

(11) *Número de Publicação:* PT 626176 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K038/01 A A23L001/305 B

A23L001/308 B A23L001/053 B

A23L001/303 B A23J001/14 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1993.09.08

(30) *Prioridade:* 1993.05.28 US 68450
1993.05.28 US 68919

(43) *Data de publicação do pedido:*
1994.11.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
1999.11.17

(73) *Titular(es):*

ABBOTT LABORATORIES

ONE ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK ILLINOIS 60064-3500
US

(72) *Inventor(es):*

TERRENCE B. MAZER

FREDERICK OLIVER COPE

NORMANELLA TORRES DEWILLE

ERNEST WILLIAM RICHARDS

BONNIE CHANDLER ABBRUZZESE

US

US

US

US

US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA

RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA

PT

(54) *Epígrafe:* NUTRIÇÃO PARA PESSOAS SUJEITAS A TERAPIA DE RADIAÇÃO E/OU QUIMIOTERAPIA

(57) *Resumo:*

Resumo
A presente invenção refere-se a um método e a um produto para a nutrição de pessoas sujeitas a terapia de radiação e/ou quimioterapia. O método consiste em fornecer a estas pessoas uma dieta rica em proteínas e em vitaminas, e a um produto alimentar que contém estas substâncias. O produto alimentar é apresentado sob a forma de um pó, que pode ser adicionado a líquidos ou sólidos, e que pode ser armazenado em recipientes adequados para a sua utilização.

DESCRIÇÃO**“Nutrição para pessoas sujeitas a terapia de radiação e/ou quimioterapia”**

O presente invento refere-se a um produto nutricional entérico e a um método de proporcionar suporte nutricional para pessoas que estejam presentemente sujeitas a quimioterapia e/ou radioterapia.

A radioterapia e/ou quimioterapia são frequentemente utilizadas, por exemplo, para a erradicação de células malignas presentes no corpo, ou para o tratamento de outras doenças. Quando se considera o exemplo de carcinomas abdominopélvicos tratados com radioterapia, a radiação pélvica não pode matar células malignas sem causar algum dano aos tecidos normais circundantes. O tecido normal mais frequentemente afectado é a mucosa intestinal a qual, devido às suas células de divisão rápida, é muito radio-sensível. Este mesmo fenómeno também se verifica na utilização de quimioterapia na erradicação de células malignas localizadas por todo o corpo, ou no tratamento de outras doenças, quando o tratamento produz trauma tóxico para o tracto gastrointestinal. Como exemplo, embora a quimioterapia seja eficaz no alveijamento das células malignas, ou no tratamento de outras doenças, a sua utilização está frequentemente associada a dano significativo de células normais não malignas, tais como as que forram o tracto gastrointestinal. É o insucesso em manter a homeostase entre depleção celular (indução de apoptose) e proliferação celular (sobrevivência de células pluripotentes) com cada dose sucessiva de radiação pélvica e/ou quimioterapia que resulta nos sintomas agudos gastrointestinais clinicamente observados. Os sintomas de ambos os danos agudos induzidos por radiação/quimioterapia representam a expressão de apoptose induzida por radiação/quimioterapia e resultantes alterações funcionais na mucosa intestinal. As alterações morfológicas resultantes de apoptose induzida por radiação e/ou quimioterapia incluem, mas não se limitam a: (1) encurtamento das vilosidades; (2) redução da área total de superfície epitelial; (3) redução ou desaparecimento do glicocálice e (4) perda de células pluripotentes.

As alterações funcionais no intestino delgado, induzidas por radiação pélvica e/ou quimioterapia incluem: má absorção de gorduras, hidratos de carbono, proteínas e sais biliares, e apresenta-se clinicamente como diarreia. Podem também aparecer sintomas de náusea, vómitos e anorexia os quais resultam num desperdício nutricional geral o qual é reversível. Se estes sintomas continuarem, ocorre perda de peso, desidratação e perdas nutricionais graves. Os sintomas de enterite aguda induzida por radiação/quimioterapia diminuem normalmente logo após o fim do tratamento. O segmento do intestino delgado mais afectado por radiação pélvica é o íleo e isto deve-se à sua posição pélvica a qual o



coloca directamente no campo do feixe de radiação. O cólon sigmóide podia também ser afectado por tratamento com radiação pélvica devido à sua posição pélvica.

O estabelecimento de ferimento crónico por radiação pélvica pode ser adiado durante meses a anos. Os sintomas incluem obstrução intermitente do intestino, fistulas, ulceração, perfuração e má absorção generalizada. Na literatura, parece haver controvérsia sobre a história natural do ferimento crónico induzido por radiação. Alguns relatam que uma direcção clínica de rotina durante e imediatamente após a radiação não proporciona uma garantia contra o desenvolvimento ulterior de má absorção, obstrução, fistula ou outras complicações. Outros relatam que parece não haver qualquer caso de enteropatia adiada sem uma história de enterite aguda. Presentemente, não existe qualquer teste de previsão de dano intestinal tardio. A gestão médica do dano intestinal tardio é difícil e estas complicações tardias da terapia de radiação podem ter um efeito prejudicial no estado de nutrição do hospedeiro. Verifica-se o mesmo cenário para o ferimento crónico induzido por quimioterapia do tracto gastrointestinal.

As intervenções dietéticas orais apropriadas para clientes com enterite induzida por radiação/quimioterapia não estão bem definidas na literatura. Tradicionalmente, têm sido empregues dietas pobres em substâncias não digeríveis, pobres em lactose e podem proporcionar algum alívio dos sintomas. Kouba, "Nutritional care of the individual with cancer", *NUTRITION IN CLINICAL PRACTICE*, 3:175-182, 1988; Coulston *et al.*, "Nutrition management of patients with cancer", *TOPICS IN CLINICAL NUTRITION*, 12:26-36, 1986. Mais recentemente, a utilização de dietas elementares (produtos quimicamente definidos que contêm a maioria dos nutrientes na sua forma molecular simples) foi descrita como tendo um papel importante na preservação da integridade morfológica da mucosa gastrointestinal durante tratamento com radiação. Bounous, "The use of elemental diets during cancer therapy", *ANTICANCER RESEARCH*, 3:299-304, 1983. Se isto puder ser confirmado, então os efeitos secundários agudos e crónicos induzidos por radiação/quimioterapia podiam ser minimizados pela adição de uma dieta elementar ao longo do decurso do tratamento com radiação pélvica e/ou quimioterapia. Para além disso, o suporte nutricional e gestão dos sintomas podem permitir aos doentes resistir mais facilmente aos protocolos de tratamento, melhorando assim o controlo do tumor e o prognóstico e bem-estar global do doente.

Foram utilizados vários modelos animais para estudar a eficácia de dietas elementares na protecção contra ferimento do intestino induzido por radiação/quimioterapia. Foi observado que ratinhos alimentados com uma dieta elementar durante irradiação de dose única variando entre 700-1350 cGY têm uma melhor sobrevivência e menor perda de peso



que ratinhos que comem dietas normais. Hugon *et al.*, "Elemental diet in the management of the intestinal lesions produced by radiation in the mouse", *CANADIAN JOURNAL OF SURGERY* 15:18-26, 1972.

McArdle *et al.*, "Elemental Diet as Prophylaxis Against Radiation Injury", *ARCHIVES OF SURGERY*, Vol. 120, Setembro 1985, páginas 1026-1033 relatam que a alimentação de cães com uma dieta elementar durante três dias antes de dar 2000 rad de radiação conferia uma protecção significativa ao intestino delgado contra a fase aguda do ferimento por radiação. A dieta elementar empregue no estudo de McArdle *et al.* foi VITAL[®] de Ross Laboratories, Columbus, Ohio, E.U.A.. McArdle *et al.* relataram mais tarde em "Prophylaxis Against Radiation Injury", *ARCHIVES OF SURGERY*, Vol. 121, Agosto 1986, páginas 879-884, que um estudo envolvendo doentes humanos sugeria que a alimentação com dietas elementares proporciona profilaxia contra a fase aguda do ferimento por radiação em doentes sujeitos a radioterapia de curta duração e altas doses para cancro invasivo da bexiga e que é um meio seguro e praticável de suporte nutricional pós-operatório, mesmo na presença de uma nova anastomose intestinal. A dieta elementar empregue neste estudo foi também VITAL[®].

Num relato de um caso, Haddad *et al.*, "Long term nutrition with an elemental diet following intensive abdominal radiation: Report of a case", *DISEASES OF THE COLON AND RECTUM*, 17(3):373-375, 1974 investigaram a utilização a longo prazo de uma dieta elementar após radiação abdominal intensiva numa mulher diagnosticada com cancro do ovário. Seis semanas após tratamento com radiação abdominal com uma dose pélvica central de 4100 cGY seguida por cGY em toda a pélvis, esta mulher apresentou distensão abdominal, dor abdominal, vômitos e perda de peso. Ela foi enviada para o hospital para suporte nutricional através de alimentação por tubo nasogástrico. Após a descarga ela continuou a consumir uma dieta elementar oral a qual foi bem tolerada. Os sintomas da doente desapareceram e o seu estado nutricional melhorou e foi mantido com a dieta elementar. Todas as tentativas que foram feitas para voltar à sua dieta original resultaram no recomeço dos seus sintomas anteriores de diarreia e náusea. A doente permaneceu assintomática com a dieta elementar. Este caso foi o primeiro relato no qual uma dieta elementar quimicamente definida foi utilizada exclusivamente durante o suporte nutricional a longo prazo de um doente adulto apresentando ferimento agudo induzido por radiação. Também, o retorno de sintomas em cruzamentos com a dieta normal é convincente.

Com estes antecedentes, foram efectuados ensaios clínicos para investigar a possibilidade de protecção contra enteropatia de radiação pela administração profilática de uma dieta elementar. Um estudo possível relatado por Bounous *et al.*, "Dietary protection



during radiation therapy”, *STRAHLENTHERAPIE*, 149:476-483, 1975, designou alternativamente doentes de oncologia sujeitos a tratamento com radiação pélvica ou abdominal para receberem ou uma dieta elementar ou uma dieta normal. As variáveis clínicas resultantes foram alteração do peso e diarreia. Foram também medidos os níveis de proteína total e albumina no soro. Os resultados deste estudo indicaram que os sujeitos com a dieta elementar eram capazes de manter o peso e os níveis proteicos no soro enquanto que os do grupo de controlo perderam peso e os níveis proteicos no soro diminuíram. A dieta elementar no estudo de cima pareceu impedir a diarreia induzida por radiação e ter um efeito favorável no bem-estar nutricional dos doentes. A diarreia induzida por radiação foi um problema assintomático apresentado por 6 dos 9 sujeitos no grupo de controlo em comparação com apenas 1 dos 9 sujeitos no grupo de dieta elementar. Para além disso, 3 dos 9 sujeitos no grupo de controlo precisaram de uma interrupção do tratamento por radiação devido a uma exacerbação destes sintomas. Esta interrupção pode por fim afectar o controlo e consequência do tumor. Mais importante, foi evidente que os doentes no grupo de estudo eram capazes de tolerar a administração oral de uma dieta elementar. É razoável a partir destas observações considerar a hipótese de que uma dieta elementar resultará em menos interrupções do tratamento por radiação, melhorando assim o controlo do tumor.

Um estudo mais recente, McArdle *et al.*, “Prophylaxis against radiation injury”. *ARCHIVES OF SURVEY*, 121:879-884, 1986, investigou a utilização de uma dieta elementar em 20 doentes sujeitos a terapia de radiação de 2000 cGY durante cinco dias, antes de cistectomia radical e conduta ileal para cancro invasivo da bexiga. Estes doentes estiveram suportados durante 7 dias por uma dieta elementar por alimentação por tubo nasogástrico ou por administração oral. Inicialmente, a concepção da investigação exigia a atribuição aleatória de doentes a uma dieta elementar ou a uma gestão de nutrição convencional a qual consistia em Nutrição Parentérica Total (NPT) ou numa dieta de hospital normal. No início do estudo foi observado um benefício da dieta elementar e foi decidido não continuar outros modos de suporte nutricional por razões éticas. Assim, após o quarto doente alimentado com dieta elementar, foi parada a atribuição aleatória de doentes e todos os doentes foram colocados com uma dieta elementar e foram utilizados controlos retrospectivos para comparação. O resultado clínico importante deste estudo foram os resultados das biópsias do íleo terminal feitas aquando da cirurgia. Nenhum doente alimentado com dieta elementar mostrou danos em cortes histológicos. Em contraste, foram observados danos graves induzidos por radiação nos três doentes consecutivos que não foram alimentados com uma dieta elementar antes do tratamento com radiação.

Em adição aos estudos acima, Bounous *et al.* também demonstraram os efeitos benéficos de uma dieta elementar em doentes sujeitos a quimioterapia com 5-fluorouracilo



(5-FU), Bounous *et al.*, "Elemental diet in the management of the intestinal lesion produced by 5-fluorouracil in man", *CANADIAN JOURNAL OF SURGERY*, Vol. 14, páginas 312-324, 1971. Neste estudo, vinte e quatro doentes, 17 homens e 7 mulheres, com carcinoma metastático avançado os quais estavam a receber cada um uma dose padrão de 5-FU, foram aleatoriamente atribuídos a um de dois grupos experimentais. O grupo de controlo continuou a consumir a dieta de hospital normal ao longo dos nove dias de quimioterapia enquanto que o grupo experimental recebeu uma dieta elementar como a sua única fonte de nutrição durante o mesmo período. Os doentes no grupo de controlo que comiam uma dieta de hospital normal, apresentaram perda de peso significativa e lesões específicas na mucosa rectal enquanto que os doentes com a dieta elementar experimental não tinham lesões rectais e mantiveram o seu peso pré-tratamento.

Os efeitos da dieta na enterocolite induzida por quimioterapia são também relatados em Shou *et al.*, "Dietary Manipulation of Methotrexate-Induced Enterocolitis", *JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION*, Vol. 15, Nº 3, páginas 307-312, 1991. Os resultados deste estudo sugeriam que doentes incapazes de ingerir uma dieta regular enquanto sujeitos a quimioterapia podem beneficiar de uma dieta com polipéptidos como fonte de azoto em vez de uma dieta elementar. Esta publicação defende que dietas líquidas elementares causam alterações na microflora intestinal caracterizadas por um nível significativamente aumentado de bactérias Gram-negativas. É alegado que a transposição de bactérias do tracto intestinal através da mucosa epitelial pode causar infecções que resultam pelo menos em parte do sobrecrecimento bacteriano, e que a administração de certas dietas elementares resulta em atrofia da mucosa intestinal, com redução da altura das vilosidades e da profundidade das criptas e outros resultados indesejáveis. É importante notar, no entanto, que tais resultados prejudiciais de uma dieta elementar não foram relatados em nenhuma outra publicação.

Tal como acima mencionado, a premissa biológica subjacente à enterite induzida por radiação clinicamente observável é a expressão de morte celular programada (apoptose) tanto em células das vilosidades (células que não se dividem) como em células das criptas (células epiteliais pluripotentes em divisão). O impedimento da expressão de tal morte celular traduzir-se-ia hipoteticamente numa enterite clinicamente aparente reduzida e poderia mesmo ainda reduzir ou eliminar a enterite de estabelecimento retardado. Para além disso, a expectativa desta redução através de uma fórmula entérica pode ser baseada na selecção de ingredientes os quais foram pré-pesquisados num sistema de cultura de tecidos relevante quanto à sua capacidade inerente para inibir apoptose. Esta base, conjugada com a revisão da literatura acima, indica que a utilização de tal dieta elementar durante tratamento com radiação pélvica e/ou quimioterapia pode ser significativamente benéfica para doentes com



cancro sujeitos a tratamento. As fórmulas seleccionadas por tais meios podem reduzir as alterações morfológicas e funcionais na mucosa intestinal associadas a tratamento com radiação pélvica e/ou quimioterapia. Como resultado, pode ser minimizada a morbosidade clínica e o estado nutricional pode ser mantido. Para além disso, o melhoramento do suporte nutricional e controlo dos sintomas pode permitir aos doentes aguentar melhor os protocolos de tratamento, os quais podem subsequentemente melhorar o controlo do tumor.

Em resumo, os potenciais benefícios clínicos de uma dieta elementar durante radioterapia pélvica e/ou quimioterapia são:

1. Redução do ferimento induzido por radiação/quimioterapia na mucosa intestinal (inibição de apoptose);
2. Redução da incidência e gravidade dos sintomas intestinais resultantes de radioterapia pélvica e/ou quimioterapia;
3. Melhor tolerância do doente a radiação pélvica e/ou quimioterapia; e
4. Garantia de uma dieta nutricionalmente adequada durante o tratamento.

O produto nutricional entérico de acordo com o presente invento é caracterizado por:

- (a) uma primeira fonte proteica compreendendo um hidrolisado de proteína de soja possuindo uma partição de pesos moleculares, tal como determinada por cromatografia por exclusão de tamanho em que 30-60% das partículas têm um peso molecular no intervalo de 1500-5000 Daltons, compreendendo o hidrolisado de proteína de soja, em peso, não mais que 90% das proteínas do produto nutricional;
- (b) uma segunda fonte proteica a qual compreende uma fonte de proteína intacta numa quantidade suficiente para produzir uma emulsão estável do hidrolisado de proteína de soja e a proteína intacta do produto nutricional, compreendendo a proteína intacta, em peso, pelo menos 10% das proteínas do produto nutricional; e
- (c) uma fonte de gordura caracterizada pela razão, em peso, da soma dos ácidos gordos n-6 pela soma dos ácidos gordos n-3 estando no intervalo de cerca de 1,3:1 a 2,5:1; contendo o referido produto nutricional menos que 179,6 µg de ácido fólico por litro.

O presente invento é um produto nutricional entérico líquido pronto a administrar concebido especificamente para o doente com cancro sujeito a terapia de radiação e/ou quimioterapia. (Dietas elementares da arte antecedente, tais como Vital[®] foram comercializadas numa forma liofilizada). Este produto é especialmente concebido para proporcionar ao tracto gastrointestinal uma mistura única de nutrientes a qual actua para



bloquear profilacticamente a enterite terapeuticamente induzida. Este produto pode ser utilizado como um suplemento nutricional ou como a única fonte de nutrição e pode ser administrado oralmente ou através de alimentação por tubo. Este produto é baixo em ácido fólico de forma a não interferir com terapias quimioterapêuticas anti-folato. O produto preferido é baixo em teor global de gordura de forma a não provocar diarreia e contém fibra solúvel fermentável para proporcionar nutrientes essenciais ao intestino grosso. As características específicas deste produto preferido incluem: (a) alta densidade calórica e de nutrientes (1,3 kcal/ml); (b) uma combinação proteica única (proteínas de HPS, de soro de leite e de ervilha); (c) alto teor de ácidos gordos omega-3; (d) fibra solúvel fermentável; (e) níveis reduzidos de ácido fólico; (f) baixo teor de gordura; e (g) fortificação com β -caroteno.

A proteína é proporcionada no produto nutricional preferido do presente invento por um sistema proteico o qual compreende, em peso:

- (a) cerca de 60% de um hidrolisado de proteína de soja;
- (b) cerca de 30% de um concentrado de proteína de soro de leite; e
- (c) cerca de 10% de um isolado de proteína de ervilha.

O hidrolisado de proteína de soja o qual é utilizado como uma fonte proteica no produto nutricional do presente invento pode ser fabricado utilizando um processo apresentado na Patente U.S. 4100024. Resumidamente, este processo para a preparação de polipéptidos a partir de proteína de soja solúvel em meios aquosos a pHs no intervalo de 2 a 7 envolve: hidrólise da proteína de soja com uma proteinase alcalina microbiana numa concentração que varia de 4 a 25 unidades Anson por kg de proteína de soja a uma concentração de substrato de entre 5 e 20% p/p de proteína de soja, a um pH no intervalo de 7,5 a 8,5, até ser alcançado um grau de hidrólise no intervalo de cerca de 8 a 15%, após o que a enzima é inactivada por redução do pH com um ácido de grau alimentar, recuperando o sobrenadante do precipitado. No entanto, entende-se que um hidrolisado de proteína de soja produzido por qualquer outro processo o qual tenha as características aqui elaboradas possa ser utilizado na prática do presente invento.

Um exemplo de um produto nutricional contendo tal hidrolisado de proteína de soja é apresentado na Patente U.S. 4959350, mas este produto da arte antecedente tem um pH inferior a 4,5 (em comparação com um pH de 6,3 a 6,6 no produto preferido do presente invento) e tem uma osmolalidade abaixo de cerca de 350 mosm/kg de água (em comparação com cerca de 600 mosm/kg de água no produto nutricional preferido do presente invento). O produto nutricional da arte antecedente pode ainda ser distinguido do produto nutricional preferido do presente invento pela composição de gordura, teor de fibra e perfis vitamínicos e minerais do produto preferido do presente invento.



Um produto nutricional do presente invento foi fabricado utilizando hidrolisado de proteína de soja obtido a partir de NOVO Industri A/S, Bagsvaerd, Dinamarca, fabricado de acordo com o processo acima descrito. As propriedades de um hidrolisado de proteína de soja que seja adequado para utilização na prática do presente invento foram determinadas por análise real de amostras a partir de vários lotes de hidrolisado de proteína de soja obtidos a partir de NOVO Industri e/ou por especificações seleccionadas de acordo com as propriedades desejadas.

Acredita-se ser muito importante que o hidrolisado de proteína de soja utilizado na prática do invento compreenda, em peso, não menos que 76%, de preferência não menos que 80% de proteína, não mais que 1% de gordura e não mais que 5,5%, de preferência não mais que 4,8% de cinza. Acredita-se também ser muito importante que uma mistura de 5% (por peso) do hidrolisado de proteína de soja em água tenha um pH no intervalo de cerca de 4,2 a 4,3, mas nunca menos que 4,5. Acredita-se ser importante que o grau de hidrólise do hidrolisado de proteína de soja ($AN/TN \times 100$ onde AN=aminoazoto e TN=azoto total) esteja no intervalo de cerca de 14 a 17 e de preferência cerca de 16.

O perfil de aminoácidos de um hidrolisado de proteína de soja que foi utilizado na prática do presente invento é apresentado na Tabela 1 e o perfil mineral é apresentado na Tabela 2. O perfil de pesos moleculares é apresentado na Tabela 3 para um hidrolisado de proteína de soja (HPS) possuindo um grau de hidrólise de cerca de 16% com a partição de pesos moleculares aproximada determinada por cromatografia por exclusão de tamanho de amostras a partir de 4 lotes de HPS. Acredita-se que o perfil de pesos moleculares do hidrolisado de proteína de soja seja muito importante porque os tamanhos das partículas estão relacionados com a sua actividade física e funcionalidade do produto. Ou seja, para um HPS utilizado num produto nutricional do presente invento o perfil de pesos moleculares da Tabela 3 indica um elevado teor peptídico e um baixo teor em aminoácidos livres. Acredita-se que o perfil mineral do hidrolisado de proteína de soja seja muito importante porque este fornece a maioria dos minerais vestigiários e ultra-vestigiários do produto nutricional.

(Segue Tabela 1)



TABELA 1
PERFIL DE AMINOÁCIDOS DO HIDROLISADO DE PROTEÍNA DE SOJA
(g/100g)

Ácido aspártico	9,8 - 10,4
Treonina	2,9 - 3,2
Serina	3,7 - 4,4
Ácido glutâmico	17,0 - 18,1
Prolina	4,4 - 4,9
Glicina	3,2 - 3,3
Alanina	3,0 - 3,2
Valina	2,9 - 3,6
Metionina	0,9 - 1,1
Isoleucina	3,0 - 3,7
Leucina	5,1 - 5,3
Tirosina	2,7 - 2,9
Fenilalanina	3,3 - 3,5
Histidina	2,0 - 2,2
Lisina	5,5 - 5,8
Arginina	6,3 - 6,7
Triptofano	0,3 - 0,7
Cisteína	1,3 - 1,4

TABELA 2
PERFIL MINERAL DO HIDROLISADO DE PROTEÍNA DE SOJA

	Intervalo Preferido	Intervalo Mais Preferido
Cálcio, mg/100g	170 - 350	170 - 260
Sódio, mg/100g	370 - 650	370 - 520
Potássio, mg/100g	180 - 600	180 - 470
Magnésio, mg/100g	270 - 550	270 - 400
Fósforo, mg/100g	900 - 1500	900 - 1200
Cloreto, mg/100g	1400 - 2500	1400 - 2250
Ferro, mg/100g	13 - 25	13 - 20
Zinco, mg/100g	3 - 6	3 - 6
Manganês, mg/100g	4 - 8	5 - 7
Cobre, mg/100g	0,5 - 1,5	0,5 - 1,0
Vanádio, ppm	vestígios - 15	8 - 12
Selênio, ppb	vestígios - 350	150 - 300
Crômio, ppm	vestígios - 2,9	1,5 - 2,3
Molibdênio, ppm	vestígios - 3,7	2 - 3



TABELA 3
PARTIÇÃO DE PESOS MOLECULARES PARA HPS
(TAL COMO DETERMINADA POR CROMATOGRAFIA POR EXCLUSÃO DE
TAMANHO DE AMOSTRAS A PARTIR DE QUATRO LOTES DIFERENTES DE HPS)

<u>Peso Molecular</u>	<u>% de Partículas Com Este Peso Molecular</u>		
	<u>Média</u>	<u>Desvio Padrão</u>	<u>Intervalo</u>
>5000	3,3	1,96	1,70 - 5,96
2000-5000	25,8	5,42	19,50 - 30,75
1500-2000	20,5	7,41	13,10 - 27,50
1200-1500	12,5	0,92	11,80 - 13,80
1000-1200	8,2	0,83	7,30 - 9,00
500-1000	19,5	3,02	16,80 - 23,80
<500	10,2	6,03	5,30 - 19,00

Foi verificado que o hidrolisado de proteína de soja utilizado no produto nutricional do presente invento não produz um produto estável em armazém na ausência de proteína intacta. Uma vez uma proteína hidrolisada, esta perde a sua estrutura primária e secundária e consequentemente alguma da sua funcionalidade, incluindo propriedades emulsionantes. Por isso, não tem propriedades tensioactivas e é incapaz de estabilizar a formulação resultando em separação de fases. Foram investigadas várias abordagens para tentar estabilizar um produto líquido contendo este hidrolisado de proteína de soja particular. Foram avaliados três emulsionantes diferentes, e combinações destes, mas o emulsionante mais eficaz é Panodan[®] o qual é distribuído por GRINSTED of Danisco, Dinamarca. Panodan[®] é ésteres de ácido diacetiltartárico de mono-diglicéridos e é um tensioactivo aniónico com uma componente muito hidrofílica ligada. Panodan[®] é normalmente considerado como seguro (GRAS) para utilização em produtos nutricionais para consumo humano. Panodan[®] funciona fornecendo uma carga negativa aos glóbulos de gordura, fazendo assim com que haja repulsão electrostática entre eles de forma a que não ocorra floculação ou coalescência. O hidrolisado de proteína de soja podia ficar numa emulsão durante cerca de duas semanas com Panodan[®] e mais nenhuma outra fonte proteica presente. Acredita-se, no entanto, que também podia ser utilizado estearoil-lactilato de sódio como emulsionante, mas este emulsionante não foi ainda classificado como GRAS pela U.S. Food and Drug Administration. Crê-se que um produto de acordo com o presente invento possa ser fabricado sem um emulsionante se o teor em proteína intacta for suficientemente grande.

As fontes de proteína intacta seleccionadas para utilização no produto preferido do presente invento são um isolado de proteína de ervilha e um concentrado de proteína de soro de leite. Uma das vantagens de utilizar proteína de ervilha e proteína de soro de leite é a de



que alivia o gosto amargo do produto. Deve ser tomada precaução para não utilizar demasiada proteína de ervilha ou a viscosidade do produto pode ser demasiado elevada. Deve ser entendido que o(s) componente(s) do sistema proteico de um produto nutricional do presente invento compreendendo proteína intacta podia compreender qualquer fonte adequada de proteína intacta, tal como caseinato de sódio, em vez de ou em adição à proteína de ervilha e proteína de soro de leite utilizada na concretização preferida.

Uma característica importante do produto nutricional preferido do presente invento é a inclusão de isolado de proteína de ervilha como fonte de proteína. O produto foi fabricado utilizando PISANE[®] PEA PROTEIN ISOLATE distribuído por Cosucra SA of Momalle, Bélgica. Este isolado de proteína de ervilha, comercialmente disponível, é um pó de cor creme de partículas com tamanhos inferiores a 150 µm. Tendo em conta a literatura de vendas do distribuidor com base no peso seco, o isolado proteico tem: um mínimo de 88% de proteína, um máximo de 0,2% de gordura, cerca de 5% de cinza e o pH de uma solução aquosa a 10% do isolado proteico é cerca de 7,5. Tendo em conta a literatura de vendas do distribuidor, as propriedades funcionais do isolado de proteína de ervilha são: uma solubilidade mínima de 60% a pH 7, uma solubilidade mínima de 15% a pH 4,5 e uma estabilidade mínima da emulsão de 90% (O/W = 40/60), 1% de PISANE[®], pH 3 a 7). A Tabela 4 apresenta o teor médio em aminoácidos do isolado de proteína de ervilha com base na literatura de vendas do distribuidor.

TABELA 4
TEOR EM AMINOÁCIDOS DO ISOLADO DE PROTEÍNA DE ERVILHA
(g/100 g de proteína)

Glicina	4,3
Alanina	20,7
Valina	3,7
Leucina	7,7
Isoleucina	3,1
Serina	5,2
Treonina	3,8
Tirosina	3,5
Ácido aspártico	11,8
Fenilalanina	5,0
Triptofano	1,0
Prolina	4,4
Metionina	1,0
Cisteína	1,4
Lisina	7,5
Histidina	2,2
Arginina	7,7
Ácido glutâmico	20,7

A Lista de Ingredientes para fabricar um lote de 454 Kg (1000 libras) de um produto nutricional preferido de acordo com o presente invento é apresentada na Tabela 5. Deve ser



entendido que esta Lista de Ingredientes é apenas um exemplo para um aroma que foi fabricado e que ingredientes funcionalmente equivalentes podem substituir os da Lista de Ingredientes sem sair do âmbito do invento.

TABELA 5
LISTA DE INGREDIENTES

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR LOTE DE 454 Kg
Óleo de Triglicéridos de Cadeia Média (TCM)	1,785 kg
Óleo de Colza	5,081 kg
Panodan [®] (emulsionante)	445,880 g
Pré-mistura de Vitaminas Solúveis em Óleo:	24,140 g
Vitamina A	1,683 gms
Vitamina D	0,159 gms
Vitamina E	17,319 gms
Vitamina K	0,033 gms
Vitamina A	0,382 g
β-Caroteno	8,935 g
Carragenina Jota	68,040 g
Goma Arábica	3,822 kg
Óleo de Peixe	0,892 kg
Água	315,899 kg
Concentrado de Proteína de Soro de Leite	11,670 kg
Citrato de Sódio	1,724 kg
Fosfato de Magnésio*	527,970 g
Carbonato de Cálcio	465,470 g
Fosfato de Cálcio*	447,060 g
Maltrin [®] 040 (maltodextrina)	71,491 kg
Sacarose	11,986 kg
Hidrolisado de Proteína de Soja	19,931 kg
Hidróxido de Potássio a 45%	3,094 kg
Isolado de Proteína de Ervilha	3,234 kg
Sulfato de Zinco	8,628 g
Sulfato de Cobre	1,717 g
Selenato de Sódio	0,039 g
Ácido Ascórbico	412,364 g
Cloreto de Colina	41,667 g
Carnitina	35,000 g
Taurina	49,484 g
Niacinamida	7,635 g
Pantotenato de Cálcio d-Ca	4,885 g
Ácido Fólico	0,064 g
Tiamina-HCl	1,186 g
Riboflavina	1,010 g
Piridoxina-HCl	1,228 g
Cianocobalamina	0,003 g
Biotina	0,153 g
Baunilha Artificial	1,135 kg
Baunilha Natural e Artificial	0,909 kg

* Pode ser necessário ajustar o teor em fósforo tendo em conta o teor em fitato do HPS



Um produto nutricional do presente invento pode ser fabricado utilizando os ingredientes da Lista de Ingredientes acima por: (a) preparação de várias pastas/soluções as quais são então combinadas umas com as outras; (b) processamento pelo calor da mistura resultante; (c) adição de vitaminas, minerais e aromatizantes; e (d) empacotamento e esterilização do produto resultante.

Uma mistura de óleos é preparada através do seguinte procedimento. Os triglicéridos de cadeia média e o óleo de colza são colocados numa vasilha e ao mesmo tempo que são continuamente agitados, são aquecidos para uma temperatura no intervalo de cerca de 60-65°C. O produto foi fabricado utilizando óleo de coco fraccionado como fonte de TCM, mas pode ser utilizada qualquer outra fonte adequada de TCM. Adicionar o Panodan® (um emulsionante) à mistura de óleos resultante e permitir que este se dissolva nesta antes de adicionar os restantes ingredientes. O Panodan distribuído por Grinsted of Danisco, Dinamarca (que também tem um distribuidor localizado em Kansas, E.U.A.) é um éster de monoglicéridos do ácido diacetiltartárico, produzido a partir de gordura vegetal re-frita comestível. Adicionar a pré-mistura de vitaminas solúveis em óleo, vitamina A e β -caroteno à mistura de óleos. Combinar a carragenina com a goma arábica e adicionar esta mistura à mistura de óleos. Arrefecer a mistura de óleos para uma temperatura no intervalo de cerca de 43-49°C. Adicionar o óleo de peixe à mistura de óleos, e manter a mistura de óleos a uma temperatura de cerca de 43-49°C, sob agitação constante até a mistura de óleos estar combinada com outros ingredientes. O produto foi fabricado utilizando óleo marinho produzido a partir de refeições de atum e sardinha, distribuído por Mochida International of Shinjuku-ku, Tokio, Japão, mas é produzido e embalado pela fábrica de Sambu-gun, Chiba da Kyowa Technos Co., Lda.

Uma suspensão espessa de proteína em água é preparada pelo seguinte procedimento. Cerca de 95,79 kg de água são colocados numa vasilha e aquecidos para uma temperatura no intervalo de 54-60°C. Acredita-se ser crítico que a temperatura da água não exceda os 60°C durante este procedimento. Adicionar à água o isolado de proteína de ervilha e depois o concentrado de proteína de soro de leite e manter a resultante suspensão espessa de proteína em água sob agitação a uma temperatura de cerca de 54°C até esta suspensão espessa ser combinada com outros ingredientes. A suspensão espessa resultante tem cerca de 13,5% dos sólidos totais.

Uma suspensão espessa de hidratos de carbono é preparada pelo seguinte procedimento. Cerca de 130,41 kg de água são colocados numa vasilha e aquecidos para uma temperatura no intervalo de 68-74°C. O citrato de sódio, fosfato de magnésio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio são dissolvidos na água. Adicionar à solução resultante o Maltrin®



040 (distribuído por Grain Processing Company of Muscatine, Iowa, E.U.A.) e agitar a solução até o Maltrin[®] 040 estar dissolvido nesta. Maltrin[®] 040 é uma maltodextrina ou xarope de milho sólido. O número 40 refere-se ao equivalente de dextrose do ingrediente (4 a 7) e foi seleccionado para minimizar o efeito deste ingrediente na osmolalidade do produto nutricional. Adicionar à solução resultante a sacarose e o hidrolisado de proteína de soja. A suspensão espessa resultante deve ter um pH de cerca de 4,3. Adicionar 3,09 kg de hidróxido de potássio a 45% à suspensão espessa numa quantidade suficiente para ajustar o pH da suspensão espessa para estar no intervalo de cerca de 6,3-6,5. (Se necessário a quantidade de hidróxido de potássio a 45% pode exceder a quantidade especificada). A suspensão espessa é mantida a uma temperatura no intervalo de cerca de 54-60°C sob agitação até a suspensão espessa ser combinada com outros ingredientes. A suspensão espessa resultante tem cerca de 45% do total dos sólidos antes da adição do hidróxido de potássio.

A mistura de óleos, suspensão espessa de hidratos de carbono e primeira e segunda suspensões espessas de proteínas em água são todas combinadas umas com as outras. A mistura final resultante é então processada pelo calor através do seguinte procedimento:

- (a) A mistura final é pré-aquecida para uma temperatura no intervalo de cerca de 68-74°C.
- (b) A mistura final é desarejada a 0,89-1,03 bar (0,88-1,02 atmosferas).
- (c) A mistura final é emulsionada a 62,0-75,8 bar (61,20-74,80 atmosferas).
- (d) A mistura final é aquecida para uma temperatura no intervalo de cerca de 98-106°C utilizando uma placa de aquecimento.
- (e) A mistura final é então aquecida para uma temperatura ultra-elevada no intervalo de cerca de 146-147°C e é mantida a esta temperatura durante 5 segundos.
- (f) A mistura final é então arrefecida rapidamente para uma temperatura no intervalo de cerca de 98-106°C, sendo depois arrefecida em placa para uma temperatura de 71-79°C.
- (g) A mistura final é homogeneizada a 268,7-282,5/27,6-41,3 bar (265,20-278,80/27,20-40,80 atmosferas).
- (h) A mistura final é mantida a uma temperatura no intervalo de cerca de 74-85°C durante 16 segundos.
- (i) A mistura final é então arrefecida para uma temperatura no intervalo de cerca de 1-7°C e mantida a esta temperatura até o produto ser selado em recipientes (de preferência dentro de 48 horas).

Uma solução mineral ultra-vestigiária é preparada através do seguinte procedimento.



Cerca de 93,89 g de água são colocados numa vasilha e aquecidos para uma temperatura no intervalo de cerca de 66-71°C. São então adicionados à água o sulfato de zinco, sulfato de cobre e selenato de sódio e a solução é agitada até estes ingredientes se dissolverem na água. A solução resultante tem cerca de 10% do total de sólidos. A solução resultante é então adicionada à mistura final.

Uma solução de vitaminas solúveis em água é então preparada pelo seguinte procedimento. Cerca de 2,89 kg de água à temperatura ambiente são colocados numa vasilha. São adicionados à água o ácido ascórbico, hidróxido de potássio a 45% (284,4 g), cloreto de colina, carnitina e taurina, com agitação. São adicionadas à solução resultante as seguintes vitaminas: niacinamida, pantotenato de d-cálcio, ácido fólico, tiamina-HCl, riboflavina, piridoxina-HCl, cianocobalamina e biotina. A solução resultante é então adicionada à mistura final. Entenda-se que em produção em larga escala seria preferível ter as vitaminas solúveis em água proporcionadas numa pré-mistura.

Uma solução aromatizada é então preparada pelo seguinte procedimento. Cerca de 86,71 kg de água à temperatura ambiente são colocados numa vasilha. A baunilha artificial e a baunilha natural e artificial são dissolvidas na água. A solução resultante é cerca de 5% dos sólidos totais. A solução aromatizante é então adicionada à mistura final. A mistura final resultante é cerca de 29% dos sólidos totais.

A mistura final é então colocada em recipientes adequados, tais como latas de 237 ml (8 onças), seladas com um fecho adequado e sujeitas a esterilização terminal.

O perfil de nutrientes de um produto nutricional de acordo com o invento é apresentado na Tabela 6. O perfil de aminoácidos do novo produto nutricional é apresentado na Tabela 7 e o perfil de ácidos gordos do novo produto nutricional é apresentado na Tabela 8.

(Segue Tabela 6)



TABELA 6
PERFIL DE NUTRIENTES DO PRODUTO

	<u>ALVO</u> <u>POR LITRO</u>	<u>INTERVALO</u> <u>ACEITÁVEL POR LITRO</u>
Sólidos Totais	320,0	309,7 - 329,6
Proteína, g	67,0	65,1 - 68,9
60% de Hidrolisado de Proteína de Soja		
30% de Concentrado de Proteína de Soro de		
Leite		
10% de Isolado de Proteína de Ervilha		
Gordura, g	23,0	22,0 - 26,0
65% de Óleo de Colza		
20% de Óleo de TCM		
10% de Óleo de Peixe		
5% de Panodan (emulsionante)		
Hidratos de Carbono, g	198,0	189,7 - 209,6
85% de Maltrin® 040		
15% de Sacarose		
Fibra (Goma Arábica), g	8,0	5,9 - 10,5
Vitaminas Solúveis em Água		
Vitamina C, mg	799,5	640 - 1000
Ácido Fólico, µg	154,8	139,4 - 179,6
Tiamina, mg	2,8	2,49 - 3,80
Riboflavina, mg	2,4	2,07 - 3,00
Piridoxina, mg	2,5	2,0 - 2,8
Cianocobalamina, µg	7,3	6,6 - 9,5
Niacina, mg	18,2	15,6 - 24,9
Colina, mg	145,1	129,7 - 159,7
Biotina, µg	370,1	329,1 - 409,4
Ácido Pantoténico, mg	10,2	9,0 - 17,5
Vitaminas Solúveis em Água		
Vitamina A, IU	5067	4491-6988
Vitamina D, IU	385	346 - 422
Vitamina E, IU	41,9	35,9 - 46,0
Vitamina K, µg	80,0	69,7 - 104,0
β-Caroteno, µg	3997	2995 - 5948
Minerais		
Cálcio, mg	990	825 - 1155
Sódio, mg	1354	1196 - 1496
Potássio, mg	2009	1897 - 2396
Magnésio, mg	423	376 - 498
Fósforo, mg	1252	1100 - 1430
Cloreto, mg	1480	1394 - 1597
Molibdénio, µg	270	67 - 448
Iodo, µg	90,1	79,8 - 157,5
Manganês, µg	3,8	3,0 - 5,1
Cobre, mg	2,1	0,8 - 3,0
Zinco, mg	10,2	4,6 - 14,8
Ferro, mg	14,8	11,8 - 14,8
Selénio, µg	74,9	49,9 - 99,7
Crómio, µg	140,0	49,9 - 199,8
Carnitina, mg	85,0	74,8 - 109,8
Taurina, mg	120,1	59,6 - 129,7

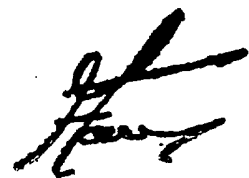
TABELA 7
PERFIL DE AMINOÁCIDOS DO PRODUTO

<u>AMINOÁCIDO</u>	<u>g/100 g de amostra</u>
Ácido Aspártico	0,753
*Treonina	0,307
Serina	0,339
Ácido Glutâmico	1,231
Prolina	0,351
Glicina	0,221
Alanina	0,275
*Valina	0,274
*Metionina	0,092
*Isoleucina	0,290
*Leucina	0,503
Tirosina	0,205
*Fenilalanina	0,276
Histidina	0,153
*Lisina	0,480
Arginina	0,391
*Tryptofano	0,062
Cisteína	0,105
TOTAL	6,307

*Aminoácido essencial

TABELA 8
PERFIL DE ÁCIDOS GORDOS DO PRODUTO

<u>ÁCIDO GORDO</u>	<u>% de ÁCIDOS GORDOS</u> <u>TOTAIS</u>
Caprílico (8:0)	12,5
Cáprico (10:0)	8,9
Láurico (12:0)	0,4
Mirístico (14:0)	1,1
Palímico (16:0)	5,3
Palmitoleico (16:1n7)	1,0
Esteárico (18:0)	3,8
Oleico (18:2n6)	39,1
Linoleico (18:2n6)	14,2
Alfa-Linoleico (18:3n3)	6,0
Estearidónico (18:4n3)	0,4
Araquídico (20:0)	0,4
Eicosenóico (20:1n9)	1,0
Araquidónico (20:4n6)	0,2
Eicosapentaenóico (20:5n3)	2,9
Erúcico (22:1n9)	0,4
Docosapentaenóico (22:5n3)	0,3
Docosa-hexaenóico (22:6n3)	1,3
Outros	0,6



O produto nutricional entérico do presente invento é caracterizado pela proporção, em peso, da soma dos ácidos gordos n-6 para a soma dos ácidos gordos n-3 estar no intervalo de cerca de 1,3:1 a 2,5:1.

O produto nutricional do presente invento é pobre em teor de ácido fólico porque o ácido fólico compete com algumas das drogas utilizadas em terapia de cancro para a enzima dihidrofolato-reductase e transferência de metilo.

O produto nutricional preferido do presente invento contém β -caroteno, carnitina e taurina. O β -caroteno é um composto carotenóide que tem actividade pró-vitamina A. No entanto, ao contrário da vitamina A, o β -caroteno não está associado a toxicidade e pode, por isso, ser utilizado como uma fonte de equivalentes de retinol na dieta sem preocupações de indução de toxicidade. Foi demonstrado que a vitamina A inverte alguma da imunossupressão associada ao ferimento térmico e ferimento por radiação. Foram também observados efeitos favoráveis no sistema imunitário com suplemento de β -caroteno.

Embora a carnitina e taurina estejam presentes a níveis baixos mas adequados numa dieta normal, estes nutrientes condicionalmente essenciais podem-se tornar limitantes nalgumas circunstâncias. Foi observada deficiência em carnitina em sepsia e trauma e durante suporte nutricional entérico a longo prazo. Foi demonstrada evidência de esgotamento de taurina após trauma cirúrgico e um declínio nas concentrações de taurina no soro durante tensão metabólica sugere que é necessário um suplemento de taurina nesse estado. Sabe-se que, em humanos, a quimioterapia citotóxica intensiva reduz os níveis de taurina.

Tal como aqui e nas reivindicações é utilizado, entende-se "fibra dietética" e/ou "fibra dietética total" como significando material vegetal que não é digerido por enzimas alimentares humanas. Sabe-se que a fibra dietética é benéfica na regulação da função intestinal em diarreia. A inclusão de fibra dietética na dieta estimula também a renovação de células epiteliais intestinais e crescimento mucoso. O produto nutricional preferido do presente invento contém fibra dietética solúvel fermentável na forma de goma arábica.

O produto nutricional entérico do presente invento é formulado para ser utilizado como a única fonte de nutrição durante um período de tempo relativamente curto: por exemplo, começando alguns dias antes deste início de quimioterapia e/ou terapia de radiação, durante o período de terapia e parando dois ou três dias após a conclusão do período de terapia. A administração deste novo produto nutricional entérico durante um período de tempo mais longo resultará numa diminuição da resposta benéfica ao produto nutricional. De

preferência, durante os períodos entre a administração de quimioterapia e/ou terapia por radiação o doente consumirá uma dieta saudável normal a qual pode, se necessário, ser suplementada com um suplemento nutricional comercial.

Lisboa, 13. JAN. 2000

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO



ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Oj. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES



1. Produto nutricional entérico caracterizado por:

(a) uma primeira fonte de proteína compreendendo um hidrolisado de proteína de soja possuindo uma partição de pesos moleculares, tal como determinada por cromatografia por exclusão de tamanho em que 30-60% das partículas têm um peso molecular no intervalo de 1500-5000 Daltons, compreendendo o hidrolisado de proteína de soja não mais que 90% em peso da proteína no produto nutricional;

(b) uma segunda fonte de proteína a qual compreende uma fonte de proteína intacta numa quantidade suficiente para produzir uma emulsão estável do hidrolisado de proteína de soja e a proteína intacta no produto nutricional, compreendendo a proteína intacta pelo menos 10% em peso da proteína no produto nutricional; e

(c) uma fonte de gordura caracterizada pela proporção, em peso, da soma dos ácidos gordos n-6 para a soma dos ácidos gordos n-3 estar no intervalo de cerca de 1,3:1 a 2,5:1; contendo o referido produto nutricional menos de 179,6 µg de ácido fólico por litro.

2. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela fonte de proteína intacta compreender proteína de ervilha.

3. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela fonte de proteína intacta ser uma combinação de proteína de ervilha e proteína de soro de leite.

4. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender ainda uma fonte de fibra dietética.

5. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender ainda goma arábica.

6. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por possuir um teor em gordura inferior a cerca de 26 g de gordura por litro.

7. Produto nutricional entérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender ainda cerca de 2995 a 5948 µg de β-caroteno por litro.

8. Utilização de uma primeira fonte de proteína (a), uma segunda fonte de proteína (b) e uma fonte de gordura (c) tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1-7, para fabrico de um produto nutricional contendo menos de 179,6 µg de ácido fólico por litro

para suporte nutricional entérico de uma pessoa sujeita a terapia por radiação e/ou quimioterapia.

Lisboa, 13. JAN. 2000

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO



ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Oj. Pr. Ind.
Rua dos Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA