



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

(21) **PI0617746-8 A2**

(22) Data de Depósito: 23/10/2006  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*  
A23L 1/052 2006.01  
A23L 1/29 2006.01  
A23L 1/308 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÃO PARA FIBRA ALIMENTÍCIA E SEU USO**

(30) Prioridade Unionista: 24/10/2005 US 60/729,767,  
02/12/2005 US 60/742,124, 02/12/2005 US 60/742,124

(73) Titular(es): NESTEC S.A

(72) Inventor(es): Anne L. Falk, John P. Troup

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041568 de 23/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/050656 de 03/05/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÃO PARA FIBRA ALIMENTÍCIA E SEU USO. A presente invenção refere-se a uma formulação para fibra alimentícia e a processos relacionados para a sua administração. Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma formulação para fibra alimentícia que compreende: goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) e frutooligossacarídeos (FOS), em que a formulação para fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico de PHGG e FOS individuais.

PI - 0617446-8  
Pet - 020080084528  
Data - 23/06/08

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÃO PARA FIBRA ALIMENTÍCIA E SEU USO**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se, geralmente, a fibras alimentícias e, mais particularmente, a uma formulação que inclui goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) e a frutooligossacarídeos (FOS), assim como a processos para a administração da mesma.

2. TÉCNICA ANTECEDENTE

10 Fibras alimentícias

Fibras alimentícias são carboidratos derivados principalmente de paredes de células vegetais que são resistentes à digestão pelas enzimas humanas. Elas são bem-conhecidas por sua capacidade de alterar o meio intestinal, modulando desse modo os processos fisiológicos ao longo de todo o comprimento do intestino, com efeitos diferentes no intestino delgado e no intestino grosso. A função principal da fibra no intestino delgado é melhorar a viscosidade, enquanto que no intestino grosso, ela serve como um substrato para a produção de ácido graxo de cadeia curta (SCFA). As diferentes propriedades físicas das fibras e seus efeitos correspondentes promovem coletivamente a função intestinal normal.

20 As fibras são carboidratos e lignina que não podem ser hidrolisados por enzimas digestivas humanas, porém, são fermentadas pelas bactérias intestinais para produzir hidrogênio, metano, dióxido de carbono, água e SCFA. As fibras são classificadas tipicamente baseadas em sua capacidade de fermentação, solubilidade e viscosidade. A maioria das fibras fermentáveis é solúvel e viscosa e as fibras mais insolúveis são não-viscosas e não podem ser completamente fermentadas. Atualmente, o etiquetamento sobre a nutrição focaliza a solubilidade para classificar os tipos da fibra alimentícia.

30 As fibras insolúveis, inclusive a celulose e a lignina, são completamente insolúveis em água e são fermentadas minimamente no cólon. Elas servem principalmente como agentes de aumento de volume, por sua capacidade de reter água. As fibras insolúveis aumentam a massa das fezes e

promovem a progressão normal do conteúdo através do intestino, atenuando a prisão de ventre quando a ingestão de líquidos for adequada.

As fibras solúveis se dissolvem em água e podem ser fermentadas pelas bactérias intestinais, 90% das quais permanecem no cólon. A fermentabilidade depende do grau de fibra de solubilidade e do tamanho da partícula. Por exemplo: quando a solubilidade de uma fibra aumenta e o seu tamanho de partícula diminui, ela é fermentada mais rapidamente. As fibras solúveis conferem vários efeitos vantajosos durante a digestão, pois o retardamento do esvaziamento gástrico estende o período de saciedade, diminuindo a taxa de absorção de glicose e a ligação dos compostos de estero-  
10 para ajudar a diminuir o colesterol elevado no soro. As fibras solúveis incluem pectina, gomas, algumas hemiceluloses, psílio, goma guar, frutooligosacarídeos (FOS), inulina e galactooligosacarídeos (GOS). Além disso, quantidades significativas de fibra solúvel são encontradas em frutas, vegetais e cereais, inclusive em cevada e aveia.  
15

Os efeitos benéficos adicionais da fibra estão associados a sua capacidade de fermentação e à produção de SCFA. O acetato, o propionato e o butirato compreendem 83% do SCFA produzido no cólon. Os SCFAs são facilmente absorvidos por células epiteliais intestinais, fornecendo energia e estimulando o transporte de sódio, a absorção de água e o crescimento intestinal. Através destes mecanismos, os SCFAs ajudam a normalizar as fezes soltas, líquidas provocadas por fármacos prescritos, exposição a bactérias patogênicas e doenças. Além disso, como o combustível preferido para células da mucosa do cólon, o butirato tem um papel crítico na influência do crescimento normal e no desenvolvimento de células epiteliais do cólon.  
20 Conseqüentemente, o butirato possui atividade anticâncer e contribui para a integridade da mucosa. Respectivamente, estas propriedades ajudam o corpo a se defender da progressão maligna e da invasão de bactérias patogênicas.  
25

Fisiologicamente, os SCFAs estão a baixas concentrações no íleo. No entanto, o nível de SCFA ileal pode aumentar em algumas condições fisiológicas e clínicas. Numerosos estudos demonstraram que os SC-  
30

FAs presentes no íleo terminale estimulam as contrações peristálticas e aumentam a atividade tônica, que pode provocar uma resposta de esvaziamento. Conseqüentemente, as fibras que produzem grandes quantidades de SCFA podem aumentar a motilidade intestinal potencialmente aliviar a prisão de ventre.

5 As concentrações de SCFA são as mais altas no intestino grosso proximal, principalmente por causa da maior disponibilidade de carboidrato. Experimentos de fermentação *in vitro* com bactérias fecais demonstraram que os polissacarídeos individuais são rompidos a diferentes taxas. Esta descoberta é relevante para os processos catabólicos bacterianos no intestino porque, até uma grande extensão, a concentração do substrato regula o modo pelo qual os organismos competem pelo substrato fermentável assim como o mecanismo de controle envolvido nas reações de fermentação.

10 Estudos demonstraram que o tipo de fibra presente na dieta irá influenciar não apenas na quantidade, porém também na proporção do SCFA produzido durante a fermentação. A produção de acetato parece se originar principalmente da fermentação pelas bactérias glicolíticas do cólon e frutose-6-fosfato fosfoacetolase da derivação de bifidobactérias. O propionato se origina principalmente da fixação do dióxido de carbono de bacterióides e o butirato se origina principalmente da condensação pela acetil-S coenzima A de *fusobacterium* e *eubacterium*.

15 Um estudo demonstrou que a mais alta produção de acetato era proveniente da fermentação da glicose, seguida por fermentação de FOS. Isto é provavelmente o resultado da glicólise e a derivação de bifidobactérias, respectivamente. A alta produção de propionato foi conseguida partindo da celulose e da fermentação de PHGG e altos níveis de butirato foram obtidos pela fermentação de casca de psílio e PHGG. A goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) produziu a maior quantidade de SCFA depois de 24 horas de cultura em batelada.

### 30 Crescimento da Microbiota

SCFA promove um ambiente saudável no intestino pela estimulação do crescimento de bactérias benéficas, tais como bifidobactérias e lac-

tobacilos e a inibição do crescimento de cepas bacterianas prejudiciais. As bactérias benéficas promovem a saúde intestinal pela estimulação de uma resposta imunológica positiva e competindo pelo crescimento com bactérias prejudiciais. É por estas razões que SCFA é tão importantes depois da terapia com radiação, do uso de antibióticos, das mudanças extremas na dieta e de outros eventos conhecidos por descontrolar as subpopulações da microbiota no intestino. Em associação com a cultura de uma microbiota positiva, as fibras solúveis têm um efeito laxativo suave que pode ajudar a prevenir ou aliviar a prisão de ventre.

10 O trato intestinal humano pode ser considerado como um ecossistema onde as subpopulações bacterianas de aproximadamente 800 espécies de bactérias interagem uma com a outra, células epiteliais intestinais do hospedeiro e componentes do sistema imunológico do hospedeiro. As subpopulações bacterianas específicas florescem quando o ambiente intestinal for adequado. A disponibilidade de nutriente, o pH, os processos fisiológicos e a ausência de bactérias em competição, tudo afeta a mistura de bactérias que colonizam o intestino a um dado período de tempo.

15 As bactérias benéficas, geralmente denominadas probióticos, têm sido usadas durante anos para aumentar a proporção de bactérias benéficas no intestino e para prevenir ou tratar condições médicas. Os efeitos benéficos atribuídos aos probióticos incluem menor frequência e menor duração de diarreia associada a antibióticos e a quimioterapia, estimulação de resposta imunológica positiva e redução de enzimas promotoras de câncer no cólon. Para um probiótico promover o crescimento de bactérias benéficas no intestino, ele deve sobreviver à passagem através do estômago e manter a sua capacidade de se colonizar no intestino distal e no cólon. Os probióticos comumente usados incluem cepas de lactobacilos e de bifidobactérias. As fontes de alimento comuns de probióticos são iogurte, leite, kimchi, chucrute e outros alimentos cultivados e fermentados.

30 Pré-bióticos são substratos de crescimento para bactérias potencialmente benéficas presentes no cólon. Por exemplo, as bactérias benéficas sustentadas por pré-bióticos ajudam a manter o crescimento e a função

da mucosa, inclusive o transporte de água e de eletrólitos. Desse modo, os pré-bióticos foram definidos como ingredientes de alimentos não-digeríveis que afetam um hospedeiro beneficemente estimulando seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias que se sabe melhoram a saúde. No entanto, sob esta definição, o uso do pré-biótico é previsto, pelo menos parcialmente, na expectativa de que há um efeito na microbiota do hospedeiro e que a provisão de pré-bióticos seria benéfica. Esta definição também implica que um pré-biótico atua para estimular o crescimento de organismos dentro do intestino grosso apenas. No entanto, as bactérias também estão presentes no íleo terminal e os pré-bióticos podem estimular o crescimento destes organismos, também melhorando a saúde de um hospedeiro.

Os agentes simbióticos são uma mistura de pré- e probióticos que afetam beneficemente o hospedeiro. Esta combinação melhora a sobrevivência do probiótico durante a passagem através do trato gastrointestinal superior e promove uma colonização mais eficiente dentro do cólon. Desse modo, os agentes simbióticos podem ter o mesmo efeito geral como um pré-biótico, isto é, o crescimento de bactérias benéficas no cólon. Foi demonstrado que os agentes simbióticos administrados aos pacientes alimentados por tubo depois de uma cirurgia abdominal importante ou transplante de fígado diminui a incidência de infecções no pós-operatório em comparação com a nutrição parenteral ou com alimentações por tubos isentas de fibra.

#### Efeitos Imunomoduladores e Antiinflamatórios

Acredita-se que as inter-relações entre a flora entérica, imunidade inata e o sistema imunológico da mucosa representem um papel crítico na saúde e na patofisiologia subjacente à inflamação destrutiva crônica que caracteriza a doença inflamatória do intestino (IBD). Normalmente, as bactérias entéricas do cólon não irão induzir uma resposta inflamatória destrutiva no intestino. De fato, sabe-se que os produtos da fermentação bacteriana representam um papel ativo e benéfico em homeostase epitelial e no cólon. O SCFA derivado de fermentação bacteriana entérica de carboidratos dietéticos não-digeridos fornece um substrato de energia essencial para o epitélio

do cólon. Uma deficiência de SCFA pode resultar no desenvolvimento de colite, uma inflamação crônica nos intestinos.

Um estudo relatou que o butirato altera o gene e a expressão da proteína de molécula de adesão da célula intracelular-1 (ICAM-1), IL-6, COX-2 e PGE2 em células endoteliais microvasculares intestinais humanas em resposta ao lipolissacarídeo bacteriano. Isto indica um papel imunomodulador e antiangiogênico para o butirato.

Também foi relatado que o butirato inibe a expressão estimulada por TNF- $\alpha$  de molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1) e ICAM-1 em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) pela redução tanto da proteína como da produção de RNAm específico através da inibição da ativação de NF-KB. Além disso, sabe-se que o butirato melhora os proliferadores de peroxissoma-receptor- $\alpha$  ativado (PPAR- $\alpha$ ). Estes resultados demonstram que o butirato pode ter propriedades antiinflamatórias não apenas nos colonócitos, mas também nas células endoteliais. As propriedades antiinflamatórias e as propriedades antiaterogênicas de butirato podem ser parcialmente atribuídas a um efeito sobre a ativação de NF-KB e PPAR- $\alpha$  e à expressão associada de VCAM-1 e ICAM-1.

#### Transporte do Butirato

Recentemente, os receptores específicos acoplados à proteína G foram identificados para SCFA em mamíferos, expressos predominantemente na membrana do plasma de células imunes. As células imunes associadas ao intestino apresentam a lâmina própria logo abaixo da camada de célula epitelial. A concentração de SCFA necessária para ativar estes receptores está entre aproximadamente 0,01 mM e aproximadamente 1,0 mM. Pelo fato de que as concentrações luminais de SFCA são bastante altas no cólon, os SCFAs são propensos a atingir tais concentrações no lado serosal da camada de célula epitelial do cólon, ajudada por sua absorção por meio do transportador de monocarboxilato acoplado a sódio (SMCT). Portanto, estes receptores têm relevância a várias condições fisiológicas e patológicas relacionadas à inflamação intestinal e imunidade antitumoral. A capacidade de o transportador mediar a absorção ativa de butirato, um inibidor de

histona desacetilases, pode ser a base do seu papel de supressão de tumor no cólon.

Os SCFAs também servem como ligantes para receptores específicos acoplados à proteína G em células imunes associadas ao intestino.

5 Como as concentrações destes ácidos graxos no lúmen do cólon são bastante altas, o SMCT pode facilitar a transferência transcelular destes ácidos graxos do lúmen para a lâmina própria, onde permanecem as células imunes, fornecendo assim uma ligação entre a flora do intestino e o sistema imunológico do intestino.

10 Diversos estudos demonstraram que o tratamento com butirato regula para mais vários fatores de transcrição, tais como PPAR- $\gamma$ , assim como o receptor RNAm de vitamina D e níveis de proteína. Um outro estudo demonstrou que o butirato influencia a expressão de PPAR- $\gamma$ , porém não ativa diretamente este receptor. O PPAR- $\gamma$  é um receptor nuclear que controla a expressão de um grande sistema de genes envolvidos com diferenciação de adipócito, metabolismo de lipídeo, sensibilidade à insulina, inflamação e aterogênese. Assim, as fibras que são preferencialmente fermentadas por micróbios que produzem butirato podem ter um papel benéfico no tratamento da diabetes, de doenças cardiovasculares e da doença inflamatória do intestino.

20

#### Potencial Pré-biótico

As fibras alimentícias classificadas como pré-bióticos podem modular o crescimento de subpopulações bacterianas e, quando combinadas com bactérias exógenas benéficas ou probióticos, são definidas como simbióticos, capazes de suportar ainda a saúde digestiva. As fibras solúveis podem ter potencial pré-biótico alto, moderado ou baixo, dependendo de sua capacidade de estimular o crescimento de bactérias benéficas, seu comprimento de tempo de fermentação e a quantidade de SCFA que eles produzem. As fibras insolúveis têm pouco ou nenhum efeito pré-biótico, pois elas são apenas minimamente fermentadas pelas bactérias no cólon.

30

Os métodos quantitativos *in vitro* são conhecidos por medir o efeito pré-biótico de uma fibra. O efeito mensurável que uma fibra tem sobre



o crescimento das principais espécies bacterianas no intestino humano, bifidobactérias e lactobacilos em particular, é a medida do efeito pré-biótico (MPE). MPE tem três componentes:

1. a taxa de fibra é fermentada;
2. as variações nas populações bacterianas e
3. a produção de SCFA.

A taxa de fermentação da fibra é determinada pela variação na concentração da fibra com o tempo. Assim quanto mais rápido diminui a concentração da fibra, mais rápida a velocidade de fermentação pelas bactérias. As variações nas populações bacterianas são medidas pelo "índice pré-biótico," que considera aumentos na taxa de crescimento das bifidobactérias, lactobacilos e eubactérias como efeitos positivos e aumentos em bacterióides, *clostridia*, *Escherichia coli* e bactérias redutoras de sulfato como efeitos negativos. Diferentes fibras suportam o crescimento de bactérias distintas e, portanto fornecem padrões variáveis e/ou quantidades de SCFA. No entanto, o efeito pré-biótico está habitualmente associado com as bactérias, bifidobactérias e lactobacilos que produzem de ácido láctico sendo principalmente produtores de ácido láctico. Portanto, a razão de produção de ácido láctico em relação à produção total de SCFA fornece uma avaliação qualitativa assim como quantitativa das fibras que estão sendo examinadas. O MPE fornece uma análise quantitativa do potencial pré-biótico de uma fibra e fornece suporte adicional para os benefícios de fibras específicas. Portanto, o MPE é um instrumento útil na identificação dos tipos e das quantidades específicas de fibra que promovem saúde digestiva otimizada e previnem ou tratam doenças intestinais.

O equilíbrio entre as bactérias benéficas e patogênicas é extremamente importante para a manutenção da fisiologia intestinal normal, pois este equilíbrio tem efeitos diretos sobre a função imunológica e a digestão e a absorção de nutrientes. Fibras seletas oferecem vantagens adicionais à saúde da digestão, derivada de sua capacidade de influenciar as subpopulações bacterianas intestinais. Desta maneira, a fibra alimentícia contribui indiretamente para:

- uma melhoria na função de barreira da mucosa, evitando o trânsito de bactérias patogênicas do intestino para a corrente sanguínea;

- a promoção de subpopulações benéficas e redução de subpopulações bacterianas patogênicas;

5                   • a produção de SCFA, a principal fonte de energia para células epiteliais no intestino grosso e

- uma melhoria na imunidade do hospedeiro, por interações entre as células intestinais imunes e as bactérias patogênicas.

10                   As únicas propriedades químicas, biológicas e físicas da fibra alimentícia são responsáveis pelos benefícios para a saúde associados com o seu consumo. É recomendada uma ampla ingestão de fibra para boa saúde da população em geral, pois uma dieta com alto teor de fibra pode ajudar a prevenir e tratar uma variedade de condições crônicas que afetam o sistema digestivo, assim como outros sistemas do corpo. Por exemplo, a fibra

15                   alimentícia tem efeitos normalizadores sobre a pressão sanguínea elevada e sobre os níveis de colesterol e está associada com o risco reduzido de doença cardiovascular. Além disso, a fibra alimentícia é especialmente importante no cuidado de populações pediátricas e geriátricas bem como em pacientes pós-cirúrgicos, criticamente e cronicamente doentes.

20                   Por exemplo, em pacientes pós-cirúrgicos e criticamente doentes, assim como aqueles que requerem nutrição enteral durante um período agudo, a fibra solúvel ajuda a evitar a diarreia, freqüentemente associada a alimentações enterais. Para os pacientes com função intestinal perturbada, a administração de 6 a 10 g de fibra por litro é apropriada. Experimentos clínicos

25                   demonstraram que os pacientes pós-cirúrgicos e os pacientes com função intestinal normal se beneficiam com maiores ingestões de fibra, 10 a 15 g por litro sendo um suplemento apropriado. Depois de uma cirurgia abdominal principal ou transplante de fígado, a incidência de infecções pós-operatórias demonstrou ser significativamente menor em pacientes cuja fórmula enteral foi suplementada com uma combinação de fibra e um pró-

30                   biótico auxiliar, embora os resultados não fossem tão favoráveis em pacientes que recebem a fórmula convencional sem fibra.

Para os pacientes com moléstias ou doenças crônicas e aqueles que requerem nutrição enteral durante um período a longo prazo, a ingestão de fibras tanto insolúveis como solúveis é apropriada. A prisão de ventre é um problema freqüente nestes pacientes, muitas vezes devido à imobilidade, à idade avançada ou à ingestão inadequada de fluido e/ou de fibra. A prisão de ventre é especialmente comum em pacientes alimentados por tubos. A inclusão de uma combinação de fibras a ingestões recomendadas para a população em geral, se tolerada, pode ajudar a evitar a prisão de ventre e a necessidade de recorrer a laxativos e enemas. O efeito pré-biótico de fibras solúveis, sozinhas ou em combinação com um probiótico, pode ajudar a aliviar ou a prevenir diarreia associada a antibiótico ou infecciosa em pacientes cronicamente doentes da mesma forma.

#### Recomendações Dietéticas

As dietas com escassez de fibra estão associadas a um maior risco de doenças. Em contraste, as dietas com alto teor de fibra podem normalizar ou melhorar a saúde digestiva. Uma dieta rica em fibra que inclui tanto fibras solúveis como insolúveis é encorajada. Ingestões diárias recomendadas de fibra são de 20 a 35 g para adultos saudáveis. As ingestões diárias recomendadas para crianças são calculadas adicionando-se a idade da criança e adicionando 5 g, para a idade da criança de 2 anos e mais velha. A ingestão média de fibra continua a estar abaixo dos níveis recomendados nos U.S., com ingestões típicas em média de apenas 14 a 15 g por dia. Boas fontes de uma fibra alimentícia incluem frutas e vegetais, produtos de grão integral e com alto teor de fibra e legumes. Uma alta ingestão destes alimentos em uma base habitual geralmente não é comum. Além disso, muitos alimentos populares na dieta ocidental contêm pouca fibra alimentícia. Até mesmo indivíduos que consomem uma dieta rica em fibra podem ter ingestão inadequada de fibra para evitar a prisão de ventre. Portanto, a suplementação é importante sob estas circunstâncias.

Uma dieta rica em fibra está associada à prevenção e ao tratamento de doenças, inclusive obesidade, síndrome metabólica, doença cardí-

aca, acidente vascular cerebral, diabetes, câncer do cólon e distúrbios digestivos. O entendimento de como a fibra interage com o meio intestinal para promover saúde e/ou tratar doenças está na faixa de desde os estágios precoces, em que foi identificada uma associação, até outros estágios, onde foi levantada a hipótese dos mecanismos.

### Obesidade

Evidência sugere que uma ampla ingestão de uma fibra alimentícia pode ajudar a prevenir ganho de peso e promover perda de peso. Os modos de ação sugeridos incluem esvaziamento gástrico retardado que amplia a saciedade pós-prandial e leva a um melhor controle de glicose depois das refeições com alto teor de fibra. Estudos epidemiológicos identificam que os adultos com dietas com mais alto teor de fibra tendem a ser mais magros e são menos propensos a serem obesos do que os adultos com baixas ingestões de fibra. Em experiências clínicas, uns 14 g adicionais de fibra por dia resultaram em uma diminuição de 10% em ingestão de energia e uma perda de peso em média de 1,9 kg durante quatro meses.

### Cardiopatia e Acidente Vascular Cerebral

Numerosas experiências clínicas registraram que maiores ingestões de fibras viscosas diminuem o colesterol de lipoproteína total e de baixa densidade (LDL), levando à declaração de saúde aprovada pela United States Food and Drug Administration: "Fibra solúvel proveniente de alimentos tais como farelo de aveia, como parte de uma dieta com baixo teor de gordura saturada e de colesterol, pode reduzir o risco de cardiopatia." Além disso, uma análise reunida de 10 estudos prospectivos em grupos de ingestão de fibra nos Estados Unidos e na Europa descobriram que cada aumento de 10 g por dia de fibra estava associado a uma diminuição de 14% no risco de eventos coronarianos e uma diminuição de 24% nas mortes devido à cardiopatia coronariana. As dietas ricas em fibra também podem ajudar a reduzir os níveis elevados de pressão sanguínea. Dois experimentos de intervenção descobriram que o aumento de ingestão de fibra provenientes de cereais de aveia e de farelo de aveia resultou em melhorias modestas porém significativas em hipertensão. Embora ingestão na dieta e suplementar de fibras vis-

cosas serem eficazes na diminuição do colesterol LDL, grandes estudos epidemiológicos forneceram fortes provas de que as dietas ricas em fibra provenientes de grãos integrais, legumes, frutas e vegetais podem reduzir o risco de cardiopatia coronariana da mesma forma.

## 5 Diabetes

Diversos estudos prospectivos em grupos descobriram que as dietas ricas em fibra estão associadas a reduções significativas no risco de desenvolvimento de diabetes do tipo 2. O consumo de fibra, seja proveniente de alimentos ou de suplementos, demonstrou ter um efeito benéfico sobre as respostas no sangue de glicose e insulina, assim como perfis de lipídeo. Os resultados de 23 experimentos clínicos descobriram que dietas com alto teor de fibra diminuíam os níveis pós-prandiais de glicose entre 13 e 21%, os níveis de colesterol LDL entre 8 e 16% e os níveis de triglicéridos entre 8 e 13%. Baseado nisso, a American Diabetes Association reconhece as vantagens que uma fibra alimentícia fornece para a população diabética, como refletida em sua recente recomendação para um consumo de pelo menos 25 a 50 g de fibra por dia.

## Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é uma condição de doença que surge em adultos. Ela é definida medicalmente como a aglomeração de três ou mais dos seguintes fatores de risco biológico: obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia (alto teor de triglicéridos e baixo teor de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)) e pressão sanguínea elevada. Na presença de síndrome metabólica, o risco de doença cardiovascular e de diabetes se eleva drasticamente. Um recente estudo de epidemiologia identificou que em um período de oito anos, 20% de todos os eventos cardiovasculares e acima de 50% de novos casos de diabetes ocorreram em indivíduos com síndrome metabólica. Embora mais de 20% da população dos U.S. tenha síndrome metabólica, o risco está associado a diversos fatores de estilo de vida que podem ser modificados, inclusive a ingestão de uma fibra alimentícia. Por exemplo, em um grupo de mais do que 1500 mulheres, de idades entre 40 e 60 anos, o risco de síndrome metabólica foi sig-

nificativamente maior no grupo que consumia as menores ingestões de fibra alimentícia, em média 14,6 g de fibra para cada 2000 quilocalorias consumidas e satisfazendo aproximadamente a metade da ingestão diária recomendada. Acima de tudo, foram identificados padrões habituais de alimentação que incluíam maiores ingestões de gordura, quilocalorias e bebidas adoçadas, assim como as menores ingestões de vegetais e de fibra alimentícia. A identificação de indivíduos em risco, controle clínico e mudança de comportamento direcionada, inclusive intervenção na nutrição com uma dieta rica em fibra, são vitais para a prevenção da síndrome metabólica e de suas comorbidades potenciais.

#### Câncer de Cólon

A maioria dos experimentos clínicos conduzidos antes de 1990 descobriu que a incidência de câncer colorretal era reduzida em pessoas com maiores ingestões de fibra. Evidências sugerem que a fibra alimentícia, especialmente solúvel e fontes de fibra que podem ser fermentadas, ajudam para prevenir a formação de toxinas que podem iniciar o câncer e acelerar a sua excreção. Além disso, os SCFAs produzidos pela fermentação da fibra promovem o crescimento epitelial do cólon, faz regredir tumores por meio de um percurso de resposta imunológica positiva e modulam a expressão do gene em direção a um fenótipo anticâncer. No entanto, experimentos mais recentes não descobriram associações significativas entre a ingestão de fibra e o risco de câncer colorretal. Uma possível razão para estas discrepâncias pode ser que o sistema de classificação corrente não identifica adequadamente as variações nos tipos específicos e as quantidades de fibra que estão associadas aos efeitos anticâncer. Uma outra possibilidade é que certos componentes alimentares podem interagir com a fibra para influenciar o seu efeito sobre a iniciação do câncer.

#### Distúrbios Digestivos

A fibra representa um papel crucial na saúde geral do intestino. Ela apresenta um efeito normalizador global sobre o sistema digestivo. O aumento de ingestão de fibra para satisfazer as recomendações previne ou melhora a prisão de ventre por amolecimento, adição de volume e acelera-

ção da passagem do conteúdo através do trato intestinal. A fibra também previne e trata a diarreia, o que é de especial importância para populações pediátricas e geriátricas e para pacientes criticamente e cronicamente doentes. Além disso, a fibra representa um papel fundamental na prevenção e no controle de vários distúrbios digestivos associados à inflamação, como descrito acima. As ingestões de alto teor de fibra estão associadas a um menor risco de diverticulose, uma condição caracterizada pela formação de pequenas bolsas no cólon. Um estudo descobriu que homens que fazem ingestão de alto teor de fibra tenham um risco de 42% menor de desenvolver diverticulite. Uma recente revisão em pacientes com a síndrome do intestino irritável (IBS) demonstraram significativas melhorias nos sintomas de IBS com suplementação com fibra solúvel. No entanto, não foram observadas melhorias com suplementação na dieta com fibras insolúveis. Além disso, foi induzida diminuição em pacientes com colite ulcerativa através de um tratamento simbiótico. Em resumo, a fibra solúvel pode ser benéfica não apenas para indivíduos saudáveis para ajudar na manutenção da saúde digestiva, mas também para indivíduos com a função digestiva ou a saúde prejudicadas devido à moléstia ou à doença.

### Cólera

Na cólera, a função do intestino delgado é afetada envolvendo a estimulação do processo de secreção e de redução na absorção de água e de eletrólitos pelo intestino delgado e pelo intestino grosso em resposta à toxina da cólera. Uma diarreia líquida profusa necessita de uma imediata terapia de reidratação ou pode resultar em morte.

O cólon humano tem a capacidade de absorver água e eletrólitos e a absorção é aumentada na presença de SCFAs. Os SCFAs também inibem a secreção de cloreto mediada por c-AMP no cólon. A goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) (Benefiber) é uma fibra solúvel em água e se adicionada à solução para reidratação oral (um ORS recomendado por WHO que não contém outro teor de fibra evidente) (ORS) é submetido à fermentação no cólon liberando SCFAs. Os SCFAs estimulam água e absorção de sódio no cólon reduzindo dessa forma a gravidade da diarreia por

redução do rendimento de fezes e a duração da diarreia no tratamento de pacientes com cólera.

Em um experimento controlado randomizado em aberto, foram estudados 130 pacientes adultos masculinos com cólera; 65 receberam a) 5 ORS + 25 g de Benefiber; b) 65 receberam ORS apenas (controle). Todos os pacientes receberam doxiciclina 300 mg uma vez.

#### Resultados:

As características clínicas de linha de base foram comparáveis entre os grupos. Nenhuma diferença significativa foi encontrada no peso das 10 fezes (g) durante as primeiras 24 horas, média  $\pm$  SD (Benefiber 25 g, 10206  $\pm$  5770 vs. o grupo de controle, 10231  $\pm$  3750), as segundas 24 horas (Benefiber 25 g, 2418  $\pm$  3472 vs. o grupo de controle 2172  $\pm$  3931  $p = 0,708$ ). A duração da diarreia (horas) depois da admissão no hospital também foi similar em ambos os grupos (Benefiber 25 g, 31,4  $\pm$  11,1 vs. o grupo de controle, 15 32  $\pm$  12,5). No entanto, em uma análise de um subgrupo (excluindo os pacientes muito purgados, peso das fezes nas primeiras 24 horas  $>10$  kg), o peso das fezes estava significativamente reduzido nas primeiras 24 horas no grupo que recebe Benefiber (Benefiber 25 g, 5940  $\pm$  2920 vs. controle 7913  $\pm$  1515,  $p = 0,001$ ). Benefiber adicionado a ORS recomendado por WHO é 20 benéfico na redução do peso das fezes em pacientes menos gravemente purgados.

#### Cólera II

A goma guar parcialmente hidrolisada é uma fibra solúvel em água e se adicionada à solução para reidratação oral que contenha ou que 25 seja suplementada com pelo menos uma fibra mais solúvel em água, preferivelmente 2 ou menos fontes de fibra adicionais, mais preferivelmente 1 fonte de fibra adicional, tais como pectina, gomas, algumas hemiceluloses, psílio, outra goma guar, frutooligossacarídeos (FOS), inulina e galactooligossacarídeos (GOS), preferivelmente FOS ou inulina, mais preferivelmente inuli- 30 na, as fibras deviam sofrer fermentação no cólon liberando SCFAs reduzindo a gravidade da diarreia por redução da produção de fezes e da duração da diarreia no tratamento de pacientes com cólera muito mais do que o Benefi-



ber apenas.

#### Goma guar e frutooligossacarídeos parcialmente hidrolisados

Dois tipos de fibra, goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) (tal como é comercializada por Novartis sob o nome de Benefiber) e frutooligossacarídeos (FOS), foram extensivamente estudados. Foi demonstrado que cada um promove saúde digestiva.

A PHGG é uma fibra funcional, solúvel única extraída da goma guar. A alta viscosidade original da goma guar é quase eliminada depois da hidrólise, tornando-a uma adição ideal para alimentos líquidos e fórmulas nutricionais.

Muitos dos efeitos benéficos da PHGG são provavelmente devido ao fato de que ela é quase completamente fermentada no cólon e que produz significativamente mais butirato do que outras fibras solúveis. O butirato é conhecido como sendo o combustível preferido para os colonócitos e representa um papel na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose da célula no intestino. Como outras fibras solúveis que são rapidamente fermentadas no cólon proximal, a PHGG não aumenta significativamente o peso das fezes. No entanto, alguns estudos demonstraram que a PHGG é vantajosa na normalização da função intestinal, assim como na prevenção ou no alívio tanto da diarreia como da prisão de ventre, especialmente em pacientes que recebem nutrição enteral e em outras populações sensíveis à intolerância intestinal.

Em um estudo, crianças em idade de 4 a 18 meses que sofrem de diarreia líquida aguda durante menos de 48 horas, experimentaram diminuição de produção de fezes e da duração da diarreia após o consumo de uma solução para reidratação oral suplementada com PHGG. Em um outro estudo, a adição de PHGG a uma fórmula à base de galinha melhorou a recuperação de diarreia em crianças, com idades de 5 a 24 meses, com um histórico de diarreia líquida persistindo por mais do que 14 dias.

Também foi demonstrado que a suplementação com PHGG diminui a incidência de diarreia em pacientes idosos, alimentados por tubo, quando comparada com uma fórmula convencional sem fibra. Em um estu-

do, nenhum dos pacientes que recebiam suplementação com PHGG (20 g por dia) experimentou intolerância, ao passo que quatro dos pacientes que receberam a fórmula sem fibra tiveram diarreia persistente necessitando de interrupção da alimentação por tubo. Em um outro estudo, a suplementação incremental de PHGG a uma fórmula enteral padrão (iniciando com 7 g por dia, aumentando para 28 g por dia por 4 semanas) diminuiu significativamente a frequência das fezes em pacientes idosos, aumentou a produção de SCFA e normalizou o equilíbrio das bactérias nos intestinos. A suplementação com PHGG (22 g por litro) reduziu a diarreia em outros grupos de pacientes alimentados enteralmente da mesma forma. Além disso, os episódios de diarreia foram reduzidos em pacientes sépticos totalmente ressuscitados e mecanicamente ventilados e em pacientes em unidade de terapia intensiva com diarreia persistente.

A PHGG também normaliza eficazmente a prisão de ventre. Em um estudo, os residentes sob cuidado a longo prazo com prisão de ventre controlada por enemas que receberam diariamente suplementação com PHGG (18 g) tinham diminuído significativamente os requisitos de enema, especialmente em residentes com utilização inicial maior de enema. Em um outro estudo, a suplementação com PHGG (15 g por dia) reduziu a prisão de ventre e o controle com laxativo em residentes sob cuidado a longo prazo com uso de laxativo crônico. Também foi demonstrado que a suplementação com PHGG abrevia o intervalo entre o funcionamento do intestino em mulheres com prisão de ventre (suplementação com PHGG de 11 g por dia), normaliza eficazmente o funcionamento do intestino em adultos com IBS e melhora os sintomas de dores abdominais e irregularidade do funcionamento do intestino comparando com os indivíduos que receberam farelo de trigo (suplementação com PHGG de 5 g por dia).

A PHGG é considerada um pré-biótico, pois ela aumenta a concentração das cepas bacterianas benéficas, bifidobactérias e lactobacilos. Um estudo demonstrou que as bifidobactérias aumentaram 17% em indivíduos saudáveis que consomem uma dieta que contém PHGG (21 g por dia) durante duas semanas. Também foi detectado o aumento do crescimento de

lactobacilos. Outros relataram descobertas consistentes, detectando aumentos significativos em lactobacilos depois de ingestões suplementares diárias de PHGG de 8 g por dia.

Os frutooligossacarídeos (FOS) são polímeros de frutose de cadeia curta freqüentemente comparados à inulina, que é um polímero de frutose de cadeia mais longa. Diversos vegetais são fontes naturais de FOS, inclusive chicória, alcachofra, aspargos e cebola. São conhecidos alguns métodos de produção ou de obtenção de FOS, inclusive, por exemplo, síntese partindo da sacarose, hidrólise de inulina, extração de raiz de chicória, extração de alcachofra de Jerusalém e extração de agave. Uma fibra altamente fermentável com atividade de pré-biótico, FOS estimula o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos. Como a PHGG, estudos demonstraram que os FOS podem evitar ou aliviar a prisão de ventre e a diarreia.

Encorajando o crescimento de bifidobactérias, os FOS promovem a saúde intestinal, melhorando uma resposta imunológica positiva e suprimindo o crescimento de bactérias patogênicas que possam provocar diarreia. Um estudo relatou que a adição de 4 g por dia de FOS às dietas de adultos saudáveis aumentou as bifidobactérias somente em menos de um mês. Outros estudos detectaram aumentos significativos tanto em bifidobactérias como em lactobacilos dentro de 14 dias de suplementação alimentícia com FOS de 4 g por dia. Além disso, foi demonstrado que os FOS, administrados a 15 g por dia, não apenas aumentam as bifidobactérias dentro de 15 dias de ingestão, mas também diminuem os níveis de bactérias patogênicas, especificamente bacterióides, clostridia e fusobactérias.

Pela promoção de um equilíbrio microbiano positivo, os FOS melhoram a regularidade intestinal. Em uma experiência em um multicentro de crianças que estão recebendo terapia com antibióticos, uma combinação simbiótica de FOS e lactobacilos diminuiu a incidência de diarreia. No grupo de suplementação com FOS + lactobacilos, 71% das crianças não experimentaram problemas de tolerância, enquanto que 38% das crianças no grupo do placebo tiveram diarreia. A duração dos episódios de diarreia diminuiu significativamente no grupo da suplementação com FOS + lactobacilos. Na-

quele grupo, a diarreia durou 0,7 dia, em média, versus uma média de 1,6 dia no grupo do placebo. Um outro estudo demonstrou que quando os FOS foram administrados a pacientes com prisão de ventre durante 28 dias, a irregularidade foi aliviada em 73% dos pacientes. Similarmente, em um estudo com pacientes submetidos à diálise, uma fórmula renal com adição de FOS diminuiu a prisão de ventre, quando comparados a uma fórmula similar sem FOS.

Embora os estudos acima tivessem demonstrado um papel para uma fibra alimentícia na manutenção e na melhoria da saúde de um hospedeiro, existe uma necessidade de formulações de fibra alimentícia e de métodos para a sua administração que fornecem benefícios para a saúde não fornecidos ou maiores do que aqueles fornecidos por formulações e métodos conhecidos. Em particular, há uma necessidade de formulações de fibra alimentícia que realizem mais completamente o potencial pré-biótico da fibra alimentícia.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece uma formulação para fibra alimentícia e métodos relacionados de administração. Em uma modalidade, a invenção fornece uma formulação para fibra alimentícia que compreende: goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) e frutooligossacarídeos (FOS), em que a formulação da fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico de PHGG e FOS individualmente.

Um primeiro aspecto da invenção fornece uma formulação para fibra alimentícia que compreende: uma primeira fibra solúvel e uma segunda fibra solúvel, em que a formulação para fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel individualmente.

Um segundo aspecto da invenção fornece um método de tratamento de um indivíduo com uma formulação para fibra alimentícia, o processo compreendendo: administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma formulação para fibra alimentícia que compreende: uma primeira fibra solúvel e uma segunda fibra solúvel, em que a formulação para fibra alimentícia

exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico da primeira fibra solúvel e a segunda fibra solúvel individualmente.

Os aspectos ilustrativos da presente invenção são projetados para resolver os problemas aqui descritos e outros problemas não discutidos, que podem ser descobertos por um versado na técnica.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

Como indicado acima, a invenção fornece uma formulação para fibra alimentícia e métodos relacionados de administração. As formulações da presente invenção podem ser administradas, por exemplo, para tratar um indivíduo que sofre de qualquer uma das doenças ou condições médicas, inclusive de síndrome do intestino irritável (IBS), doença inflamatória do intestino (IBD), diarreia, prisão de ventre, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia e acidente vascular cerebral. Similarmente, pode ser administrada uma formulação da presente invenção para promover o crescimento de bactérias benéficas para o ambiente intestinal de um hospedeiro, evitando desse modo ou reduzindo a probabilidade de que o hospedeiro sofra de uma tal doença ou condição médica.

Como usado neste caso, os termos "tratamento" e "tratar" referem-se tanto a um tratamento profilático ou preventivo como a um tratamento curativo ou modificador da doença, inclusive tratamento de pacientes com risco de contrair uma doença ou suspeitos de terem contraído uma doença, assim como pacientes que são doentes ou que foram diagnosticados como sofrendo de uma doença ou de uma condição médica. Conseqüentemente, uma "quantidade eficaz" é uma quantidade que trata uma doença ou uma condição médica em um indivíduo.

Surpreendentemente, foi descoberto que uma combinação de frutooligossacarídeos (FOS) e de goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) tem um maior efeito pré-biótico sobre a saúde dos intestinos do que quando administrados separadamente. Devido, em parte, ao fato de que cada fibra tem uma taxa de fermentação distinta e regiões intestinais específicas, uma combinação de PHGG/FOS tem um tempo de fermentação prolongado no trato intestinal e produz uma maior variedade de ácidos graxos de

cadeia curta (SCFAs), particularmente acetato, propionato e butirato, do que exibido por qualquer fibra individualmente. Uma comparação dos tempos de fermentação, produções de SCFA e potenciais pré-bióticos de PHGG, FOS e de uma combinação de PHGG/FOS de acordo com a presente invenção é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1

Benefícios Comparativos de Fibras Individuais e Combinadas

	PHGG	FOS	Combinação de PHGG e FOS
Tempo de Fermentação	1	0,5	1
Produção de SCFA	1,27	0,46	1
Potencial Pré-biótico	0	0,67	1
Total	2,27	1,63	3
Escore Relativo	76%	54%	100%

Acima de tudo, estes resultados apresentam uma vantagem de 24% maior na combinação de PHGG/FOS comparada a PHGG apenas e uma vantagem de 46% maior na combinação comparada a FOS sozinho. Em particular, observa-se que o potencial pré-biótico da combinação é significativamente mais alto do que o potencial pré-biótico de PHGG ou de FOS apenas.

A Tabela 2 apresenta a vantagem mais ampla da combinação de PHGG/FOS da presente invenção comparada às fibras individuais e às combinações de fibra, como evidenciado por sua medida calculada de valores de efeito pré-biótico (MPE). Cada valor está baseado na cultura em batelada agitada de substratos de fermentação, com controle de pH que usa 0,25%, 0,5% e 1,0% (peso/volume) na presença de bactérias fecais humanas.

Tabela 2

Valores Comparativos de MPE para Fibras e Combinações de Fibra

	MPE		
	0,25%	0,5%	1%
Sacarose	- 0,3	- 0,3	- 0,6
Goma guar	- 0,2	- 0,3	- 0,4
Sunfiber	-	-	- 0,2
Benefiber (PHGG)	- 0,04	- 0,1	- 0,1
Isomaltooligossacarídeos	- 0,1	- 0,1	0,1
FOS: Benefiber (90:10)	- 0,04	0,1	0,2
TOS: Benefiber (90:10)	0,05	0,1	0,2
SOS	- 0,1	- 0,1	0,3
FOS	- 0,1	0,1	0,4
Transgalactooligossacarídeos (TOS)	0,1	0,2	1,0
FOS:TOS (50:50)	0,3	0,4	1,4

5 Enquanto a Tabela 2 indica que a 1% de substrato, FOS tem uma MPE maior do que a combinação de FOS: PHGG, observa-se que os efeitos *in vivo* de FOS sozinho ocorrem principalmente no intestino delgado distal e no cólon proximal, em que seus efeitos benéficos não podiam ser totalmente utilizados pelo corpo. Em contraste, os efeitos *in vivo* da combinação de FOS:PHGG ocorrem principalmente nas partes mais distais do cólon.

10 Quando os potenciais pré-bióticos de FOS e PHGG foram avaliados *in vitro*, uma combinação das duas fibras melhorou o crescimento das bactérias benéficas das cepas bifidobactérias e lactobacilos até um grau maior do que ou equivalente a uma das fibras sozinha. Quando foi avaliado o potencial pré-biótico usando um projeto de estudo de cruzamento, a administração de 6,6 g de FOS e 3,4 g de PHGG por dia durante 21 dias aumentou significativamente as bifidobactérias, comparadas com os níveis iniciais ou aqueles conseguidos de um período com placebo de 21 dias. Os níveis de bifidobactérias retornaram para os níveis de pré-tratamento sete dias depois da suplementação com a combinação de FOS e PHGG ter sido inter-

rompida. Os voluntários com os menores níveis iniciais das bactérias benéficas atingiram o maior aumento total.

Uma combinação de FOS e PHGG de acordo com a presente invenção combina a atividade pré-biótica do FOS com a alta produtividade de butirato da PHGG. A Tabela 3 resume os atributos únicos da combinação comparada com as outras fibras. A combinação de FOS e PHGG melhora o nível de SCFA, particularmente butirato, fornece um forte benefício pré-biótico, promovendo tanto a saúde intestinal como o crescimento de bactérias benéficas e aumenta a atividade da fermentação durante um maior período de tempo do intestino. Portanto, a combinação de FOS e PHGG maximiza ou excede os efeitos individuais de cada fibra e fornece ótimos benefícios para a saúde e a função intestinal.



Tabela 3 - Atributos das Fibras alimentícias

Taxa de Fermentação	PHGG	FOS	PHGG e Com-binação de FOS	Psílio	Fibra de Soja	Inulina	Fibra de Aveia
	Lenta	Rápida	Lenta	Muito lenta	Muito lenta	Moderada	Muito lenta
Grau de Fermentação	Alto	Alto	Alto	Moderado	Moderado	Alto	Moderado
Efeito sobre a Concentração de SCFA	Produção moderada de butirato	Baixa produção de todos os SCFA	Produção moderada de butirato	Baixa produção de todos os SCFA	Baixa produção de todos os SCFA	Baixa produção de todos os SCFA	Baixa produção de todos os SCFA
Efeito sobre a Barreira Intestinal	Alguns protetores	Alguns protetores	Alguns protetores	Alguns protetores	Alguns protetores	Alguns protetores	Alguns protetores
Região de Benefício	Próxima ao cólon médio	Intestino delgado distal até o cólon proximal	Intestino delgado distal até o cólon médio	Cólon proximal até distal	Cólon proximal até distal	Cólon proximal até médio	Cólon proximal até distal
Grau de Estimulação Microfloral/Potencial Pré-biótico	Baixa estimulação da microflora	Estimulação moderada de <i>bifidobacteria</i> e estimulação limitada de <i>lactobacilli</i>	Estimulação moderada da microflora	Baixa estimulação da microflora	Estimulação da microflora baixa a moderada	Baixa estimulação da microflora croflora	Baixa estimulação da microflora croflora
Efeito sobre a Microflora Negativa	Baixa inibição	Inibição moderada	Inibição moderada	Baixa inibição	Baixa inibição	Baixa inibição	Baixa inibição
Sabor e Textura	Excelentes	Excelentes	Excelentes	Fracos	Fracos	Bons	Fracos
Efeito sobre a Regularidade GI (Tipo de Evidência)	Promove (múltiplos estudos clínicos)	Promove (estudos clínicos)	Promove (exp. evidência, estudos clínicos em curso)	Promove (estudos clínicos)	Promove (estudos clínicos)	Promove (estudos clínicos)	Promove (estudos clínicos)

A combinação de FOS/PHGG da presente invenção é particularmente benéfica para indivíduos que sofrem da doença inflamatória do intestino (IBD). A IBD danifica a mucosa intestinal, principalmente do cólon. Por administração de uma combinação de FOS/PHGG, aumenta a fermentação de fibras solúveis no cólon, resultando em um aumento na produção de SCFA. O butirato é o SCFA principalmente produzido pela fermentação da PHGG e está bem-estabelecido que o butirato seja o combustível preferido para os colonócitos, que requerem energia adicional para restaurar e manter a função que foi danificada pela IBD. Pela combinação de fibras solúveis, há uma maior oportunidade para que as fibras entrem em contato com uma maior área superficial no cólon e prolonguem o tempo de fermentação, permitindo que maiores quantidades de butirato atinjam partes distais do cólon, principalmente direcionando o tecido que foi danificado por colite ulcerativa. Pela combinação de FOS e PHGG, as fibras que são solúveis e que são preferencialmente fermentadas por diferentes bactérias, tanto a produção de butirato como o efeito pré-biótico são aumentadas.

A combinação de FOS/PHGG da presente invenção é similarmente benéfica para indivíduos com a síndrome do intestino irritável (IBS). A PHGG ajuda a motilidade no intestino, aliviando tanto a prisão de ventre como a diarreia, as marcas da doença. Os FOS conferem um efeito pré-biótico, restaurando um equilíbrio saudável das bactérias intestinais. Isto é altamente benéfico, pois muitos indivíduos com IBS têm uma maior prevalência de bactérias coliformes, que podem levar a qualquer número de distúrbios associados com a doença.

Além disso, a inclusão de uma combinação de fibras solúveis em fórmulas nutricionais pode aumentar a produção e a secreção de peptídeo-2 (GLP-2) similar a glucagon. O GLP-2 é um hormônio específico para o intestino e que aumenta a proliferação e a diferenciação de enterócitos e também diminui a apoptose do enterócito. Além disso, o GLP-2 aumenta a localização e a abundância de proteínas específicas nos enterócitos para aumentar o transporte de nutrientes para o intestino. As fibras solúveis e especificamente a PHGG são preferencialmente fermentadas para produzir o

butirato, os SCFA que se acredita que ajam sobre a célula L (a célula que produz o GLP-2) para aumentar a produção e a secreção de GLP-2. O GLP-2 é um importante hormônio na redução da inflamação intestinal. Como tal, as fibras tal como a PHGG, que têm o potencial para aumentar preferencialmente a produção e/ou a secreção de GLP-2, têm um efeito antiinflamatório sobre o trato intestinal.

Conseqüentemente, uma combinação de FOS e PHGG de acordo com a presente invenção é eficaz para aliviar os sintomas associados a IBD e a IBS, juntamente com o tratamento potencial e/ou com a prevenção destas e de outras doenças e de outros distúrbios, como descrito acima.

A descrição anterior de vários aspectos da invenção foi apresentada para fins de ilustração e descrição. Não se pretende ser exaustivo nem limitar a invenção à forma precisa descrita e obviamente, são possíveis muitas modificações e variações. Tais modificações e variações que possam ser evidentes a uma pessoa versada na técnica pretendem estar incluídas no âmbito da invenção como definido pelas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação para fibra alimentícia, caracterizada pelo fato de que compreende:

uma primeira fibra solúvel e

5 uma segunda fibra solúvel,

em que a formulação para fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel individualmente.

2. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a primeira fibra solúvel inclui goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) e a segunda fibra solúvel inclui frutooligosacarídeo (FOS).

3. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o FOS é produzido pelo menos por um dos seguintes: síntese de sacarose, hidrólise de inulina, extração de raiz de chicória, extração de alcachofra de Jerusalém e extração de agave.

4. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o PHGG e o FOS estão incluídos em uma razão de aproximadamente 2 para 1.

20 5. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui uma capacidade de aumentar uma população intestinal de pelo menos uma espécie bacteriana selecionada de um grupo que consiste em: bifidobactérias, lactobacilos e eubactérias.

25 6. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui uma capacidade de diminuir uma população intestinal de pelo menos uma espécie bacteriana selecionada de um grupo que consiste em: bacterióides, *clostridia*, *Eschericia coli* e bactérias redutoras de sulfato.

30 7. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui uma capacidade de aumentar o tempo de fermentação intestinal.

8. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui uma capacidade de aumentar a produção de ácido graxo de cadeia curta (SCFA).

5 9. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o SCFA inclui pelo menos um entre: acetato, propionato e butirato.

10. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que também compreende um probiótico.

10 11. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o probiótico é selecionado de um grupo que consiste em: bifidobactérias, lactobacilos e eubactérias.

15 12. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui a capacidade de uma parte de pelo menos uma da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel passar não-fermentada para o cólon médio.

13. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui a capacidade de uma parte de pelo menos uma da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel passar não-fermentada para o cólon distal.

20 14. Formulação para fibra alimentícia de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o potencial pré-biótico inclui a capacidade de pelo menos uma da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel entrar em contato com uma área superficial maior do cólon do que se a primeira fibra solúvel e a segunda fibra solúvel forem ingeridas separadamente.  
25

15. Uso de uma quantidade eficaz: de uma primeira fibra solúvel; e de uma segunda fibra solúvel, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma formulação para fibra alimentícia, em que a dita formulação exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel individualmente, no tratamento  
30 de um indivíduo.

16. Uso acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato

de que a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para tratar pelo menos um dentre doenças e estado de saúde de um indivíduo.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sofrendo de pelo menos uma de: cólera, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, diarreia, prisão de ventre, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia e acidente vascular cerebral.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está se recuperando de uma cirurgia.

19. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sendo tratado com um antibiótico.

20. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sob risco de pelo menos um de: síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, diarreia, prisão de ventre, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia e acidente vascular cerebral.

21. Uso de uma quantidade eficaz de pelo menos uma fibra solúvel, caracterizado pelo fato de ser para preparação de pelo menos uma formulação para fibra alimentícia solúvel útil no tratamento de um indivíduo com cólera.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a fibra solúvel é escolhida de um grupo que consiste em pectina, gomas, algumas hemiceluloses, psílio, goma guar, frutooligossacarídeos (FOS), inulina e galactooligossacarídeos (GOS).

23. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a fibra solúvel é escolhida de um grupo que consiste em goma guar, frutooligossacarídeos (FOS) e inulina.

24. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a goma guar é uma goma guar parcialmente hidrolisada.

25. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma fibra solúvel é duas fibras solúveis.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo

fato de que as fibras solúveis são escolhidas de um grupo que consiste em goma guar, frutooligossacarídeos (FOS) e inulina.

27. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a goma guar é uma goma guar parcialmente hidrolisada.

5 28. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que as fibras solúveis são goma guar e inulina.

29. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que as fibras solúveis são goma guar e frutooligossacarídeos (FOS).

10 30. Uso de acordo com as reivindicações 21 e 25, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para tratar pelo menos um dentre doenças e estado de saúde de um indivíduo.

31. Uso de acordo com a reivindicação 21 ou 25, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sendo tratado com um antibiótico.

15 32. Processo de tratamento de um indivíduo com uma formulação para fibra alimentícia, caracterizado pelo fato de que compreende:

administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma formulação para fibra alimentícia que compreende:

20 uma primeira fibra solúvel e uma segunda fibra solúvel, em que a formulação para fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico da primeira fibra solúvel e da segunda fibra solúvel individualmente.

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para tratar pelo menos um dentre doenças e estado de saúde de um indivíduo.

25 34. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sofrendo de pelo menos uma de: cólera, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, diarreia, prisão de ventre, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia e acidente vascular cerebral.

30 35. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está se recuperando de uma cirurgia.

36. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado

pelo fato de que o indivíduo está sendo tratado com um antibiótico.

37. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sob risco de pelo menos um de: síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, diarreia, prisão de ventre, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia e acidente vascular cerebral.

38. Processo de tratamento de um indivíduo com cólera usando uma formulação para fibra alimentícia, caracterizado pelo fato de que compreende:

10 administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de pelo menos uma formulação para fibra alimentícia solúvel.

39. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a fibra solúvel é escolhida de um grupo que consiste em pectina, gomas, algumas hemiceluloses, psílio, goma guar, frutooligossacarídeos (FOS), inulina e galactooligossacarídeos (GOS).

40. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a fibra solúvel é escolhida de um grupo que consiste em goma guar, frutooligossacarídeos (FOS) e inulina.

20 41. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a goma guar é uma goma guar parcialmente hidrolisada.

42. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma fibra solúvel é duas fibras solúveis.

25 43. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que as fibras solúveis são escolhidas de um grupo que consiste em goma guar, frutooligossacarídeos (FOS) e inulina.

44. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que e a goma guar é uma goma guar parcialmente hidrolisada.

45. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que as fibras solúveis são goma guar e inulina.

30 46. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que as fibras solúveis são goma guar e frutooligossacarídeos (FOS).



47. Processo de acordo com as reivindicações 38 e 42, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para tratar pelo menos um dentre doenças e estado de saúde de um indivíduo.

48. Processo de acordo com a reivindicação 38 ou 42, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sendo tratado com um antibiótico.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÃO PARA FIBRA ALIMENTÍCIA E SEU USO**".

5 A presente invenção refere-se a uma formulação para fibra alimentícia e a processos relacionados para a sua administração. Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma formulação para fibra alimentícia que compreende: goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) e frutooligossacáridos (FOS), em que a formulação para fibra alimentícia exibe um potencial pré-biótico maior do que um potencial pré-biótico de PHGG e FOS individualmente.

10