



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

(21) BR 112020005132-2 A2



(22) Data do Depósito: 10/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) Título: PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE DOENÇA NEURODEGENERATIVA

(51) Int. Cl.: A61K 31/07; A61K 31/201; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2017 GB 1720119.5.

(71) Depositante(es): HOWARD FOUNDATION HOLDINGS LTD.

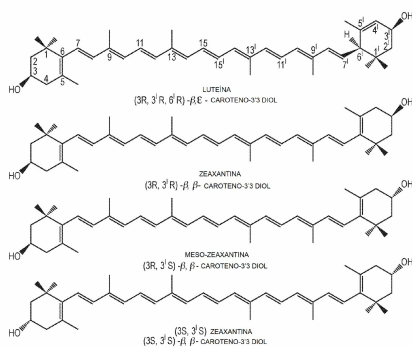
(72) Inventor(es): ALAN NORMAN HOWARD; JOHN NOLAN; RIONA MULCAHY.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018051255 de 10/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/110951 de 13/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/03/2020

(57) Resumo: A invenção refere-se a uma composição compreendendo pelo menos um carotenoide selecionado a partir do grupo consistindo em luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina; e uma composição compreendendo pelo menos um ácido graxo ômega-3; para uso na prevenção e/ou tratamento de demência em um sujeito humano.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**“PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE DOENÇA NEURODEGE-
NERATIVA”**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se destina ao uso de combinações de substâncias para a prevenção e/ou tratamento de doença neurodegenerativa, especialmente demência, em seres humanos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, seguida pela demência vascular. No Reino Unido, o número de pessoas com DA é de 850.000 e nos EUA é de 5,5 milhões. Com o aumento da idade e da população, se prevê que a prevalência geral da doença continue a aumentar [ref. 1]. Apesar do esforço considerável de pesquisa, a causa da doença ainda é desconhecida, mas os fatores de risco estabelecidos incluem idade, histórico familiar da doença e educação [ref. 1] e fatores de risco putativos incluem tabagismo, inatividade física e isolamento social [ref. 32]. A eficácia dos atuais tratamentos farmacológicos (medicamentos) é estritamente limitada e varia entre indivíduos. Além disso, o efeito dos medicamentos atuais é na melhor das hipóteses apenas paliativo, uma vez que não podem interromper a progressão da doença. O SNS do Reino Unido sugere, como preventivo, o seguinte: cessação do tabagismo, limitação do consumo de álcool, uma dieta saudável e bem equilibrada, permanência de atividade física e mental.

[0003] Existem numerosos estudos sobre os efeitos da dieta mediterrânea, uma dieta caracterizada por uma elevada ingestão de vegetais, azeite e uma ingestão moderada de peixe, produtos lácteos e vinho. Existe um consenso de que a adesão a essas dietas está associada a um melhor desempenho cognitivo [refs. 2-7] e a um risco reduzido de demência, especialmente DA [refs. 8-12], mas nenhuma

evidência clara de quais os alimentos exatos responsáveis.

[0004] Alguns estudos apontaram para um efeito dos ácidos graxos ômega-3, dos quais o ácido docosa-hexaenoico (DHA) é encontrado em elevada concentração em óleo de peixe e em peixes gordos, tais como salmão e arenque. Há uma concentração substancial de DHA no cérebro humano, onde esse forma um componente estrutural dentro desse tecido neural. O elevado consumo de ácidos graxos ômega-3 está associado a um melhor desempenho cognitivo [ref. 13] e a um risco reduzido de demência [refs. 14-17]. No entanto, estudos de intervenção mostraram resultados conflitantes, com alguns demonstrando melhorias na cognição [refs. 18, 19] e outros que não demonstrando efeito benéfico [refs. 20, 21].

[0005] Outros produtos alimentares de interesse incluem os carotenoides luteína (L) e zeaxantina (Z). Esses carotenoides, que são de origem dietética, são encontrados em certas frutas e vegetais (por exemplo, espinafre, brócolis, pimentão, melão) [ref. 22]. Nos seres humanos, L e Z são encontrados em elevadas concentrações no olho (especificamente a parte central da retina conhecida como mácula, onde são chamados de "pigmento macular" ou "carotenoides maculares") e no cérebro [refs. 23, 24]. A elevada ingestão de carotenoides se verificou resultar em um risco reduzido de DA [refs. 25-27]. Alguns estudos que administram L e Z mostraram melhoria em diferentes domínios da cognição [refs. 28, 29], enquanto outro estudo randomizado não mostrou benefício [ref. 30]

[0006] Um outro carotenoide macular é meso-zeaxantina (MZ), a qual é um estereoisômero de zeaxantina. As estruturas químicas de L, Z e MZ são mostradas na Figura 1.

[0007] A vitamina E também está presente no cérebro, e elevadas concentrações plasmáticas de vitamina E têm sido associadas a um risco reduzido de DA [ref. 31]. Não houve relatos de sucesso do

tratamento da DA após a administração desta vitamina.

[0008] Em resumo, há um consenso geral de que existem substâncias no cérebro que desempenham um papel na prevenção da DA, mas até agora as tentativas para identificar e/ou utilizá-los não têm tido sucesso.

[0009] As composições compreendendo todos os três carotenoides maculares (L, Z e MZ) estão comercialmente disponíveis como suplementos nutricionais. Um exemplo de tal um suplemento é vendido sob a marca Macushield® e consiste de cápsulas contendo os três carotenoides maculares L, Z e MZ nas quantidades de 10 mg, 2 mg e 10 mg, respectivamente, por cápsula. O documento WO 2013/005037 divulga o uso de tal composição para melhorar o desempenho visual de um sujeito humano, a composição opcionalmente compreendendo adicionalmente um óleo de peixe e/ou um ácido graxo ômega 3.

[0010] O documento US2016/0067203 (Lion Corporation) divulga e reivindica composições para melhorar a função cognitiva, as composições compreendendo ácido docosa-hexaenoico (DHA) em combinação com luteína, zeaxantina e capsantina.

[0011] A especificação inclui os resultados de um "Teste de Prevenção Passiva" realizado usando camundongos alimentados com a composição de teste ou uma composição de controle por 3 meses (ver especialmente o Exemplo 5 na Tabela 2 do documento da técnica anterior). Os camundongos receberam um leve choque elétrico quando entraram em um compartimento escuro e aprenderam a evitar o compartimento escuro quando o teste foi repetido. A especificação da técnica anterior também apresenta dados (Tabela 3) sugerindo que a quantidade de proteína β amiloide no cérebro foi reduzida nos camundongos de teste em comparação com os de controle (embora o número de animais envolvidos nessa experiência fosse muito pequeno, $n = 3$ e $n = 4$), portanto esses resultados não são estatisticamente

significativos.

[0012] Não há dados de experiências com seres humanos. Além disso, não há evidências de que a composição exemplificada possa melhorar a função cognitiva ou estabilizar a condição de indivíduos que já sofrem de comprometimento cognitivo.

[0013] O documento WO2006/116755 (Trustees of Tufts College) divulga e reivindica uma composição tendo "*quantidades sinérgicas de luteína e DHA para uso na melhoria da função cognitiva*". As reivindicações são baseadas em um estudo no qual 50 sujeitos humanos (todos do sexo feminino) receberam suplementos diários, durante um período de 4 meses, contendo (i) um placebo; ou (ii) DHA ou luteína; ou (iii) DHA e luteína em combinação. Vários testes de função cognitiva foram realizados no início e no final do período de suplementação, e os resultados são mostrados na Tabela 2 do documento da técnica anterior. Todas as composições, exceto o placebo, apresentaram melhorias estatisticamente significativas ($<0,05$) em um teste de fluência verbal (portanto, não houve evidência de qualquer sinergia entre o DHA e a luteína).

[0014] Além disso, no entanto, os sujeitos que receberam a combinação DHA/luteína demonstraram melhorias estatisticamente significativas em um Teste de Memória de Lista de Compras e em um Teste de Apartamento MIR ("Memória na realidade"). No entanto, por último, fica claro a partir da Figura 4 da publicação da técnica anterior que a pontuação da linha de base era incomumente baixa para esse grupo, portanto, uma grande melhoria talvez não tenha nada a ver com a suplementação. Finalmente, não há evidências que demonstrem que a combinação DHA/luteína possa ter algum efeito positivo em sujeitos que já apresentam comprometimento cognitivo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0015] Os inventores descobriram que os carotenoides maculares,

tais como uma mistura de *meso*-zeaxantina (MZ), luteína (L) e zeaxantina (Z), ou ácidos graxos ômega-3, dados separadamente, não têm efeito individual sobre a progressão de demência, mas, quando administradas em conjunto, são extraordinariamente e surpreendentemente eficazes para interromper ou retardar a progressão da doença e melhorar a função cognitiva.

[0016] Por conseguinte, em um primeiro aspecto, a presente invenção confere uma composição compreendendo pelo menos um carotenoide selecionado a partir do grupo consistindo em luteína, zeaxantina e *meso*-zeaxantina; e uma composição compreendendo pelo menos um ácido graxo ômega-3; para uso na prevenção e/ou tratamento de demência em um sujeito humano.

[0017] Mais especialmente, a(s) composição(ões) é(são) para uso na prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer.

[0018] Em um segundo aspecto, a prevenção confere um método para a prevenção e/ou tratamento de demência, especialmente a doença de Alzheimer, em um sujeito humano, o método compreendendo a etapa de administrar a um ser humano uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos um carotenoide selecionado a partir do grupo consistindo em luteína, zeaxantina e *meso*-zeaxantina; e uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos um ácido graxo ômega-3.

[0019] Em uma modalidade, nos primeiro e segundo aspectos da invenção, o pelo menos um carotenoide compreende luteína. Numa modalidade, o pelo menos um carotenoide compreende qualquer combinação de pelo menos dois dos carotenoides acima mencionados (isto é, L & Z, L & MZ ou Z & MZ). Preferencialmente um dos "pelo menos dois carotenoides" acima mencionados compreende luteína. Numa modalidade preferida, nos primeiro e segundo aspectos da invenção, é usada uma composição que compreende cada uma de

luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina.

[0020] Mais preferencialmente, nos primeiro e segundo aspectos da invenção, é usada uma composição que compreende luteína, zeaxantina, meso-zeaxantina e pelo menos um ácido graxo ômega-3, de tal modo que todas as quatro substâncias acima mencionadas possam ser obtidas por um ser humano através da administração de uma única composição, e isso representa a modalidade preferida da invenção.

[0021] Se são usadas duas composições separadas (ou seja, uma composição para pelo menos um carotenoide e uma composição para pelo menos um ácido graxo ômega-3), é desejável que sejam administradas substancialmente simultaneamente (ou seja, dentro de 5 minutos uma da outra), ou pelo menos concorrentemente (ou seja, no mesmo dia). Se são utilizadas duas composições separadas no desempenho da invenção, estas são preferencialmente ambas administradas ao sujeito pela mesma via (preferencialmente ambas administradas por via oral), embora a administração de uma composição por uma primeira via e a administração da outra composição por uma segunda via seja encarada como uma possibilidade.

[0022] No primeiro ou segundo aspecto da invenção, a composição ou composições (conforme apropriado) podem ser administradas por qualquer via adequada a um ser humano, incluindo, por exemplo, administração intravenosa. Preferencialmente, no entanto, a composição é administrada por via oral, e vantajosamente a composição é formulada de modo a ser adequada para administração oral.

[0023] A composição ou composições (conforme apropriado) podem ser administradas a um ser humano que ainda não exhibe qualquer sintoma de demência (por exemplo, doença de Alzheimer), com o objetivo de impedir o sujeito de desenvolver demência ou com vista a diferir o momento em que o sujeito começa a exibir um ou mais dos

sintomas da demência (por exemplo, doença de Alzheimer). Qualquer um deles pode ser considerado como “prevenção” da demência ou, especificamente, da doença de Alzheimer - em um primeiro momento por tempo indeterminado, e no segundo caso por pelo menos um período de tempo. O período para o qual o início de um ou mais sintomas da demência/doença de Alzheimer pode ser adiado pode depender da idade do sujeito quando a composição é administrada e de outros fatores que influenciam a suscetibilidade do sujeito à demência (por exemplo, genótipo, dieta, histórico de tabagismo etc.). De preferência, o início de um ou mais sintomas de demência é adiado por pelo menos 6 meses, mais preferencialmente pelo menos 12 meses e mais preferencialmente pelo menos 18 meses. Em particular, o um ou mais sintomas de demência normalmente compreendem ou consistem em comprometimento cognitivo (que pode ser avaliado pelo MEEM, discutido abaixo). Os inventores acreditam que a administração de um ou mais carotenoides maculares e um ou mais ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (especialmente DHA e/ou ácido eicosapentaenoico, EPA) em quantidades insuficientes, a um ser humano que ainda não apresenta qualquer sintoma da doença de Alzheimer, poderia impedir a ocorrência da doença de Alzheimer no sujeito indefinidamente.

[0024] Alternativamente, a composição pode ser administrada a um sujeito que já exibe um ou mais sintomas de demência (especialmente doença de Alzheimer), com o objetivo de prevenir ou retardar a progressão da doença. Prevenir a progressão da doença significa que a gravidade dos um ou mais sintomas de demência existentes não aumenta. Em particular, impedir a progressão da doença preferencialmente compreenderá ou consistirá em impedir substancialmente a progressão do comprometimento cognitivo no sujeito. Retardar a progressão da doença significa que a gravidade dos sintomas aumenta

mais lentamente do que teria sido o caso se não houvesse intervenção (isto é, administração da composição da invenção). Prevenir ou retardar a progressão da demência (por exemplo, doença de Alzheimer) é considerado como tratamento da doença para os propósitos atuais.

[0025] O diagnóstico da demência é conhecido por ser um desafio. Uma ajuda útil ao diagnóstico é o miniexame do estado mental ou "MEEM" (Tombaugh & McIntyre 1992 J. Am. Geriatr. Soc. 40, 922-935). Para os propósitos atuais, pode ser considerado que um sujeito tem demência se obtiver uma pontuação no MEEM igual ou inferior a 25 e onde outras causas de comprometimento cognitivo (por exemplo, traumatismo craniano, abuso crônico de álcool, febre, infecções do trato urinário etc.) possam ser excluídas.

[0026] A prevenção da progressão do comprometimento cognitivo em um sujeito, como um resultado da administração da composição de acordo com a invenção, pode ser verificada através da realização de um miniexame do estado mental. Em modalidades preferidas, um sujeito que já sofre de demência (ou seja, tendo uma pontuação MEEM igual ou inferior a 25) e consumindo uma composição de acordo com a invenção experimentará uma redução na pontuação MEEM de não mais do que 2 pontos ao longo de um período de 18 meses, mais preferencialmente não mais do que 1 ponto ao longo de um período de 18 meses e, mais preferencialmente, uma redução de zero pontos ao longo de um período de 18 meses.

[0027] Conforme observado anteriormente, a composição compreende pelo menos um ácido graxo ômega-3. Para os propósitos atuais, a menos que o contexto determine de outra forma, o termo "ácido graxo" também se destina a englobar não apenas o ácido livre, mas também derivados de ácidos graxos, tais derivados englobando em particular ésteres, especialmente os ésteres formados com glicerol (monoglicerídeos, diglicerídeos e, preferencialmente triglicerídeos) e

sais. Os sais preferidos são aqueles compreendendo monocátions, tais como Na^+ , K^+ ou NH_4^+ . Os sais mais preferidos são aqueles compreendendo monocátions metálicos. O ácido graxo livre ou o triglicerídeo é a forma mais preferida do composto.

[0028] O componente de ácido graxo ômega-3 da composição compreende preferencialmente um ácido graxo poli-insaturado ômega-3 ou derivado do mesmo, o mais preferencialmente ácido docosa-hexaenoico (DHA) ou um derivado do mesmo. A composição pode conter dois ou mais ácidos graxos ômega-3. A composição pode compreender ácido eicosapentaenoico (EPA). Em uma modalidade, a composição compreende DHA e EPA.

[0029] Uma fonte conveniente de ácidos graxos ômega-3 é o óleo de peixe. Por conseguinte, em uma modalidade preferida, a composição compreende óleo de peixe. Como o óleo de peixe tem um odor bastante forte, pode ser preferido usar óleo de peixe desodorizado, disponível comercialmente. Outra fonte de ácidos graxos ômega-3 é o óleo de oleaginosas. Sem estarem limitados por nenhuma teoria em particular, os inventores acreditam que o DHA é o ácido graxo ômega-3 mais ativo em termos de prevenção e/ou tratamento da demência. O óleo de oleaginosas não contém quantidades substanciais de DHA e, portanto, não é preferido para os propósitos da presente invenção.

[0030] Outras fontes de ácidos graxos incluem as algas (ver Ji *et al*, 2015 "Omega-3 Biotechnology: A green and sustainable process for omega-3 fatty acids production" *Front Bioeng. Biotechnol.* 3, 158).

[0031] A composição pode ser formulada em uma forma "a granel", de forma a ser misturada, por exemplo, com um alimento convencional, incluindo alimentos lácteos (por exemplo, incorporados em manteiga ou sorvete) ou alimentos não lácteos (por exemplo, margarina, caldo de legumes ou preparações para caldos de peixe). Mais preferencialmente, no entanto, a composição é formulada na forma de

dosagem unitária, preferencialmente uma adequada para consumo oral por um ser humano, incluindo um comprimido, cápsula, gel, líquido, pó ou semelhante. O um ou mais carotenoides maculares podem ser granulados, por exemplo como microcápsulas, antes da inclusão na formulação.

[0032] Convenientemente, mas não necessariamente, a composição pode ser embalada numa embalagem de blister de alumínio, do tipo conhecido pelos peritos na técnica. Desejavelmente, uma ou duas das doses são tomadas em cada dia, sendo a quantidade de agentes ativos ajustada em conformidade.

[0033] A composição pode convenientemente compreender diluentes convencionais, especialmente óleos vegetais tais como óleo de girassol, óleo de açafrão, óleo de milho e óleos de colza, excipientes, agentes de volume e similares que são bem conhecidos dos peritos na técnica. Tais substâncias incluem estearato de cálcio e/ou magnésio, amido ou amido modificado.

[0034] Outros agentes de formulação convencionais podem estar presentes na composição, incluindo qualquer uma ou mais da seguinte lista não exaustiva: reguladores de acidez; agentes antiaglomerantes (por exemplo, aluminossilicato de sódio, carbonato de cálcio ou magnésio, silicato de cálcio, ferricianeto de sódio ou potássio), antioxidantes (por exemplo, vitamina E, vitamina C, polifenóis), corantes (por exemplo, corantes artificiais tais como Azul FD&C N.º 1, Azul N.º 2, Verde N.º 3, Vermelho N.º 40, Vermelho N.º 3, Amarelo N.º 5 e Amarelo N.º 6; e corantes naturais tais como caramelo, urucum, cochonilha, betanina, cúrcuma, açafrão, páprica, etc.); agentes de retenção de cor; emulsificantes; aromatizantes; intensificadores de sabor; conservantes; estabilizadores; adoçantes e espessantes.

[0035] Outros ingredientes opcionais da composição incluem vitaminas e/ou minerais. Preferencialmente a composição compreende

vitamina E. Preferencialmente a composição compreende pelo menos uma vitamina B. Preferencialmente a composição compreende vitamina E e pelo menos uma vitamina B.

[0036] Tipicamente, a composição ou composições (conforme apropriado) é/são administradas pelo menos uma vez por semana, preferencialmente pelo menos duas vezes por semana, mais preferencialmente três vezes por semana e o mais preferencialmente diariamente. Em uma modalidade típica, pelo menos uma forma de dosagem unitária da composição é tomada diariamente. O perito na técnica compreenderá que a frequência do consumo pode ser ajustada de forma a ter em consideração a concentração de agentes ativos (um ou mais carotenoides maculares, ácido graxo ômega-3), presentes na formulação. A administração da composição pode ser ajustada em conformidade.

[0037] Preferencialmente, a fim de impedir o aparecimento de um ou mais sintomas de demência, a composição deve ser administrada a sujeitos com idade igual ou inferior a 50, antes da qual o aparecimento da demência é bastante raro.

[0038] De modo a obter um efeito preventivo, a composição deve preferencialmente ser administrada, tipicamente pelo menos 2 ou 3 vezes por semana, ou diariamente, ao longo de um período de pelo menos 6 meses, preferencialmente ao longo de um período de pelo menos 12 meses, e ainda mais preferencialmente ao longo de um período de pelo menos 18 meses. Para o tratamento de pacientes que já apresentam um ou mais sintomas de demência, a composição deve preferencialmente ser administrada indefinidamente, desde que o paciente seja capaz de tomar a composição.

[0039] Para os propósitos atuais, os "agentes ativos" na composição são considerados os um ou mais carotenoides maculares e o pelo menos um ácido graxo ômega-3.

[0040] A concentração precisa dos agentes ativos na composição da invenção não é crítica: um efeito benéfico para o sujeito pode ser obtido consumindo doses maiores de uma composição compreendendo concentrações mais baixas de agentes ativos, ou vice-versa.

[0041] Se a composição carotenoide macular inclui dois ou mais carotenoides, não se pensa que a sua respectiva proporção na composição seja crítica e pode variar amplamente. Por exemplo, a porcentagem quer de MZ ou de luteína na composição pode variar de 10% a 90% (do carotenoide macular presente na composição). A porcentagem de zeaxantina pode variar tipicamente de cerca de 5 a 45% (do carotenoide macular presente na composição). Uma composição particular tem uma razão MZ:luteína:zeaxantina de 10:10:2 (ou 45%, 45%, 10%), mas isso não é essencial. Outra composição típica tem uma razão (MZ:L:Z) de 12:10:2.

[0042] Uma composição preferida para uso no desempenho da invenção está na forma de dosagem unitária, com cada dose unitária compreendendo 10 mg de meso-zeaxantina, 10 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina e óleo de peixe (preferencialmente 1 g de óleo de peixe).

[0043] Outra composição preferida para uso no desempenho da invenção está na forma de dosagem unitária, com cada dose unitária compreendendo 15 mg de meso-zeaxantina, 5 mg de luteína, 1 mg de zeaxantina e óleo de peixe (preferencialmente 1 g de óleo de peixe).

[0044] Desejavelmente, uma dose diária média da composição confere um teor de carotenoides macular total de até, mas não superior a, 100 mg, preferencialmente até, mas não superior a, 75 mg, e o mais preferencialmente até, mas não superior a, 50 mg. Desejavelmente, a dose diária média da composição confere um teor total de carotenoide macular mínimo de pelo menos 18 mg, mais preferencialmente pelo menos 20 mg e o mais preferencialmente pelo menos 22 mg. Se sabe que tais concentrações são bem toleradas sem

substancialmente qualquer efeito secundário.

[0045] Vantajosamente, a dose média diária da composição confere uma quantidade de ácido gordo ômega-3 na gama de 10 mg a 2 g, mais preferencialmente na gama de 20 mg a 2 g, e o mais preferencialmente na gama de 25 mg a 1 grama.

[0046] O teor de ácidos graxos ômega-3 anterior pode ser conferido inteiramente por DHA, ou por uma combinação de dois ou mais ácidos graxos ômega-3, um dos quais é preferencialmente DHA. Desejavelmente, o DHA constitui pelo menos 50% do teor de ácidos graxos ômega-3 da composição, preferencialmente pelo menos 55%, mais preferencialmente pelo menos 60% e o mais preferencialmente pelo menos 65%.

[0047] A invenção será agora adicionalmente descrita, a título de exemplo ilustrativo e com referência aos desenhos em anexo, nos quais:

[0048] A Figura 1 é uma representação esquemática das fórmulas estruturais para luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina;

[0049] A Figura 2 é um gráfico da concentração sérica de luteína ($\mu\text{mol/L}$) em relação ao tempo (meses);

[0050] A Figura 3 é um gráfico da concentração sérica de meso-zeaxantina ($\mu\text{mol/L}$) em relação ao tempo (meses);

[0051] A Figura 4 é um gráfico tanto da resposta DHA ou EPA (unidades arbitrárias) em relação ao tempo (meses);

[0052] As Figuras 5-8 são gráficos circulares que ilustram a gravidade dos sintomas de demência em pacientes com 0 ou 18 meses.

Exemplo

[0053] O presente exemplo se refere a um estudo de pesquisa científica realizado no Nutrition Research Center Ireland (NRCI).

[0054] Os pacientes com DA foram recrutados no Hospital Universitário de Waterford (UHW) através do departamento da Unidade de

Cuidados Relacionados com a Idade. Este estudo foi conduzido de acordo com total sensibilidade aos requisitos éticos dos pacientes recrutados. Os objetivos e a metodologia do estudo obedeceram totalmente ao texto e códigos de práticas internacionais amplamente reconhecidos, tal como a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas de Pesquisa. Um protocolo foi desenvolvido especificamente para o presente estudo de forma a assegurar que o consentimento informado era obtido adequadamente e de acordo com o código ético pertinente à obtenção de consentimento de indivíduos vulneráveis, tais como pacientes com DA.

[0055] Em resumo, os inventores realizaram três ensaios experimentais. Dois ensaios foram conduzidos em pacientes com DA e um ensaio em sujeitos controle pareados por idade (isentos de DA).

[0056] No grupo experimental 1, pacientes com DA (n = 12) receberam um suplemento dietético diário contendo carotenoides maculares, mas sem ácido graxo ômega-3. O suplemento tinha a forma de uma cápsula de uma preparação comercialmente disponível ("Macushield"™). Cada cápsula compreende aproximadamente 10 mg de luteína ("L"), 10 mg de meso-zeaxantina ("Z") e 2 mg de zeaxantina ("Z"). Uma cápsula por dia foi administrada, sob a supervisão dos cuidadores dos pacientes, durante um período de 18 meses.

[0057] No grupo experimental 2 (n = 13), os pacientes com DA tomaram um suplemento alimentar diário essencialmente idêntico ao usado no grupo experimental 1, mas contendo adicionalmente 1 g de óleo de peixe (contendo aproximadamente 430 mg de DHA e 90 mg de EPA). O óleo de peixe era de elevada qualidade e obtido da Epax® (Epax Norway AS, Alesund, Noruega). Uma vez mais, o consumo do suplemento foi supervisionado pelos cuidadores dos pacientes e continuou ao longo de um período de 18 meses.

[0058] O terceiro grupo experimental (n = 31) foram controles

pareados por idade, sem evidência de demência. Esse grupo não consumiu qualquer suplemento dietético.

[0059] Todos os sujeitos foram avaliados no início do ensaio de forma a conferir uma linha de base. As características avaliadas incluíram, dependendo do grupo experimental, alguns/a maioria dos seguintes:

- (i) concentração sérica de L, Z e MZ;
- (ii) concentração de pigmento macular (MP) na mácula, a 0,23 graus de excentricidade da retina ("MP 0,23") (para explicação, ver abaixo);
- (iii) volume PM (volume PM sob a curva) (ver abaixo);
- (iv) LPC 22:6 e LPC 20:5 (essas são medidas do fosfolípídeo no sangue contendo tanto DHA como EPA respectivamente - ver abaixo); e
- (v) avaliação médica da demência (+/-"MEEM"). Os valores da linha de base para essas características são mostrados na Tabela 1 abaixo.

[0060] O PM foi medido por autofluorescência (AF) de comprimento de onda duplo usando o instrumento Spectralis HRA + OCT MultiColor (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemanha), conforme descrito por Akuffo et al. (2014 *Ophthalmic Epidemiol.* 21, 111-123). A dilatação pupilar foi efetuada antes da medição e os detalhes do paciente foram inseridos no software Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) versão 1.7.1.0. A AF de comprimento de onda duplo nesse dispositivo usa dois comprimentos de onda de excitação, um que é bem absorvido pelo PM (486 nm, azul) e outro que não é (518 nm, verde) (Trieschmann et al., 2006, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244, 1565-1574; Dennison et al., 2013 *Exp. Eye Res.* 116, 190-198). Foram utilizados os seguintes parâmetros de aquisição: resolução de varredura de elevada velocidade, tamanho de tampão cíclico de dois segundos, fixação interna, película de 30 segundos e controle manual

de brilho. O alinhamento, foco e iluminação foram primeiramente ajustados no modo infravermelho. Uma vez que a imagem foi uniformemente iluminada, o modo laser foi alternado de infravermelho para AF de luz laser azul mais verde. Usando o software HEYEX, as imagens da película foram alinhadas e ponderadas, e foi criado um mapa de densidade do PM. O volume de PM foi calculado como a média de PM vezes a área sob a curva até 7° de excentricidade.

[0061] Os ensaios de LPC 22:6 e LPC 20:5 foram realizados da seguinte forma: as amostras foram extraídas e analisadas conforme publicado anteriormente (Koulman, *et al.* 2014. “*The development and validation of a fast and robust dried blood spot based lipid profiling method to study infant metabolism*”. *Metabolomics* 10:1018-25). Todas as amostras foram infundidas em um Orbitrap Exativo (Thermo, Hemel Hempstead Reino Unido), usando um Nanomato Triversa (Advion, Ithaca EUA).

Tabela 1: Dados demográficos e variáveis de saúde dos pacientes nos Ensaios 1-3 na linha de base

Variáveis demográficas e de saúde	Ensaio 1 (n=12) DA	Ensaio 2 (n=13) DA	Ensaio 3 (n=31) Controles
Idade (anos)	78,5 ± 8,754	78,77 ± 7,65	76 ± 6,6
Sexo (% feminino)	6 (50%)	8 (71%)	13 (42%)
Luteína sérica (µmol/L)	0,261 ± 0,142	0,154 ± 0,084	0,297 ± 0,179
Zeaxantina sérica (µmol/L)	0,048 ± 0,035	0,062 ± 0,031	0,074 ± 0,179
MEEM	19 ± 2,89	16 ± 2,873	29 ± 0,179
Categoria de DA leve	4 (33%)	2 (15%)	na
Categoria de DA Moderada	8 (67%)	10 (77%)	na
Categoria de DA Grave	0 (0%)	1 (8%)	na
PM 0,23	0,41 ± 0,24	-	0,57 ± 0,17
Volume do PM	4114 ± 2308	-	6326 ± 2258
LPC 22:6 (DHA contendo fosfolípideo)	-	0,160 ± 0,118	-
LPC 20:5 (EPA contendo fosfolípideo)	-	0,153 ± 0,144	-

[0062] MEEM = Mini Exame do Estado Mental; PM 0,23 = pigmento macular no centro (0,23 graus de excentricidade da retina); volume do PM = volume de pigmento macular sob a curva. LPC 22:6 (DHA contendo fosfolípideo) em relação ao sinal lipídico total no sangue. Esse é um excelente biomarcador de DHA. LPC 20:5 (EPA contendo fosfolípideo) = EPA contendo fosfolípideo em relação ao sinal lipídico total no sangue. Esse é um excelente biomarcador de EPA.

Método de avaliação

Resposta bioquímica:

[0063] Para avaliação bioquímica, foram obtidas amostras na linha de base e também após 6 meses de suplementação. As concentrações séricas de MZ, L e Z foram avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) do plasma sanguíneo. Os marcadores de DHA e EPA foram avaliados por cromatografia líquida (LC) espectrometria de massa (EM) análise metabolômica e lipidômica de amostras de sangue, usando métodos previamente validados, conforme detalhado acima.

MEEM:

[0064] Isso foi efetuado sob a supervisão de um consultor clínico e é uma técnica validada. Os resultados do MEEM foram usados para orientar o diagnóstico de DA durante o recrutamento dos pacientes. O estado da DA foi definido da seguinte forma: Pontuação de MEEM 0-10 = DA grave; Pontuação de MEEM 11-20 = DA moderada; Pontuação de MEEM 21-25 = DA leve; 26+ = sem DA. Além do MEEM realizado no início do estudo, cada paciente foi avaliado quanto ao estado de saúde e DA aos 18 meses, quando possível.

Resultados

Níveis de carotenoide macular

[0065] Em primeiro lugar, se deve notar que a concentração média de luteína sérica nos sujeitos do Ensaio 2 ($0,154 \pm 0,084 \mu\text{mol/L}$) foi consideravelmente menor do que no grupo de controle ($0,297 \pm 0,179$) - essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,010$) conforme determinado pelo teste T de amostras independentes.

[0066] A Figura 2 mostra as concentrações séricas médias de luteína no início do teste e após 6 meses para o grupo de ensaio 1 (círculos cheios) e o grupo de ensaio 2 (círculos vazios). É rapidamente aparente que a concentração sérica de luteína aumentou durante o

período de 6 meses para ambos os grupos. No entanto, os sujeitos do grupo 2 (recebendo o suplemento de MC e óleo de peixe) exibiram um aumento marcadamente superior na luteína sérica, que foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$).

[0067] Um quadro semelhante foi encontrado para os níveis séricos de MZ nos sujeitos do grupo experimental 1 e 2 (ver Figura 3): ambos os grupos exibiram um aumento claro da MZ sérica aos 6 meses em comparação com a linha de base; mas os sujeitos do grupo experimental 2 apresentou um aumento maior que os sujeitos do grupo 1, o que foi, uma vez mais, estatisticamente significativo ($p = 0,06$).

Resposta a ácido graxo ômega-3

[0068] Os resultados para o DHA sérico (círculos cheios) e EPA sérico (círculos vazios) são mostrados na Figura 4 para os sujeitos do grupo experimental 2 na linha de base e após 6 meses. Se pode observar que a concentração de EPA aumentou e a concentração de DHA aumentou de forma bastante acentuada. A maior resposta nos níveis de DHA era de se esperar, uma vez que o suplemento de óleo de peixe usado no estudo continha mais DHA que EPA.

Resposta Médica

[0069] A avaliação médica do paciente foi realizada na linha de base e após 18 meses de suplementação. A avaliação médica foi realizada por uma enfermeira qualificada para a DA, sob a supervisão de um consultor médico. Além disso, o cuidador do paciente foi entrevistado após 18 meses de uso do suplemento. O estado da DA na linha de base foi confirmado pelo consultor médico.

[0070] As Figuras 5 e 6 mostram o estado da DA para os sujeitos do grupo experimental 1 na linha de base (Figura 5) e aos 18 meses (Figura 6). As Figuras 7 e 8 mostram o estado da DA para os sujeitos do grupo experimental 2 na linha de base (Figura 7) e aos 18 meses (Figura 8).

[0071] Adicionalmente, os dados de sujeitos individuais para os dois grupos experimentais são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Dados de sujeitos individuais

Estudo	ID do participante	Idade (anos)	Sexo (M=masculino; F=Feminino)	Pontuação MEEM	Estado da DA na Linha	Soro L. na Linha	Soro L. de 6
				na Linha Base	Base	Base (µmol/L)	meses (µmol/L)
Ensaio 1	ADCD2	78	M	16	Moderado	0,072	0,666
	ADCD3	81	M	17	Moderado	0,432	0,933
	ADCD4	84	M	18	Moderado	0,302	0,973
	ADCD5	82	F	23	Suave	0,466	0,676
	ADCD8	90	F	15	Moderado	0,149	0,564
	ADCD9	76	M	22	Suave	0,325	1,631
	ADCD11	68	F	19	Moderado	0,397	0,941
	ADN24	68	M	23	Suave	0,149	0,285
	ADN25	64	F	15	Moderado	0,202	0,771
	ADN26	74	F	21	Suave	0,364	1,972
	ADN29	87	F	19	Moderado	0,238	2,415
ADN31	90	M	20	Moderado	0,034	0,364	
Ensaio 2	C3A4	79	F	12	Moderado	0,051	0,548
	C3A5	78	M	22	Suave	0,204	1,733
	C3A6	89	F	14	Moderado	0,273	3,599
	C3A7	81	F	13	Moderado	0,095	2,515
	C3A8	87	M	17	Moderado	0,153	1,021
	C3A9	88	F	21	Suave	0,122	0,536
	C3A10	71	F	18	Moderado	0,107	2,722
	C3A12	79	F	17	Moderado	0,244	2,229
	C3A13	77	M	110	Grave	0,064	1,971
	C3A14	69	M	17	Moderado	0,074	0,342
	C3A16	87	M	18	Moderado	0,123	0,974
C3A17	74	F	18	Moderado	0,315	1,879	
C3A19	65	F	18	Moderado	0,182	1,97	

Tabela 2: (continuação)

Estudo	ID do participante	Soro L. na Linha Base	Soro L. de 6 meses (µmol/L)	Soro MZ de 6	Observações a 18 meses
		(µmol/L)		meses (µmol/L)	
Ensaio 1	ADCD2	0,006	0,062	0,08	Sem diferenças reportadas
	ADCD3	0,046	0,088	0,044	Sem diferenças reportadas
	ADCD4	0,057	0,099	0,052	Sem diferenças reportadas
	ADCD5	0,133	0,099	0,034	Sem diferenças reportadas
	ADCD8	0,032	0,056	0,043	Doença avançada; paciente demasiadamente doente para continuar o estudo
	ADCD9	0,076	0,189	0,086	Doença avançada; paciente em um lar de idosos
	ADCD11	0,057	0,076	0,044	Sem informação disponível
	ADN24	0,054	0,041	0,014	Sem diferenças reportadas
	ADN25	0,035	0,078	0,027	Doença avançada; paciente incapaz de continuar o estudo
	ADN26	0,059	0,248	0,294	Doença avançada; paciente incapaz de seguir as instruções
	ADN29	0,02	0,245	0,234	Doença avançada; paciente demasiadamente doente para continuar o estudo
ADN31	0,003	0,024	0,018	Sem diferenças reportadas	
Ensaio 2	C3A4	0,027	0,057	0,062	O cuidador reportou boa melhoria na memória
	C3A5	0,05	0,145	0,1	O cuidador reportou boa melhoria na visão
	C3A6	0,089	0,312	0,228	O cuidador reportou que o sujeito estava melhor e gerenciável
	C3A7	0,041	0,226	0,153	Sem diferenças reportadas
	C3A8	0,058	0,094	0,091	Sem diferenças reportadas
	C3A9	0,069	0,082	0,03	Sem diferenças reportadas

C3A10	0,026	0,244	0,186	Sem diferenças reportadas
C3A12	0,075	0,153	0,152	O cuidador reportou boa melhoria na visão
C3A13	0,044	0,131	0,178	Sem diferenças reportadas
C3A14	0,048	0,039	0,1	Sem diferenças reportadas
C3A16	0,043	0,058	0,085	O cuidador reportou boa melhoria na memória
C3A17	0,137	0,065	0,252	Sem diferenças reportadas
C3A19	0,105	0,148	0,226	O cuidador reportou boa melhoria na visão

[0072] Conforme observado nos gráficos circulares (Figuras 5 e 6, dados do Ensaio 1, intervenção apenas com carotenoides) e na Tabela 2, a progressão da DA foi evidente nesse grupo durante o período de 18 meses, com 42% do estado de saúde dos pacientes q regressarem ao ponto de não poderem continuar no ensaio. Os motivos do abandono incluem: paciente que foi transferido para um lar de idosos devido à progressão da DA; o paciente ficou doente demais para continuar; declínio cognitivo muito grave; não é mais capaz de seguir as instruções.

[0073] No entanto, conforme visto nas Figuras 7 e 8 (dados a partir do Ensaio 2, intervenção com carotenoides e óleo de peixe) e Tabela 2, a progressão da DA foi acentuadamente muito menor, com os cuidadores relatando melhoria da função cognitiva, função visual e bem-estar geral. É importante notar que nenhum paciente desistiu do Ensaio 2 e os comentários recebidos foram os seguintes: melhoria da memória, melhoria da visão, DA não piorou.

Conclusões

[0074] Os exemplos apresentados no presente documento sugerem que a DA pode ser uma doença por deficiência de nutriente. Os nutrientes em questão são os carotenoides (luteína e zeaxantina) e DHA, que foram identificados no cérebro humano. Esses nutrientes têm o potencial de suportar a saúde do cérebro e reduzir o risco de DA através dos seus papéis antioxidantes, anti-inflamatórios e estruturais. Os inventores colocam a hipótese de a DA ser uma doença por deficiência de nutrientes e de as respostas médicas positivas observadas nos ensaios serem devidas à correção dessa deficiência. No entanto, nas circunstâncias em que a doença já está desenvolvida, a correção

da deficiência de nutrientes não é capaz de reverter a doença; mas é alcançada a estabilização da função da saúde cerebral, consistente com a interrupção da progressão da DA em pacientes suplementados com carotenoides e óleo de peixe.

[0075] Os inventores sugerem que a DA é uma doença por deficiência de dois componentes nutricionais: a. os pigmentos maculares luteína e zeaxantina, que são obtidos a partir da ingestão de vegetais de folhas verdes (por exemplo, espinafre e couve) e b. DHA, obtido a partir da ingestão de peixe gordo (por exemplo, salmão).

[0076] Os dados mostram que a DA pode ser prevenida com uma ingestão satisfatória de, por exemplo, os alimentos acima mencionados.

REFERÊNCIAS:

[1] Alzheimer's Association (2017) *2017 Alzheimer's disease facts and figures*, Alzheimer's Association, Chicago, IL, EUA.

[2] Tangney *et al.*, (2011) Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr* **93**, 601-607.

[3] Feart *et al.*, (2009) Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *J.A.M.A.* **302**, 638-648.

[4] Trichopoulou *et al.*, (2015) Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur. J Nutr.* **54**, 1311-1321.

[5] Pelletier *et al.*, (2015) Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement* **11**, 1023-1031.

[6] McEvoy *et al.*, (2017) Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc* **65**, 1857-1862.

[7] Lourida *et al.*, (2013) Mediterranean diet, cognitive function,

and dementia: a systematic review. *Epidemiology* **24**, 479-489.

[8] Psaltopoulou *et al.*, (2013) Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* **74**, 580-591.

[9] Singh *et al.*, (2014) Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* **39**, 271-282.

[10] Scarmeas *et al.*, (2006) Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **59**, 912-921.

[11] Scarmeas *et al.*, (2009) Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **66**, 216-225.

[12] Sofi *et al.*, (2014) Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* **17**, 2769-2782.

[13] Muldoon *et al.*, (2014) Long-chain omega-3 fatty acids and optimization of cognitive performance. *Mil Med* **179**, 95-105.

[14] Cole *et al.*, (2005) Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions. *Neurobiol Aging* **26 Suppl 1**, 133-136.

[15] Fotuhi *et al.*, (2009) Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* **5**, 140-152.

[16] Thomas *et al.*, (2015) Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* **2015**, 172801.

[17] Cole & Frautschy *et al.*, (2010) DHA may prevent age-related dementia. *J Nutr* **140**, 869-874.

[18] Abubakari AR, Naderali MM, Naderali EK (2014) Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: are smaller dosages more beneficial? *Int J Gen Med* **7**, 463-473.

- [19] Yurko-Mauro *et al.*, (2010) Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* **6**, 456-464.
- [20] Phillips *et al.*, (2015) No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci* **16**, 24600-24613.
- [21] van de Rest *et al.*, (2008) Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* **71**, 430-438.
- [22] Perry *et al.*, (2009) Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables and corn and egg products. *Journal of Food Composition and Analysis* **22**, 9-15.
- [23] Johnson *et al.*, (2013) Relationship between Serum and Brain Carotenoids, alpha-Tocopherol, and Retinol Concentrations and Cognitive Performance in the Oldest Old from the Georgia Centenarian Study. *J Aging Res* **2013**, 951786.
- [24] Craft *et al.*, (2004) Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging* **8**, 156-162.
- [25] Feart *et al.*, (2016) Plasma Carotenoids Are Inversely Associated With Dementia Risk in an Elderly French Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **71**, 683-688.
- [26] Min & Min (2014) Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* **37**, 246-256.
- [27] Loef & Walach (2012) Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging* **16**, 626-630.
- [28] Hammond *et al.*, (2017) Effects of Lutein/Zeaxanthin Supplementation on the Cognitive Function of Community Dwelling

Older Adults: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* **9**, 254.

[29] Johnson *et al.*, (2008) Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci* **11**, 75-83.

[30] Chew *et al.*, Age-Related Eye Disease Study 2 Research G (2015) Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **314**, 791-801.

[31] Mangialasche *et al.*, (2010) High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *J Alzheimers Dis* **20**, 1029-1037.

[32] Livingstone *et al.*, (2017) Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* **390**, 2673-2734.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, compreendendo cada um de luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina; e uma composição compreendendo pelo menos um ácido graxo ômega-3; caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de doença de Alzheimer em um sujeito humano tendo uma pontuação de MEEM de 25 ou menos.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que uma composição única compreende cada uma de luteína, zeaxantina, meso-zeaxantina e pelo menos um ácido graxo ômega-3.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um ácido graxo ômega-3 compreende ácido docosa-hexaenoico.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um ácido graxo ômega-3 é conferido como um componente de óleo de peixe na composição.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um ácido graxo ômega-3 compreende pelo menos dois ácidos graxos.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o ácido graxo ômega-3 compreende ácido docosa-hexaenoico e ácido eicosapentaenoico.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um ácido graxo ômega-3 é conferido como o ácido livre, como um sal ou como um triglicerídeo.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7,

caracterizada pelo fato de que o sal compreende um monócation.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o sal compreende um monócation metálico.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) é(são) formulada(s) de modo a ser(em) adequada(s) para consumo oral e é(são) administrada(s) por via oral.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) é(são) administrada(s) pelo menos três vezes por semana.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) é(são) administrada(s) diariamente.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) está(ão) na forma de dose unitária.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que cada dose unitária da composição compreende 10 mg de meso-zeaxantina, 10 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina e 1 g de óleo de peixe.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que cada dose unitária da composição compreende 15 mg de meso-zeaxantina, 5 mg de luteína, 1 mg de zeaxantina e 1 g de óleo de peixe.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que cada dose unitária da composição compreende entre 20 mg e 2 gramas de ácido docosa-hexaenoico.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) adicionalmente compreende(m) um ou mais dos seguintes:

reguladores de acidez; agentes antiaglomerantes, incluindo aluminossilicato de sódio, carbonato de cálcio ou de magnésio, silicato de cálcio, ferricianeto de sódio ou de potássio; antioxidantes, incluindo vitamina E, vitamina C e polifenóis; corantes, incluindo corantes artificiais FD&C Azul n.º 1, Azul n.º 2, Verde n.º 3, Vermelho n.º 40, Vermelho n.º 3, Amarelo n.º 5 e Amarelo n.º 6; e corantes naturais caramelo, urucum, cochonilha, betanina, cúrcuma, açafrão, páprica; agentes de retenção de cor; emulsificantes; aromatizantes; intensificadores de sabor; conservantes; estabilizadores; adoçantes e espessantes.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a(s) composição(ões) está(ão) na forma de um comprimido ou cápsula.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o sujeito consome a(s) composição(ões) semanalmente ou diariamente durante um período de pelo menos 6 meses.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o sujeito consome a(s) composição(ões) semanalmente ou diariamente durante um período de pelo menos 12 meses.

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, a composição caracterizada pelo fato de que consiste substancialmente em luteína, zeaxantina, meso-zeaxantina, pelo menos um ácido graxo poli-insaturado ômega-3 ou sal ou triglicerídeo correspondente e um diluente, portador ou excipiente.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o ácido graxo poli-insaturado ômega-3 ou o sal ou triglicerídeo correspondente é DHA ou um sal ou triglicerídeo de DHA.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindi-

cações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cada uma de luteína, zeaxantina, meso-zeaxantina e DHA e/ou EPA, a composição sendo formulada em forma de dose unitária para administração oral diária, para uso na prevenção ou atraso da progressão do comprometimento cognitivo em um sujeito que já exibe um ou mais sintomas da doença de Alzheimer antes da administração da composição.

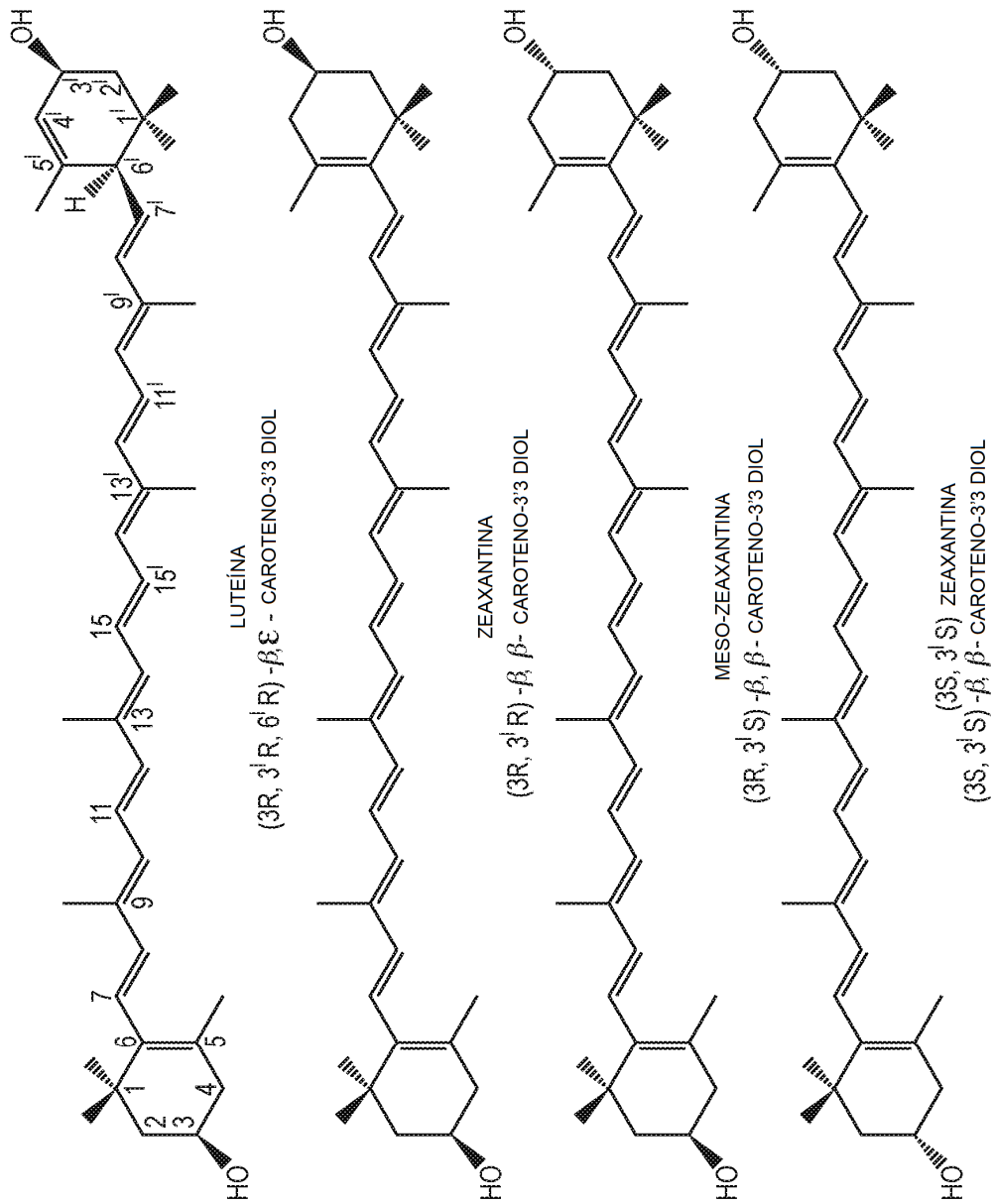


FIG. 1

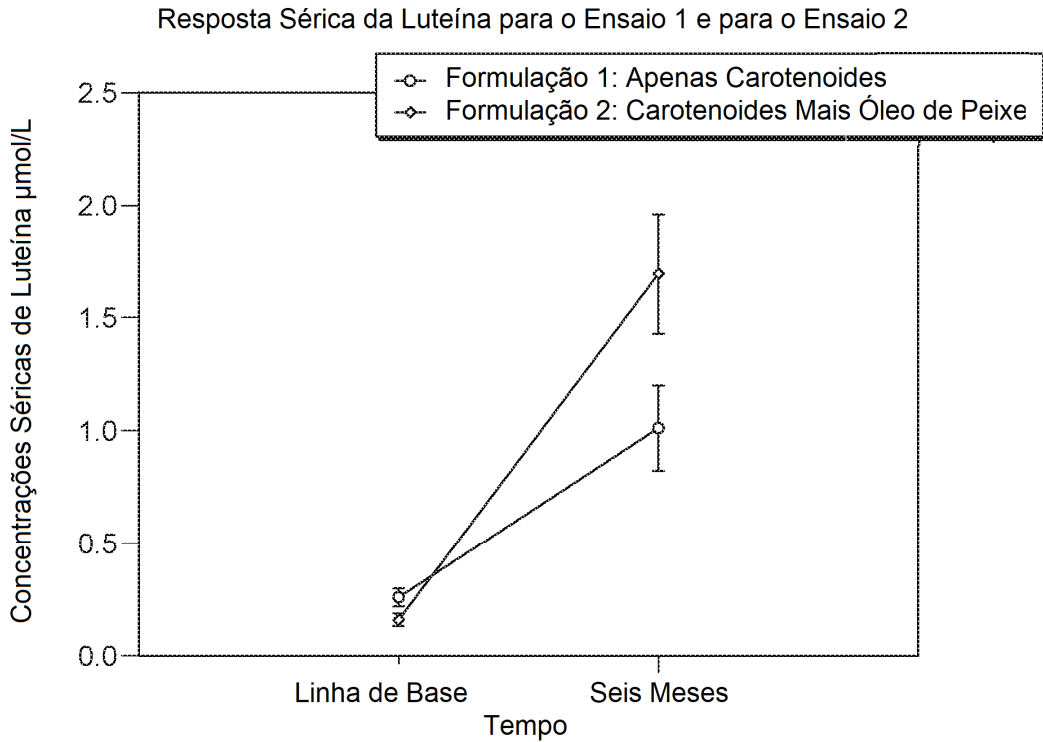


FIG. 2

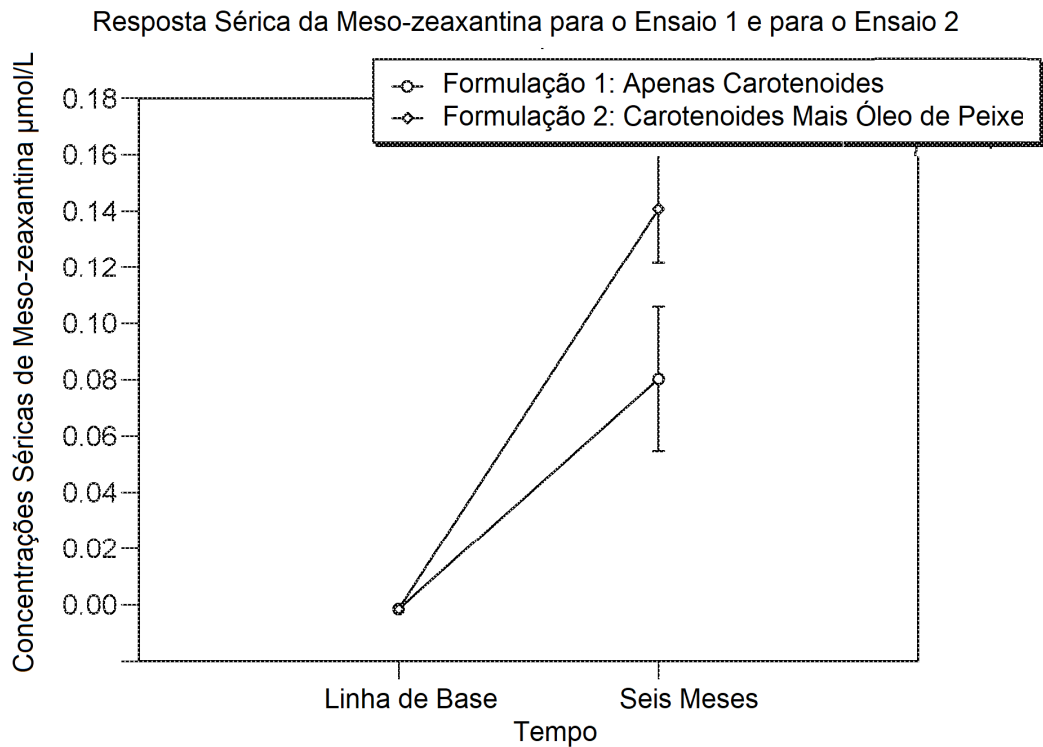


FIG. 3

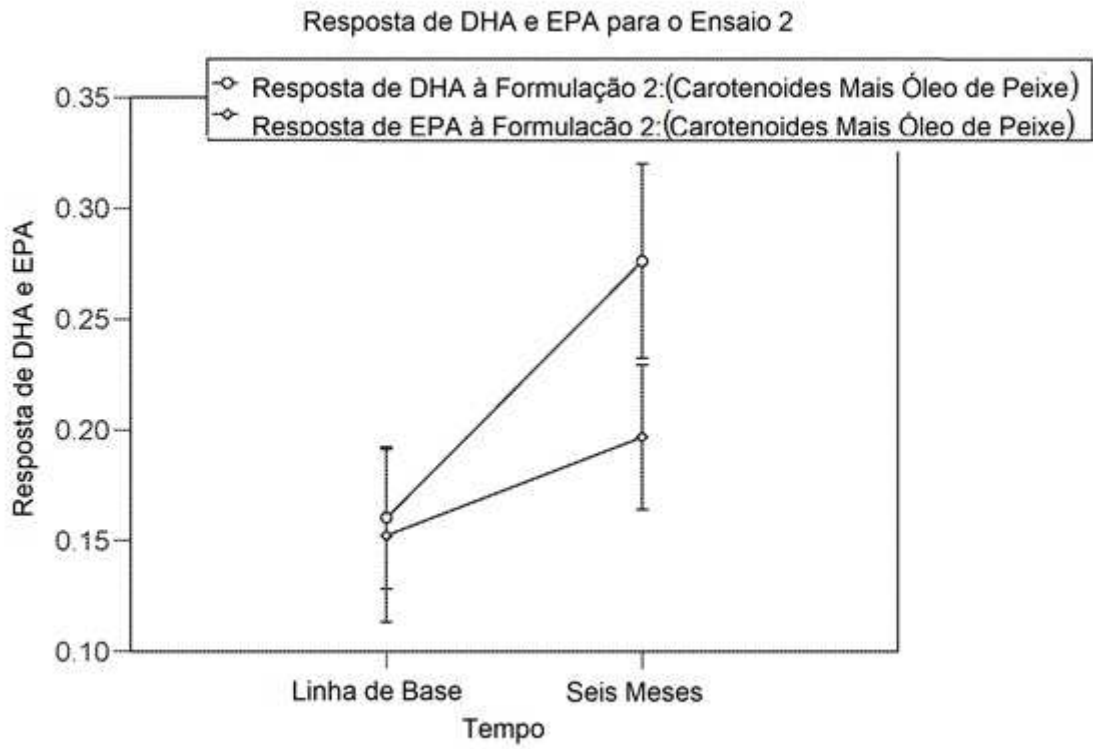


FIG. 4

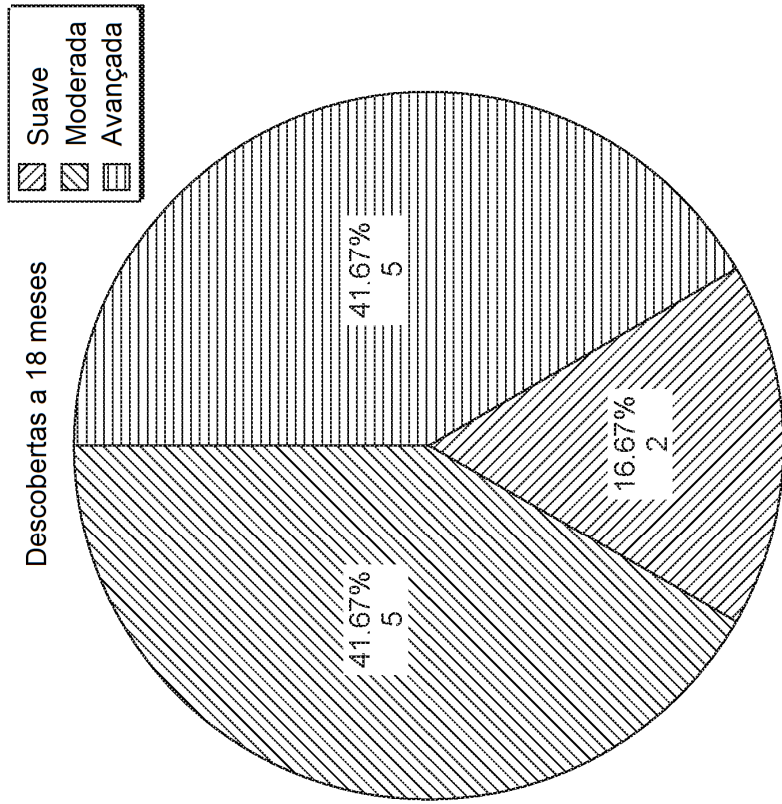


FIG. 6

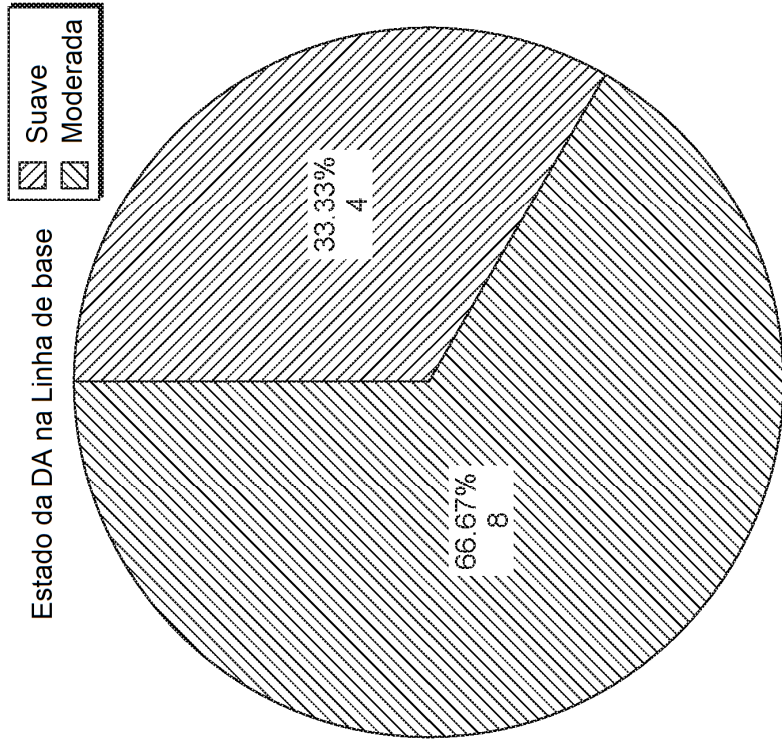


FIG. 5

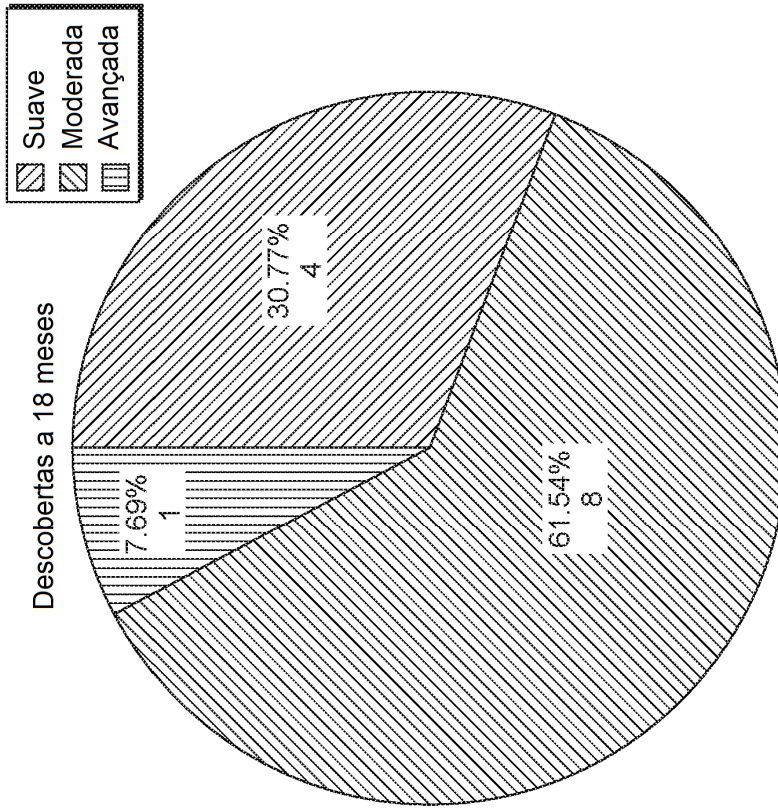


FIG. 8

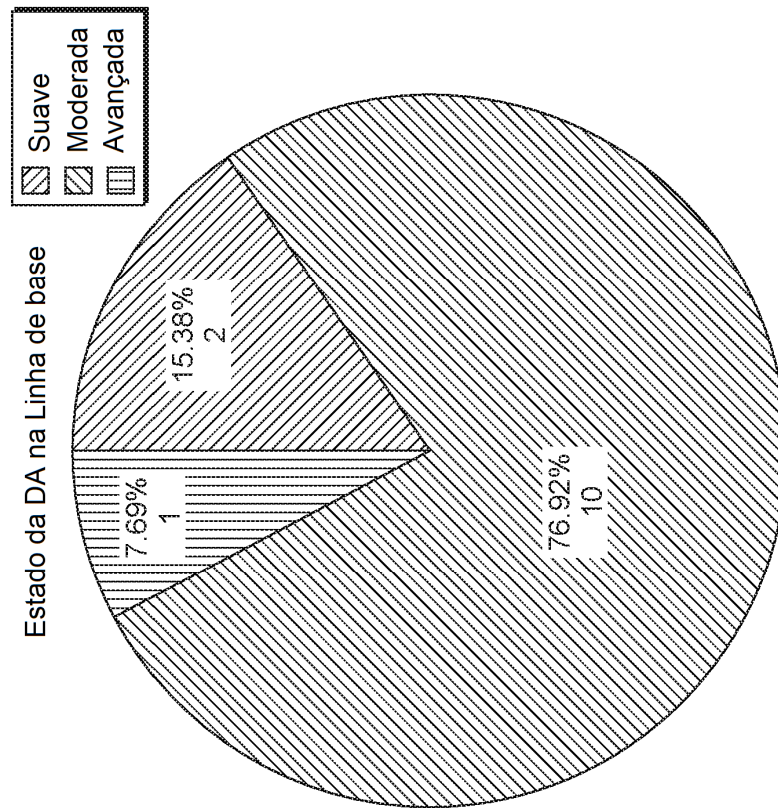


FIG. 7

RESUMO

Patente de Invenção: **“PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE DOENÇA NEURODEGENERATIVA”**.

A invenção refere-se a uma composição compreendendo pelo menos um carotenoide selecionado a partir do grupo consistindo em luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina; e uma composição compreendendo pelo menos um ácido graxo ômega-3; para uso na prevenção e/ou tratamento de demência em um sujeito humano.