



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

(11) PI 0822111-1 B1

(22) Data do Depósito: 04/03/2008

(45) Data de Concessão: 09/03/2021



(54) Título: COMPOSIÇÃO LÍQUIDA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO LÍQUIDA

(51) Int.Cl.: A61K 47/38; A23L 29/262; A23L 29/269; A23L 33/115; A23L 33/13; (...).

(52) CPC: A61K 47/38; A23L 29/262; A23L 29/269; A23L 29/272; A23L 33/115; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2007 EP 07123811.7.

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

(72) Inventor(es): ESTHER JACQUELINE DE KORT; ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN; MARTINE GROENENDIJK; PATRICK JOSEPH GERARDUS HENDRIKUS KAMPHUIS.

(86) Pedido PCT: PCT NL2008050124 de 04/03/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/082203 de 02/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/06/2010

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO LÍQUIDA NA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA PREVENIR E/OU TRATAR DECLÍNIO DA MEMÓRIA E/OU DA DISFUNÇÃO COGNITIVA, MAL DE ALZHEIMER, MAL DE PARKINSON E/OU DEMÊNCIA, COMPOSIÇÃO LÍQUIDA, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL. A invenção pertence a uma composição líquida para prevenir e/ou tratar declínio da memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência, referida composição compreendendo: (i) pelo menos 50 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml; (ii) entre 0,2 e 10 gramas proteína por 100 ml; (iii) entre 0,05 e 3 %) em peso de 5 espessante, com base em peso total da composição. O espessante é preferivelmente selecionado dentre o grupo consistindo de celulose, goma xantana, goma gelano, alginato, goma guar, goma de feijão de alfarroba, goma de caraia, goma de tragacanto, carragenano, e misturas dos mesmos. A composição preferivelmente tem um fator de perda tan (Delta) entre 0,1 e 100, como medido em qualquer tensão na faixa de 1 100°/o a 0,1 Hz e 20°C. Verificou-se particularmente que um espessante selecionado dentre o grupo consistindo de goma gelano, goma de xantana e celulose reduz muito a sedimentação.

“COMPOSIÇÃO LÍQUIDA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO LÍQUIDA”
CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção pertence a um produto nutricional líquido contendo nucleotídeos/nucleosídeos, preferivelmente um produto contendo nucleotídeos/nucleosídeos contendo uridina, e sua preparação, e ao seu uso para melhorar distúrbios neurodegenerativos, preferivelmente para combater o declínio da memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência, e para promover ou suportar função cerebral saudável.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Perda de memória, demência e reduzida função cerebral são problemas principais, particularmente em idosos. Esforço significativo é colocado no tratamento e/ou prevenção de destes distúrbios relacionados com a função prejudicada dos nervos. As pessoas com mais de 50 anos de idade são particularmente propensas a desenvolver estes distúrbios.

[003] WO-A-2006/031683 ensina administrar uma composição compreendendo uma uridina a fim de melhorar as funções cognitivas e neurológicas em um indivíduo. Uridina, em particular na forma de uridina monofosfato (UMP), é um nutriente que aumenta a síntese e liberação de neurotransmissores e síntese de membrana por células neurais e células do cérebro. Os produtos nutricionais contendo uridina e concentrações altas de macro- e micronutrientes são administrados a pacientes idosos, com o objetivo de prevenir o declínio da memória.

[004] No entanto, quando dirigida a este grupo de pacientes, muitas vezes perturbados por uma redução do apetite ou comportamento alimentar perturbado, este produto nutricional precisa atender a um determinado número de requisitos. Ele deve ser facilmente consumível, evitando assim uma ingestão insuficiente dos ingredientes ativos. Para esse efeito, tem sido procurado um produto que seja desejavelmente líquido e que tenha uma

viscosidade suficientemente baixa para que possa ser facilmente engolido.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] É desejável administrar ingredientes ativos para pacientes idosos e sofrendo de Alzheimer na forma líquida. Além disso, é altamente desejável administrar os ingredientes ativos em uma forma de dosagem relativamente pequena de tal forma que a administração não interfere com a ingestão nutricional normal. Adicionalmente, a palatabilidade é da maior importância para garantir a adesão a produtos que devem ser consumidos durante muitos dias, semanas, meses ou anos.

[006] Assim, com base nos conhecimentos de que nucleotídeos/nucleosídeos, particularmente nucleotídeos contendo uridina e/ou citidina, são usados com vantagem por pacientes sofrendo de prejuízo da memória, os presentes inventores projetaram uma composição líquida contendo uridina monofosfato apropriada para administração para idosos e pacientes com Alzheimer, isto é uma composição líquida preparada por mistura de diferentes ingredientes incluindo uma grande quantidade de uridina monofosfato, proteínas e preferivelmente também minerais.

[007] No entanto, inesperadamente, sedimento foi formado em um produto líquido após várias semanas. Sedimento é altamente indesejável porque reduz a vida útil na prateleira e a palatabilidade do produto, e pode resultar em uma ingestão de ingredientes ativos em diferentes concentrações. É a primeira vez que este problema é reconhecido na arte para este tipo de produto, com elevado teor de nucleotídeos e/ou nucleosídeos.

[008] O sedimento foi, o mais provavelmente, causado por uma combinação das elevadas concentrações de uridina fosfatos e minerais na composição. Análises para o sedimento revelaram que o sedimento contém elevadas quantidades de cálcio, provavelmente na forma de um sal orgânico insolúvel, por exemplo citrato de cálcio. Citrato de cálcio é tipicamente adicionado a uma composição para incluir quantidades vantajosas de cálcio na

composição. Assim, seria uma solução reduzir a adição de citrato de cálcio ou substituir o citrato de cálcio por um diferente sal de cálcio. No entanto, esta não parece ser uma opção. A adição de outros sais de cálcio resultou em diferentes problemas, por exemplo adição de um sal de cálcio solúvel resultou em agregação de proteínas que é altamente indesejável. A adição do fosfato de cálcio insolúvel também não foi uma opção porque iria resultar em uma ingestão indesejável de fósforo (isto é os nucleotídeos e com frequência proteínas já fornecem altas quantidades de fósforo). A redução da adição de cálcio iria resultar em uma falta inaceitável de cálcio no produto. Assim, um problema particular a ser resolvido agora foi evitar a formação dos sedimentos enquanto mantendo a palatabilidade e liquidez do produto. Adicionalmente, o produto mostrou uma boa homogeneidade.

[009] Surpreendentemente, verificou-se que a inclusão de um espessante, preferivelmente um espessante selecionado dentre o grupo consistindo de celulose, goma xantana, goma gelano, alginato, goma guar, goma de feijão de alfarroba, goma de caraia, goma de tragacanto, carragenano, e misturas dos mesmos, especialmente celulose, goma gelano e/ou goma xantana, proporcionou uma solução vantajosa para o problema. Verificou-se que formação de partículas e subsequente sedimentação foram evitadas se estes espessantes fossem adicionados ao produto. Os inventores formularam a hipótese que devido à elevada viscosidade em baixa taxa de cisalhamento, as interações entre os minerais e, assim, a capacidade de formar partículas de sedimentos é limitada. Além disso, o presente estabilizador fornece uma baixa viscosidade quando ingerido, resultado em uma boa palatabilidade e fácil ingestão para os idosos ou pacientes sofrendo de Alzheimer ou Parkinson. Isto é devido às propriedades de afinamento por cisalhamento e/ou tixotrópicas do produto com estes espessantes.

[0010] Assim, os presentes inventores verificaram que um produto nutricional líquido contendo nucleotídeos, em particular um produto que

compreende um componente que compreende um nucleotídeo uridina, pode ser provido o qual é prontamente consumível e que o assentamento de sólidos é reduzido ou ainda evitado fazendo uso de espessantes, preferivelmente espessantes que demonstram comportamento tixotrópico ou de afinamento por cisalhamento quando adicionados a um líquido. A fórmula nutricional é despejável, ainda é capaz de manter os nucleotídeos e outros componentes, dentre os quais os sais de colina, em suspensão sem a formação de um sedimento que não é prontamente redispersível.

[0011] A presente solução também trabalha para composições líquidas que contêm nucleosídeos e/ou nucleotídeos além dos fosfatos de uridina, particularmente outros nucleotídeos, por exemplo fosfatos de citidina.

[0012] Em um outro aspecto os presentes inventores verificaram que em uma composição contendo proteína, os nucleosídeos e/ou nucleotídeos acima mencionados, particularmente nucleotídeos, podem ser usados de modo apropriado para reduzir a agregação de proteína. Assim, a presente invenção também fornece um líquido tixotrópico e/ou de afinamento por cisalhamento compreendendo nucleosídeo e/ou nucleotídeo e proteína, em que o nucleosídeo e/ou nucleotídeo fornecem pelo menos 25 % em peso do fósforo total na composição, preferivelmente pelo menos 30 % em peso.

[0013] Em ainda outro aspecto, a invenção pertence a uma composição nutricional compreendendo um nucleotídeo e um espessante caracterizada em que o nucleotídeo fornece mais do que 30 % em peso da quantidade de fósforo que está presente na total composição, e a composição compreende 30 a 80 mg fósforo por 100 kcal. A composição preferivelmente compreende proteína, preferivelmente proteína intacta, e/ou uma ou mais minerais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0014] Em um aspecto a presente invenção provê uma composição líquida para prevenir e/ou tratar distúrbios neurodegenerativos,

preferivelmente selecionados dentre o grupo consistindo de declínio da memória, disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência, referida composição compreendendo: pelo menos 50 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml; e entre 0,2 e 10 gramas proteína por 100 ml.

[0015] Em um outro aspecto, o presente método fornece um método para o tratamento e/ou prevenção de declínio da memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência, referido método compreendendo a administração de uma composição compreendendo: pelo menos 50 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml; e entre 0,2 e 10 gramas proteína por 100 ml.

[0016] Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um líquido compreendendo pelo menos 50 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml; e entre 0,2 e 10 gramas proteína por 100 ml.

[0017] Em ainda outro aspecto, a presente invenção provê pelo menos 50 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml, e entre 0,2 e 10 gramas proteína por 100 ml.

[0018] As composições líquidas acima mencionadas são preferivelmente caracterizadas por terem um fator de perda $\tan \delta$ entre 0,1 e 100, como medido em qualquer tensão na faixa de 1 - 100 % a 0,1 Hz e 20 °C.

[0019] A composição líquida é preferivelmente caracterizada por ter (a) um teor de nucleotídeo provendo pelo menos 25 % em peso do fósforo total na composição, preferivelmente pelo menos 30 % em peso ou (b) a razão em peso de proteína para cálcio de pelo menos 5, preferivelmente pelo menos 10, mais preferivelmente pelo menos 25.

[0020] Em um aspecto, o nucleotídeo presente na composição líquida fornece pelo menos 25 % em peso do fósforo total na composição, preferivelmente pelo menos 30 % em peso, mais preferivelmente pelo menos

35 % em peso, mais preferivelmente 40 a 90 % em peso, o mais preferivelmente 50 a 85 % em peso.

[0021] O uso das presentes composições no método para prevenir e/ou tratar distúrbios neurodegenerativos, preferivelmente selecionados dentre o grupo consistindo de declínio da memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência é também provido.

[0022] Em um outro aspecto a presente invenção provê uma composição nutricional compreendendo um nucleotídeo e um espessante caracterizada em que o nucleotídeo fornece mais do que 30 % em peso, preferivelmente 40-90, mais preferivelmente 50-85 % em peso, da quantidade de fósforo que está presente na total composição, e a composição compreende 30 a 80 mg fósforo por 100 kcal.

Espessante

[0023] A presente composição contém um espessante. Preferivelmente a presente composição contém um espessante selecionado dentre o grupo consistindo de goma xantana, goma gelano, celulose, alginato, goma guar, goma de feijão de alfarroba, goma de caraia, goma de tragacanto, carragenano, e misturas dos mesmos.

[0024] Mais preferivelmente a presente composição compreende um espessante selecionado dentre o grupo consistindo de goma xantana, goma gelano e celulose. Estes espessantes preferivelmente têm propriedades de afinamento por cisalhamento e/ou tixotrópicas que são consideradas benéficas para o produto. Prefere-se mais ainda que o espessante seja selecionado dentre o grupo consistindo de goma xantana e celulose. O mais preferivelmente a presente composição compreende celulose. De acordo com uma forma de realização preferida, a presente composição contém pelo menos 70 % em peso de celulose, com base em peso total de espessante.

[0025] Preferivelmente a presente composição contém entre 0,05 e 3 % em peso de um ou mais dentre os espessantes acima mencionados, com

base em peso total da composição, preferivelmente 0,1 - 2 % em peso, mais preferivelmente 0,3 - 1 % em peso.

[0026] Um dos espessantes preferidos é o polissacarídeo goma xantana. Sua estrutura dorsal consiste de duas unidades de β -D-glicose ligadas através de 1 e 4 posições. A cadeia lateral consiste de duas manoses e um ácido glucurônico, de modo que a cadeia consiste de módulos de repetição de cinco unidades de açúcar. A cadeia lateral é ligada a cada outra glicose da estrutura dorsal na posição 3. Cerca de metade das unidades de manose terminais tem um grupo de ácido pirúvico ligado como um cetel em suas posições 4 e 6. A outra unidade de manose tem um grupo acetila nas posições 6. Prefere-se usar goma xantana tendo comportamento pseudoplástico, e que é estável em uma ampla faixa de temperaturas e pH.

[0027] Goma gelano é um tetrassacarídeo linear 4)-L-rhamnopiranosil-(α -1 $\rightarrow$ 3)-D-glucopiranosil- (β -1 $\rightarrow$ 4)-D-glucurono piranosil-(β -1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopiranosil-(β -1 $\rightarrow$ com substituintes O(2) L-gliceril e O(6) acetil na glicose 3-ligada. Ele é um exopolissacarídeo bacteriano que é preparado comercialmente em um modo similar a goma xantana.

[0028] Em uma forma de realização preferida, a composição compreende celulose. Preferivelmente, a presente composição contém entre 0,05 e 3 % em peso de celulose, com base em peso total da composição, preferivelmente entre 0,1 e 2 % em peso, mais preferivelmente entre 0,3 e 1 % em peso. Celulose é um homopolímero linear de unidades de anidroglicose ligadas juntas por ligações beta-D-1,4 glicosídicas. Prefere-se selecionar a celulose dentre o grupo consistindo de celulose altamente viscosa e derivados de celulose como, por exemplo, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), carboximetil celulose (CMC), celulose microcristalina (MCC) e metil celulose. Verificou-se que excelentes resultados em termos de estabilidade foram obtidos usando quantidades grandes de celulose não iônica éter de celulose microcristalina.

[0029] Neste contexto, é importante diferenciar entre retardar a precipitação de partículas já formadas e/ou aumentar a viscosidade, por um lado, a partir de uma diminuição na taxa e/ou prevenção da formação de partículas por outro lado. No caso presente, é menos importante estabilizar as partículas já suspensas. Afinal, nesse caso, a formação de precipitados ainda pode ocorrer, porque as partículas, com o tempo, tendo uma massa maior atingirão o fundo da embalagem. Para resolver o problema da invenção, em um aspecto principal, o espessante previne e /ou reduz a formação das partículas, e assim diminui a formação de um sedimento no fundo de uma embalagem.

[0030] Devido à limitada solubilidade em água e/ou dispersibilidade do éter de celulose não iônico, prefere-se que a composição da invenção ainda contenha uma quantidade respeitável de um polissacarídeo polimérico aniônico. Em uma forma de realização preferida, o polissacarídeo aniônico é selecionado dentre o grupo consistindo de goma guar, carboximetilcelulose, hemicelulose, pectina, alginato, farinha de konjac, psílio, gomas de tragacanto, xantana, caraia, chia, welano, ghatti ou okra, ou os hidrolisados destes oligo- ou policarboidratos. Estes polissacarídeos aniônicos facilitam a fabricação de um produto alimentício aquoso estável, particularmente um produto líquido tratado com calor ou esterilizado que compreende nucleotídeos e uma ou mais proteínas. O polissacarídeo polimérico aniônico, como goma guar ou uma celulose aniônica, melhora a estabilidade do sistema aquoso e evita a aglomeração de celulose. Em uma forma de realização, é preferido usar uma celulose aniônica, preferivelmente carboximetil celulose (CMC).

[0031] Em uma forma de realização preferida, a composição líquida contém uma mistura de MCC e um polissacarídeo polimérico aniônico, preferivelmente CMC. Composição líquida preferivelmente compreende 0,05 – 3,0 % em peso de uma mistura de celulose microcristalina (MCC) e um

polissacarídeo polimérico aniônico, com base no peso total da composição, preferivelmente 0,3 – 1,0 % em peso. A razão relativa em peso de celulose não iônica para o polissacarídeo polimérico aniônico é preferivelmente pelo menos 3:1, mais preferivelmente entre 4:1 e 9:1. Em uma forma de realização, prefere-se que pelo menos 70 % em peso, mais preferivelmente 75 - 90 % em peso de espessantes de celulose presentes na composição sejam fornecidos por MCC. Com frequência, MCC é comercializado sendo revestido com CMC ou goma de celulose. Na forma de realização mais preferida, o restante é formado a partir de CMC. Os candidatos apropriados são Avicel-plus-BV2312 e Vivapur MCG591F, comercialmente disponíveis com FMC Biopolymers e Rettenmaier, respectivamente. Resultados particularmente bons são relatados para os dois últimos.

[0032] Verificou-se ainda que características ótimas foram obtidas com espessantes tendo um certo tamanho de partícula. Preferivelmente, o presente espessante é uma mistura de partículas em que pelo menos 50 % em peso das partículas tem um tamanho de partícula entre 20 e 200 micrometro. Os maiores tamanhos de partículas de espessante evitam a ocorrência de sedimentação durante escaladas de tempo mais longas.

[0033] Os inventores descobriram que a quantidade da um ou mais espessantes de celulose na composição líquida é preferivelmente maior do que 0,05 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,1 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,3 % em peso, com base no peso total da composição. Acredita-se que, nestas concentrações, uma rede tri-dimensional fraca é construída que efetivamente mantém os componentes na matriz do líquido, o resultado sendo que nenhum sedimento pode se formar. A fim de controlar a viscosidade da composição, prefere-se que a composição contenha menos do que 1,0 % em peso, mais preferivelmente menos do que 0,8 % em peso do(s) espessante(s) de celulose.

[0034] Além de espessantes de celulose, gelano e/ou xantana, prefere-

se que a composição nutricional líquida tenha um baixo teor de outros agentes espessantes, isto é substâncias que são conhecidas como aumentando a viscosidade de uma composição sem substancialmente modificar suas outras propriedades, como sabor. Prefere-se que a composição compreenda menos do que 0,1 % em peso, mais preferivelmente menos do que 0,05 % em peso de tais outros espessantes alimentícios, o mais preferivelmente nenhum de todo. Em uma forma de realização, a relação em peso de espessantes diferentes de celulose e xantana sobre a soma de espessantes celulose e xantana da presente invenção é menor do que 0,1, preferivelmente menor do que 0,01, mais preferivelmente 0. Mais preferivelmente, o peso de espessantes diferentes de celulose sobre a soma do peso dos espessantes de celulose presentes na composição é menor do que 0,1, mais preferivelmente menor do que 0,01, o mais preferivelmente 0.

Características físicas

[0035] A composição é preferivelmente caracterizada por seu comportamento reológico. Assim, as medidas de viscosidade são realizadas usando geometria “copo e pêndulo” ou geometria placa e cone. Uma amostra pode ser analisada de modo apropriado usando um reômetro MCR 300 (Anton Paar Physica, Graz, Áustria).

[0036] Os viscosímetros copo e pêndulo trabalham por definição do volume exato de amostra a ser cisalhada dentro de uma célula de teste, o torque requerido para obter uma certa velocidade de rotação é medido e traçado em gráfico. Existem duas geometrias clássicas em viscosímetros copo e pêndulo, conhecidas como os sistemas ou "Couette" ou "Searle" – distintos em que se o copo ou o pêndulo gira. Qualquer um pode ser usado, para determinar o módulo de armazenamento G' , módulo de perda G'' e fator de perda com tensão entre 1 -100 % a 0,1 Hz a 20 °C. O fator de perda $\tan \delta = G''/G'$. Por medida de G' e G'' , a resistência da estrutura é assim avaliada. O módulo de armazenamento e o módulo de perda podem ser determinados de

modo apropriado usando um copo e cilindro maciço DG 26,7 (Anton Paar Physica, Graz, Áustria). Estas medidas de varredura de amplitude podem ser realizadas com uma tensão de 0,01 a 1000 % e taxa de cisalhamento de 10 s^{-1} . As amostras são preferivelmente adicionadas ao copo em pelo menos 10 minutos antes das medidas serem iniciadas.

[0037] Verificou-se que bons resultados são obtidos com G' sendo maior do que mas próximo a G'' , isto é $0,1 < \tan \delta < 100$. Em tal caso, a sedimentação será retardada muito ou mesmo evitada. Com maiores valores, os consumidores irão experimentar um indesejado sabor “semelhante a gel”, que pode ser descrito como um pouco pegajoso, deslizante ou lodoso. Melhores resultados são obtidos com $\tan \delta < 10$, e mais preferivelmente $\tan \delta$ é maior do que 0,2. O valor para $\tan \delta$ deve estar dentro da faixa acima mencionada em qualquer tensão entre 1 e 100 %, como medido a uma frequência de 0,1 Hz e a 20 °C. Dentro da faixa de 1 a 100 % tensão, uma relação substancialmente linear é observada. Para fins de comparação, sem os presentes espessantes, $G'' > G'$, que indica um produto de baixa viscosidade com pequena resistência estrutural. Ele tem um caráter líquido puro e $\tan \delta > 1000$.

[0038] Ainda mais preferivelmente, $\tan \delta$ também permanece dentro da faixa de 0,1 a 100, preferivelmente maior do que 0,2, quando medido similarmente, mas a tensão 100 - 1000 %.

[0039] A composição para uso de acordo com a invenção preferivelmente tem uma baixa viscosidade, preferivelmente uma viscosidade entre 1 e 100 mPa.s, medida a uma taxa de cisalhamento de 100 segundo^{-1} a 20 °C. As altas viscosidades devem ser evitadas, porque estas são com frequência associadas com características de sensação na boca inaceitáveis e difíceis de ser ingeridas pelo grupo alvo, por exemplo idosos e pacientes com Alzheimer. Mais preferivelmente, a presente composição é preferivelmente provida na forma de uma bebida capaz de ser ingerida através de um canudo,

que torna o produto ainda mais fácil de ingerir e melhora a adesão. Em uma forma de realização preferida, a presente composição tem uma viscosidade de menos do que 80 mPa.s a uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo¹ a 20 °C, mais preferivelmente de 1-40 mPa.s a uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo a 20 °C. Estas medidas de viscosidade podem ser realizadas usando uma geometria de placa e cone. Os viscosímetros de “cone e placa” usam um cone de um ângulo muito raso em contato nu com uma placa plana. Com este sistema, a taxa de cisalhamento abaixo da placa é constante em um grau modesto de precisão e desconvolução de uma curva de fluxo; um gráfico de tensão de cisalhamento (torque) contra taxa de cisalhamento (velocidade angular) dá a viscosidade em um modo direto.

[0040] Prefere-se que a presente composição atenda às diretrizes de FSMP, e assim contenha quantidades significantes de minerais e vitaminas. Assim, tipicamente o produto tem uma osmolalidade de 300 a 800 mOsm/kg.

[0041] Para evitar viscosidade aumentada devido à gelificação da proteína o pH do líquido é preferivelmente mantido em torno do neutro, enquanto que para uma boa palatabilidade o pH é preferivelmente levemente ácido. A composição nutricional líquida preferivelmente tem um pH na faixa de 5 - 7,5, mais preferivelmente 6 - 7.

[0042] A composição nutricional líquida preferivelmente tem um teor de material seco na faixa de 10 - 40 % em peso, mais preferivelmente 10 - 30 % em peso.

Nucleotídeos/Nucleosídeos

[0043] Preferivelmente a presente composição compreende nucleosídeos e/ou nucleotídeos, preferivelmente nucleotídeos. Nucleotídeos aumentam o teor de fósforo e assim causam problemas similares se o produto em que são incluídos em altas quantidades também contém proteína e cálcio. Nucleotídeos são tipicamente mais efetivamente absorvidos pelo corpo. A composição líquida preferivelmente compreende 80 - 3000 mg nucleotídeo

e/ou nucleosídeo por 100 ml produto líquido, preferivelmente 100-2000 mg nucleotídeo e/ou nucleosídeo por 100 ml produto líquido, mais preferivelmente 200-1000 mg nucleotídeo e/ou nucleosídeo por 100 ml produto líquido.

[0044] Preferivelmente, a composição líquida é caracterizada por compreender predominantemente nucleotídeos sobre nucleosídeos. Assim, a relação em massa de nucleotídeos sobre nucleosídeos é preferivelmente maior do que 2,0, mais preferivelmente maior do que 4,0, o mais preferivelmente maior do que 10,0, em particular maior do que 20. Estas relações são especificamente preferidas para produtos líquidos com pH entre 2,0 e 8,0, mais preferivelmente entre 5 - 7,5, mais preferivelmente 5,5 - 7,5, o mais preferivelmente 6 - 7.

[0045] Os presentes inventores verificaram que a invenção trabalha particularmente bem quando uma composição compreende uridina nucleotídeo ou uridina nucleosídeo, preferivelmente uridina nucleotídeo, preferivelmente pelo menos uridina fosfato selecionado dentre uridina monofosfato (UMP), uridina difosfato (UDP e uridina trifosfato (UTP).

[0046] Também, a presente composição preferivelmente compreende citidina nucleotídeo ou citidina nucleosídeo, preferivelmente citidina nucleotídeo, preferivelmente pelo menos citidina fosfato selecionado dentre citidina monofosfato (CMP), citidina difosfato (CDP) e citidina trifosfato (CTP).

[0047] O mais preferivelmente a presente composição compreende UMP, como UMP é o mais eficientemente absorvido pelo corpo. Adicionalmente, verificou-se de modo surpreendente pelos inventores que UMP contribui para a estabilidade do produto, porque ele liga cálcio e assim reduz a agregação de proteínas induzida por cálcio ainda.

[0048] Aqui, inclusão de UMP no presente produto de acordo com a invenção permite uma elevada eficácia na dosagem menor e/ou a

administração de um volume baixo ao indivíduo. Preferivelmente pelo menos 50 % em peso de uridina na presente composição são fornecidos por UMP, mais preferivelmente pelo menos 75 % em peso, o mais preferivelmente pelo menos 95 % em peso. A composição líquida preferivelmente compreende 0,08-3 g uridina por 100 ml, preferivelmente 0,1-2 g uridina por 100 ml dia, mais preferivelmente 0,2-1 g uridina por 100 ml, em que uridina é a quantidade cumulativa de uridina, deoxiuridina, uridina fosfatos, derivados de uracila e uridina acilada.

[0049] A presente composição líquida preferivelmente compreende 0,08-3 g UMP por 100 ml produto líquido, preferivelmente 0,1-2 g UMP por 100 ml produto líquido, mais preferivelmente 0,2-1 g por 100 ml produto líquido. Preferivelmente 1-37,5 mg UMP por quilograma de peso corporal são administrados por dia.

[0050] Preferivelmente a relação em peso de uridina para citidina é maior do que 1,0, mais preferivelmente pelo menos 2,0, o mais preferivelmente mais do que 5,0. O termo citidina como usado aqui se refere à citidina e/ou equivalente da mesma. Apesar de a citidina ser um precursor de uridina, que passa a barreira sangue cérebro, é mais eficiente e efetivo incluir uridina na presente composição.

[0051] Em uma outra forma de realização preferida a presente composição preferivelmente não contém quantidades elevadas de outros nucleotídeos. Assim, preferivelmente a relação em peso adenosina/ uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo de 0,01, o mais preferivelmente 0. Preferivelmente a relação em peso guanosina/ uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo de 0,01, o mais preferivelmente 0. Preferivelmente a relação em peso de inosina para uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo de 0,01, o mais preferivelmente 0.

Colina

[0052] A combinação de uridina com colina é particularmente efetiva para melhorar os distúrbios neurodegenerativos, particularmente para melhorar a formação de membrana e função de memória. Assim, preferivelmente a presente composição contém um componente selecionado dentre o grupo consistindo de colina (incluindo sais de colina, por exemplo cloreto de colina), citicolina, citicilcolina e fosfaticilcolina, mais preferivelmente colina e/ou fosfaticilcolina, mais preferivelmente colina. O suprimento de colina com a dieta aumenta a colina no plasma e assim evita ou retarda a ruptura da membrana, e aumenta nova síntese da membrana. O uso de doadores de metila selecionados irá aumentar o número de pacientes que respondem à terapia. Especialmente os idosos, em particular os idosos frágeis se beneficiam da inclusão da colina selecionada.

[0053] A inclusão de colina no entanto fornece desafios adicionais com relação à sedimentação, como a outra inclusão de sais como cloreto de colina ainda aumentam o risco de formação de sedimentos. Verificou-se que também quando colina (sal) foi incluída na presente composição com espessante, não se formou sedimento.

[0054] A presente composição preferivelmente compreende 50 mg a 3 gramas colina por 100 ml de fórmula líquida, preferivelmente 200 mg - 1000 mg colina por 100ml. A composição de colina preferivelmente compreende cloreto de colina.

Minerais

[0055] Para atender às importantes exigências nutricionais, a presente composição líquida contém cátions divalentes, particularmente cálcio. Preferivelmente, a presente composição líquida de acordo com a invenção compreende 10 - 150 mg cálcio por 100 kcal, preferivelmente 40 - 100 mg cálcio por 100 kcal. Alternativamente ou adicionalmente, prefere-se que a composição líquida contenha 10 - 150 mg cálcio por 100 ml, mais preferivelmente 40 - 100 mg cálcio por 100 ml. Cálcio causa problemas

particulares na agregação de proteínas. Assim, a presente composição preferivelmente compreende uma fonte de cálcio insolúvel. Em uma forma de realização preferida, o sal (sais) de cálcio usado na presente composição tem uma solubilidade abaixo de 0,15, mais preferivelmente abaixo de 0,1, ainda mais preferivelmente abaixo de 0,06 gramas por 100 ml de água (desmineralizada) a 20°C e pH 7.

[0056] O sal de cálcio é preferivelmente selecionado dentre o grupo consistindo de carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, citrato de cálcio (por exemplo, citrato de mono-cálcio ou citrato de tri-cálcio), um sal de cálcio revestido com uma substância que tem limitada solubilidade em água a pH 7 e é solúvel a pH abaixo de cerca de 5 (a seguir referido como sais de cálcio revestidos) e misturas dos mesmos. Exemplos de revestimentos e métodos para as preparações de sais de cálcio revestidos são dados em WOO/038829, cujo conteúdo completo é aqui incorporado por referência. Preferivelmente, a presente composição compreende citrato de cálcio.

[0057] Em algumas formas de realização, particularmente para composições contendo baixas quantidades de nucleotídeos ou nucleosídeos, pode ser desejável adicionar sais de fosfato. O sal de fosfato pode ser adicionado para prover as exigências de minerais para um paciente. Preferivelmente, a presente composição contém sais de fosfato de sódio, potássio, cálcio e/ou magnésio. A composição preferivelmente compreende 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal.

LC-PUFA

[0058] A presente composição preferivelmente contém ácido docosahexaenóico (22:6 ω -3; DHA), e/ou ácido eicosapentaenóico (20:5 ω -3; EPA). A presente composição líquida preferivelmente contém 100-5000 mg (DHA+EPA) por 100 ml, mais preferivelmente 500-3000 mg por 100 ml. A presente composição preferivelmente contém uma quantidade muito baixa de ácido araquidônico (AA; 20:4 ω -6). Acredita-se que o ácido araquidônico

atua contra os efeitos da presente composição. Os presentes indivíduos normalmente ingerem suficiente e/ou biossintetizam AA (precursores de), e uma dosagem diária em excesso pode estimular respostas inflamatórias, inibindo atividades diárias. Preferivelmente a relação em peso DHA/ AA na presente composição é pelo menos 5, preferivelmente pelo menos 10, mais preferivelmente pelo menos 15. O presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição compreendendo menos do que 5 % em peso de ácido araquidônico com base em ácidos graxos totais, mais preferivelmente abaixo de 2,5 % em peso. A relação de ácidos graxos omega-6/ omega-3 no presente produto, está preferivelmente abaixo de 0,5, mais preferivelmente abaixo de 0,2.

Proteína

[0059] A presente composição compreende proteína, preferivelmente proteína intacta. Proteínas permitem a fabricação de produtos palatáveis. Especialmente os pacientes idosos e AD se beneficiam da proteína como ela reforça suas habilidades motoras. . Preferivelmente, a presente composição compreende proteína de leite. Preferivelmente, a presente composição compreende uma proteína selecionada dentre o grupo consistindo de proteína de soro de leite, caseína ou caseinato. Preferivelmente, a presente composição compreende caseinato, mais preferivelmente a presente composição compreende pelo menos 70 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 90 % em peso caseína e/ou caseinato, com base em proteína total.

[0060] Preferivelmente, as proteínas são incluídas em forma intacta (não hidrolisada), a fim de ter um produto palatável. Estas proteínas de elevado peso molecular aumentam a viscosidade do produto líquido tratado com calor, comparado com formas hidrolisadas. Os presentes inventores foram capazes de fabricar um produto aceitável, com boa palatabilidade e viscosidade limitada, por aplicação de medidas de acordo com a invenção, ainda evitando precipitação.

[0061] Preferivelmente a presente composição contém entre 0,2 e 7 gramas proteína por 100 ml, preferivelmente, mais preferivelmente entre 1 e 6 gramas proteína por 100 ml, o mais preferivelmente entre 2 e 5 gramas proteína por 100 ml.

Outros componentes

[0062] Preferivelmente, a presente composição preferivelmente compreende fosfolipídeos, preferivelmente 0,1- 50 % em peso fosfolipídeos com base em peso total de lipídeos, mais preferivelmente 0,5-20 % em peso, mais preferivelmente entre 1 e 5 % em peso com base em peso total de lipídeos. Preferivelmente a presente composição contém pelo menos um selecionado dentre o grupo consistindo de fosfaticilcolina, fosfaticiletanolamina, fosfaticilserina e fosfatidilinositol. A quantidade total de lipídeos é preferivelmente entre 10 e 30 % em peso em material seco, e/ou entre 2 e 6 g de lipídeo por 100 ml para uma composição líquida. A inclusão de fosfolipídeos melhora de modo benéfico à função de membrana, assim permitindo um melhorado funcionamento de diferentes partes do cérebro que desempenham um papel (principal) na capacidade para realizar atividades diárias. Além disso, os fosfolipídeos melhoram a estabilidade do presente produto.

[0063] Com vantagem, a presente composição contém carboidratos digeríveis. Os carboidratos digeríveis positivamente influenciam as habilidades operacionais do indivíduo, e tem um efeito vantajoso sobre e acima dos efeitos para a presente composição contendo uridina. A presente composição preferivelmente contém entre 1 e 50 gramas carboidratos digeríveis por 100 ml de um produto líquido, mais preferivelmente entre 5 e 30 gramas por 100 ml, mais preferivelmente 10-30 gramas carboidratos/ 100 ml. A quantidade total de carboidratos digeríveis está preferivelmente entre 25 e 80 % em peso em material seco, preferivelmente 40 - 80 % em peso.

[0064] Preferivelmente a presente composição contém ácido(s)

orgânico(s), preferivelmente 0,5 a 10 % em peso ácido orgânico com base em peso total de carboidratos digeríveis, mais preferivelmente 1,5 a 6 % em peso. Preferivelmente a presente composição contém ácido cítrico, preferivelmente 0,5 a 10 % em peso ácido cítrico com base em peso total de carboidratos digeríveis, mais preferivelmente 1,5 a 6 % em peso.

[0065] As pessoas sofrendo de neuropatias ou problemas neurológicos com frequência apresentam problemas com a alimentação. Suas capacidades sensoriais e/ou controles de músculos se tornaram prejudicados, assim como em alguns casos sua ambição para aplicar hábitos de alimentação apropriados. Parte destes pacientes pode experimentar uma perda geral no apetite e uma parte relativamente elevada deste grupo de paciente se torna mal nutrida. Preferivelmente, o produto tem uma densidade de energia de 0,8 a 4,5 kcal por g da composição, mais preferivelmente entre 0,9 e 2,5 kcal por ml.

[0066] Os produtos nutricionais líquidos preferivelmente têm uma vida útil longa na prateleira. No entanto, aumentar a vida útil na prateleira por tratamentos térmicos com frequência resulta na desestabilização dos produtos e/ou da palatabilidade, levando a um produto que é inaceitável. O presente produto líquido pode ser submetido a um tratamento térmico sem efeitos adversos principais. Assim, a presente composição líquida é preferivelmente tratada com calor, mais preferivelmente a composição é submetida a um tratamento de esterilização. Em uma forma de realização preferida, a presente composição é submetida a um tratamento em temperatura ultra elevada (processo UHT). Este processo UHT é preferivelmente aplicado em linha, isto é, antes do produto líquido ser colocado na embalagem da unidade a ser vendida.

Aplicação

[0067] A invenção particularmente pertence ao uso da composição líquida acima definida para prevenir e/ou tratar distúrbios neurodegenerativos, preferivelmente selecionados dentre o grupo consistindo de declínio da

memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência. No contexto da invenção, "demência" é especialmente entendida como " demência senil". A demência senil ou demência é considerada como compreendendo mal de Alzheimer (AD). A invenção também pertence ao uso composição da acima mencionada para promover ou suporte função de cérebro saudável.

[0068] A composição é particularmente utilizável para o controle dietético de indivíduos sofrendo de distúrbios neurodegenerativos, preferivelmente selecionados dentre o grupo consistindo de declínio da memória e/ou disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência.

[0069] O presente método preferivelmente compreende a administração de entre 25 e 500 ml da presente composição, preferivelmente entre 50 e 250 ml, preferivelmente entre 75 e 150 ml. Preferivelmente ela é administrada uma vez por dia. Volumes relativamente limitados são fáceis de ingerir pelos grupos de pacientes alvo, por exemplo pacientes idosos e com AD.

[0070] A invenção também pertence ao tratamento e/ou prevenção de prejuízo da memória, particularmente o tratamento e/ou a prevenção de prejuízo da memória associado com a idade (AAMI), prejuízo cognitivo suave (MCI), prejuízos da memória episódicos significantes, demência prodromal e/ou Alzheimer prodromal, e/ou para tratar idosos com prejuízos da memória ou cognitivos, usando a composição acima definida.

[0071] É também um objetivo da invenção prover um método para prevenir e/ou tratar um dos distúrbios acima mencionados ou para sustentar a saúde cerebral em um indivíduo em necessidade do mesmo, por administração ao referido indivíduo de uma composição líquida como definida acima. O paciente é preferivelmente uma pessoa com mais de 50 anos de idade.

EXEMPLO 1: Sedimentação do produto contendo P sem espessante

[0072] Uma fórmula líquida contendo por 100 ml: Energia 100 kcal Proteína 3,06 g (caseína, soro de leite 80/20) Carboidratos 13,3 g (maltodextrinas, sacarose) Gordura 3,73 g (óleo de peixe, fosfolipídeos) compreendendo 0,96 g DHA e 0,24 g EPA; Uridina monofosfato 0,5 g (sal dissódico); Colina 0,32 g; Vitamina E 32 mg alfa-tocoferol Vitamina C 64 mg Selênio 48 meg; Vitamina B6 0,8 mg; Ácido fólico 0,32 mg; Vitamina B12 2,4 meg; Magnésio 20 mg; Zinco 1,2 mg; Manganês 0,3 mg; Molibdênio 10 meg; 0,1 g Na; 0,15 g K; 0,12 g Cl; 80 mg Ca; 70 mg P; 1,6 mg Fe; 27 meg I; 0,18 mg Cu; 6,7 meg Cr; 0,1 mg F; 0,16 mg vit A; 0,15 mg B1; 0,16 mg B2; 1,8 mg B3; 0,53 mg B5; 0,7 meg D; 4,0 meg biotina; e 5,3 meg vitamina K; foi testada para a formação de sedimento. Surpreendentemente, o produto foi testado negativo para a formação de sedimentos após incubação a 0 meses, pequena formação de sedimento após 1 mês, significativa formação de sedimento após dois meses, e altas quantidades de partículas de sedimento grandes após 4 meses (ver Tabela 1)

TABELA 1

Tempo (meses)	Temperatura de incubação (°C)	Formação de sedimento (visual após peneira com peneira de 150 microns)
0	20	--
1	37	+/-
2	20	+
4	37	++
5	37	++

EXEMPLO 2: Sedimentação do produto contendo UMP com diferentes concentrações de espessante

[0073] O produto descrito no exemplo 1 foi testado para a formação de sedimento usando diferentes concentrações de espessante (Avicel-plus-BV2312 (mistura de 85 - 92 % em peso de goma de celulose e 8 - 15 % em peso CMC). Verificou-se que quantidades já relativamente pequenas do espessante evitaram a sedimentação (ver Tabela 2). Sedimentação foi avaliada usando uma peneira de 150 microns.

TABELA 2

Tempo (meses)	Temperatura de incubação (°C)	Concentração do espessante (p/p)					
		0,0 %	0,10%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%
0	20	--	--	--	--	--	--
1	37	++	+	--	--	--	--
2	37	++	+	--	--	--	--
4	20	++	--	--	--	--	--

EXEMPLO 3: Fórmula líquida com a composição de acordo com Exemplo 1, e 0,4 g Vivapur MCG591F (mistura de 85 - 91 % em peso de goma de celulose e 9 - 15 % em peso CMC) por 100 ml água.

[0074] As propriedades de reologia da fórmula contendo espessante em termos do fator de perda $\tan \delta$ foi cerca de 1, ainda após vários meses. G' e G'' estavam entre 10 e 10^3 . A contraparte correspondente isenta de espessantes exibiu valores de 10^{-1} , 1 e 10^4 para o módulo de armazenamento, módulo de perda e fator de perda, respectivamente.

[0075] Estes números foram grosseiramente obtidos sobre a faixa completa de 1 - 100 % tensão a 0,1 Hz e 20 °C, usando um viscosímetro de tipo Physica Couette “copo e pêndulo) (geometria do cilindro) (Physica US200, USA).

[0076] O produto contendo espessante foi testado para a formação de sedimentos com o tempo. Nenhuma formação de sedimentos ocorreu para um período de incubação de 8 meses (a 20°C, e 37°C). Isto é indicativo da solução vantajosa que a presente invenção proporciona.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição líquida caracterizada pelo fato de compreender:
 - (i) 50-3000 mg nucleosídeo e/ou nucleotídeo por 100 ml da composição, em que dito nucleosídeo e/ou nucleotídeo compreende uridina e/ou citidina;
 - (ii) entre 0,2 e 10 g proteína por 100 ml da composição; e
 - (iii) entre 0,05 e 3 % em peso de espessante, com base em peso total da composição,
em que referido espessante é selecionado dentre o grupo consistindo de celulose, goma xantana, goma gelano, e misturas dos mesmos.
2. Composição líquida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição tem um fator de perda $\tan \delta$ entre 0,1 e 100, como medido em qualquer tensão na faixa de 1 - 100 % a 0,1 Hz e 20 °C.
3. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo fato de compreender entre 10 e 150 mg cálcio por 100 kcal.
4. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende nucleotídeo e que referido nucleotídeo fornece 30-100 % em peso do fósforo total na composição.
5. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que (a) nucleotídeo fornece 30-100% em peso do fósforo total na composição ou (b) a relação em peso proteína para cálcio é maior que 5.
6. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a relação em peso proteína para cálcio é maior que 10.

7. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de o dito espessante compreender celulose.

8. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de compreender uma mistura de celulose microcristalina (MCC) e um polissacarídeo polimérico aniônico.

9. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de compreender 0,05 – 1,0% em peso da mistura de celulose microcristalina (MCC) e um polissacarídeo polimérico aniônico.

10. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 9, caracterizada pelo fato de que referido polissacarídeo polimérico aniônico é carboximetil celulose (CMC).

11. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de ter propriedades de afinamento por cisalhamento e/ou tixotrópicas.

12. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de ter um teor de material seco entre 10 e 40 %.

13. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de compreender uma celulose selecionada dentre o grupo consistindo de celulose altamente viscosa e/ou derivados de celulose.

14. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de compreender uma celulose selecionada dentre o grupo consistindo de hidroxietil celulose, hidroxipropil metil celulose, carboximetil celulose, celulose microcristalina e/ou metil celulose.

15. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de compreender uridina monofosfato (UMP) em uma quantidade de 0,08-3 g por 100 ml da composição.

16. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de compreender entre 50 mg e 3 g de colina por 100 ml da composição.

17. Composição líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de compreender colina compreender colina na forma de cloreto de colina.

18. Uso de uma composição líquida, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por ser na fabricação de uma composição para tratar declínio da memória e/ou da disfunção cognitiva, mal de Alzheimer, mal de Parkinson e/ou demência.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito espessante compreende celulose.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de a dita composição compreender uma mistura de celulose microcristalina (MCC) e um polissacarídeo polimérico aniônico.

21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de a dita composição compreender 0,05 – 1,0% em peso da mistura de celulose microcristalina (MCC) e um polissacarídeo polimérico aniônico.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 21, caracterizado pelo fato de que o referido polissacarídeo polimérico aniônico é carboximetil celulose (CMC).

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 22, caracterizado pelo fato de que a composição tem um fator de perda $\tan \delta$ entre 0,1 e 100, como medido em qualquer tensão na faixa de 1 - 100% a 0,1 Hz e 20 °C.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 23, caracterizado pelo fato de que a referida composição tem propriedades de afinamento por cisalhamento e/ou tixotrópicas.

25. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 24, caracterizado pelo fato de ainda compreender entre 10 e 150 mg cálcio por 100 kcal.

26. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 25, caracterizado pelo fato de que referido nucleotídeo fornece 30-100% em peso do fósforo total na composição.

27. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 26, caracterizado pelo fato de que (a) nucleotídeo fornece 30-100% em peso do fósforo total na composição ou (b) a relação em peso proteína para cálcio é maior que 5.

28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a relação em peso proteína para cálcio é maior que 10.

29. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 28, caracterizado pelo fato de que a referida composição tem um teor de material seco entre 10 e 40 %.

30. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 29, caracterizado pelo fato de compreender uma celulose selecionada dentre o grupo consistindo de hidroxietil celulose, hidroxipropil metil celulose, carboximetil celulose, celulose microcristalina e/ou metil celulose.

31. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 30, caracterizado pelo fato de a referida composição compreender uridina monofosfato (UMP) em uma quantidade de 0,08-3 g por 100 ml da composição.

32. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 31, caracterizado pelo fato de a referida composição compreender entre 50 mg e 3 g de colina por 100 ml da composição.

33. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 32, caracterizado pelo fato de a referida composição compreender colina na forma de cloreto de colina.