 1.4.

Finalmente, ainda que tenha sido descrito que o componente B consiste essencialmente apenas em triglicerídeos de ácidos gordos, deverá ser entendido que não é excluída a presença de quantidades inferiores de mono ou diglicerídeos (até por exemplo um total de como máximo um terço de todos os ácidos gordos de todos os mono, di e triglicerídeos de ácidos gordos presentes no ou como o componente B, sendo o restante triglicerídeos de ácidos gordos até um total de 100% do componente B). Estes mono ou diglicerídeos habitualmente contêm os resíduos de ácidos gordos como os acima referidos.

IV: Componente C:

Um ou mais componentes C prebióticos podem ser escolhidos de todos os componentes prebióticos conhecidos per se para serem usados em produtos alimentares, e são preferencialmente escolhidos entre os componentes prebióticos conhecidos per se para serem usados em alimentos para lactentes, e em particular entre os que são conhecidos per se para serem usados em fórmulas para lactentes.

Outros exemplos preferidos mas não limitativos destes incluem oligossacarídeos prebióticos (não digeríveis). Estes, habitualmente serão hidratos de carbono hidrolisados ou não hidrolisados que compreendem resíduos de açúcares interligados via ligações beta 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-6 e/ou alfa 1-6. Mais preferencialmente, estes oligossacarídeos conterão de 2-20 resíduos de açúcares na estrutura do sacarídeo.

Por exemplo, estes oligossacarídeos prebióticos incluem, mas não se limitam a, lacto-n-tetraose, lacto-N-fucopentaose, lactulosa, lacto-sacarose, rafinose, galacto-oligossacarídeos, fruto-

oligossacarídeos, oligossacarídeos derivados de polissacarídeos de soja, oligossacarídeos à base de manose, arabinoligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, glucanos, sialil oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, e/ou qualquer combinação adequada destes.

A lactose pode ser também usada como o componente prebiótico. No entanto, o uso da lactose na fórmula para lactentes da invenção deverá ser evitado quando é desejado uma fórmula com baixo teor de lactose, por exemplo uma fórmula para lactentes que são, ou são susceptíveis de ser, intolerantes à lactose (baseados por exemplo nos factores da idade ou hereditários).

É particularmente preferido, o uso de um ou mais trans-galacto-oligossacarídeos ("TOS"), um ou mais fruto-oligossacarídeos ("FOS") e/ou misturas derivadas, em particular o uso de misturas de um ou mais trans-galacto oligossacarídeos e um ou mais fruto-oligossacarídeos em que o rácio de TOS-FOS é de 5:1 a 15:1, e de forma mais particular aproximadamente 9:1, cujas misturas habitualmente provêem um efeito prebiótico comparável com o do leite materna.

A quantidade de um ou mais componentes C prebióticos sados habitualmente dependerá do(s) componente(s) prebiótico(s) específico(s) usados, assim como da quantidade diária da fórmula a ser administrada ao lactente, por exemplo como uma ou mais, e preferencialmente quatro ou mais, tomas diárias. Geralmente, a quantidade de componente(s) C prebiótico(s) será tal que quando a fórmula seja administrada ao lactente na quantidade recomendada/prescrita seja suficiente para prover uma doses diária do componente(s) prebiótico(s) de pelo menos 1.8 g/dia para lactentes com menos de 4 meses de idade; e preferencialmente pelo menos 3.6 g/dia para lactentes com mais de 4 meses de idade. Habitualmente, a um lactente será administrado diariamente um total de entre 500 e 800 ml da fórmula da invenção. Assim, as quantidades anteriores

correspondem a uma quantidade dos componente(s) C de pelo menos 0.3 g/100 ml da fórmula total, mais preferencialmente de pelo menos 0.6 g/100 ml da fórmula total.

O uso dos componentes prebióticos anteriores para a fórmula para lactentes da invenção pode (ajudar a) restaurar a flora gastrointestinal natural e/ou dar como resultado uma redução dos componentes agressivos nas fezes, como por exemplo os componentes que possam irritar ou ferir as células epiteliais (como as que revestem o tracto gastrointestinal e/ou a pele). Este último é extremamente importante para lactentes que sofram de dermatite das fraldas.

V: Componente D:

Um ou mais dos componentes D melhoradores da viscosidade podem ser escolhidos entre todos os componentes melhoradores da viscosidade conhecidos per se para serem usados em produtos alimentares, e são preferencialmente escolhidos entre os componentes melhoradores da viscosidade conhecidos para serem usados nos alimentos para lactentes, especialmente aqueles conhecidas per se para serem usados nas fórmulas para lactente; ver por exemplo o Pedido de Patente europeia EP 0 846 422.

Alguns exemplos preferidos mas não limitativos incluem componentes melhoradores da viscosidade baseados em hidratos de carbono, e em particular os baseados em amidos e/ou derivados do amido como amidos pré-gelatinizados, como o amido pré-gelatinizado de batata, o qual é o preferido.

A quantidade do ou dos componente(s) D melhorador(es) da viscosidade usada habitualmente dependerá do ou dos componente(s) melhorador(es) da viscosidade usados e dos outros componentes presentes na fórmula, e habitualmente serão de maneira a que a viscosidade da fórmula final esteja entre 20 e 100 cps, preferencialmente entre 40 e 80 cps; de acordo com o

medido num viscosímetro Brookfield a 30 rpm. Normalmente, a quantidade total do(s) componente(s) D melhorador(es) da viscosidade estará entre 0.5 e 5 g/100 ml da fórmula, preferencialmente entre 1 e 3 g/100 ml. Por exemplo, o amido pré-gelatinizado de batata pode ser usado numa quantidade de entre 1.4 e 2.1 g/100ml.

O uso do ou dos componente(s) D melhorador(es) da viscosidade pode prover várias vantagens, que incluem mas não se limitam à prevenção ou redução da regurgitação e/ou de uma aerofagia excessiva (arrotos).

VI: Componentes adicionais:

Além dos componentes de A a D acima mencionados, a composição da invenção pode adicionalmente conter qualquer componente ou ingrediente para a fórmula para lactentes conhecido per se, em quantidades habituais (de acordo com por exemplo o descrito pelas directivas nacionais ou internacionais) e dependendo das (propriedades) da fórmula final desejada. Estes componentes adicionais podem incluir, mas não se limitam a uma ou qualquer combinação seguinte:

- um ou mais dos seguintes compostos: taurina, colina, carnitina, inositol, biotina;
- um ou mais ácidos gordos de cadeia longa poliinsaturados ("PUFAs"), que incluem mas não se limitam a ácido linoleico, ácido α -linoleico, ácido oléico, ácido araquidónico e ácido docosahexaenoico.
- um ou mais nucleotídeos e/ou análogos de nucleotídeos;
- um ou mais aminoácidos (adicionados), que incluem mas não se limitam a triptofano e/ou metionina;

- uma ou mais vitaminas (agregadas), que incluem mas não se limitam à vitamina K, à vitamina B1, à vitamina B2, à vitamina A, à vitamina E, à vitamina D, à vitamina C, niacina, ácido pantoténico. Além das quantidades habituais destas ou de outras vitaminas, a fórmula para lactentes da invenção pode conter quantidades adicionais de - por exemplo - ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6;
- um ou mais minerais e/ou oligoelementos;
- um ou mais conservantes (não preferido);
- um ou mais sabores e/ou corantes.

Exemplos:

Exemplo 1: Fórmula para lactentes com mais de 4 meses de idade.

Uma fórmula para lactentes para lactentes com mais de 4 meses de idade é preparada essencialmente de acordo com o acima descrito no ponto II. A fórmula tem a seguinte composição, um valor energético/nutricional de 72 kcal/ml e uma osmolalidade de 260 mOsmol/l. O teor de cálcio é 86 mg/100 kcal e o teor de fósforo é 54 mg/100kcal.

Componente	g por 100 g de pó	g por 100 ml*
Equivalentes proteicos	12.4	1.9
Hidrolisado de soro de leite-proteico**		1.9
Hidratos de carbono	54.8	8.6
Sacarídeos (lactose)		4.0 (2.7)
Polissacarídeos de maltodextrine		2.0
Polissacarídeos de amido		2.3

de batata		
Ácidos orgânicos		0.1
Gorduras	21.1	3.3 (=41% em peso)
Saturada		1.4
Beta palmitato		0.23
(Loders Croklaan)		
Mono-insaturada		1.4
Poliinsaturada		0.54
Fibra/oligossacarídeos	5.0	0.78
não digeríveis		
TOS		0.7
FOS		0.08

Componentes adicionais:

Minerais, oligoelementos e vitaminas em quantidades recomendadas pela Directiva 321 da CEE .

Notas: *: obtido dissolvendo 15.6 g de pó em 100 ml de água.

**: hidrolisado A de proteínas preferidas como o acima descrito no ponto II.

Exemplo 2: Fórmula para lactentes até 6 meses de idade.

Uma fórmula para lactentes para lactentes até 6 meses de idade é essencialmente preparada como o acima descrito no ponto II. A fórmula tem a seguinte composição, um valor energético/nutricional de 70 kcal/ml e uma osmolalidade de 240 mOsmol/l. O teor de cálcio é 53 mg/100 kcal e o teor de fósforo é 27 mg/100kcal.

Componente	g por 100 g de pó	g por 100 ml*
Equivalentes proteicos	11.6	1.7
Hidrolisado de soro de leite-proteico**		1.7
Hidratos de carbono	55.4	8.3
Sacarídeos (lactose)		4.0 (2.9)
Polissacarídeos		1.5
de maltodextrine		
Polissacarídeos de amido		1.8
de batata		

Gorduras	21.1	3.3 (=42% em peso)
Saturadas		1.4
Beta palmitato		0.23
Mono-insaturada		1.4
Poliinsaturada		0.54
Fibra/oligossacarídeos	5.0	0.78
não digeríveis		
TOS		0.7
FOS		0.08

Componentes adicionais:

Minerais, oligoelementos e vitaminas em quantidades recomendadas pela Directiva 321 da CEE .

Notas: *: obtido dissolvendo 15.0 g de pó em 100 ml de água.

**: hidrolisado A de proteínas preferido como o acima descrito no ponto II.

Exemplo 3: Fórmula para lactentes até 4 meses de idade.

Uma fórmula para lactentes para lactentes até 4 meses de idade é essencialmente preparada como o acima descrito no ponto II. A fórmula tem a seguinte composição, um valor energético/nutricional de 67 kcal/ml e uma osmolalidade de 230 mOsmol/l. O teor de cálcio é 45 mg/100 kcal e o teor de fósforo é 25 mg/100kcal.

Componente	g por 100 g de pó	g por 100 ml*
Equivalentes proteicos	10.5	1.54
Hidrolisado de soro de leite-proteico**		1.46
De L-triptofano		0.01
De L-metionina		0.01
De levadura de padeiro hidrolisada**		0.06
Hidratos de carbono	55.4	8.3
Sacarídeos (lactose)		3.5
Polissacarídeos de maltodextrine		3.3
Polissacarídeos de amido		1.4

de batata		
Gorduras	19.2	3.0 (=40% em peso)
Saturada		1.2
Beta palmitato		0.23
Mono-insaturada		1.3
Poliinsaturada		0.5
Fibra/oligossacarídeos	3.2	0.5
não digeríveis		
TOS		0.37
FOS		0.03
Lacto-N-tetraose		0.10
Componentes adicionais:		
Ácido fólico (μ g)		20
Vitamina K (μ g)		10
Minerais, oligoelementos e vitaminas em quantidades recomendadas pela Directiva 321 da CEE .		

Notas: *: obtido dissolvendo 15.0 g de pó em 100 ml de água.

**: hidrolisado A de proteínas preferido como o acima descrito no ponto II.

Exemplo 4: Estudos comparativos

Os efeitos da fórmula do exemplo 2 foram testados num estudo que envolveu 51 recém-nascidos a termo e foram comparados com os efeitos de um produto standard comercial que não continha beta palmitato e que não tinha um rácio de cálcio-fósforo adaptado. Após uma alimentação prolongada com as fórmulas, da invenção e comparando-as com a fórmula standard, foram observados significativamente menos problemas com a prisão de ventre ($p<0.05$), mau estar abdominal ($p<0.005$) e menos problemas gastrointestinais ($p<0.01$), assim como menos problemas em relação com o incomodidade gastrointestinal (espasmos e choros).

Lisboa, 19 de Julho de 2010

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 a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

- US 5837315 A
- EP 0698078 A
- EP 0758846 A
- EP 0846422 A

Literatura citada na descrição que não é Pedido de Patente

- Genzel-Boroviczény et al. Eur. J. Pediatr., 1997, vol. 156, 142-147
- Obermeier et al. Isotopes. Environ. Health Stud., 1999, vol. 35, 119-125
- Piacentini et al. Allergy, 1994, vol. 48, 361-364
- Piacentini. Allergy, 1994, vol. 48, 361-364

REIVINDICAÇÕES

1. Fórmula para lactentes, que compreende
 - a) pelo menos um componente proteico; e
 - b) pelo menos um componente lípido;
 - c) pelo menos um componente prebiótico; em que o dito componente prebiótico compreende uma mistura de um ou mais trans-galacto-oligossacarídeos e um ou mais fruto-oligossacarídeos; e
 - d) os ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa ácido linoleico, α -linolénico, ácido oleico, ácido araquidônico e ácido docosahexaenoíco.
2. Fórmula para lactentes de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por na mistura o rácio trans-galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos ser entre 5:1 e 15:1.
3. Fórmula para lactentes de acordo a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por os fruto-oligossacarídeos conterem 2-20 resíduos de açúcar na estrutura sacarídea.
4. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada por os galacto-oligossacarídeos conterem 2-20 resíduos de açúcar na estrutura sacarídea
5. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada por esta compreender um componente melhorador da viscosidade conhecido para ser usado nos alimentos para lactentes.

6. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada por esta também compreender um ou mais nucleotídeos.

7. Fórmula para lactentes de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por esta conter entre 6,4 e 16% em peso do componente proteico e entre 18 e 29% em peso de componente lipido, em quantidades relativas até um total de 100% da fórmula em pó final.

8. Fórmula para lactentes de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por esta conter entre 3,0 e 15% em peso do componente prebiótico em quantidades relativas até um total de 100% da fórmula final.

9. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por a composição compreender no máximo 6,0 g de lactose por 100 ml.

10. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por o componente proteico ter um teor de fósforo inferior a 0,75 g de P por 100 g de proteína, e compreender proteínas intactas, um hidrolisado de proteínas ou uma combinação dos mesmos.

11. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por compreender entre 1 e 3 gramas de hidrolisado de proteínas por 100 ml.

12. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por esta ter uma osmolalidade inferior a 270 mOsm/l.

13. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por esta ter um teor de cálcio inferior a 80 mg por 100 kcal.

14. Fórmula para lactentes de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada por os resíduos de ácido palmítico do componente lípido constituirem mais de 10% de todos os resíduos de ácidos gordos presentes nos triglicerídeos.

15. Uso de

(a) pelo menos um componente proteico,

(b) pelo menos um componente lípido;

(c) pelo menos um componente prebiótico, em que o dito componente prebiótico compreende uma mistura de um ou mais trans-galacto-oligosacarídos e um ou mais fruto-oligossacarídeos, e

(d) ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido oleico, ácido araquidónico e ácido docosahexaenóico, para preparar uma composição nutricional para alimentar lactentes.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, para alimentar lactentes com menos de 4 meses de idade, caracterizada por a composição nutricional prover uma dose diária de componentes prebióticos de pelo menos 1.8 gramas diárias.

Lisboa, 19 de Julho de 2010