

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.03.19	(73) Titular(es): MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY 2400 WEST LLOYD EXPRESSWAY EVANSVILLE, IN 47721-0001 US
(30) Prioridade(s): 2003.04.14 US 413508	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.01.11	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.06.02 115/2010	(72) Inventor(es): ROBERT J. MCMAHON US MARY FRANCES LOCNISKAR US STEVEN CHARLES RUMSEY US JOSHUA C. ANTHONY US RATCHAPONG WUNGTANAGORN TH
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE FORMULAÇÃO DE FÓRMULAS ENTÉRICAS
CONTENDO ÁCIDO SIÁLICO**

(57) Resumo:

RESUMO

**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE FORMULAÇÃO DE FÓRMULAS ENTÉRICAS
CONTENDO ÁCIDO SIÁLICO"**

Descreve-se uma fórmula nutricionalmente completa para crianças pequenas contendo ácido siálico, proveniente de uma de entre diversas fontes nutricionalmente apropriadas.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE FORMULAÇÃO DE FÓRMULAS ENTÉRICAS CONTENDO ÁCIDO SIÁLICO"

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito em geral a fórmulas nutricionais para lactentes e crianças, contendo ácido siálico, e a métodos para o fabrico destas fórmulas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O ácido siálico ocorre na natureza, sendo uma componente do leite do peito de seres humanos, no qual se encontra associado com diversos oligossacáridos e glicoproteínas. Enquanto o leite do peito humano contém quantidades substanciais de ácido siálico, a maioria das fórmulas para lactentes contêm menos do que 25 % do teor de ácido siálico que existe no colostro. Para além disto, 70 % do ácido siálico nas fórmulas está ligado a proteína, ao contrário do que acontece no leite do peito humano no qual 75 % do ácido siálico se encontra ligado a oligossacáridos. Veja-se Heine, W., *et al.*, Monatsschr. Kinderheilkd. **141**: 946-50 (1993), Wang, B., *et al.*, Am. J. Clin. Nutr. **74**: 510-5 (2001), e Nakano, T., *et al.*, Acta Paediatr. Taiwan

42: 11-17 (2001). Não é portanto surpreendente que a acumulação do ácido siálico nos lactentes alimentados ao peito seja em geral superior à dos lactentes alimentados com fórmulas. Veja-se Wang, B., *et al.*, J. Pediatr. **138:** 914-6, (2001). Os dados sugerem que o ácido N-acetilneuramínico (NANA, ou ácido siálico) é importante no desenvolvimento e para o funcionamento do cérebro neonatal, no qual é um componente principal dos gangliósidos. Veja-se Carlson, S. E., Am. J. Clin. Nutr. **41:** 720-6 (1985), Morgan, B. e Winnick, M., J. Nutr. **110:** 416-24 (1980), Svennerholm, L. , *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, **1005:** 109-17 (1989), e Wang, B., *et al.*, Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 435-9 (1998). Os lactentes alimentados com fórmulas comerciais podem portanto não estar a adquirir quantidades suficientes de um nutriente importante para o desenvolvimento nos primeiros estágios.

As fórmulas baseadas em leite de vaca têm, em geral, um teor pequeno em ácido siálico.

Num estudo, a concentração em ácido siálico em diversas fórmulas obtidas de misturas de caseína/soro, era menor do que 200 mg de ácido siálico/L. Para além disto, as fórmulas baseadas em leite de soja contêm teores substancialmente menores de ácido siálico, quando comparadas com a fórmula baseada em leite de vaca. Portanto, as fórmulas que são tanto isentas de lactose e baseadas em proteína de soja exibiriam teores muito pequenos de ácido siálico.

Existem diversas fontes conhecidas de ácido siálico, sob as suas diversas formas conjugadas. Nestas de incluem, sem elas a estas se limitem, o ácido N-acetilneuramínico livre (ou ácido siálico), o oligossacárido sialilactose, gangliósidos contendo ácido siálico, e a proteína caseína macropéptido (CMP), também referida como glicomacropéptido (GMP).

A adição de ácido siálico ou de fontes de ácido siálico a determinadas fórmulas nutricionais é em certa medida conhecida na técnica. Por exemplo a Patente U.S. No. 6.506.422 descreve uma fórmula nutricional específica contendo caseína glicomacropéptido e aminoácidos essenciais complementares que não sejam a fenilalanina, para administração a pacientes que sofram de fenilcetonúria. Não são mencionados os teores em ácido siálico que se observam em fórmulas para lactentes.

Na Patente U.S. No. 6.270.827, descreve-se uma formulação contendo proteínas do leite humano ou factores de resistência ao hospedeiro recombinantes, um dos quais é a kapa-caseína recombinante humana, a título de suplementos em fórmulas sintéticas para lactentes.

A Patente U.S. No. 4.762.822 descreve a utilização de ácido N-acetilneuramínico ou de gangliósidos contendo ácido siálico em fórmulas para lactentes, para proteger os recém-nascidos contra organismos que originem doenças gastrointestinais.

No pedido internacional de patente WO 01/60.346 A2 descreve-se uma formulação nutricional contendo os oligo-sacáridos oligofrutose e sialilactose, a título de substâncias prebióticas para promoverem o crescimento de bactérias nos intestinos, que possam ser utilizadas em conjunto com uma fórmula para lactentes.

No Journal of the Japanese Society of Nutrition and Food Science, **47**(5), 363-367, (1994), descrevem-se alterações do conteúdo em sialilactose no leite humano durante a lactação.

Se por um lado a utilização de ácido siálico e de fontes de ácido siálico em fórmulas para lactentes parece estar presente em alguma da técnica anterior, os aspectos que são específicos da invenção presente e que proporcionam uma fórmula nutricionalmente completa para lactentes com maiores quantidades de ácido siálico, semelhantes às que existem no leite da mama, que não estão presentes na arte anterior.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção presente proporciona uma composição nutricionalmente completa que inclui proteína, na qual a proteína referida inclui uma quantidade suficiente de glicomacropéptido de caseína ("cGMP") para se conseguir um conteúdo total em ácidos siálico de entre cerca de 250 mg e cerca de 1.500 mg, por litro de composição.

A invenção presente também proporciona uma fórmula para lactentes que inclui uma quantidade de gordura de entre cerca de 3 e cerca de 7 g/100 kcal da fórmula; uma quantidade de hidratos de carbono de entre cerca de 6 e cerca de 16 g/100 kcal da fórmula; vitaminas; minerais; ácido docosa-hexaenóico; ácido araquidónico; e uma quantidade de proteína de entre cerca de 4 e cerca de 5 g/100 kcal da fórmula, em que a proteína referida inclui glicomacropéptido de caseína ("cGMP") suficiente para se conseguir um conteúdo total em ácido siálico de entre cerca de 250 mg e cerca de 1.500 mg por litro de composição.

A fórmula para lactentes de acordo com a invenção é apropriada para servir de suporte ao crescimento normal e ao desenvolvimento de lactentes e de crianças.

Esta composição inclui especificamente uma ou uma combinação de fonte(s) nutricionalmente apropriada(s) de ácido siálico. O teor em ácido siálico na fórmula é concebido de modo a mimetizar o ácido siálico total presente no leite da mamam, ao longo do período de lactação dos 0-12 meses.

Alguns dos aspectos inovadores da invenção envolvem a combinação de ingredientes para se conseguirem teores em ácido siálico que mimetizem a que se encontra no leite de mama, com base no conteúdo em ácido siálico nos diversos ingredientes que são fontes dele. Esta invenção

diz respeito a uma composição e a um método de produzir fórmulas baseadas em proteínas de leite, tanto com como sem lactose, fórmulas não baseadas em leite, incluindo fórmulas baseadas em proteína de soja, fórmulas de aminoácidos, e fórmulas de proteínas de arroz, que contenham concentrações em ácido siálico comparáveis às que existem no leite humano. A natureza e a novidade da invenção envolve a selecção apropriada de ingredientes contendo ácido siálico, para conseguir tanto teores adequados em ácido siálico como nutrientes apropriados para fórmulas específicas para lactentes e para crianças.

Por exemplo, nas fórmulas baseadas em leite de vaca que contêm lactose, o suplemento de ácido siálico nestas composições pode provir de glicomacropéptido de caseína (cGMP), ou de uma combinação de cGMP com outras fontes, em especial ácido siálico (ácido neuramínico) livre ele próprio, 3'-sialilactose, 6'-sialilactose, ou outro oligossacárido contendo ácido siálico, e glicomacropéptido de caseína (cGMP) ou outra fracção de leite que contenha ácido siálico, incluindo proteína de soro. O(s) conju- gado(s) de sialilactose que se utilizam nesta invenção podem substituir uma parte da lactose que se utiliza habitualmente nestas formulações, enquanto o glicoma- cropéptido de caseína (cGMP) e outras fracções proteicas do leite podem substituir uma parte da fracção proteica da fórmula. A gordura, as vitaminas, e as concentrações em minerais nestas composições são nos outros aspectos nutricionalmente apropriados para lactentes. A concentração

total em ácido siálico nestas formulações mimetizaria a que existe no leite de mama e encontra-se compreendida numa gama de entre cerca de 250 mg/L (tal como se encontra em leite de mama humano maduro) e cerca de 1.500 mg/L (tal como se encontra nos colostros humanos).

**DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO
PREFERIDAS**

Será agora feita referência em pormenor às formas de realização da invenção, um ou mais exemplos das quais se encontram descritos adiante. Todos os exemplos são proporcionados a título de explicação da invenção, e não como limitações da invenção. De facto, tornar-se-á aparente para os especialistas da técnica que se podem fazer diversas modificações e variações da invenção presente sem desvio em relação ao âmbito das reivindicações da invenção. Por exemplo, podem utilizar-se numa forma de realização aspectos ou características ilustradas ou descritas como integrantes de outra forma de realização, para se obter ainda outra forma de realização.

Deste modo, pretende-se que a invenção presente inclua modificações e variantes tais como as que se encontram compreendidas no âmbito das reivindicações anexas bem como as que lhes sejam equivalentes. Outros objectos, características e aspectos da invenção presente estão descritas nesta especificação pormenorizada, ou são óbvias a partir dela. Um indivíduo com conhecimentos médios da

técnica deve entender que a descrição presente é apenas uma descrição contendo formas de realização exemplificativas, e que não se pretende que seja limitativa no que toca aos aspectos mais latos da invenção presente.

A invenção presente proporciona uma formulação nutricionalmente completa que inclui uma ou mais fontes de ácido siálico, em quantidades que emetizem a concentração em ácido siálico que se encontra no leite proveniente da mama humana. A invenção presente proporciona além disto um método para fabricar essas formulações, sob a forma de fórmulas baseadas em proteínas de leite, tanto contendo como não contendo lactose.

A forma de administração e de incorporação do ácido siálico no método da invenção presente não é um factor crítico, desde que se administre uma quantidade eficaz. Uma forma conveniente de administração é adicionar ácido siálico a uma fórmula para lactentes (incluindo tanto as destinadas a lactentes nascidos no termo da gestação e antes do termo), numa fórmula para sequência das anteriores, numa bebida para crianças que gatinham, em leite, iogurte, ou produtos fermentados. Em alternativa, pode administrar-se o ácido siálico sob a forma de um suplemento que não integre uma fórmula alimentar, por exemplo, sob a forma de gotas, saquetas ou combinações com outros nutrientes tais como vitaminas. Pode também adicionar-se p ácido siálico a outros nutrientes adequados para administração a crianças jovens, tais como, por exemplo, alimentos

sólidos para bebés, sumos de fruta, gelatinas, bolachas, rebuçados, etc. Outros exemplos de administração de ácido siálico em nutrientes poderão ser desenvolvidos por uma pessoa com conhecimentos médios da técnica de nutrição de lactentes e crianças. Todas estas formas de administração de ácido siálico, bem como outras, se encontram adentro do âmbito da invenção presente.

Numa forma de realização da invenção, administra-se o ácido siálico como parte de uma fórmula para lactentes. A fórmula para lactentes para utilização na invenção presente é, tipicamente, nutricionalmente completa, e contém tipos e quantidades adequadas de lípidos, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas e minerais.

A quantidade de lípidos ou gorduras pode tipicamente variar entre cerca de 3 e cerca de 7 g/419 kJ. A quantidade de proteínas pode variar tipicamente entre cerca de 1 e cerca de 5 g/419 kJ. A quantidade de hidratos de carbono pode variar tipicamente entre cerca de 6 e cerca de 16 g/419 kJ. As fontes de proteína podem ser quaisquer das que se utilizam na técnica, e nelas se podem incluir, por exemplo, leite desnatado, proteína de soro, caseína, proteína de soja, proteína hidrolisada, e aminoácidos. As fontes de lípidos podem ser quaisquer das que se utilizam habitualmente na técnica, tais como, por exemplo, óleos vegetais tais como óleo de palma, óleo de soja, oleína de palma, óleo de milho, óleo de colza, óleo de coco, óleos contendo triacilgliceróis de cadeia média, óleo de girassol

com elevado teor em ácido oleico, e óleo de cártamo com elevado teor em ácido oleico.

As fontes de hidratos de carbono podem ser tais como, por exemplo, lactose, polímeros de glucose, sólidos de xarope de milho, maltodextrinas, sacarose, amido, e sólidos de xarope de arroz.

Podem utilizar-se convenientemente diversas fórmulas para lactentes que se encontram disponíveis no comércio, a título de fórmula de base para adição de ácido siálico ou de fontes de ácido siálico. Por exemplo, pode suplementar-se a Enfamil® Lipil com ferro (disponível junto da Mead Johnson & Company, Evansville, Indiana, E. U. A.) com uma quantidade eficaz de ácido siálico, e pode utilizar-se para praticar o método da invenção presente. São descritas nos Exemplos contidos neste documento fórmulas para lactentes específicas que são adequadas para utilização na invenção presente.

A proteína total da formulação proveniente de todas as fontes de proteína deve ser adequada do ponto de vista nutricional para lactentes, o que significa que estará contida tipicamente a entre cerca de 12 g por litro e 18 g por litro e, em algumas formas de realização, pode ser de cerca de 14 g por litro. O ácido siálico total na formulação será de entre cerca de 250 e cerca de 1.500 mg por litro e, numa forma de realização, entre cerca de 300 e cerca de 600 mg por litro. A formulação pode conter as

seguintes componentes que contêm ácido siálico (1-3), ou uma combinação das seguintes componentes proteicas contendo ácido siálico: (1) Até 100 % da fracção proteica pode ser proveniente de um concentrado de soro de leite, tal como os que se encontram comercialmente disponíveis junto de diversos fornecedores, incluindo Davigo, New Zealand Milk, ou Formost Farms, os quais exibem cerca de 20-30 mg de ácido siálico por grama de proteína e, portanto, contribuem entre cerca de 140 e cerca de 560 mg de ácido siálico por litro de fórmula; (2) até 100 % da fracção proteica pode provir de um produto de leite desidratado sem gordura, tal como se encontra comercialmente disponível junto de inúmeros fornecedores, incluindo a New Zealand Milk, exibindo cerca de 2-10 mg de ácido siálico por grama de proteína e, portanto, contribuindo entre cerca de 27 e cerca de 139 mg de ácido siálico por litro de fórmula; e (3) até 6 mg por litro de glicomacropéptido de caseína (cGMP) ou de uma fracção proteica com ele relacionada, tal como se encontra comercialmente disponível junto de diversos fornecedores, exibindo entre cerca de 40 e cerca de 300 mg de ácido siálico por grama de proteína, e portanto, contribuindo com entre cerca de 194 e cerca de 1.458 mg de ácido siálico por litro de fórmula.

O glicomacropéptido de caseína específico que se utiliza como fonte de proteína não é um factor crítico da invenção. Por exemplo, pode extrair-se o glicomacropéptido de caseína do leite recorrendo a um processamento adequado. Por exemplo, pode extrair-se o glicomacropéptido de caseína

a partir do retentado obtido por concentração da proteína do soro. Isto pode ser feito pelo menos em parte removendo a lactose do retentado e depois adicionando etanol para provocar a precipitação. Recolhe-se então o sobrenadante e seca-se para se obter o glicomacropéptido de caseína. Na Pat. U.S. No. 5.216.129, que se incorpora integralmente neste documento quando se lhe faz referência, proporciona uma descrição mais pormenorizada deste processo. Em alternativa, pode adquirir-se o glicomacropéptido de caseína junto de fornecedores comerciais. Por exemplo, pode adquirir-se o glicomacropéptido de caseína junto da MD Food Ingredients amba de DK-6920 Videbaek, Dinamarca, ou junto da DMV International na NCB-laan 80, NL-5460 BA Veghel, Holanda.

As restantes componentes da fórmula, incluindo gorduras, hidratos de carbono, vitaminas, e minerais, devem se nutricionalmente adequadas para lactentes, tais como as que estão presentes por exemplo em diversas fórmulas comerciais tais como a Enfamil com LIPIL, a Similac com Ferro, ou a Similac Advance.

A fórmula para lactentes com suplemento de ácido siálico para utilização na invenção presente pode ser fabricada recorrendo a metodologias padrão que são conhecidas na técnica. Por exemplo, pode adicionar-se o ácido siálico à fórmula substituindo uma quantidade equivalente de outras proteínas ou oligossacáridos.

Os exemplos que se seguem descrevem formas de realização exemplificativas da invenção. Outras formas de realização no âmbito das reivindicações deste documento tornar-se-ão aparentes a um especialista da técnica que leve em conta a especificação ou a prática da invenção tal como se descreve neste documento. Pretende-se que esta especificação, em conjunto com os exemplos, seja considerada apenas a título exemplificativo, sendo o âmbito da invenção indicado pelas reivindicações que se seguem aos exemplos. Nos exemplos, todas as percentagens figuradas referem-se a bases ponderais, a não ser aonde se indicar especificamente algo em contrário.

Exemplo 1

Este exemplo ilustra as componentes nutrientes numa fórmula comercial para lactentes, adequada para adição de ácido siálico para utilização na invenção presente.

Tabela 1

Informação acerca de Nutrientes para uma Fórmula para Lactentes (Enfamil® Lipil com Ferro)

NUTRIENTES Diluição Normal)	Por 100 Calorias (5 onças líquidas)
Proteína, g	2,1
Gordura, g	5,3
Hidratos de Carbono, g	10,9
Água, g	134
Ácido Linoleico, g	860

(continuação)

VITAMINAS:	
A, UI	300
D, UI	60
E, UI	2
K, µg	8
Tiamina (Vitamina B1), µg	80
Riboflavina (Vitamina B2), µg	140
B6, µg	60
B12, µg	0,3
Niacina, µg	1.000
Ácido Fólico (Folacina), µg	16
Ácido Pantoténico, µg	500
Biotina, µg	3
C (Ácido ascórbico), µg	12
Colina, µg	12
Inositol, µg	6
Minerais	
Cálcio, mg	78
Fósforo, mg	53
Magnésio, mg	8
Ferro, mg	1,8
Zinco, mg	1
Manganês, µg	15
Cobre, µg	75
Iodo, µg	10
Selénio, µg	2,8
Sódio, mg	27
Potássio, mg	108
Cloreto, mg	63

Os ingredientes nesta fórmula em particular são: soro com teor em minerais diminuído, leite magro, óleo vegetal (oleína de palma, óleos de soja, coco, e de girassol de elevado teor em oleico), lactose, e menos de 1 % de: óleo de *Mortierella alpina*, óleo de *Crypthecodinium cohnii*, palmitato de vitamina A, vitamina D3, acetato de vitamina E, vitamina K1, cloridrato de tiamina, cloridrato de vitamina B6, vitamina B12, niacinamida, ácido fólico, pantotenato de cálcio, biotina, ascorbato de sódio, inositol, cloreto de cálcio, fosfato de cálcio, sulfato ferroso, sulfato de zinco, sulfato de manganês, sulfato cúprico, cloreto de sódio, citrato de sódio, citrato de potássio, hidróxido de potássio, selenito de sódio, taurina, nucleótidos (5'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de citidina, 5'-monofosfato di-sódico de guanosina, 5'-monofosfato de di-sódico de uridina).

Para se utilizar esta fórmula específica na prática da invenção presente, seria necessário adicionar, por exemplo, entre cerca de 250 mg por litro e cerca de 1.500 mg por litro de ingredientes contendo ácido siálico, à composição descrita na Tabela 1. Esta quantidade de ácido siálico que se adicionava integraria a quantidade total de proteína (proteína total de cerca de 2,1 gramas por 100 calorias).

Exemplo 2

Este exemplo ilustra uma combinação específica de fontes proteicas para assegurar um conteúdo total em ácido siálico de cerca de 250 mg por litro. Os ingredientes listados na Tabela 2 seriam utilizados em substituição da componente proteica na fórmula descrita na Tabela 1.

Tabela 2**Composição A de Fonte Proteica**

Ingrediente	mg de SA/g de proteína	% de proteína no ingrediente	g de ingre- diente/L	g de pro- teína/L	mg de SA/L
Concentrado de soro de leite	23,00	35,00	20,26	7,09	163,08
Leite magro em pó, pouco calor	6,37	34,00	15,38	5,23	33,31
cGMP	52,00	81,00	1,45	1,17	61,07
Nota: SA denota, na tabela, ácido siálico					

Exemplo 3

Este exemplo ilustra uma combinação específica de fontes proteicas assegurando um conteúdo total em ácido siálico de cerca de 360 mg por litro. Os ingredientes listados na Tabela 3 substituem a componente proteica da fórmula descrita na Tabela 1.

Tabela 3**Composição B de Fonte Proteica**

Ingrediente	mg de SA/g de proteína	% de proteína no ingrediente	g de ingre- diente/L	g de proteína/L	mg de SA/L
Concentrado de soro de leite	23,00	35,00	37,00	12,95	297,85
cGMP	52,00	81,00	1,45	1,17	61,07
Nota: SA denota, na tabela, ácido siálico					

Exemplo 4

Este exemplo ilustra uma combinação específica de fontes proteicas assegurando um conteúdo total em ácido siálico de cerca de 600 mg por litro. Os ingredientes listados na Tabela 4 substituem a componente proteica da fórmula descrita na Tabela 1.

Tabela 4**Composição B de Fonte Proteica**

Ingrediente	mg de SA/g de proteína	% de proteína no ingrediente	g de ingre- diente/L	g de pro- teína/L	mg de SA/L
Concentrado de soro de leite	23,00	35,00	13,00	4,55	104,65
cGMP	52,00	81,00	12,00	9,72	505,44
Nota: SA denota, na tabela, ácido siálico					

Exemplo 5

A Tabela 5 ilustra uma formulação nutricional

completa possível para uma fórmula para lactentes, com um conteúdo total em ácido siálico de cerca de 250 mg por litro.

Tabela 5

Ingrediente	Peso	Quantidade em 10.000 Litros
Lactose (95 % de sólidos)		573,000 kg
Mistura de Gorduras		332,500 kg
Concentrado de Soro de Leite (36 % de Proteína, 5,8 % de Cinzas)		202,750 kg
Leite Magro em Pó (36 % de proteína, 52 % de CHO)		153,844 kg
Glicomacropéptidos de Caseína (αGMP, 81,18 % de proteína)		14,500 kg
Mono e di-acilgliceróis		7,233 kg
Fosfato Tribásico de Cálcio		6,520 kg
Óleo de Ácido Araquidónico de Unicelulares		6,485 kg
Mistura Prévia Seca de Vitaminas para Enfamil AR Líquido		5,250 kg
Ácido Ascórbico	2924,250 g	
Inositol	834,750 g	
Sólidos de Xarope de Milho	654,838 g	
Taurina	582,750 g	
Niacinamida	119,438 g	
Pantotenato de Cálcio	44,730 g	
Vitamina B12, a 0,1 % em Amido	29,400 g	
Biotina, Trituração a 1 %	25,095 g	
Cloridrato de Tiamina	13,913 g	
Riboflavina	10,238 g	
Cloridrato de Piridoxina	8,138 g	
Ácido Fólico	2,263 g	
Concentrado de Lecitina		3,694 kg
Citrato de Potássio		3,350 kg
Óleo de Ácido Docosa-hexaenóico de Unicelulares		3,243 kg

(continuação)

Ingrediente	Peso	Quantidade em 10.000 Litros
Mistura prévia de nucleótidos para Enfamil em Pó		2,900 kg
Maltodextrina 15 DE	2552,290 g	
5'-Monofosfato de citidina, ácido livre	202,71 g	
5'-Monofosfato de uridina, sal di-sódico	59,740 g	
5'-Monofosfato de adenosina, ácido livre	47,357 g	
5'-Monofosfato de guanosina, sal di-sódico	37,903 g	
Carragenano		2,826 kg
Cloreto de magnésio		1,657 kg
Cloreto de Cálcio, Dihidrato		1,200 kg
Cloreto de Colina		0,700 kg
Heptahidrato de Sulfato Ferroso		0,682 kg
Citrato de Sódio, Dihidrato, Granular		0,455 kg
Mistura Prévia de Minerais Vestigiais, Trituração com Selenito		0,392 kg
Sulfato de Zinco	276,238 g	
Trituração de Selenito de Sódio a 0,5 %	65,907 g	
Sulfato Cúprico, em pó	29,510 g	
Lactose, Moenda A	16,323 g	
Sulfato de manganês, mono-hidrato	2,022 g	
Mistura Prévia de Vitaminas A, D, E, K, Enfamil Líquido		0,324 kg
Acetato de Tocoferol	160,882 g	
Óleo de Soja	139,612 g	
Palmitato de Vitamina A	17,253 g	
Concentrado de Colecalciferol	5,715 g	
Vitamina K1, Líquido	0,538 g	
Ácido Ascórbico		0,150 kg
L-Carnitina		0,150 kg
Água, Desfluorada, q.b. p.		10310,986 kg
Hidróxido de Potássio		-

A Tabela 6 e a Tabela 7 pormenorizam o conteúdo em componentes específicas, da formulação descrita na

Tabela 5, sob a forma de percentagens em 1) peso em peso, 2) peso em volume, e 3) calorias. A massa específica desta formulação específica é de 1,0310986.

Tabela 6

Componente	% em peso/peso	% em peso/volume
Proteína	1,38	1,42
Gordura	3,50	3,61
Hidratos de Carbono	7,20	7,43
Cinzas	0,37	0,38
Sólidos Totais	12,45	12,84

Tabela 7

Distribuição de Calorias

Componente	%
Proteína	8,38
Gordura	47,83
Hidratos de Carbono	43,79

Exemplo 6

A Tabela 8 ilustra o conteúdo nutricional da formulação apresentada no Exemplo 5 por 100 calorias, bem como por 100 mililitros da fórmula.

Tabela 8

	Por 100 Cal	Por 100 mL
Calorias, Cal	100	68
proteína, g	2,1	1,42
Gordura, g	5,3	3,6
Hidratos de Carbono, g	10,9	7,4
Ácido Linoleico, mg	860	580
Ácido Linolénico, mg	80	54
Ácido Araquidónico, mg	34	23
Ácido Docosa-hexaenóico, mg	17	11,5
Vitamina A, UI	300	200
Vitamina D, UI	60	41
Vitamina E, UI	2	1,35
Vitamina K1, mcg	12	8,1
Tiamina, mcg	12	81
Riboflavina, mcg	140	95
Vitamina B6, mcg	60	41
Vitamina B12, mcg	0,5	0,3
Niacina, mcg	1.200	812
Ácido Fólico, mcg	16	10,8
Ácido pantoténico, mcg	500	340
Biotina, mcg	3	2
Vitamina C, mg	14	9,5
Colina, mg	12	8,1
Inositol, mg	6	8,1
Taurina, mg	6	4,1
L-Carnitina, mg	2	4,1

(continuação)

	Por 100 Cal	Por 100 mL
Cálcio, mg	78	53
Fósforo, mg	53	36
Magnésio, mg	8	5,4
Ferro, mg	1,8	1,2
Zinco, mg	1	0,68
Manganês, mg	26	17,8
Cobre, mg	85	57
Iodo, mg	15	10
Sódio, mg	27	18,3
Potássio, mg	108	73
Cloreto, mg	63	43
Selênio, mg	2,8	1,89
Ácido siálico, mg	37	25
Razão Cálcio/Fósforo	-	-
Equivalentes de AMP, mg (a)	0,5	0,34
Equivalentes de CMP, mg (a)	2,5	1,69
Equivalentes de GMP, mg (a)	0,3	0,20
Equivalentes de UMP, mg (a)	0,9	0,61
Equivalentes de Nucleótidos, mg (a)	4,2	2,84
TPAN-AMP, mg	-	-
TPAN-CMP, mg	-	-
TPAN-GMP, mg	-	-
TPAN-UMP, mg	-	-
TPAN Total, mg	-	-
Razão TPAN-AMP/TPAN-GMP	-	-
<u>Nota:</u> Soma do nucleótido e do nucleósido correspondente expresso sob a forma de massa de nucleótidos.		

Estas e outras modificações e variações da invenção presente podem ser levadas a cabo por uma pessoa com conhecimentos médios da técnica, sem se afastar do âmbito da invenção presente, que se encontra mais especificamente incluído nas reivindicações apensas. Para além disto, deve entender-se que os aspectos das diversas formas de realização podem ser intercambiados tanto completamente como em parte. Para além disto, as pessoas com conhecimentos médios desta técnica entenderão que a descrição que precede se apresenta apenas a título de exemplo, e que não se pretende que limite de forma alguma a invenção que se descreve em pormenor nas reivindicações apensas. Portanto, o âmbito das reivindicações apensas não deve ser limitado à descrição das versões preferidas contidas na neste documento.

Lisboa, 9 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição nutricionalmente completa que inclua proteína, em que a proteína referida inclua glicomacropéptido de caseína ('CGMP'), numa quantidade suficiente para se conseguir um conteúdo em ácido siálico de entre cerca de 250 mg e cerca de 1.500 mg por litro de composição.

2. A composição nutricionalmente completa da reivindicação 1, em que a composição referida contenha também um ou mais oligossacárido(s) contendo ácido siálico.

3. A composição nutricionalmente completa da reivindicação 1, em que a quantidade de cGMP seja suficiente para se conseguir um conteúdo total em ácido siálico de entre 300 mg por litro de composição e 600 mg por litro de composição

4. A composição nutricionalmente completa da reivindicação 1, em que a composição seja uma fórmula para lactentes.

5. A fórmula para lactentes da reivindicação 4, cuja composição inclua gorduras numa quantidade de entre cerca de 3 e cerca de 7 g/100 kcal da fórmula; proteínas numa quantidade de entre cerca de 1 e cerca de 5 g/100 kcal da fórmula; hidratos de carbono numa quantidade de entre

cerca de 6 e cerca de 16 g/100 kcal da fórmula; vitaminas; e minerais.

6. A fórmula para lactentes da reivindicação 5, incluindo também ácido araquidónico e ácido docosa-hexaenóico.

7. Uma fórmula para lactentes que inclua gordura numa quantidade de entre cerca de 3 e cerca de 7 g/100 kcal da fórmula; vitaminas; minerais; ácido docosa-hexaenóico; ácido araquidónico; e proteína numa quantidade de entre cerca de 1 e cerca de 5 g/100 kcal da fórmula, em que a proteína referida inclua glicomagropéptido de caseína ('cGMP') numa quantidade suficiente para se conseguir um conteúdo total de ácido siálico de entre cerca de 250 mg e cerca de 1.500 mg por litro de composição.

Lisboa, 9 de Junho de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 6506422 B
- US 6270827 B
- US 4762822 A
- WO 0160346 A2
- US 5218129 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Heine, W. et al. *Monatsschr Kinderheilk*, 1993, vol. 141, 946-50
- Wang, B. et al. *Am J Clin Nutr*, 2001, vol. 74, 510-5
- Nakano, T. et al. *Acta Paediatr Taiwan*, 2001, vol. 42, 11-17
- Wang, B. et al. *J Pediatr*, 2001, vol. 138, 914-8
- Carlson, S.E. *Am J Clin Nutr*, 1985, vol. 41, 720-8
- Morgan, B.; Winnick, M. *J Nutr*, 1980, vol. 110, 416-24
- Svennerholm, L. et al. *Biochim Biophys Acta*, 1989, vol. 1005, 109-17
- Wang, B. et al. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 1998, 435-9
- *Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 1994, vol. 47 (5), 363-367