



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0910184-5 B1



(22) Data do Depósito: 24/06/2009

(45) Data de Concessão: 04/08/2020

(54) Título: PREPARAÇÃO COMPREENDENDO UMA MISTURA DERIVADA DE NÃO MAMÍFEROS DE CONJUGADOS DE GLICEROFOSFOLIPÍDIO DE SORO, USO DE UMA PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA OU ALIMENTO FUNCIONAL

(51) Int.Cl.: A61K 47/54; A21D 2/32; A23D 7/01; A23D 9/013; A23L 33/12; (...).

(52) CPC: A61K 47/544; A21D 2/32; A23D 7/013; A23D 9/013; A23L 33/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/06/2008 US 12/215,080.

(73) Titular(es): ENZYMOTEC LTD..

(72) Inventor(es): GAI BEN DROR; DORIT PLATT; ORLY FARKASH; RASSAN ZUABI; ZOHAR BAR-ON; AVIDOR SHULMAN; DORI PELLEDE; Yael Richter.

(86) Pedido PCT: PCT IL2009000626 de 24/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/156991 de 30/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/12/2010

(57) Resumo: PREPARAÇÃO COMPREENDENDO UMA MISTURA DERIVADA DE NÃO MAMÍFEROS DE CONJUGADOS DE GLICEROFOSFOLIPÍDIO DE SORO, USO DE UMA PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA OU ALIMENTO FUNCIONAL A invenção descrita no presente fornece uma preparação que compreende uma mistura derivada de não mamíferos de conjugados de glicerofosfolipídio de serina com teor específico e padrões de conjugação específicos de LA, ácido linolênico (ácido alfa linolênico, ácido gamma linolênico) DHA e eicosapentaenoíla (EPA), utilizando, por exemplo, diferentes fontes de lipídios e suas utilizações.

PREPARAÇÃO COMPREENDENDO UMA MISTURA DERIVADA DE NÃO MAMÍFEROS DE CONJUGADOS DE GLICEROFOSFOLIPÍDIO DE SORO, USO DE UMA PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA OU ALIMENTO FUNCIONAL

5 REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica prioridade de USSN 12/215.080, que é continuação em parte do Número de Série Norte-Americano 11/414.150, depositado em 28 de abril de 2006, que é continuação em parte do Número
10 de Série Norte-Americano 10/994.175, depositado em 19 de novembro de 2004, agora abandonado, que é continuação do Pedido de Patente Internacional PCT n° PCT/IL2004/000957, depositado em 21 de outubro de 2004, que reivindica prioridade do Pedido Israelense n°
15 158.552, depositado em 22 de outubro de 2003, cujos teores são incorporados ao presente pedido como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a preparações de
20 glicerofosfolipídio de serina e sua utilização na melhoria das funções cognitivas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Glicerofosfolipídios, também denominados fosfolipídios, possuem natureza disseminada, são
25 componentes fundamentais da bicamada de lipídio de células e estão envolvidos no metabolismo e sinalização celular. Os grupos hidroxila da cadeia principal de glicerol de fosfolipídios são substituídos por uma cabeça de fosfato hidrofílica e cauda hidrofóbica
30 compostas de ácidos graxos não polares. Glicerofosfolipídios podem ser subdivididos em classes distintas, com base na natureza do grupo superior polar, tais como fosfatidilcolina (também conhecida como PC ou lecitina),

fosfatidiletanolamina (PE) e fosfatidilserina (PS). Além de servir de componente principal de membranas celulares e sítios de ligação para proteínas intra e intercelulares, alguns glicerofosfolipídios, tais como fosfatidilinositol e ácidos fosfatídicos, são precursores ou são os próprios segundos mensageiros derivados de membrana. Estudos com animais demonstraram que PS aumenta a função da membrana neuronal e, portanto, reduz a velocidade do declínio cognitivo, especialmente nos mais velhos (McDaniel, M. A. et al, *Nutrition* 19: 957-75 (2003) e Jorissen, B. L. et al, *Nutr. Neurosci.* 4 (2): 121-34 (2001)).

Muitos benefícios à saúde foram atribuídos ao consumo de certos ácidos graxos. Ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) do tipo ômega 3 e ômega 6, por exemplo, possuem diversos benefícios à saúde sobre doenças cardiovasculares, distúrbios imunológicos e inflamações, doenças renais, alergias, diabetes e câncer. Extensos estudos clínicos que investigam a importância de ácidos graxos ômega 3 tais como ácido docosahexaenóico (DHA) no cérebro concluíram que baixos níveis de DHA são associados à depressão, perda de memória, demência e problemas visuais. Estudos demonstraram aumento da função cerebral de idosos à medida que aumentavam os níveis de sangue de DHA. Além disso, DHA pode ser importante no campo de melhoria da função cerebral, fortificação de fórmulas para bebês, diabetes e câncer.

O corpo humano não sintetiza DHA adequadamente. É necessário, portanto, obtê-lo da alimentação. Os seres humanos obtêm DHA da sua alimentação, inicialmente por meio da placenta, depois do leite materno e, posteriormente, por meio de fontes alimentícias, tais como peixe, carne vermelha, carne de órgãos animais e ovos.

Ácido linoleico (LA, C18:2, ω -6) e ácido α -

linolênico (ALA, C18:3, ω -3) são classificados como ácidos graxos essenciais (EFA). O corpo não pode sintetizá-los a partir do zero e eles precisam, portanto, ser obtidos por meio de fontes alimentícias que os forneçam "prontos para uso". Tanto LA quanto ALA são necessários para o crescimento ideal e boa saúde. Tanto LA quanto ALA são precursores do PUFA ω -3 e ω -6. LA é necessário para a síntese de ácido araquidônico (AA) (C20:4, ω -6), um intermediário fundamental na síntese de eicosanóides, enquanto ALA é utilizado parcialmente como fonte de energia e parcialmente como precursor de metabólitos e PUFA de cadeia mais longa. No corpo humano, LA e ALA podem ser alongados e dessaturados em outros ácidos graxos mais insaturados, principalmente AA e DHA (C22:6, ω -3), respectivamente.

Soja, gema de ovo, cérebro bovino e peixe são as principais fontes naturais de obtenção e produção de fosfolipídios, especialmente PS. O tipo de resíduos acila graxos nas posições *sn*-1 e *sn*-2 em fosfolipídios naturais varia e suas proporções geralmente dependem da sua fonte. Soja, por exemplo, é rica em ácido graxo LA (cerca de 54%), enquanto lecitina derivada de peixe contém resíduo de ácido graxo DHA em abundância. O PS extraído de tecidos de cérebro animal, similar a PS de cérebro humano, contém teor de ácido graxo que é caracterizado por níveis relativamente altos de grupos ômega 3, em comparação com os níveis de ômega 3 encontrados em plantas, tais como fosfolipídios de soja. Demonstrou-se que a biofuncionalidade de PS de soja na melhoria de função cognitiva é diferente de PS do cérebro humano (WO 2005/037848).

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos alternativos, melhorados e mais baratos de melhoria de funções cognitivas em pacientes utilizando uma preparação de lipídios conjugada

com ácidos graxos ômega 3 e ômega 6, com quantidades específicas e padrões de conjugação específicos de LA, ácido linolênico (ácido alfa-linolênico e ácido gama-linolênico), DHA e eicosapentaenoíla (EPA), utilizando, por exemplo, 5 diferentes fontes de lipídios.

A presente invenção fornece, portanto, uma preparação que compreende uma mistura derivada de não-mamíferos de conjugados de glicerofosfolipídio de serina, em que a mistura compreende (a) ácido linoleico (C18:2) 10 conjugado a PS e (b) DHA conjugado a PS em que o % p/p de (a)/% p/p de (b) é de cerca de 0,09 a cerca de 3,6.

Em outro dos seus aspectos, a presente invenção fornece um método de melhoria de uma condição em pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio cognitivo que 15 compreende a administração a um paciente dele necessitado de uma preparação conforme a presente invenção.

Em um aspecto, a presente invenção fornece o uso de uma preparação conforme a presente invenção para a fabricação de uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica 20 ou um alimento funcional.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma preparação conforme a presente invenção para uso em uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional.

25 A presente invenção fornece ainda uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou um alimento funcional que compreende uma preparação conforme a presente invenção.

Em outro dos seus aspectos, a presente invenção 30 fornece uma preparação conforme a presente invenção para uso na melhoria de uma condição em um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio cognitivo.

BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

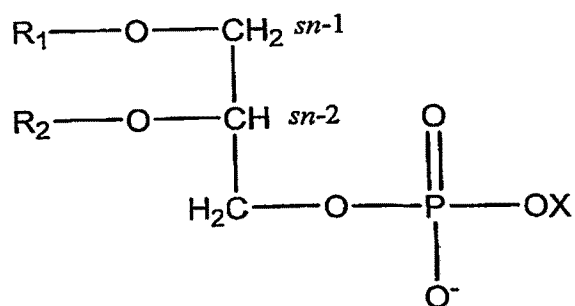
Figura 1: exibe um diagrama que ilustra a memória espacial de curto prazo, recordações de memória e reconhecimento de memória em adultos mediante administração da preparação de lipídio A conforme a presente invenção em comparação com a administração de placebo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

No primeiro aspecto da presente invenção, é fornecida uma preparação que compreende uma mistura derivada de não-mamíferos de conjugados de glicerofosfolipídio de serina em que a mistura compreende (a) ácido linoleico (C18:2) conjugado a PS e (b) DHA conjugado a PS, em que o % p/p de (a)/% p/p de (b) é de cerca de 0,09 a cerca de 3,6.

Da forma utilizada no presente, o termo "lipídio" deverá ser compreendido como englobando gorduras e compostos similares a gorduras, que são essencialmente insolúveis em água e incluem, mas sem limitações, triglicérides, esteróis, ácidos graxos e assim por diante.

Da forma utilizada no presente, os termos "glicerofosfolipídio" e "fosfolipídio", utilizados de forma intercambiável, deverão ser compreendidos como englobando um lipídio com a fórmula geral:



em que os substituintes R_1 (substituinte sobre a posição $sn-1$) e R_2 (substituinte sobre a posição $sn-2$) são independentes entre si e selecionados a partir de H ou um grupo acila selecionado a partir de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados. Quando X for serina, ou seja, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}_2$, o fosfolipídio é denominado

glicerofosfolipídio de serina (PS).

As posições *sn*-1 e *sn*-2, da forma utilizada no presente e conforme indicado na fórmula acima, designam os átomos de carbono correspondentes sobre a cadeia principal de glicerol em que R_1 e R_2 são substituídos sobre os grupos acila correspondentes.

Na presente invenção, o termo "substituído" e seus equivalentes linguísticos e o termo "conjugado" e seus equivalentes linguísticos são utilizados de forma intercambiável e deverão ser compreendidos como englobando um acila de ácido graxo ligado covalentemente à cadeia principal de glicerofosfolipídio de um glicerofosfolipídio de serina conforme a presente invenção. Conforme indicado acima, o ácido graxo pode ser ligado às posições *sn*-1 e/ou *sn*-2.

Da forma utilizada no presente, a expressão "ácido graxo" deverá ser compreendida como englobando um ácido carboxílico com uma longa cauda alifática não ramificada (cadeia), que é saturada ou insaturada e contém uma ligação insaturada (ácidos graxos monoinsaturados) ou duas ou mais ligações insaturadas (ácidos graxos póli-insaturados). Ao referir-se a um "acila de ácido graxo", dever-se-á compreender que ele engloba um radical $-C(=O)-R$ em que R é uma cauda alifática não ramificada longa, que é saturada ou insaturada e contém uma ligação insaturada (ácidos graxos monoinsaturados) ou duas ou mais ligações insaturadas (ácidos graxos poli-insaturados).

Exemplos não limitadores de ácidos graxos saturados incluem: ácido butírico (ácido butanóico, C4:0), ácido capróico (ácido hexanóico, C6:0), ácido caprílico (ácido octanóico, C8:0), ácido cáprico (ácido decanóico, C10:0), ácido láurico (ácido dodecanóico, C12:0), ácido mirístico (ácido tetradecanóico, C14:0), ácido palmítico (ácido hexadecanóico, C16:0), ácido esteárico (ácido octadecanoico,

C18:0), ácido araquídico (ácido eicosanóico, C20:0) e ácido beênico (ácido docosanóico, C22:0).

Exemplos não limitadores de ácidos graxos insaturados incluem: ácido miristoleico (C14:1, ω -5), ácido palmitoleico (C16:1, ω -7), ácido oleico (C18:1, ω -9), ácido linoleico (C18:2, ω -6), ácido linolênico (C18:3) (ácido alfa-linolênico (C18:3, ω -3), ácido gama-linolênico (C18:3, ω -6)), ácido eicosenóico (C20:1, ω -9), ácido araquidônico (C20:4, ω -6), ácido eicosapentaenóico (C20:5, ω -3), ácido erúcico (C22:1, ω -9), ácido docosapentanóico (C22:5, ω -3), ácido docosa-hexaenóico (C22:6, ω -3) e ácido nervônico (C24:1, ω -9).

Com referência a "... [ácido graxo] conjugado a PS...", dever-se-á compreender como englobando um PS em que um acila de ácido graxo é conjugado na posição *sn*-1 e/ou na posição *sn*-2 da cadeia principal de fosfolipídio (por meio do átomo de oxigênio glicerol). Em uma realização, um ácido graxo é conjugado na posição *sn*-1 e a posição *sn*-2 é não substituída (contém, por exemplo, um átomo de hidrogênio sobre o glicerol oxigênio) ou é substituída por um grupo acila selecionado a partir de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados, que podem ser idênticos ou diferentes da substituição sobre a posição *sn*-1. Em uma outra realização, um ácido graxo é conjugado na posição *sn*-2 e a posição *sn*-1 é não substituída (contém, por exemplo, um átomo de hidrogênio sobre o glicerol oxigênio) ou substituído por um grupo acila selecionado a partir de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados, que podem ser idênticos ou diferentes da substituição sobre a posição *sn*-2.

Uma preparação conforme a presente invenção compreende tipicamente uma mistura de dois ou mais conjugados de glicerofosfolipídio de serina conforme a presente invenção, que contêm padrões de conjugação de ácido graxo

conforme descrito no presente.

Com referência a % p/p de um ácido graxo conjugado a PS em uma preparação conforme a presente invenção, dever-se-á compreender que o % p/p do mencionado ácido graxo que é conjugado a PS é calculado com relação ao peso do total de ácidos graxos conjugados a PS na preparação.

Em uma realização, a mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina constitui pelo menos 10% p/p da preparação. Em uma outra realização, a mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina constitui pelo menos 20% p/p da preparação. Em uma realização adicional, a mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina constitui pelo menos 40% p/p da preparação. Em ainda outra realização, a mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina constitui pelo menos 50% p/p da preparação. Em uma realização adicional, a mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina constitui pelo menos 54% p/p da preparação.

Dever-se-á observar que a preparação conforme a presente invenção pode também compreender outros fosfolipídios, tais como fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilglicerol (PG) e ácido fosfatídico (PA), aos quais acilas de ácidos graxos são ligados covalentemente em qualquer uma ou em ambas as posições *sn*-1 ou *sn*-2 do grupo glicerol do fosfolipídio. O perfil de conjugação de ácido graxo de qualquer um dos lipídios polares indicados acima pode ser idêntico ou diferente do perfil de conjugação de ácido graxo de PS, conforme descrito no presente.

As expressões "padrão de conjugação de ácido graxo (PS)" e "perfil de conjugação de ácido graxo (PS)" são utilizadas de forma intercambiável no presente e designam um teor particular de ácidos graxos específicos conjugados a PS e sua posição de substituição sobre a cadeia principal de PS

glicerol.

Em uma realização, uma preparação conforme a presente invenção compreende adicionalmente (c) ácido linolênico (C18:3) conjugado a PS e (d) DHA conjugado a PS em que o % p/p de (c)/% p/p de (d) é de cerca de 0,01 a cerca de 0,3.

Em uma outra realização, uma preparação conforme a presente invenção compreende adicionalmente (e) ácido linoleico (C18:2) conjugado a PS e (f) EPA conjugado a PS em que o % p/p de (e)/% p/p de (f) é de cerca de 0,23 a cerca de 9,4.

Em uma realização adicional, uma preparação conforme a presente invenção compreende adicionalmente (g) ácido linolênico (C18:3) conjugado a PS e (h) EPA conjugado a PS em que o % p/p de (g)/% p/p de (h) é de cerca de 0,02 a cerca de 0,8.

A preparação conforme a presente invenção pode ser elaborada por meio de métodos enzimáticos, químicos ou de biologia molecular. Resumidamente, PS pode ser enriquecido com ácidos graxos ômega 3 ou ômega 6 por meio de processos enzimáticos, tais como enriquecimento de um fosfolipídio natural/lecitina com ácidos graxos ômega 3/ômega 6 por meio de transesterificação/esterificação enzimática seguida por transformação do grupo superior em serina (utilizando enzimas PLD) para obter um conjugado de PS e ômega 3/ômega 6. Um outro processo enzimático é a obtenção de uma fonte de fosfolipídios que é naturalmente rica em ácidos ômega 3, tais como lecitina de fontes marinhas (tais como krill, peixe ou algas) ou fosfolipídios de ovos, e transformar os seus grupos superiores em serina. Deve-se observar que o teor de ácido graxo do PS obtido por meio deste método contém um teor de ômega 3 que é previamente determinado pela fonte selecionada (peixe, krill, algas, soja etc.). Esses métodos foram

descritos em WO 2005/038037.

A preparação de PS conforme a presente invenção pode também ser realizada por meio de métodos de transesterificação e esterificação química que enriquecerão as posições *sn*-1 e 2 com resíduos acila de ômega 3 ou ômega 6. Estes métodos de preparação de PS-ômega 3 e PS-ômega 6 foram descritos em WO 2005/038037.

Alternativamente, a preparação de PS conforme a presente invenção pode ser realizada por meio de métodos de biotecnologia e OGM (organismos geneticamente modificados), fornecendo, por exemplo, organismos produtores de fosfolipídios com ácidos graxos ômega 3 ou ômega 6 para obter fosfolipídios enriquecidos com PS ômega 3 ou ômega 6. Pode-se preferir o uso de plantas ou micro-organismos geneticamente manipulados para evitar o uso de fontes animais.

Desta forma, uma mistura de conjugados de glicerofosfolipídio de serina conforme a presente invenção é preparada a partir de uma fonte natural, sintética ou semissintética ou qualquer de suas combinações. Em uma realização da presente invenção, a mencionada fonte natural é derivada de qualquer uma dentre uma fonte de planta (tal como soja e algas), animais não-mamíferos (tal como krill, peixe (por exemplo, arenque e badejo azul)) ou micro-organismos (tais como bactérias) ou qualquer de suas combinações. PS de diferentes fontes possuem diferentes padrões de conjugação de ácidos graxos. Lecitina de soja, por exemplo, contém níveis mais altos de ácido linoleico conjugado a PS em comparação com lecitina marinha, que contém níveis mais altos de DHA conjugado a PS.

Em ainda outra realização, a produção da mencionada preparação de lipídios envolve uma catálise enzimática.

PS extraído de córtex bovino (BC-PS) é associado a um efeito positivo sobre a função cerebral e capacidades

cognitivas, enquanto PS derivado de soja (SB-PS) obteve resultados inconclusivos com relação à sua capacidade de aprimorar funções cognitivas. Sem restrições à teoria, essa diferença de eficácia foi atribuída à composição de ácidos graxos diferente das duas fontes de PS. Embora BC-PS possua um teor de DHA relativamente alto e baixo teor de LA, SB-PS é enriquecido com LA e não contém DHA ligado à sua cadeia principal. Considera-se, portanto, que as composições de PS com baixa razão de LA e DHA servirão de melhores aprimoradores da cognição.

A presente invenção fornece surpreendentemente preparações específicas de PS com razões de LA e DHA de 0,09 a 3,6 que sejam eficazes e, em alguns casos, ainda mais eficazes que preparações de PS com razões de LA e DHA mais baixas (mais DHA), na sua capacidade de aprimorar as funções cognitivas.

A presente invenção idealiza o uso de uma preparação conforme a presente invenção que compreende uma mistura de glicerofosfolipídios de serina com padrões de conjugação de ácido graxo específicos, que podem ser derivados de fontes distintas ou podem ser preparados sinteticamente, resultando em funções cognitivas similares ou aprimoradas em comparação com preparações de lipídios derivadas de uma única fonte ou preparadas para imitar o teor de ácidos graxos de uma preparação de lipídios derivada de uma única fonte. Uma preparação de lipídios que compreende PS conjugado com mais LA que preparações de lipídios derivadas puramente de fontes marinhas, por exemplo, possui efeito similar ou melhorado sobre as funções cognitivas em comparação com lipídios derivados de plantas (tais como soja), por um lado, ou com lipídios de fontes marinhas (tais como peixes). A elaboração dessas preparações de lipídios, derivadas de mais de uma fonte ou elaboradas sinteticamente

para imitar o teor de ácido graxo de preparações de lipídios derivadas de mais de uma fonte, também é mais barata que preparações de lipídios derivadas puramente de fontes marinhas.

5 A preparação conforme a presente invenção pode apresentar-se na forma de óleo fluido, pó, grânulos, cera, pasta, emulsão em óleo ou aquosa e qualquer outra forma que permita o seu uso nas aplicações alvo.

10 Em um outro de seus aspectos, a presente invenção fornece o uso de uma preparação conforme a presente invenção para a fabricação de uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional.

15 Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma preparação conforme a presente invenção para uso em uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional.

20 Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional que compreende uma preparação conforme a presente invenção.

25 Uma composição nutricional conforme utilizado no presente pode ser qualquer composição nutricional, incluindo, mas sem limitações, substituto de gordura de leite humano, fórmula infantil, produto lácteo, leite em pó, bebidas, sorvete, biscoito, produto de soja, produto de panificação, pastelaria e pão, molho, sopa, alimento preparado, alimento congelado, condimento, confeitaria, óleo e gordura, margarina, espalhante, recheio, cereal, produto instantâneo, alimento para crianças, alimento infantil, barra, lanche, 30 doce e produto de chocolate.

A expressão "fórmula infantil", da forma utilizada no presente, engloba fórmulas para bebês (recém nascidos a bebês com seis meses de idade), fórmulas de seguimento (para

bebês com seis a doze meses de idade) e fórmulas de crescimento (para crianças com um a três anos de idade).

Alimento funcional conforme utilizado no presente pode ser qualquer alimento funcional, incluindo, mas sem
5 limitações, produto lácteo, sorvete, biscoito, produto de soja, produto de panificação, pastelaria, bolo e pão, produto instantâneo, molho, sopa, alimento preparado, alimento congelado, condimento, confeitaria, óleo e gordura, margarina, espalhante, recheio, cereal, produto instantâneo,
10 bebida e shake, alimento infantil, barra, lanche, doce e produto de chocolate.

Uma composição nutracêutica conforme utilizado no presente pode ser qualquer produto nutracêutico, que pode ser qualquer substância que pode ser considerada alimento ou
15 parte de alimento e fornece benefícios médicos ou à saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças ou distúrbios. Essas composições nutracêuticas incluem, mas sem limitações, um aditivo alimentar, suplemento alimentar, suplemento de dieta, alimentos geneticamente elaborados tais
20 como legumes, produtos de ervas e alimentos processados tais como cereais, sopas, bebidas e alimentos funcionais estimulantes, alimentos medicinais e alimentos farmacêuticos. Suplementos alimentícios podem ser fornecidos na forma de cápsulas de gel mole, pastilhas, xaropes e outros sistemas de
25 fornecimento de suplementos alimentares conhecidos.

Em uma realização da presente invenção, as composições farmacêuticas ou nutracêuticas encontram-se em forma de fornecimento de dosagem.

Vias apropriadas de administração para as
30 composições conforme a presente invenção são orais, bucais, administração sublingual, administração por meio de um tubo de alimentação, administração tópica, transdérmica ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa

e intradérmica). Em uma realização, os compostos são administrados oralmente.

A dose exata e o regime de administração da composição dependerão necessariamente do efeito terapêutico a ser atingido (tal como melhoria de uma condição em um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio cognitivo) e podem variar com a fórmula específica, a via de administração e a idade e condição do paciente individual a quem a composição deve ser administrada.

A presente invenção também fornece, portanto, composições farmacêuticas conforme a presente invenção em mistura com auxiliares (farmaceuticamente) aceitáveis e, opcionalmente, outros agentes terapêuticos. Os auxiliares devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da composição e não prejudiciais para os seus pacientes.

Em uma realização, uma composição farmacêutica conforme a presente invenção compreende ainda pelo menos um agente farmacêuticamente ativo.

As composições farmacêuticas e nutracêuticas podem ser preparadas por meio de qualquer método bem conhecido na técnica farmacêutica. Esses métodos incluem a etapa de reunir os ingredientes com qualquer agente auxiliar. O(s) agente(s) auxiliar(es), também denominado(s) ingrediente(s) acessório(s), inclui(em) os convencionais na técnica, tais como carreadores, cargas, aglutinantes, diluentes, dissecantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes, agentes aromatizantes, antioxidantes e agentes umectantes.

As composições farmacêuticas e nutracêuticas conforme a presente invenção podem compreender adicionalmente fibras comestíveis, aromatizantes, ingredientes de sabor e ingredientes que controlam propriedades físicas e organolépticas.

Composições farmacêuticas apropriadas para administração oral podem ser apresentadas na forma de unidades de dosagem discretas, tais como pílulas, pastilhas, pelotas, drágeas ou cápsulas, ou como pó ou grânulos, 5 solução, suspensão ou elixir.

Para administração parenteral, as composições apropriadas incluem injeção estéril aquosa e não aquosa. As composições podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou múltipla, tais como ampolas vedadas, e podem ser 10 armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) que necessita apenas da adição de veículo líquido estéril, tal como água, antes do uso. Para administração transdérmica, podem ser contemplados, por exemplo, géis, emplastros ou borrifadores.

15 As composições podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de múltiplas doses, tais como ampolas vedadas, e podem ser armazenadas em condição seca por congelamento (liofilizada), necessitando apenas da adição de veículo líquido estéril, tal como água, antes do uso.

20 A presente invenção fornece ainda um kit e/ou embalagem comercial de preparação de uma composição conforme a presente invenção tal como uma fonte de gordura comestível ou artigo alimentício conforme a presente invenção que compreende (a) uma fonte de gordura; (b) opcionalmente, pelo 25 menos um dentre proteína, carboidrato, vitamina, mineral, aminoácido, nucleotídeo e aditivo ativo ou não ativo fisiologicamente aceitável comestível; (c) opcionalmente, pelo menos um diluente ou veículo fisiologicamente aceitável comestível para conduzir o(s) componente(s) definido(s) em 30 (a) e (b); (d) meios e recipientes de mistura dos componentes definidos em (a), (b) e/ou (c); e (e) instruções de uso tais como, mas sem limitações, prazo de armazenagem, instruções de preparação da fonte de gordura ou artigo alimentício para

administração, diluições necessárias, dosagens, frequência de administração e similares.

Um kit ou embalagem comercial conforme a presente invenção pode também conter uma fonte de gordura conforme a presente invenção em forma pronta para uso, junto com instruções de uso. As dosagens normalmente são determinadas conforme a idade, peso, sexo e condição do paciente, conforme boas práticas médicas conhecidas do médico atendente e outros profissionais da medicina.

Em outro dos seus aspectos, a presente invenção fornece um método de melhoria de uma condição em um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio cognitivo que compreende a administração a um paciente dele necessitado de uma preparação conforme a presente invenção.

A presente invenção fornece ainda o uso de uma preparação conforme a presente invenção para a fabricação de uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional para melhorar uma condição em pacientes que sofrem de doença ou distúrbio cognitivo.

Em outro dos seus aspectos, a presente invenção fornece uma preparação conforme a presente invenção para uso na melhoria de uma condição em pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio cognitivo.

A expressão "doença ou distúrbio cognitivo", da forma utilizada no presente, deverá ser compreendida como englobando qualquer doença ou distúrbio cognitivo. Exemplos não limitadores dessa doença ou distúrbio cognitivo são Transtorno de Déficit de Atenção (TDA), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), dislexia, distúrbios de aprendizado e dificuldades de memória associados à idade, amnésia, impedimento cognitivo suave, impedimento cognitivo não de demência, pré-mal de Alzheimer, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, síndrome pré-demência, demência, declínio

cognitivo relativo à idade, deterioração cognitiva, impedimento mental moderado, deterioração mental como resultado do envelhecimento, condições que influenciam a intensidade das ondas cerebrais e/ou utilização de glicose do cérebro, tensão, ansiedade, depressão, distúrbios de comportamento, dificuldade de concentração e atenção, deterioração do humor, bem estar mental e cognitivo geral, distúrbios neurodegenerativos, distúrbios hormonais ou quaisquer de suas combinações. Em uma realização específica, o distúrbio cognitivo é dificuldade de memória.

A expressão "melhoria de uma condição em paciente que sofre de uma doença cognitiva ou distúrbio cognitivo", da forma utilizada no presente, deverá ser compreendida como englobando: melhoria de sintomas indesejados associados a uma doença, distúrbio ou condição patológica; prevenção da manifestação de sintomas antes que eles ocorram; redução da velocidade do progresso de uma doença ou distúrbio; redução da velocidade de deterioração de uma doença ou distúrbio; redução da velocidade de danos irreversíveis causados em um estágio progressivo (ou crônico) de uma doença ou distúrbio; atraso do início de uma doença ou distúrbio (progressivo); redução da severidade de uma doença ou distúrbio; cura de uma doença ou distúrbio; evitar a ocorrência de uma doença ou distúrbio (tal como em um indivíduo geralmente propenso à doença) ou uma combinação de quaisquer dos acima. Em um paciente que sofre de dificuldades de memória, por exemplo, tal como resultantes de mal de Alzheimer, sintomas que incluem a deterioração da memória espacial de curto prazo, recordação de memória e/ou reconhecimento de memória, atenção concentrada e prolongada, aprendizado, funções executivas e/ou flexibilidade mental são melhorados pelo uso de uma preparação de lipídios conforme a presente invenção.

Em uma realização da presente invenção, uma doença

ou distúrbio cognitivo é selecionado a partir do grupo que consiste de Transtorno de Déficit de Atenção, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, dislexia, distúrbios de aprendizado e dificuldades de memória associados à idade, 5 amnésia, impedimento cognitivo suave, impedimento cognitivo não de demência, pré-mal de Alzheimer, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, síndrome pré-demência, demência, declínio cognitivo relativo à idade, deterioração cognitiva, dificuldades mentais moderadas, deterioração mental devido ao 10 envelhecimento, condições que influenciam a intensidade das ondas cerebrais e/ou utilização de glicose do cérebro, tensão, ansiedade, depressão, distúrbios de comportamento, dificuldade de atenção e concentração, deterioração do humor, bem estar mental e cognitivo geral, distúrbios 15 neurodegenerativos, distúrbios hormonais e quaisquer de suas combinações.

Apreciar-se-á que uma composição (seja ela farmacêutica, nutracêutica, nutricional etc.) ou produto (tal como alimento funcional) conforme a presente invenção pode 20 ser combinada com outros métodos de tratamento conhecidos na técnica (ou seja, terapia de combinação). Desta forma, o tratamento de doenças ou distúrbios cognitivos utilizando uma composição ou produto conforme a presente invenção pode ser combinado com drogas convencionais para o tratamento de 25 doenças ou distúrbios cognitivos.

Exemplos não limitadores de drogas indicadas para o tratamento de doenças ou distúrbios cognitivos incluem inibidores de acetilcolino esterase (tais como aricept (donepezil), exelon (rivastigmina), reminyl (galantamina), D- 30 aspartato de N-metila (NMDA)), antagonistas receptores (tais como AP5 (APV, R-2-amino-5-fosfonopentanoato), AP7 (ácido 2-amino-7-fosfono-heptanoico), CPPene (ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-il]-prop-2-enil-1-fosfônico), amantadina:

dextrometorfan, dextrorfan, ibogaína, cetamina, memantina, óxido nitroso, fenciclidina, riluzol, tiletamina, aptiganel, HU-211, HU-210, remacimida, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, DCKA (ácido 5,7-dicloroquinurênico), ácido quinurênico e lacosamida.

Uma composição ou produto conforme a presente invenção pode também ser administrado em conjunto com outros compostos, que incluem, mas sem limitações, ácido fólico, vitaminas, minerais, aminoácidos, nucleotídeos, antioxidantes e assim por diante.

Revelada e descrita, deve-se compreender que a presente invenção não se limita aos exemplos específicos, etapas de processo e materiais descritos no presente, pois essas etapas de processo e materiais podem variar um pouco. Também se deve compreender que a terminologia utilizada no presente é empregada unicamente para fins de descrição de realizações específicas e não se destina a ser limitadora, pois o escopo da presente invenção será limitado apenas pelas reivindicações anexas e seus equivalentes.

Deve-se observar que, da forma utilizada no presente relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas no singular "um", "uma" e "o/a" incluem referências no plural, a menos que o teor requeira claramente o contrário.

Ao longo de todo o presente relatório descritivo e das reivindicações a seguir, a menos que o contexto exija em contrário, a palavra "compreende" e variações tais como "compreendem" e "que compreende" serão compreendidas como indicando a inclusão de uma etapa ou número inteiro indicado ou grupo de números inteiros ou etapas, mas não a exclusão de nenhum outro número inteiro, etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Os Exemplos a seguir representam métodos empregados pelos inventores na condução de aspectos da presente

invenção. Dever-se-á apreciar que, embora esses métodos sejam exemplos de realizações preferidas para a prática da presente invenção, os técnicos no assunto, à luz do presente relatório descritivo, reconhecerão que numerosas modificações podem ser realizadas sem abandonar o espírito e o escopo pretendido da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Método de elaboração de uma preparação de lipídio conforme a presente invenção.

As preparações de lipídios A, A1, A2, C, D, F, G, H, I, J, K, L, M e N são elaboradas conforme segue:

Lecitina marinha produzida por meio de um processo de extração a partir de biomassa derivada de peixes (principalmente arenque e badejo azul) foi dissolvida em solventes orgânicos e mantida em reação com uma solução aquosa que contém L-serina, CaCl_2 , fosfolipase D (PLD) e tampão de acetato sob pH 5,6. A preparação de PS resultante foi purificada por meio de remoção da fase de água, evaporação dos solventes orgânicos e etapas de purificação adicionais. O pó resultante continha 44% de PS e 31% de DHA de ácidos graxos PS.

Lecitina de soja enriquecida com PC reagiu com meio aquoso contendo L-serina, CaCl_2 , PLD e tampão de acetato sob pH 5,6. A preparação de PS resultante foi lavada para retirar material hidrossolúvel (sais, serina etc.) e adicionalmente purificada. O pó resultante continha 67,4% de PS.

O pó obtido com origem em lecitina marinha e o pó obtido com origem em lecitina de soja foram misturados em razões conforme descrito na Tabela 5.

Alternativamente, as preparações de lipídios A, A1, A2, C, D, F, G, H, I, J, K, L, M e N são elaboradas conforme segue.

120 gramas de lecitina marinha e 60 gramas de lecitina de soja enriquecida com PC são dissolvidos juntos em solventes orgânicos em um reator de laboratório de vidro de três litros. A fase orgânica descrita é mantida em reação com uma solução aquosa contendo L-serina, CaCl_2 , PLD e tampão de acetato sob pH 5,6. O PS resultante é purificado por meio de remoção da fase de água, evaporação dos solventes orgânicos e etapas de purificação adicionais.

A preparação de lipídios B foi elaborada conforme segue.

Lecitina marinha produzida por meio de um processo de extração de biomassa derivada de peixes (principalmente arenque e badejo azul) foi dissolvida em solventes orgânicos e mantida em reação com uma solução aquosa contendo L-serina, CaCl_2 , fosfolipase D (PLD) e tampão de acetato sob pH 5,6. A preparação de PS resultante foi purificada por meio de remoção da fase de água, evaporação dos solventes orgânicos e etapas de purificação adicional. O pó resultante continha 44% de PS e 31% de DHA de ácidos graxos PS.

A preparação de lipídios E foi elaborada conforme segue.

Lecitina de soja enriquecida com PC reagiu em PS em meio aquoso contendo L-serina, CaCl_2 , PLD e tampão de acetato sob pH 5,6. O PS resultante foi lavado para retirar material hidrossolúvel (sais, serina etc.) e adicionalmente purificado. O pó resultante continha 67% de PS.

A Tabela 5 fornece a razão de ácidos graxos e a razão de fonte de preparações A, B, C, D, E e F dos exemplos abaixo. O teor de ácidos graxos e fosfolipídios de cada uma dessas preparações de lipídios é adicionalmente especificado nas Tabelas 2 e 3 abaixo.

As preparações de lipídios A, A1 e A2 são bateladas diferentes da mesma preparação.

As preparações de lipídios A, A1 e A2 possuem uma razão entre ácido linoleico (C18:2) (LA) conjugado a PS (% p/p) e ácido docosahexaenóico (DHA) conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,9 a 1,4; possuem razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,08 a 0,13; possuem razão entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 2,3 a 3,5; e possuem razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,2 a 0,3, em que o DHA total conjugado a PS constitui cerca de 19 a 22% p/p do total de ácidos graxos conjugado a PS.

A preparação de lipídios B (100% derivado marinho) possui razão entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de, no máximo, cerca de 0,02; possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de, no máximo, cerca de 0,02; possui razão entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de, no máximo, cerca de 0,05; e possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de, no máximo, cerca de 0,05; em que o DHA total conjugado a PS constitui cerca de 31% p/p do total de ácidos graxos conjugados a PS.

A preparação de lipídios C possui razão entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,1; possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,01; possui razão entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,23; e possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,02; em que o DHA total conjugado a PS constitui cerca de 30% p/p do total de ácidos graxos conjugados a PS.

A preparação de lipídios D possui razão entre ácido

linoleico (LA) (C18:2) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 3,6; possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,3; possui razão entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 9,4; e possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,8; em que o DHA total conjugado a PS constitui cerca de 11% p/p do total de ácidos graxos conjugados a PS.

10 A preparação de lipídios E (100% derivada de soja) possui razão entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de mais de 100; possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de mais de 10; possui razão
15 entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de mais de 100; e possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de mais de 10, praticamente sem DHA.

A preparação de lipídios F possui razão entre ácido
20 linoleico (LA) (C18:2) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 9; possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 0,7; possui razão entre LA (18:2) conjugado a PS (% p/p) e EPA conjugado a PS (% p/p) de cerca
25 de 23; e possui razão entre ácido linolênico (18:3) conjugado a PS (% p/p) e DHA conjugado a PS (% p/p) de cerca de 1,8; em que o DHA total conjugado a PS constitui cerca de 5,6% p/p do total de ácidos graxos conjugados a PS.

A fim de evitar situações hiper-inflamatórias, é
30 preferível suplementar os pacientes com ácidos graxos ômega 3 em razão equilibrada com ácidos graxos ômega 6. Os ácidos graxos ômega 3 aumentam o tempo de sangramento, reduzem a agregação de plaquetas, viscosidade do sangue e fibrinogênio;

e aumentam a capacidade de deformação de eritrócitos; de forma a reduzir a tendência à formação de trombo. A Tabela 8 exibe a razão entre ácidos graxos ômega 6 e ômega 3 conjugados a PS e demonstra que as preparações A, C e D
 5 possuem razões equilibradas, enquanto uma razão de $<0,01$ (como na preparação B) ou >10 (como na preparação E) pode ser considerada não equilibrada.

Deve-se compreender que a presente invenção não se limita às preparações A, C e D. Outras preparações (G-N) que
 10 compreendem, por exemplo, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85 e 90% de material marinho (ou seja, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 20%, 15% e 10% de material de soja) também são idealizadas (Tabela 9).

EXEMPLO 2

15 Eficácia da preparação de lipídios A.

I. A eficácia da preparação de lipídios A (preparada conforme o Exemplo 1 acima) foi pesquisada em um teste de cerca de três meses controlado por placebo, aleatorizado, duplo cego e de centro único em idosos com
 20 dificuldade de desempenho cognitivo.

Segundo o projeto do estudo, 160 pacientes foram destinados a serem aleatorizados após seleção em um dentre dois grupos de tratamento, com oitenta pacientes em cada grupo de tratamento:

25 (a) 1 cápsula contendo 200 mg de preparação de lipídios A foi administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

(b) placebo - 1 cápsula contendo 260 a 270 mg de celulose foi administrada 3 (três) vezes por dia com as
 30 refeições.

As cápsulas contendo a preparação de lipídios A e as cápsulas de placebo possuíam aparência, sabor e odor idênticos.

As funções da memória de quinze pacientes que receberam tratamento com a preparação A e dezoito pacientes que receberam cápsulas de placebo foram testadas utilizando software de determinação neuropsicológica computadorizada NexAde (NexSig Neurological Examination Technologies Ltd., Israel) na linha base e após cerca de três meses de tratamento.

O software de determinação neuropsicológica computadorizada consistiu de sete tarefas separadas que incluem: manchas de símbolos, identificação de padrões, nova busca de padrões, substituição de símbolos de dígitos, difusão de dígitos para a frente, difusão de dígitos para trás e atraso na nova busca de padrões. Com base nos resultados obtidos nas tarefas isoladas, foram calculadas oito avaliações compostas cognitivas incluindo atenção concentrada (capacidade de reação discreta a estímulos tácteis ou auditivos visuais específicos), manutenção da atenção (capacidade de manter uma reação comportamental consistente durante a atividade repetitiva e contínua), reconhecimento de memória (capacidade de identificar informações armazenadas anteriormente), recordação de memória (envolve a busca na memória e recuperação de informações com base em estímulo e reação), aprendizado visual-espacial, memória espacial de curto prazo (sistema de memória que armazena informações espaciais por alguns segundos, de forma que possam ser utilizadas no desempenho de tarefas cognitivas em andamento), funções executivas e flexibilidade mental. Também foi calculada uma avaliação final que considerou todas as avaliações compostas cognitivas. O software apresentou formas diferentes, embora equivalentes, dos testes, o que permitiu testes repetidos. Todas as tarefas foram controladas por computador e nenhuma experiência anterior com computadores ou digitação foi necessária (Aharonson, V.,

Korczyn, A. D., *Human Computer Interaction in the Administration and Analysis of Neuropsychological Tests*, Elsevier Science Publishers B. V., 2004; 73: 43-53).

Resultados:

5 A Figura 1 indica que a preparação de lipídios A melhorou os parâmetros de memória após um período de tratamento de cerca de três meses.

A Figura 1 demonstra três dos parâmetros de memória que foram testados: recordação de memória, reconhecimento de
10 memória e memória espacial de curto prazo. Recordação e reconhecimento de memória é um "processo" utilizado para obter informações de volta da nossa memória. Recordação de memória envolve buscar na memória e trazer de volta informações com base em estímulo e reação e reconhecimento de

15 memória indica a capacidade de identificar informações armazenadas anteriormente. A memória espacial de curto prazo é um sistema de memória que armazena informações espaciais por alguns segundos, de forma que possam ser utilizadas no desempenho de tarefas cognitivas contínuas. Os resultados
20 apresentados na Figura 1 demonstram que a preparação de lipídios A melhorou o desempenho cognitivo de aprendizado e as capacidades de memória em comparação com o placebo.

Desta forma, a preparação de lipídios A melhorou o desempenho cognitivo e dificuldades de memória associadas à
25 idade.

II. A eficácia da preparação de lipídios A (preparada conforme o Exemplo 1 acima) foi adicionalmente pesquisada em um teste de três meses com centro único em 52
idosos (idade ≥ 60) com dificuldades no desempenho cognitivo.

30 Os pacientes receberam uma cápsula contendo 200 mg de preparação de lipídios A (contendo 100 mg de PS) três vezes por dia.

As funções de memória dos pacientes foram testadas

na linha base e após três meses de tratamento utilizando os procedimentos de teste a seguir.

1. Ferramenta de determinação cognitiva computadorizada NexAde® (conforme descrito acima).

2. Teste de Aprendizado Verbal Auditivo Rey (AVLT) (Rey, A., *L'Examen Clinique em Psychologie*, Paris, Press Universitaire de France, 1964).

Este teste consistiu de uma lista de quinze substantivos comuns, que foram lidos para o paciente em cinco tentativas consecutivas (tentativas 1 a 5); cada leitura foi seguida por uma tarefa de lembrança livre. Na tentativa 6, foi apresentada uma lista de interferência de quinze novos substantivos comuns, seguida por lembrança livre desses novos substantivos. Na tentativa 7, sem leitura adicional, solicitou-se novamente aos pacientes que relembbrassem a primeira lista. Vinte minutos mais tarde e novamente sem leitura adicional, solicitou-se aos pacientes que relembbrassem novamente a primeira lista (tentativa 8). Cinco avaliações diferentes foram derivadas do teste; recordação de memória imediata (avaliação da tentativa 1), recordação imediata total (soma de avaliações da tentativa 1 e 6), melhor aprendizado (tentativa 5), aprendizado total verbal (soma das avaliações das tentativas 1 a 5) e atraso na recordação de memória (tentativa 8).

Resultados:

A Tabela 1 indica que a preparação de lipídios A aumentou significativamente a avaliação final da ferramenta de determinação cognitiva computadorizada. Essa avaliação é um cálculo ajustado que soma as diferentes avaliações compostas. A Tabela 1 demonstra testes individuais (recordação de dígitos para a frente e para trás) e avaliações compostas específicas (concentração de atenção, recordação de memória e reconhecimento de memória) que foram

significativamente aprimorados. Conclui-se que a composição de lipídios A melhorou significativamente diversos parâmetros cognitivos tais como atenção, memória e aprendizado.

Tabela 1: Efeito da Preparação de Lipídios A Sobre os Parâmetros de Ferramenta de Determinação Cognitiva Computadorizada

Parâmetros testados	Alteração média da linha base $\pm$ desvio padrão	p*
Recordação de dígitos para a frente	5,44 $\pm$ 2,54	0,076
Recordação de dígitos para trás	2,98 $\pm$ 2,38	0,001
Concentração de atenção	3,81 $\pm$ 1,65	0,003
Reconhecimento de memória	8,29 $\pm$ 2,06	0,032
Recordação de memória	5,17 $\pm$ 1,46	0,025
Avaliação final	5,12 $\pm$ 1,77	0,002

* Com base no teste T de estudantes bilateral para amostras dependentes.

A Tabela 2 indica que a preparação de lipídios A melhorou os diferentes parâmetros de procedimento AVL T Rey e, portanto, confirma adicionalmente as propriedades de aumento cognitivo da preparação. Especificamente, a composição de lipídios A aumentou significativamente a lembrança de memória imediata e atrasada, melhor aprendizado, aprendizado total e lembrança imediata total.

Tabela 2: Efeito da Preparação de Lipídios A Sobre Parâmetros AVL T Rey

Parâmetros testados	Alteração média da linha base $\pm$ desvio padrão	p*
Recordação de memória imediata	1,87 $\pm$ 0,26	<0,001
Melhor aprendizado	0,65 $\pm$ 0,28	<0,001
Atraso na Recordação de	1,10 $\pm$ 0,32	<0,001

memória		
Aprendizado total verbal	6,17 ± 0,94	<0,001
Recordação imediata total	2,19 ± 0,43	<0,001

* Com base em teste T de estudantes bilateral para amostras dependentes.

Concluindo, a preparação de lipídios A melhorou o impedimento cognitivo suave e o impedimento de memória associado à idade.

Exemplo 3

Eficácia de preparações de lipídios B, C, D, E e F.

Todas as tentativas descritas testaram a mesma população (pacientes idosos com dificuldade de desempenho cognitivo) e utilizaram as mesmas ferramentas de determinação cognitiva.

Eficácia da preparação de lipídios B.

A eficácia da preparação de lipídios B (preparada conforme o Exemplo 1 acima) foi pesquisada em um teste de cerca de três meses com marca aberta e centro único em dezesseis idosos (idade ≥ 60) com dificuldade de desempenho cognitivo.

Uma cápsula contendo 227 mg de preparação de lipídios B (contendo 100 mg de PS) foi administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

As funções de memória dos pacientes foram testadas na linha base e após três meses de tratamento utilizando uma ferramenta de determinação cognitiva computadorizada essencialmente conforme descrito no Exemplo 2 acima.

Resultados:

A Tabela 3 indica que a preparação de lipídios B aumentou a avaliação final da ferramenta de determinação cognitiva computadorizada. Embora a melhoria não atingisse significado estatístico, a sua magnitude foi comparável com a

magnitude após o consumo da preparação de lipídios A (vide Tabela 1). Também foi detectada melhoria em testes individuais (lembrança de dígitos para a frente e para trás) e avaliações compostas específicas (memória espacial de curto prazo, concentração de atenção, lembrança de memória e reconhecimento de memória) que foram melhoradas pela preparação de lipídios B. Novamente, a magnitude do efeito foi comparável com a magnitude após o tratamento com a preparação A (vide Tabela 1), mas a melhoria nem sempre atingiu significado estatístico. Conclui-se, portanto, que a preparação de lipídios B melhorou diversos parâmetros cognitivos de forma similar à preparação de lipídios A, mas, como a melhoria nem sempre atingiu significado estatístico, aparentemente a preparação de lipídios A possui uma vantagem sobre a preparação de lipídios B na melhoria das técnicas de cognição e tratamento de impedimento cognitivo suave e declínio da memória associado à idade. Estes resultados são surpreendentes, pois a preparação de lipídios B possui razão LA/DHA (mais DHA) mais baixa em comparação com a preparação de lipídios A.

Tabela 3: Efeito da Preparação de Lipídios B Sobre os Parâmetros da Ferramenta de Determinação Cognitiva Computadorizada

Parâmetros testados	Alteração média da linha base $\pm$ desvio padrão	p*
Recordação de dígitos para a frente	4,63 $\pm$ 5,70	0,870
Recordação de dígitos para trás	0,88 $\pm$ 4,94	0,987
Concentração da atenção	3,25 $\pm$ 3,21	0,070
Reconhecimento de memória	2,75 $\pm$ 2,20	0,033
Recordação de memória	5,94 $\pm$ 2,79	0,032

Avaliação final	5,05 ± 2,67	0,133
-----------------	-------------	-------

* Com base no teste T de estudantes bilateral para amostras dependentes.

Eficácia da preparação de lipídios C:

A eficácia da preparação de lipídios C é pesquisada em um teste de cerca de três meses com marcas abertas e centro único em oito idosos com dificuldade de desempenho cognitivo.

Uma cápsula contendo 222 mg de preparação de lipídios C (contendo 100 mg de PS) é administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

As funções de memória dos pacientes são testadas utilizando ferramenta de determinação cognitiva computadorizada e AVLT Rey essencialmente conforme descrito no Exemplo 2.

Resultados:

A preparação de lipídios C melhora a lembrança de memória, reconhecimento de memória, atenção, concentração, aprendizado e memória espacial de curto prazo após um período de tratamento de cerca de três meses. A melhoria de todos os parâmetros testados é similar à melhoria após cerca de três meses de tratamento com a preparação de lipídios A (Exemplo 2) e similar à melhoria após cerca de três meses de tratamento com a preparação de lipídios B, ou melhor.

Eficácia da preparação de lipídios D:

A eficácia da preparação de lipídios D é pesquisada em um teste de cerca de três meses de marcas abertas e centro único em oito idosos com dificuldade de desempenho cognitivo.

Uma cápsula contendo 176 mg de preparação de lipídios D (contendo 100 mg de PS) é administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

As funções de memória dos pacientes são testadas utilizando ferramenta de determinação cognitiva

computadorizada e AVL T Rey essencialmente conforme descrito no Exemplo 2.

Resultados:

A preparação de lipídios D melhora a recordação de memória, reconhecimento de memória, atenção, concentração, aprendizado e memória espacial de curto prazo após um período de tratamento de cerca de três meses. A melhoria de todos os parâmetros testados é similar à melhoria após cerca de três meses de tratamento com a preparação de lipídios A (Exemplo 2) e C e é similar ou melhor que a melhoria após cerca de três meses de tratamento com a preparação de lipídios B.

Eficácia da preparação de lipídios E:

A eficácia da preparação de lipídios E (elaborada conforme o Exemplo 1 acima) foi pesquisada em um teste de cerca de três meses de marcas abertas e centro único em 24 idosos (idade ≥ 60) com dificuldade de desempenho cognitivo.

Uma cápsula contendo 150 mg de preparação de lipídios E (contendo 100 mg de PS) foi administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

As funções de memória dos pacientes foram testadas na linha base e após três meses de tratamento utilizando procedimento AVL T Rey essencialmente conforme descrito no Exemplo 2.

Resultados:

A Tabela 4 indica que a preparação de lipídios E, como a preparação de lipídios A, melhorou os parâmetros testados no procedimento AVL T Rey. Em comparação com a preparação de lipídios A, entretanto, a magnitude do efeito foi consideravelmente menor. Comparação entre a preparação de lipídios A e E revelou diferença estatisticamente significativa em favor da preparação A, entre os dois tratamentos em recordação imediata ($p = 0,05$) e recordação imediata total ($p = 0,03$) e uma tendência na avaliação de

aprendizado total ($p = 0,13$). Essa diferença reflete a superioridade da preparação de lipídios A sobre a preparação de lipídios E no tratamento de deterioração cognitiva.

Tabela 4: Efeito da Preparação de Lipídios E Sobre

5 Parâmetros AVLT Rey

Parâmetros testados	Alteração média da linha base $\pm$ desvio padrão	p^*
Recordação de memória imediata	$0,96 \pm 0,36$	0,032
Melhor aprendizado	$0,42 \pm 0,53$	0,002
Atraso na Recordação de memória	$0,71 \pm 0,50$	$<0,001$
Aprendizado total verbal	$3,54 \pm 1,47$	$<0,001$
Recordação imediata total	$-0,58 \pm 0,48$	0,001

* Com base em teste T de estudantes bilateral para amostras dependentes.

Além disso, as funções de memória dos pacientes são testadas na linha base e após três meses de tratamento utilizando a ferramenta de determinação cognitiva computadorizada essencialmente conforme descrito no Exemplo 2.

Resultados:

15 A preparação de lipídios E tende a melhorar a recordação de memória, reconhecimento de memória, atenção, concentração, aprendizado e memória espacial de curto prazo apenas até certo ponto após um período de tratamento de cerca de três meses. A melhoria de todos os parâmetros testados é menor que a melhoria após cerca de três meses de tratamento

com qualquer uma das preparações de lipídios A (Exemplo 2), B, C e D.

Eficácia da preparação de lipídios F:

5 A eficácia da preparação de lipídios é pesquisada em um teste de cerca de três meses com marca aberta e centro único em oito idosos com dificuldade de desempenho cognitivo.

Uma cápsula contendo 162 mg de preparação de lipídios F (contendo 100 mg de PS) é administrada 3 (três) vezes por dia com as refeições.

10 As funções de memória dos pacientes são testadas utilizando ferramenta de determinação cognitiva computadorizada e procedimento AVLT Rey essencialmente conforme descrito no Exemplo 2.

Resultados:

15 A preparação de lipídios F tende a melhorar a recordação de memória, reconhecimento de memória, atenção, concentração, aprendizado e memória espacial de curto prazo apenas até certo ponto após um período de tratamento de cerca de três meses. A melhoria de todos os parâmetros testados é
20 menor que a melhoria após cerca de três meses de tratamento com qualquer uma das preparações de lipídios A (Exemplo 2), B, C e D.

Tabela 5: Teor de Ácidos Graxos* e Fonte de Preparações A-F

	% p/p * LA conjugado a PS/% p/p DHA conjugado a PS	% p/p ácido linolênico conjugado a PS/% p/p DHA conjugado a PS	% p/p LA conjugado a PS/% p/p EPA conjugado a PS	% p/p ácido linolênico conjugado a PS/% p/p EPA conjugado a PS	% fonte de PS de soja	% fonte de PS marinha
Preparação A	1:1	0,08:1	2,5:1	0,2:1	25	75
Preparação A1	0,94:1	0,09:1	2,36:1	0,23:1	25	75
Preparação A2	1,38:1	0,13:1	3,46:1	0,32:1	25	75
Preparação B	<0,02:1	≤0,02:1	≤0,05:1	≤0,05:1	0	100
Preparação C	0,09:1	0,01:1	0,23:1	0,02:1	3	97
Preparação D	3,6:1	0,3:1	9,4:1	0,8:1	55	45
Preparação E	>100:1	≥10:1	≥100:1	≥10:1	100	0
Preparação F	8,9:1	0,7:1	23:1	1,8:1	75	25

* Percentual em peso de um ácido graxo conjugado a PS com relação ao peso total de ácidos graxos conjugados a PS.

Tabela 6: Teor de Fosfolipídios (% p/p) de Preparações A-F

	PS	PC	PI	PE	PA
Preparação A	50	0-1	0-3	3	8
Preparação A1	54	0-1	0-3	3,5	9
Preparação A2	54	0-1	0-3	3,5	9
Preparação B	44	0-1	0-3	4	7,5
Preparação C	45	0-1	0-3	4	8
Preparação D	57	0-1	0-3	2,5	9
Preparação e	67	0-1	0-3	1	11
Preparação F	62	0-1	0-3	2	10

Tabela 7: Ácidos Graxos Conjugados a PS (Percentual em Peso Entre o Total de Ácidos Graxos Conjugados e PS)

	C14	C16	C16:1	C18	C18:1	C18:2	C18:3	C20:1	C20:5	C22:6
Prep. A	1,5	24,7	1,7	3,1	16,5	20,5	1,7	1,5	8,0	20,6
Prep. A1	1,6	20,6	0,9	2,7	15,1	20,7	2,0	1,6	8,8	22,0
Prep. A2	1,4	19,9	0,9	3,0	15,7	26,2	2,4	1,3	7,6	19,0
Prep. B	2,2	29,8	2,6	2,2	18,0	≤0,5	≤0,5	2,2	12,0	31,0
Prep. C	2,1	29,1	2,5	2,3	17,8	2,7	0,2	2,1	11,5	29,6
Prep. D	0,8	19,9	0,9	4,0	15,1	39,6	3,2	0,8	4,2	10,9
Prep. E	≤0,5	14,5	≤0,5	5,0	13,5	61,0	5,0	≤0,5	≤0,5	≤0,5
Prep. F	0,4	17,3	0,5	4,5	14,3	50	4,1	0,4	2,2	5,6

Tabela 8: Razão Entre Ácidos Graxos Ômega 6 e Ácidos Graxos Ômega 3 Sobre PS

	Razão ômega 6/ômega 3
Preparação A	0,7
Preparação A1	0,63
Preparação A2	0,9
Preparação B	$\leq 0,01$
Preparação C	0,06
Preparação D	2,2
Preparação E	≥ 10
Preparação F	4,2

Tabela 9: Teor de Ácidos Graxos* e Fonte de Preparações G-N

	% p/p * LA conjugado a PS/% p/p DHA conjugado a PS	% p/p ácido linolênico conjugado a PS/% p/p DHA conjugado a PS	% p/p LA conjugado a PS/% p/p EPA conjugado a PS	% p/p ácido linolênico conjugado a PS/% p/p EPA conjugado a PS	% fonte de PS de soja	% fonte de PS marinha
Preparação G	3:1	0,24:1	7,7:1	0,6:1	50	50
Preparação H	2,4:1	0,2:1	6,3:1	0,5:1	45	55
Preparação I	2:1	0,16:1	5:1	0,4:1	40	60
Preparação J	1,6:1	0,13:1	4,2:1	0,3:1	35	65
Preparação K	1,3:1	0,1:1	3,3:1	0,27:1	30	70
Preparação L	0,75:1	0,06	1,9:1	0,16:1	208	80
Preparação M	0,53:1	0,04:1	1,4:1	0,1:1	15	85
Preparação N	0,33:1	0,03:1	0,9:1	0,07:1	10	90

* Percentual em peso de um ácido graxo conjugado a PS com relação ao peso do total de ácidos graxos conjugados a PS.

REIVINDICAÇÕES

1. PREPARAÇÃO COMPREENDENDO UMA MISTURA DERIVADA DE NÃO MAMÍFEROS DE CONJUGADOS DE GLICEROFOSFOLIPÍDIO DE SORO, caracterizada por compreender (a) ácido linoleico (C18:2) conjugado a fosfatidilserina (PS) e (b) ácido docosaheptaenóico (DHA) conjugado a PS, e (f) ácido eicosapentaenoico (EPA) conjugado a PS, em que o quociente entre porcentagem de p/p de (a) e a porcentagem de p/p de (b) é de 0,09 a 3,6 e o p/p% de (a) / p/p% de (f) é de 0,23 a 9,4.
2. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo glicerofosfolipídio de serina compreender pelo menos 10% p/p da preparação.
3. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo glicerofosfolipídio de serina constituir pelo menos 20% p/p da preparação.
4. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo glicerofosfolipídio de serina constituir pelo menos 40% p/p da preparação.
5. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo glicerofosfolipídio de serina constituir pelo menos 50% p/p da preparação.
6. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo glicerofosfolipídio de serina constituir pelo menos 54% p/p da preparação.
7. PREPARAÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por compreender, adicionalmente, (c) ácido linolênico (C18:3) conjugado a PS e (d) DHA conjugado a PS em que o quociente entre a porcentagem de p/p de (c) e a porcentagem de p/p de (d) é de 0,01 a 0,3.
8. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo quociente entre a porcentagem de p/p de (c) e a porcentagem de p/p de (f) ser de 0,02 a 0,8.

9. USO DE UMA PREPARAÇÃO, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por se destinar para a fabricação de uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou um alimento funcional.

5 10. USO DE UMA PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pela composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional destinar-se à melhoria de uma condição em um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio cognitivo.

10 11. PREPARAÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada por se destinar ao uso em uma composição nutricional, farmacêutica ou nutracêutica ou alimento funcional.

15 12. PREPARAÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada por se destinar ao uso na melhoria de uma condição em um paciente que sofre de uma doença ou distúrbio cognitivo.

20 13. PREPARAÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pela doença ou distúrbio cognitivo ser selecionada a partir do grupo que consiste de distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, dislexia, distúrbios de aprendizado e dificuldade de memória associados à idade, amnésia, impedimento cognitivo suave, impedimento cognitivo sem
25 demência, pré-mal de Alzheimer, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, síndrome de pré-demência, demência, declínio cognitivo relativo à idade, deterioração cognitiva, impedimento mental moderado, deterioração mental devida à idade, condições que influenciam a intensidade das ondas
30 cerebrais e/ou utilização de glicose pelo cérebro, tensão, ansiedade, depressão, distúrbios de comportamento, dificuldade de concentração e atenção, deterioração do humor, bem-estar mental e cognitivo geral, distúrbios

neurodegenerativos, distúrbios hormonais e qualquer de suas combinações.

14. COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL, FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA OU ALIMENTO FUNCIONAL, caracterizada por
5 compreender uma preparação tal como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.