



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0813775-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0813775-7

(22) Data do Depósito: 20/06/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 06/01/2015

(51) Classificação Internacional: A61K 31/7072; A23L 33/10; A23L 33/12; A23L 33/15; A23L 33/00; A61K 31/14; A61K 31/202; A61K 31/4415; A61K 31/519; A61K 31/70; A61K 31/7056; A61K 38/00; A61K 45/06.

(52) Classificação CPC: A61K 31/7072; A23L 33/10; A23L 33/12; A23L 33/15; A23L 33/40; A61K 31/14; A61K 31/202; A61K 31/4415; A61K 31/519; A61K 31/70; A61K 31/7056; A61K 38/00; A61K 45/06.

(30) Prioridade Unionista: NL PCT/NL2007/050307 de 26/06/2007.

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

(73) Titular: N.V. NUTRICIA, Companhia Holandesa. Endereço: Eerste Atationsstraat 186, NL-2712 HM Zoetermeer, HOLANDA(NL)

(72) Inventor: MARTINE GROENENDIJK; MATTHEUS CORNELIS DE WILDE; ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN; PATRICK JOSEPH GERARDUS HENDRIKUS KAMPHUIS.

(87) Publicação PCT: WO 2009/002163 de 31/12/2008

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, COMPOSIÇÃO LÍQUIDA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção diz respeito às preparações, que compreendem ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e/ou nucleotídeos ou seus equivalentes, e que suportam as atividades de vida diária.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[002] As neuropatias ou problemas neurológicos podem encontrar sua causa no envelhecimento, nas patologias prevalentes no cérebro, semelhantes aqueles associados com a formação de placas ou entrelaçamentos neurofibrilares no cérebro. Em muitas ocasiões as neuropatias ou problemas neurológicos levam a uma perda de independência e uma necessidade para fornecer cuidado extra ou uma necessidade para mover a pessoa a uma casa de saúde ou outros, a fim de garantir uma vida adequada destas pessoas.

[003] O WO2/088159 descreve o efeito neuroprotetor de um derivado de ácido lipóico de uridina. WO2006/031683 diz respeito a métodos de melhora cognitiva e funções neurológicas a aumento da síntese e liberação de neurotransmissores e síntese de membrana pelas células neurais e células cerebrais, que compreende a administração de uma composição que compreende a uridina. WO2007/004685 descreve uma composição contendo DHA e ácido araquidônico que tem uma atividade de melhoramento das funções cerebrais mais altas reduzidas resultando a partir de lesões cerebrais orgânicas. WO2007/004689 divulga uma composição tendo uma atividade de melhoramento da quantidade reduzida de atividade diurna e/ou sintomas depressivos, que compreendem o ácido araquidônico e/ou um composto tendo o ácido araquidônico como um ácido graxo constituinte. US2007 /0004670 descreve métodos de melhoramento de memória, aprendizagem, cognição, transmissão sináptica e síntese e liberação de neurotransmissores e aumento dos níveis e fosfolípídeos cerebrais em um indivíduo. WO2006/127620 divulga uma composição que compreende DHA e UMP para o tratamento de

um indivíduo com um distúrbio de memória, problemas de aprendizagem, ou um distúrbio neurológico, tal como um paciente de Alzheimer.

[004] Wurtman et al., Brain Research 2006, 1088(1), 83-92 divulga uma combinação de colina, UMP e DHA como sendo capaz de intensificar a quantidade de proteínas sinápticas e fosfolipídeos em cérebros de gerbo e sendo potencialmente útil no tratamento da mal de Alzheimer. O EP1 656 839 divulga uma composição para alimentar crianças de uma mãe que sofreu de distúrbios metabólitos durante a gravidez, que compreende *inter alia* DHA, EPA, uridina e colina. O WO2007/058538 divulga uma composição para o tratamento de um número de doenças tal como AIDS, diarreia, etc. em que a dita composição compreende *inter alia* a) DHA e EPA, b) uridina e c) colina. EP1 666 092 divulga uma combinação de DHA e uridina para o tratamento de Alzheimer, depressão e/ou diabete. JP 3-576318 B2 divulga uma composição nutricional para o desenvolvimento favorável e manutenção de condições saudáveis que compreende DHA e UMP. WO 03/041701 divulga uma composição que compreende DHA, EPA, colina, metionina, vitamina B6, ácido fólico, zinco, magnésio e UMP como alternativas para a nucleobase para o tratamento de doença de Parkinson, epilepsia, esquizofrenia, paranóia, depressão, distúrbios do sono, psicoses, demência, ADHA, função prejudicada da memória, síndrome da fadiga crônica e distúrbios motores.

[005] Nenhum dos documentos acima divulga o melhoramento das atividades de vida diária, como definido nesta invenção. Além disso, este é imperativo entender que a invenção não é preocupada com o tratamento da mal de Alzheimer ou demência por si só, mas com o tratamento das pessoas que sofrem da mal de Alzheimer, demência e/ou idade avançada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Os presentes inventores observaram que a administração da presente composição melhora as atividades em que as (i) atividades operacionais e as funções executivas do cérebro desempenham um papel

importante (isto é, as atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária). Tais atividades incluem muitas atividades que acontecem em toda parte do dia, particularmente manutenção doméstica, práticas de higiene pessoal e preparação de refeição. Esta verificação particularmente capacita as pessoa que estão sofrendo a partir da dificuldade na realização de tais atividades (por exemplo, humanos que sofrem de mal de Alzheimer, demência e/ou idade avançada com demência ou com demência) para prolongar uma maneira dependente de vida. O melhoramento na capacidade de realizar as atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária é frequentemente considerado mais importante do que melhoramento de memória e/ou função cognitiva.

[007] Esta verificação não é particularmente esperada como a coordenação deste complexo de atividades da vida diária é coordenado por partes diferentes do cérebro, isto é, as partes operacionais das atividades são (principalmente) coordenadas pelo córtex motor, as partes executivas (por exemplo, planejamento) das atividades de vida diária são (principalmente) coordenadas pelo córtex pré-frontal, enquanto as funções de memória são (principalmente) coordenadas pelo hipocampo e córtex temporal. Os resultados experimentais mostraram que a administração da presente composição aos indivíduos que sofrem de funções cerebrais prejudicadas (particularmente mal de Alzheimer) restaurou as atividades, próximo aos níveis normais. Visto que, os presentes inventores observaram que a presente composição tem um efeito estimulador importante nas atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária, particularmente em humanos que sofrem de mal de Alzheimer. A presente composição suporta e capacita aquele complexo de atividades onde os desempenhos de iniciação, planejamento e operação efetiva desempenham um papel.

[008] Em um aspecto adicional, os presentes inventores observaram, além disso, acima, que a presente composição para suportar as atividades de vida diária vantajosamente compreende ácido fólico, vitamina B12 e/ou

vitamina B6, preferivelmente nas dosagens relativamente alto. Foi observado que estas vitaminas podem ser vantajosamente incluídas na presente invenção. A administração das vitaminas B foi observada diminuir a atividade locomotora durante o período de repouso, visto que garante um bom restante durante a noite. Visto que, a presente composição, quando incluindo as vitaminas B vantajosamente suporta uma presente atividade da vida diária, enquanto fornecendo um bom período de repouso.

[009] A presente verificação capaz de uma solução por um problema importante para os humanos que sofrem de Alzheimer, demência e/ou idade avançada (isto é a idade avançada). Muitos indivíduos temem o tempo que estes podem tornar dependente da ajuda e suportam a partir de outros quando desejaram realizar as atividades da vida diária. Visto que, para estes indivíduos este é particularmente desejável estender o período de independência. Os presentes inventores resolveram este problema pelo fornecimento de uma composição (nutricional) que é fácil para ingerir, e capaz de uma capacidade prolongada para realizar o complexo relativamente das atividades da vida diária.

[0010] Em particular, a presente invenção diz respeito aos melhoramentos no desempenho independente das atividades em que o aspecto operacional tem um papel dominante. A presente invenção particularmente diz respeito aos melhoramentos no desempenho independente das seguintes atividades: coordenação de movimentos, particularmente quando come ou bebe; alcançar pertences; colocar objetos em uma posição/localização desejada; movimentos de fabricação rápida; caminhar; manutenção do balanço na posição corporal; lavagem de roupa; lavagem de pratos.

[0011] Em um aspecto adicional a presente invenção diz respeito aos melhoramentos no desempenho independente das atividades em que o aspecto operacional tem um papel principal, em adição a outras funções mais altas do cérebro. A presente invenção particularmente diz respeito aos melhoramentos

no desempenho independente das seguintes atividades: usando o equipamento de comunicação, especialmente telefone; usando utensílios domésticos, especialmente televisão; práticas de higiene pessoal, particularmente corte de unhas, arrumar o cabelo apropriadamente ou práticas de barbear; vestir-se, preparar uma refeição, fazer compras, viajar.

[0012] Foi observado que particularmente a administração de uma preparação que compreende DHA e uridina resulta nos melhoramentos desejados. É considerado particularmente vantajosamente para co-administrador com o DHA e/ou uridina pelo menos um de vitamina B6, vitamina B12 e/ou ácido fólico. Inclusão destas vitaminas melhora os efeitos da administração de DHA e/ou nucleotídeo. Ainda os melhoramentos podem ser atingidos pela co-administração de fosfolipídeos. Sem desejar ser ligado pela teoria, os presentes inventores acreditam que os fosfolipídeos capaz da função de membrana efetiva, ainda melhorando a efetividade da presente composição neste suporte para as atividades da vida diária.

[0013] No mesmo período, um presente produto preferivelmente é formulado de modo que tem um baixo impacto relativamente em apetite e origens de consumo de outros alimentos, e é fácil para consumir. Preferivelmente não compreende extratos de erva, que pode ser variado na qualidade, e sob circunstâncias normais são difíceis para incluir nos produtos líquidos esterilizados estáveis e podem compreender os componentes que tem uma má ação biológica definida.

DESCRIÇÃO DEFINIDA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

[0014] A presente invenção fornece o uso de uma composição que compreende (a) DHA e/ou EPA e (b) uridina ou seu equivalente, na fabricação de uma composição para o suporte nas atividades na vida diária. Alternativamente a presente invenção fornece um método para o suporte nas atividades na vida diária, o dito método que compreende a administração de um paciente (particularmente

um paciente que sofre de mal de Alzheimer) uma composição que compreende (a) DHA e/ou EPA e (b) uridina ou seu equivalente.

[0015] Em um aspecto adicional a presente invenção fornece uma composição líquida que compreende por 100 ml, 0,2 a 2 gramas de uridina de um equivalente de uridina; 0,5 a 5 g DHA; 0,5 a 10 g de proteína; 2 a 20 g de carboidrato; 0,5 a 15 microgramas de vitamina B12; 50 a 1000 microgramas de ácido fólico e 0,1 a 10 mg de vitamina B6, em que a composição tem uma viscosidade de 1 a 40 mPa.s medido em uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo a 20° C; uma osmolaridade de 300 a 800 mOsm/kg e a densidade calórica entre 0,2 e 3 kcal/ml.

[0016] LC-PUFA

[0017] A presente invenção compreende o uso de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCP), preferivelmente pelo menos um LCP selecionado de ácido docosaexaenóico (22:6 ω -3; DHA), ácido docosapentaenóico (22:5 ω -3; DPA) e ácido eicosapentaenóico (20:5 ω -3; EPA). Preferivelmente a presente composição contém pelo menos DHA, preferivelmente DHA e EPA. Mais preferivelmente a composição contém DHA e pelo menos um precursor de DHA selecionado de EPA e DPA, mais preferivelmente a presente composição compreende DHA, DPA e EPA. Os inventores reconhecidos que apenas parte de DHA incorporado no cérebro é oralmente ingerido de DHA. Um papel importante do DHA incorporado no cérebro é derivado na conversão de DPA a DHA no cérebro. Em um aspecto adicional a presente composição preferivelmente contém uma quantidade significativa de EPA. EPA é convertido a DPA (ω -3), aumentando a conversão subsequente de DPA (ω -3) a DHA no cérebro. Visto que, a presente composição preferivelmente também contém uma quantidade significativa de EPA, de modo para ainda estimular a formação DHA *in vivo*.

[0018] O LCP é preferivelmente fornecido como triglicerídeos, diglicerídeos, monoglicerídeos, ácidos graxos livres ou seus sais ou ésteres,

fosfolipídeos, lisofosfolipídeos, éteres de glicerol, lipoproteínas, ceramidas, glicolipídeos ou combinações destes. Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos DHA na forma de triglicerídeo.

[0019] Um presente método preferivelmente compreende a administração de 400 a 5000 mg (DHA+EPA) por dia, mais preferivelmente 500 a 3000 mg por dia. A proporção de (DHA+EPA) dos ácidos graxos totais é preferivelmente 5 a 50 % em peso, mais preferivelmente 10 a 45 % em peso, mais preferivelmente 15 a 40 % em peso. Um presente método preferivelmente compreende a administração de DHA, preferivelmente em uma quantidade de 300 a 4000 mg por dia, mais preferivelmente 500 a 2500 mg por dia. Um presente método preferivelmente compreende a administração de DHA, preferivelmente uma composição que compreende 300 a 4000 mg DHA por 100 ml dia, mais preferivelmente 500 a 2500 mg DHA por 100 ml. A presente composição preferivelmente compreende 1 a 40 % em peso DHA com base nos ácidos graxos totais, preferivelmente 3 a 36 % em peso DHA com base nos ácidos graxos totais, mais preferivelmente 10 a 30 % em peso DHA com base nos ácidos graxos totais. A presente composição preferivelmente compreende 0,5 a 20 % em peso EPA com base nos ácidos graxos totais, preferivelmente 2 a 10 % em peso EPA com base nos ácidos graxos totais, mais preferivelmente 5 a 10 % em peso EPA com base nos ácidos graxos totais. A razão dos pesos de DHA da soma de EPA e DPA (ω -3) é preferivelmente maior do que 1,0; mais preferivelmente 1,2 a 10; mais preferivelmente 2 a 8. As razões mencionadas acima e quantidades levam em conta e otimizam os diversos aspectos, incluindo sabor (tão alto níveis LCP que reduz o sabor, resultando em uma complacência reduzida), balanço entre DHA e precursores destes para garantir a ótima efetividade na relação à máxima dosagem e possibilidade das formulações dos produtos tal como forma líquida, barra ou cápsula.

[0020] A presente composição preferivelmente contém uma quantidade muito baixa de ácido araquidônico (AA; 20:4 ω -6). O ácido

araquidônico é acredita contrariar os efeitos da presente composição. Os indivíduos de um presente método normalmente ingerem o suficiente (precursores de) AA e um excesso da dosagem diária pode estimular as respostas inflamatórias, inibindo as atividades da vida diária. Preferivelmente a razão de peso DHA/AA na presente composição é pelo menos 5, preferivelmente pelo menos 10, mais preferivelmente pelo menos 15, até, por exemplo, 60 ou até 30. Um presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição que compreende menos do que 5 % em peso ácido araquidônico com base nos ácidos graxos totais, mais preferivelmente abaixo de 2,5 % em peso, por exemplo, abaixo de 0,5 % em peso. A razão ω -6/ácidos graxos ω -3 (C 18 e mais alto) em um presente produto é preferivelmente abaixo de 0,5, mais preferivelmente abaixo de 0,2, por exemplo, abaixo de 0,05 ou a 0,1. A razão ω -6/ácidos graxos ω -3 (C 20 e mais alto) em um presente produto é preferivelmente abaixo de 0,3, mais preferivelmente abaixo de 0,15, por exemplo, abaixo de 0,03 ou por 0,06.

[0021] A presente composição preferivelmente contém pelo menos um óleo selecionado de óleo de peixe, óleo algáceo e lipídeos de ovos. Preferivelmente a presente composição contém o óleo de peixe que compreende DHA, EPA e preferivelmente DPA.

Ácidos graxos saturados e monoinsaturados

[0022] A presente composição preferivelmente compreende os ácidos graxos saturados e/ou monoinsaturados. A quantidade de ácidos graxos saturados é preferivelmente 6 a 60 % em peso com base nos ácidos graxos totais, preferivelmente 12 a 40 % em peso, mais preferivelmente 20 a 40 % em peso com base nos ácidos graxos totais. Em particular a quantidade de C14:0 (ácido mirístico) + C16:0 (ácido palmítico) é preferivelmente 5 a 50 % em peso, preferivelmente 8 a 36, mais preferivelmente 15 a 30 % em peso com base nos ácidos graxos totais. A quantidade total de ácidos graxos monoinsaturados, tal como ácido oleico e ácido palmitoleico, é preferivelmente entre 5 e 40 % em peso,

mais preferivelmente entre 15 e 30 % em peso. Incluindo dos ácidos graxos monoinsaturados e/ou saturados fornece uma fonte de energia, melhorando uma presente atividade da vida diária.

Fosfolipídeos

[0023] Preferivelmente, a presente composição preferivelmente compreende fosfolipídeos, preferivelmente 0,1 a 50 % em peso fosfolipídeos com base no peso total de lipídeos, mais preferivelmente 0,5 a 20 % em peso, mais preferivelmente entre 1 e 5 % em peso com base no peso total de lipídeos. A quantidade total de lipídeos é preferivelmente entre 10 e 30 % em peso na matéria seca, e/ou entre 2 e 6 g de lipídeo por 100 ml pela composição líquida. Inclusão de fosfolipídeos benéficamente melhora a função da membrana, portanto capacitando uma funcionalidade melhorada de partes diferentes do cérebro que desempenham um papel (principal) nas atividades da vida diária. Além disso, os fosfolipídeos melhoram a estabilidade de um presente produto.

Ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6

[0024] A presente composição preferivelmente contém o ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6, particularmente em dosagens (relativamente) altas. Inclusão destas vitaminas vantajosamente fornece a combinação de suporte e a capacidade das atividades da vida diária, enquanto fornecendo uma atividade locomotora reduzida durante o período de repouso. Ainda a vantagem da co-administração de ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6 é que alivia os indivíduos de deficiência nestas vitaminas. Preferivelmente a presente composição compreende pelo menos dois selecionados do grupo que consiste de ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina B6. Mais preferivelmente a presente composição compreende ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6.

[0025] A presente composição preferivelmente compreende 50 a 1000 microgramas de ácido fólico por 100 g de produto líquido, mais preferivelmente 150 a 750 microgramas de ácido fólico por 100 g de produto

líquido, mais preferivelmente 200 a 500 microgramas de ácido fólico por 100 g de produto líquido. Um presente método preferivelmente compreende a administração de 50 a 1000 microgramas de ácido fólico por dia, mais preferivelmente 150 a 750 microgramas de ácido fólico por dia, mais preferivelmente 200 a 500 microgramas de ácido fólico por dia. A presente composição preferivelmente compreende 0,5 a 15 microgramas de vitamina B12 por 100 g de produto líquido, mais preferivelmente 1 a 10 microgramas de vitamina B12 por 100 g de produto líquido, mais preferivelmente 1,5 a 5 microgramas de vitamina B12 por 100 g de produto líquido. Um presente método preferivelmente compreende a administração de 0,5 a 15 microgramas de vitamina B12 por dia, mais preferivelmente 1 a 10 microgramas de vitamina B12 por dia, mais preferivelmente 1,5 a 5 microgramas de vitamina B12 por dia. A presente composição preferivelmente compreende 0,1 a 10 mg de vitamina B6 por 100 g de produto líquido, mais preferivelmente 0,4 a 5 mg de vitamina B6 por 100 g de produto líquido, mais preferivelmente 0,6 a 5 mg de vitamina B6 por 100 g de produto líquido. Um presente método preferivelmente compreende a administração de 0,1 a 10 microgramas de vitamina B6 por dia, mais preferivelmente 0,5 a 5 mg de vitamina B6 por dia, mais preferivelmente 0,75 a 5 mg de vitamina B6 por dia.

Nucleotídeos

[0026] A presente composição preferivelmente compreende uridina e/ou um equivalente deste, preferivelmente pelo menos um uridina ou um equivalente deste selecionado do grupo que consiste de uridina (isto é ribosil uracila), desoxiuridina (desoxiribosil uracila), fosfatos de uridina (UMP, dUMP, UDP, UTP), nucleobase de uracila e derivados de uridina acilada. Preferivelmente a presente composição compreende um ou mais fosfatos de uridina selecionado do grupo que consiste de monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP e trifosfato de uridina (UTP). Mais preferivelmente a presente composição compreende UMP, como UMP é mais

eficientemente sendo absorvido pelo corpo. Preferivelmente pelo menos 50 % em peso de uridina na presente composição são fornecidos por UMP, mais preferivelmente pelo menos 75 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 95 % em peso. Um presente método preferivelmente compreende a administração de uridina (a quantidade cumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, nucleobase de uracila e derivados de uridina acilada) em uma quantidade de 0,08 a 3 g por dia, preferivelmente 0,1 a 2 g por dia, mais preferivelmente 0,2 a 1 g por dia.

[0027] Preferivelmente a presente composição compreende os fosfatos de uridina, preferivelmente monofosfato de uridina (UMP). O UMP é mais eficientemente absorvido pelo corpo. Visto que, a inclusão de UMP em um presente produto capacita uma alta efetivamente na dosagem mais baixa e/ou a administração de um volume baixo no indivíduo. Preferivelmente a razão de peso de uridina a citidina é maior que 1,0, mais preferivelmente 2,0, mais preferivelmente mais do que 5,0. O termo uridina como usado neste diz respeito a uridina e/ou equivalentes destes. O termo citidina como usado neste diz respeito aos citidina e/ou equivalentes destes. Embora a citidina seja um precursor de uridina, que passa a barreira cerebral sanguínea, é mais eficiente e efetivo para incluir a uridina na presente composição.

[0028] Um presente método preferivelmente compreende a administração de monofosfato de uridina (UMP) em uma quantidade de 0,08 a 3 g por dia, preferivelmente 0,1 a 2 g por dia, mais preferivelmente 0,2 a 1 g por dia. Um presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição que compreende uridina em uma quantidade de 0,08 a 3 g de UMP por 100 ml produto líquido, preferivelmente 0,1 a 2 g de UMP por 100 ml produto líquido, mais preferivelmente 0,2 a 1 g por 100 ml produto líquido. Preferivelmente 1 a 37,5 mg de UMP por quilograma de peso corporal é administrado por dia. As dosagens requeridas dos equivalentes em uma base em peso podem ser calculadas a partir das dosagens por UMP

absorvendo-se as quantidades equimolares usando o peso molecular do equivalente e de UMP, o último sendo 324 Dalton. A quantidade de nucleotídeos ou nucleosídeos e derivados é preferivelmente 3 a 115 μmol , preferivelmente 5 a 35 μmol por kg de peso corporal por dia, ou 0,25 a 9 mmol, preferivelmente 0,3 a 6, mais preferivelmente 0,45 a 2,8 mmol por dia.

[0029] Os derivados de uridina semelhantes a UDP, que é prontamente formado a partir de UMP dietético, parece ser importante para o transporte de glicoproteínas e glicolipídeos dentro da célula e disponibilidade destes no citosol e membrana de plasma.

[0030] Em uma forma de realização preferida a presente composição preferivelmente não contém altas quantidades de outros nucleotídeos. Visto que, preferivelmente a razão de peso adenosina/uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo de 0,01, mais preferivelmente 0. Preferivelmente a razão de peso guanosina/uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo de 0,01, mais preferivelmente 0. Preferivelmente a razão de peso inosina/ uridina na presente composição está abaixo de 0,1, mais preferivelmente abaixo 0,01, mais preferivelmente 0.

Combinação de uridina e LCP

[0031] Foi observado pelos inventores que os equivalentes de nucleotídeo como definido e em particular as fontes de uridina como definido são importantes para suportar e/ou intensificar o efeito das frações de lipídeo como definido acima nas atividades da vida diária. A presente combinação, particularmente de (i) uridina e (ii) DHA e/ou EPA é surpreendentemente efetiva. Em um nível bioquímico este pode ser observado por um melhoramento de metabolismo de ceramida nas membranas e em particular um aumento nos glicolipídeos no custo da presença de ceramidas simples.

Doadores de metila

[0032] Preferivelmente a presente composição contém doadores de

metila. Os doadores de metila são aqueles compostos de grau alimentício que são capazes do fornecimento de um grupo metila, metileno ou formila quando administrado a um indivíduo humano in vivo. O doador de metila incluído na presente composição é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de serina, metionina, colina, betaína, dimetilglicina e sarcosina e derivados destes. Preferivelmente a presente composição contém colina e/ou fosfatidilcolina. Um presente método preferivelmente compreende a administração de mais do que 50 mg colina por dia, preferivelmente 80 a 2000 mg de colina por dia, mais preferivelmente 120 a 1000 mg de colina por dia, mais preferivelmente 150 a 600 mg de colina por dia. A presente composição preferivelmente compreende 50 mg a 3 gramas de colina por 100 ml da presente forma fórmula líquida, preferivelmente 200 mg a 1000 mg de colina/100ml. O doador de metila (particularmente colina) é um importante precursor da membrana cerebral e, portanto capaz de um funcionamento melhorado da área cerebral envolvida no suporte das atividades da vida diária. Particularmente em uma forma de realização preferida a presente composição compreende os fosfolipídeos e colina. Foi observado que a administração de fosfolipídeos com a colina resulta na manutenção de alto nível de colina. Como colina é um importante precursor de neurotransmissores muscular, alto nível de colinas (como um resultado da administração de fosfolipídeos) auxilia nas atividades da vida diária.

Minerais & Elementos traço

[0033] A presente composição ainda pode ser melhorada por incluir um ou mais minerais. Preferivelmente a presente composição compreende pelo menos um mineral selecionado de zinco, magnésio, cobre, manganês e molibdênio. Preferivelmente a presente composição compreende manganês e molibdênio.

Manganês

[0034] A inclusão de manganês em uma dieta é mais importante para o melhoramento da função da membrana das células, em particular a função

da membrana de células nervosas. Especialmente aquelas pessoas que são subnutridas ou tem um distúrbio metabólico ou hereditário que envolve a capacidade metabólica concedida para a produção de esfingomielina e/ou compostos relacionados semelhantes aos sulfatídeos e ceramidas glicosiladas, beneficiam a partir da inclusão da fração mineral. A quantidade de manganês administrado por dia é preferivelmente mais do que 0,1 mg, mais preferivelmente 0,1 a 1 mg. Preferivelmente um presente método compreende a administração de uma composição (líquida) que compreende 0,05 a 2 mg de manganês por 100 ml, preferivelmente 0,1 a 1 mg de manganês por 100 ml.

Molibdênio

[0035] O molibdênio adicional é fortemente preferido permitindo o próprio funcionamento dos cofatores, que parece importante para a criação da própria composição das membranas, por exemplo, seu conteúdo de sulfatídeo e em particular garante o próprio funcionamento de células nervosas. Ainda, a inclusão de uma própria quantidade de molibdênio atrasa a contração cerebral em parte de idade avançada durante a idade avançada. Um presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição que compreende 0,1 a 100 microgramas de molibdênio por 100 ml, preferivelmente 1 a 50 µg de molibdênio por 100 ml.

Zinco

[0036] Este é também preferido por incluir o zinco adicional no produto que compreende a fração de lipídeo ou nucleotídeo como descrito acima, a fim de estabilizar as proteínas no cérebro e prevenir a aglomeração destes, que pode conceder as atividades da vida diária. Um presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição que compreende 0,05 mg a 25 mg de zinco por 100 ml, preferivelmente 0,1 a 10 mg de zinco por 100 ml.

Selênio

[0037] A presente composição preferivelmente contém selênio. A

atividade antioxidante de selênio vantajosamente previne e/ou inibe o dano as áreas cerebrais que capacita as atividades da vida diária. Um baixo nível de selênio aumenta o risco de hospitalização, particularmente em idade avançada e pacientes que sofrem de mal de Alzheimer. Preferivelmente um presente método fornece uma administração de uma composição que compreende 0,01 e 5 mg de selênio por 100 ml produto líquido, preferivelmente 0,02 e 0,1 mg de selênio por 100 ml produto líquido. A quantidade de selênio administrado por dia é preferivelmente mais do que 0,01 mg, mais preferivelmente 0,01 a 0,5 mg.

Produto

[0038] A presente composição é preferivelmente um produto semilíquido, sólido, líquido e pronto para uso. Este também pode ser em uma forma concentrada adequada para a dissolução ou diluição ou adequada para o propósito de fortificar um segundo produto. A preparação pode ser uma bebida, uma emulsão, uma dispersão, uma pílula ou cápsula, uma barra, um pó, granulado ou não, um pudim, um molho, um gel, um sorvete, uma sopa, um biscoito, um pirulito, doce, ou outras formas conhecidas na técnica. A presente composição é preferivelmente entericamente administrada, mais preferivelmente oralmente. Mais preferivelmente a presente composição é administrada através de um canudo.

[0039] Os indivíduos que podem se beneficiar a partir do método e composição da invenção (particularmente pacientes que sofrem de Alzheimer, demência e/ou idade avançada) frequentemente experimentam problemas com alimentação. Suas capacidades sensoriais e/ou controle dos músculos tem tornado comunicado, bem como em alguns exemplos sua ambição para aplicar aos próprios hábitos alimentares. O ato de engolir e/ou mastigar são frequentemente problemáticos. A presente invenção, portanto preferivelmente tem uma baixa viscosidade, preferivelmente uma viscosidade entre 1 e 2000 mPa.s medido em uma taxa de cisalhamento de 100 s^{-1} a 20° C . Mais

preferivelmente, a presente composição é preferivelmente fornecida na forma de uma bebida capaz de ser ingerida através de um canudo que torna o produto ainda mais fácil de ingerir e melhorar a condescendência. Em uma forma de realização preferida a presente composição tem uma viscosidade de 1 a 80 mPa.s em uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo a 20° C, mais preferivelmente de 1 a 40 mPa.s em uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo a 20° C. A ser otimamente aceitado pelo paciente, a presente composição preferivelmente tem uma osmolaridade de 300 a 800 mOsm/kg.

[0040] Adicionalmente muitos dos indivíduos (por exemplo, que sofrem de Alzheimer, demência e/ou idade avançada) que experimentam uma perda geral no apetite e/ou tornarem-se subnutrido. Visto que é vantajoso incluir dentro da presente composição outros nutrientes. Entretanto, a densidade de energia do produto não é preferivelmente deste modo alto que interfere com os hábitos alimentares normais. Quando na forma líquida, um presente produto preferivelmente contém entre 0,2 e 3 kcal/ml, mais preferivelmente entre 0,5 e 2, entre 0,7 e 1,5 kcal/mL

[0041] Vantajosamente a presente composição contém carboidrato digerível. O carboidrato digerível positivamente influencia as habilidades operacionais do indivíduo e tem um efeito vantajoso em e acima os efeitos para a presente composição contendo LCP e/ou uridina. A presente composição preferivelmente contém entre 1 e 50 gramas de carboidrato digerível por 100 ml de um produto líquido, mais preferivelmente entre 5 e 30 gramas por 100 ml, mais preferivelmente 10 a 30 gramas de carboidrato/100 ml. A quantidade total de carboidrato digerível é preferivelmente entre 25 e 80 % em peso na matéria seca, preferivelmente 40 a 80 % em peso com base na matéria seca.

[0042] O produto é principalmente administrado na idade frágil avançada, em que a força muscular é preferivelmente melhorada. A presente composição preferivelmente contém a proteína para melhorar a força

muscular. A força muscular melhorada fornece um estímulo importante para o suporte das atividades da vida diária e vantajosamente contribuem para um presente método. A presente composição preferivelmente contém 0,5 a 15 gramas de proteína por 100 ml do produto líquido, preferivelmente 1 a 10 gramas por 100 ml do produto líquido, mais preferivelmente 1 a 5 gramas por 100 ml do produto líquido. Preferivelmente a presente composição contém pelo menos 80 % em peso proteína derivada do leite (por exemplo, soro de leite e/ou caseína) com nenhuma base de proteína total.

[0043] Um presente método preferivelmente compreende a administração de uma composição de 50 a 250 ml, preferivelmente 75 a 150 ml.

Indivíduos

[0044] A presente composição é preferivelmente administrada a um humano, mais preferivelmente a (i) um humano de idade avançada (demente ou não demente) e/ou um humano que sofre de mal de Alzheimer, demência (senil), doença de Parkinson, esclerose múltipla, afasia, apraxia, ataxia, distonia ou discinesia. Neste respeito, é submetido que no contexto desta aplicação, uma pessoa de idade avançada é uma pessoa de idade de 50 ou mais, em particular de idade de 55 ou mais, mais em particular de idade de 60 ou mais, mais em particular de idade de 65 ou mais. Esta definição muito ampla leva em conta o fato que a idade média varia entre populações diferentes, em continentes diferentes, etc. Muitos países desenvolvidos no mundo têm aceitado a idade cronológica de 65 anos como uma definição de “idade avançada” ou pessoa mais velha (associada com a idade em que um pode começar a receber os benefícios de pensão), mas em contra parte muitos conceitos ocidentalizados, este não se adaptam bem, por exemplo, a situação na África. No momento, não existe critério numérico padrão das Nações Unidas (UN), mas um corte aceito pela UN é de 60+ anos referindo-se à população mais velha no mundo ocidental. As definições africanas mais

tradicionais de uma pessoa idosa ou de “idade avançada” correlaciona com a idade cronológica de 50 a 65 anos, dependendo do ajuste de região e o país.

[0045] Um presente método é particularmente adequado para os pacientes que sofrem de mal de Alzheimer e/ou MCI. Preferivelmente, a presente composição é administrada a um indivíduo que sofre de Alzheimer, mais preferivelmente um indivíduo que sofre de Alzheimer precoce ou brando, preferivelmente a um indivíduo que sofre de mal de Alzheimer, em que o dito indivíduo com um registro de exame de estado mini mental (MMSE) 16 a 27, preferivelmente 20 a 26. Foi observado que neste subgrupo de pacientes de Alzheimer a presente composição foi particularmente efetiva. Este grupo de paciente é frequentemente na situação de perda da independência nas atividades de vida diária. Visto que, a restauração e melhorando de uma presente habilidade deste grupo de pacientes tem particularmente um alto benefício. Um presente método é também adequado para a demência e não demência de idade avançada, em particular não demência da idade avançada, para as mesmas razões como dada acima.

Usos

[0046] Um presente método particularmente aponta para (i) auxiliar e/ou intensificar as atividades de vida diária e/ou vida independente prolongada.

[0047] O termo "atividades da vida diária" como usado na presente invenção diz respeito as atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária. Em particular a presente invenção fornece um método para o suporte e/ou intensificação das atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária. Preferivelmente pelo menos uma das seguintes atividades instrumentais da vida diária é suportada e/ou intensificada: realizando serviço doméstico leve ou pesado, preparando refeições e/ou bebidas, compras de gênero alimentício, usando utensílios domésticos (particularmente o telefone) e tomando medicação. Preferivelmente pelo menos uma das seguintes atividades básicas

da vida diária é suportado ou intensificado: atividades de higiene pessoal (particularmente lavagem e/ou banho), vestir-se, caminhar e/ou usar o banheiro.

[0048] A "prolongação da vida independente" como usado na presente invenção pode ser facilmente determinado pelos testes que determinam o efeito de uma terapia no período antes do paciente estar movimentando em uma instituição. A presente invenção também diz respeito a um método para o aumento no período de admissão de enfermagem caseira, que compreende a administração da presente composição. Um benefício ainda da presente invenção é uma carga de enfermeiro reduzida.

[0049] Em um aspecto, a presente invenção fornece para um método (ou uso) da presente composição para o melhoramento da capacidade por/para: (i) comer, caminhar, arrumar-se, banhar-se, enfeitar-se e/ou vestir-se; e/ou (ii) uso de equipamento de comunicação (particularmente telefone), realizar conversa, manter escolhas, uso de utensílios domésticos (particularmente televisão), lavagem de pratos, preparação de refeição ou bebida, escrita, leitura, manutenção doméstica independente, transporte e/ou compra. Tipicamente, o método da invenção aponta um suporte ou melhora da capacidade de realizar as práticas operações que mais contam nas capacidades motoras do que em capacidades cognitivas. O método da invenção deste modo serve no melhoramento da qualidade de vida.

[0050] As atividades de vida diária também incluem a força ou capacidade de realizar os movimentos seguros ou rápidos, ou caminhar seguramente ou sem sensibilidade de receio de falhar no desgaste ou para manter o equilíbrio do corpo sob aquelas condições que para as pessoas jovens saudáveis não dão problemas. O auxiliar destas atividades na pessoa em necessidade de tal auxiliar resultam em uma manutenção, uma restauração ou em diminuição no declínio das capacidades para caminhar de modo seguro, fazer compras, andar em tempo para o banheiro ou subir escadas.

[0051] Outras atividades da vida diária incluem habilidades motoras sensoriais, cuja presença adequada tornar-se evidente na capacidade de coordenar os movimentos de músculos ou membros, em particular durante a alimentação ou ação de beber, enquanto aguarda alcançar pertences ou enquanto visa colocar coisas em um local exato ou em uma posição particular. O auxílio destas atividades em pessoas de necessidade de tal suporte, é significativo ser a manutenção, restauração ou uma diminuição na taxa de declínio das capacidades para preparar ou consumir uma refeição, uma bebida.

[0052] As atividades da vida diária também incluem a capacidade de sentir, notificar, tocar ou limpar todas as áreas do corpo. O auxiliar destas atividades na pessoa em necessidade de tal suporte é significativo ser uma restauração, manutenção ou diminuição do declínio da sensibilidade ou total sensação de todas as partes do corpo, das práticas de limpeza e da aplicação de práticas higiênicas do próprio corpo da pessoa e o ambiente pessoal.

[0053] Tal auxiliar das atividades como ocorre na vida diária normal, a um nível que mantém a pessoa em um estado de independência e/ou manutenção por si mesma na sociedade, pode ser atingida pela administração de uma quantidade efetiva da presente composição.

[0054] O melhoramento das atividades de vida diária podem ser medidos. As atividades da vida diária podem ser medidas usando um número de testes, entre os quais as Atividades de Estudo Cooperativo Do Mal de Alzheimer de Inventário da Vida Diária (ADCS-ADL). Este é um questionário calculado cuidadosamente de 23 itens, com as contagens possíveis em uma faixa de 0 a 78, onde 78 implica o total funcionamento com nenhum prejuízo (ver: Galasko, D; Bennett, D.; Sano, M.; Ernesto, C.; Thomas, R.; Grundman, M.; Ferris, S.; and the ADCS. 'An Inventory to Assess Activities of Daily living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Disease and Associated Disorders, 1997. Volume 11(2): S33-

S39). As questões relativas em particular: alimentar-se (1); caminhar (2); arrumar-se (3); banhar-se (4); enfeitar-se (5); selecionar roupas e vestir-se (6); realizar ligações telefônicas (7); assistir televisão (8); realizar conversas (9); arrumar os pratos de uma mesa (10); encontrar pertences pessoais (11); buscar ou preparar uma bebida (12); preparar uma refeição ou lanche (13); descarte de sobras ou lixo (14); viajar (15); compras (16); manter escolhas ou confluência (17); ficar sozinho (18); falar sobre eventos correntes (19); leitura (20); escrita (21); entretenimento, passatempo ou jogos (22) e uso de utensílios domésticos (23). Este teste foi usado no teste clínico do Exemplo 5.

[0055] Em uma forma de realização a presente invenção fornece uma presente composição junto com as instruções para a administração (preferivelmente oral) da composição e indicação que o dito produto pode ser usado para um ou mais de (i) suporte das atividades de vida diária e/ou prolongar a vida independente; ou (ii) estimular alimentar-se, caminhar, arrumar-se, banhar-se, enfeitar-se e/ou vestir-se ou (iii) estimular uso de equipamento de comunicação (particularmente telefone), realizar conversas, manter escolhas, uso de utensílios domésticos (particularmente televisão), lavagem de pratos, preparação de refeição ou bebida, escrita, leitura, manutenção doméstica independente, transporte e/ou compra.

[0056] Ainda em uma forma de realização da presente invenção fornece uma presente composição junto com as instruções para a administração (preferivelmente oral) da composição e indicação que a administração da presente composição fornece um benefício saudável como descrito no papel científico publicado, o dito papel científico descreve um resultado positivo por um ou mais de (i) suporte das atividades de vida diária e/ou prolongar a vida independente; ou (ii) estimular a alimentar-se, caminhar, arrumar-se, banhar-se, enfeitar-se e/ou vestir-se ou (iii) estimular o uso de equipamento de comunicação (particularmente telefone), realizar conversas, manter escolhas, uso de utensílios domésticos (particularmente

televisão), lavagem de pratos,¹⁷ preparação de refeição ou bebida, escrita, leitura, manutenção doméstica independente, transporte e/ou compra.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Estudo in vivo

[0057] Os ratos podem ser modelados para a capacidade de distribuir com dificuldades nas atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária pela infusão dos ratos com beta amilóide, uma proteína que causa a toxicidade no cérebro levando as neuropatias, em um ventrículo lateral do cérebro. Os ratos infundidos desta maneira mostram o dano na atividade espontânea em um novo ambiente, que é um papel importante das atividades da vida diária e indicativo para as atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária em humanos, particularmente humanos que sofrem de mal de Alzheimer. Os ratos infundidos não exploram o novo ambiente tão extensivamente quanto o controle de ratos faz, que é refletido no período de exploração reduzido e uma diminuição na distância caminhada. Este estudo usa uma composição dietética (dieta B) para superar as dificuldades nas atividades da vida diária.

Projeto experimental

[0058] Quatro grupos de ratos receberam uma infusão em um ventrículo lateral com beta amilóide (Abeta) ou uma solução salina (Sham). Cinco semanas antes da infusão os ratos foram alimentados em uma de duas dietas, A ou B. Os quatro grupos são resumidos na tabela 1. A tabela 2 lista a composição dietética das duas dietas. A dieta A serve como um controle da dieta. A dieta B é enriquecida em, por exemplo, DHA, uridina e colina. Os ratos são colocados em um novo ambiente (arena circular, 120 cm em diâmetro) por 15 minutos e seu molde de caminhar é analisado.

Tabela 1: Grupos de ratos que diferem nas soluções de infusão e dieta.

Grupo	Infusão	Dieta
1	Sham	A
2	Abeta	A
3	Sham	B
4	Abeta	B

Tabela 2: Composição das dietas.

		Dieta A	Dieta B
		g/100g de gordura	g/100g de gordura
Ácidos graxos	LA	31,1	30,0
	ALA	1,3	2,9
	EPA	-	-
	DHA	-	3,3
	total ω -6	31,1	30,4
	total ω -3	1,3	13,0
	ω -6/ ω -3	23,5	2,3
		mg/100g de alimento	mg/100g de alimento
Fosfolípidos	Lecitina de soja	-	500
	do qual PC	-	130
	do qual PS	-	20
		g/100g de alimento	g/100g de alimento
Colina		-	0,95
UMP		-	1,55
		mg/100g de alimento	mg/100g de alimento
Vitaminas	A	400	400
	D3	100	100
	E	3	253
	K3	0,005	0,005
	B1	0,4	0,4
	B2	0,3	0,3
	B6	0,6	4,725
	B12	0,005	0,00575
	Vitamina C	0	200
	Niacina	2	2
	Ácido pantotênico	0,8	0,8
	Colina	86,8	86,8
	Ácido fólico	0,1	1,35
	Biotina	0,2	0,2
	Minerais	Ferro	3,5
Cobre		0,4	0,4
Zinco		1,2	1,2
Manganês		5	5
Iodo		0,015	0,015
Selênio		0,009	0,159
Cobalto		0	0
Cromo		0,029	0,029
Níquel		0,007	0,007
Flúor		0,09	0,09
Estanho		0,1	0,1
Vanádio	0,009	0,009	

Resultados

[0059] No controle da dieta (A) os ratos infundidos com o abeta mostra a distância caminhada diminuída no novo ambiente. Quando alimentada a dieta experimental (B) aos ratos infundidos por abeta de exploração restaurada do novo ambiente aos níveis de controle de ratos (ratos operados por Sham, nenhuma infusão abeta). Figura 1 mostra que os ratos infundidos por Abeta apresentaram ~25% da atividade locomotora reduzida no campo aberto da dieta A, mas não em animais na dieta B.

[0060] As infusões ventriculares laterais de abeta induz a redução na atividade. Estes efeitos foram completamente diminuídos pela alimentação presente no tratamento da dieta. Os efeitos benéficos são indicativos para vantagem usada na presente composição em um presente método, particularmente para o melhoramento das atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária.

Exemplo 2: Composições com embalagem

[0061] Composição embalada que compreende por 125 ml:

[0062] Energia 125 kcal; Proteína 3,9 g; Carboidrato 16,5 g; gordura 4,9 g.

[0063] Gorduras incluem 1,5 g de DHA + EPA e 106 mg de fosfolipídeos (lecitina de soja); Colina 400 mg; UMP (monofosfato de uridina) 625 mg; Vitamina E 40 mg α -TE; Vitamina C 80 mg; Selênio 6014; Vitamina B12 3 μ g; Vitamina B6 1 mg; Ácido fólico 400 μ g.

[0064] Minerais e elementos traço: sódio 125 mg; potássio 187,5 mg; cloreto 156,3 mg; cálcio 100 mg; fósforo 87,5 mg; magnésio 25 mg; ferro 2 mg; Zinco 1,5 mg; Cobre 225 μ g; Manganês 0,41 mg; Molibdênio 12,5 μ g; cromo 8,4 μ g; iodo 16,3 μ g. Vitaminas: Vitamina A 200 μ g-RE; vitamina D3 0,9 μ g; vitamina K 6,6 μ g; Tiamina (B1) 0,19 mg; Riboflavina (B2) 0,2 mg; Niacina (B3) 2,25 mg-NE; ácido pantotênico (B5) 0,66 mg; Biotina 5 μ g.

[0065] As embalagens indicam que a composição melhora as

atividades de vida diária, particularmente estimulando a caminhar independentemente, banhar-se, enfeitar-se, vestir-se, uso de equipamento de comunicação (particularmente telefone), uso de utensílios domésticos (particularmente televisão), lavagem de pratos, preparação de refeição ou bebida e/ou escrita. A composição é adequada para a administração aos pacientes que sofrem de demência ou mal de Alzheimer.

Exemplo 3: Estudo in vivo

[0066] Os ratos foram alimentados pela dieta específica em conteúdo de vitaminas B (vitamina B₆, vitamina B12 e ácido fólico) durante quatro semanas. Um grupo foi alimentado de uma dieta eficiente de vitaminas B e o outro grupo foi alimentado pela dieta enriquecida de vitamina B. Os ratos foram alojados em grupos de quatro e atividade locomotora foi avaliada nas gaiolas domésticas. A porcentagem média da mudança na atividade entre o período de intervenção de quatro semanas e um período de controle foi calculado.

[0067] Durante o período do sono (inativo), a mudança média na atividade foi diminuída em ratos alimentados pela dieta enriquecida por vitamina B quando comparado com a dieta deficiente de vitamina B ($p = 0,046$). De fato, a atividade locomotora aumentada nos ratos alimentados pela dieta deficiente de vitamina B, enquanto é diminuído nos ratos alimentados pela dieta enriquecida por vitamina B quando comparado ao período de controle. A atividade locomotora foi aumentada durante o período do sono do rato pela alimentação de uma dieta deficiente de vitamina B. Em contraste, a atividade durante o período de sono diminuída pela alimentação da dieta enriquecida por vitamina B. Isto indica que os ratos mostraram um padrão de sono perturbado quando uma deficiência de vitamina B é induzida. Visto que, o conforto é afetado pela dieta deficiente de vitamina B, como um padrão de sono perturbado mais semelhante a diminuição do conforto. Em contraste, o conforto foi melhorado em ratos alimentados pela dieta enriquecida por

vitamina B: atividade locomotora foi diminuída e portanto o período gasto no restante aumentado.

Exemplo 5: Estudo clínico

[0068] Um presente estudo foi realizado para avaliar o efeito de uma intervenção com um alimento médico nas atividades da vida diária em indivíduos com a mal de Alzheimer (AD). 212 indivíduos foram aleatoriamente distribuídos em um estudo de 12 semanas cego duplo para receber um 125 ml (125 kcal) uma vez ao dia de bebida com base em leite com: (a) a fórmula de acordo com o Exemplo 2 (produto ativo) ou (b) uma bebida de controle isocalórica (produto de controle) de acordo com o Exemplo 2, mas sem EPA, DHA, fosfolipídeos, colina, UMP, vitamina E, vitamina C, selênio, vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico. O resultado medido foi um inventário ADCS - ADL (Estudo Cooperativo de Mal de Alzheimer - Atividades da Vida Diária).

[0069] As atividades da vida diária foram medidas usando o inventário Atividades de Estudo Cooperativo do Mal de Alzheimer da Vida Diária (ADCS-ADL). Este é um questionário avaliado pelo enfermeiro de 23 itens, com a possível contagem em uma faixa de 0 a 78, onde 78 inclui total funcionamento com nenhum prejuízo. O ADCS-ADL avalia a capacidade funcional em direção a um amplo espectro de gravidade e foi a ferramenta primária para a coleta dos dados ADL para esta população de estudo.

Resultados

[0070] Na linha de base, não existe diferença significativa entre o grupo tratado com o produto ativo e o grupo tratado com o controle do produto. Entretanto, existe uma diferença significativa entre os dois grupos no aumento da contagem ADCS-ADL em 12 semanas de período de intervenção ($p = 0,024$). O grupo de controle ($n=106$) tem uma média de melhoramento de + 0,72 pontos, considerando o grupo ativo ($n=106$) tem uma média de melhoramento de +1,85 pontos na escala ADCS-ADL (Figura 2).

[0071] A contagem ADCS-ADL melhorada em 12 semanas foi principalmente o resultado de um melhoramento nas atividades instrumentais.

[0072] Este estudo demonstra que a intervenção com o produto ativo do Exemplo 2 por 12 semanas melhora as atividades da vida diária.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição que compreende (a) DHA e EPA e (b) uridina ou seu equivalente, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição líquida tendo uma osmolalidade de 300 a 800 mOsm/kg para suportar as atividades da vida diária de um humano idoso que sofre de mal de Alzheimer, em que:

- a dita uridina ou seu equivalente é selecionada do grupo que consiste de uridina, deoxiuridina, fosfatos de uridina e nucleobase uracila;

- a composição compreende ainda (c) ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6; e

- as atividades da vida diária são determinadas usando o método Atividades de Estudo Cooperativo Do Mal de Alzheimer de Inventário da Vida Diária (ADCS-ADL).

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ser humano que sofre do mal de Alzheimer e que tem um registro de exame de estado mini mental (MMSE) entre 16 e 27.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que as atividades compreendem a capacidade para:

(i) comer, andar, toalete, banho, arrumar-se ou vestir-se; ou

(ii) uso de equipamento de comunicação; conversar; manter ordenações; uso de utensílios domésticos; lavar louças; preparação de refeição ou bebidas; escrever; ler; economia doméstica independente; transporte e compras.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição compreende 0,1 a 2 g de uridina, calculado como monofosfato de uridina, por unidade de dose diária.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição compreende 300 a 3.600 mg de DHA por unidade de dosagem diária.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende ácido araquidônico (AA).

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a razão em peso entre DHA e ácido araquidônico é maior que 2,0.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende 80 a 2000 mg de colina por unidade de dosagem diária.

9. Composição líquida, caracterizada pelo fato de que compreende, por 100 ml, de 0,2 a 2 gramas de uridina ou um equivalente de uridina; de 0,5 a 5 g de DHA; de 0,5 a 10 g de proteína; de 2 a 20 g de carboidratos; 0,5 a 15 microgramas de vitamina B12; de 50 a 1000 microgramas de ácido fólico e de 0,1 a 10 mg de vitamina B6, em que a composição tem uma viscosidade de 1 a 40 mPa.s medida em uma taxa de cisalhamento de 100 por segundo a 20° C; uma osmolaridade de 300 a 800 mOsm/kg e uma densidade calórica entre 0,2 e 3 kcal/ml.

Fig 1

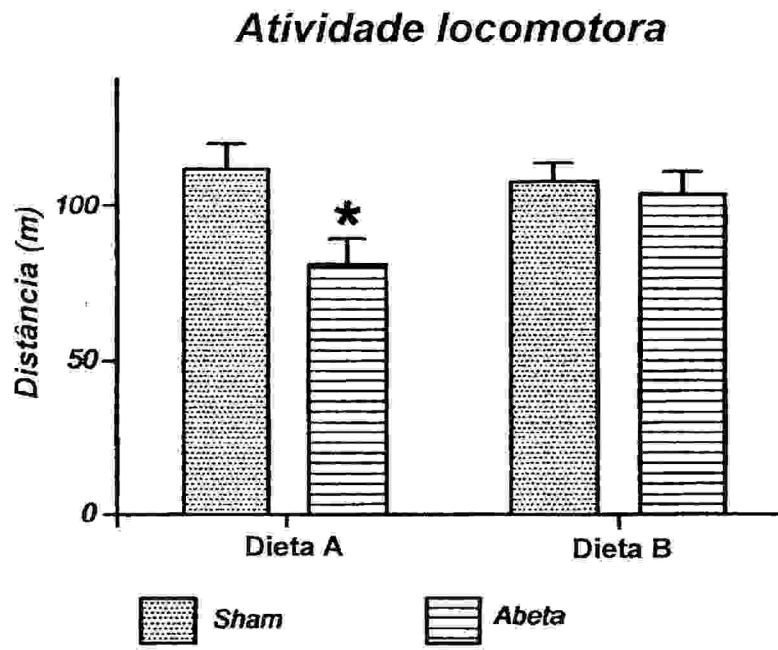


Fig 2

