



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066342 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201280022679. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 03. 12

A23K 1/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/465, 404 2011. 03. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/028712 2012. 03. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/128982 EN 2012. 09. 27

(71) 申请人 雀巢产品技术援助有限公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 E·萨蒂亚拉

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张朔 黄革生

权利要求书4页 说明书25页

(54) 发明名称

可用于改善年龄相关性疾病的组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了可用于在动物中改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的方法和组合物。所述组合物包含至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳；并且所述方法包括给动物施用治疗有效量的所述组合物。

1. 可用于在动物中改善年龄相关性疾病的组合物,其包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:

一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);
一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);
一种或多种抗糖化剂;和
初乳。

2. 权利要求1的组合物,其中所述动物是人或伴侣动物。

3. 权利要求2的组合物,其中所述伴侣动物是犬科动物或猫科动物。

4. 权利要求1的组合物,其中所述动物是老年动物。

5. 权利要求1的组合物,其中所述年龄相关性疾病是选自免疫功能降低、认知降低、肌肉强度丧失、平衡丧失和氧化应激中的一种或多种。

6. 权利要求1的组合物,其中所述UFA包括天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA或任意来源的其它n-3脂肪酸中的一种或多种。

7. 权利要求1的组合物,其中所述UFA是鱼油。

8. 权利要求1的组合物,其包含约0.1%至约50%的UFA。

9. 权利要求1的组合物,其中所述NORC是精氨酸或其一氧化氮释放性衍生物。

10. 权利要求9的组合物,其中所述一氧化氮释放性衍生物是瓜氨酸。

11. 权利要求1的组合物,其包含约0.1%至约20%的NORC。

12. 权利要求1的组合物,其中所述抗糖化剂选自肌肽、苯磷硫胺、吡多胺、 α -硫辛酸、苯甲酰基二甲基噻唑氯铵、牛磺酸、氨基胍、白藜芦醇和阿司匹林。

13. 权利要求1的组合物,其中所述抗糖化剂是 α -硫辛酸。

14. 权利要求1的组合物,其包含约0.1%至约20%的抗糖化剂。

15. 权利要求1的组合物,其中所述初乳为牛初乳。

16. 权利要求1的组合物,其包含约0.1%至约20%的初乳。

17. 权利要求1的组合物,其包含鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和初乳中的至少两者。

18. 权利要求1的组合物,其包含鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和初乳。

19. 权利要求1的组合物,其配制为人食物组合物、宠物食物组合物或膳食补充剂。

20. 权利要求19的组合物,其中所述组合物为食物组合物,其还包含约15%至约50%的蛋白质、约5%至约40%的脂肪、约5%至约10%的灰分含量并且具有约5%至约20%的水分含量。

21. 权利要求1的组合物,其还包含一种或多种益生元、益生菌或其组合。

22. 药物组合物或营养组合物,其包含权利要求1的组合物和一种或多种药学上或营养学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23. 用于在动物中改善年龄相关性疾病的方法,该方法包括给所述动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合:

一种或多种抗糖化剂;
一种或多种UFA;
一种或多种NORC;和
初乳。

24. 权利要求 23 的方法,其中所述动物是人或伴侣动物。
25. 权利要求 24 的方法,其中所述伴侣动物是犬科动物或猫科动物。
26. 权利要求 23 的方法,其中所述动物是老年动物。
27. 权利要求 23 的方法,其中所述年龄相关性疾病是选自免疫功能降低、认知降低、肌肉强度丧失、平衡丧失和氧化应激中的一种或多种。
28. 权利要求 23 的方法,其中所述 UFA 包括天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA 或任意来源的其它 n-3 脂肪酸中的一种或多种。
29. 权利要求 23 的方法,其中所述 UFA 是鱼油。
30. 权利要求 23 的方法,其中所述 UFA 以包含约 0.1% 至约 50% 的 UFA 的组合物施用于所述动物。
31. 权利要求 23 的方法,其中所述 NORC 是精氨酸或其一氧化氮释放性衍生物。
32. 权利要求 31 的方法,其中所述一氧化氮释放性衍生物是瓜氨酸。
33. 权利要求 23 的方法,其中所述 NORC 以包含约 0.1% 至约 20% 的 NORC 的组合物施用于所述动物。
34. 权利要求 23 的方法,其中所述抗糖化剂选自肌肽、苯磷硫胺、吡多胺、 α -硫辛酸、苯甲酰基二甲基噻唑氯铵、牛磺酸、氨基胍、白藜芦醇和阿司匹林。
35. 权利要求 23 的方法,其中所述抗糖化剂是 α -硫辛酸。
36. 权利要求 23 的方法,其中所述抗糖化剂以包含约 0.1% 至约 20% 的抗糖化剂的组合物施用于所述动物。
37. 权利要求 23 的方法,其中所述初乳为牛初乳。
38. 权利要求 23 的方法,其中所述初乳以包含约 0.1% 至约 20% 的初乳的组合物施用于所述动物。
39. 权利要求 23 的方法,其中给所述动物施用鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和初乳中的至少两者。
40. 权利要求 23 的方法,其中给所述动物施用鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和初乳。
41. 权利要求 23 的方法,其中所述组合被配制为人食物组合物、宠物食物组合物或膳食补充剂。
42. 权利要求 41 的方法,其中所述组合物为食物组合物,其还包含约 15% 至约 50% 的蛋白质、约 5% 至约 40% 的脂肪、约 5% 至约 10% 的灰分含量并且具有约 5% 至约 20% 的水分含量。
43. 权利要求 23 的方法,其中所述组合以延长的有规律基础施用。
44. 权利要求 43 的方法,其中所述组合以每日基础施用于所述动物。
45. 权利要求 23 的方法,其还包括给所述动物施用一种或多种益生元、益生菌或其组合。
46. 适于给动物施用组合物的成套产品,其包含在单独包装中的独立容器中或者当对成套产品组件而言适当时在虚拟包中的独立容器中的一种或多种 UFA、一种或多种 NORC、一种或多种抗糖化剂和初乳中的两者或更多者以及如下的一者或更多者:(1) 一种或多种适于供动物消耗的成分;(2) 关于如何将膳食配制物与其它成套产品组件合并以生产可用于改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、

增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的组合物的说明书 ; (3) 如何使用用于改善年龄相关性疾病的膳食配制物的说明书 ; (4) 如何使用用于增强和保持免疫功能的膳食配制物的说明书 ; (5) 如何使用用于增强和保持认知功能的膳食配制物的说明书 ; (6) 如何使用用于增强和保持肌肉强度的膳食配制物的说明书 ; (7) 如何使用用于增强和保持平衡的膳食配制物的说明书 ; (8) 如何使用用于减少和减轻氧化应激的膳食配制物的说明书 ; (9) 一种或多种益生菌 ; (10) 一种或多种灭活益生菌 ; (11) 一种或多种与益生菌类似或相同地促进健康益处的灭活益生菌的组分, 例如蛋白质、脂质、糖蛋白等 ; (12) 一种或多种益生元 ; (13) 用于制备或合并成套产品组件以产生适于施用于动物的组合物的装置 ; 和 (14) 用于将合并或制备的成套产品组件施用于动物的装置。

47. 权利要求 46 的成套产品, 其中膳食配制物处于小包中。

48. 传达信息或指示的工具, 所述信息或指示有关如下的一者或多者 : (1) 使用用于改善年龄相关性疾病的本发明的组合物 ; (2) 使用用于增强和保持免疫功能的本发明的组合物 ; (3) 使用用于增强和保持认知功能的本发明的组合物 ; (4) 使用用于增强和保持肌肉强度的本发明的组合物 ; (5) 使用用于增强和保持平衡的本发明的组合物 ; (6) 使用用于减少和减轻氧化应激的本发明的组合物 ; (7) 将本发明的组合物或其它组分混合以制备适用于本发明的方法的组合物 ; (8) 如果消费者有关于本发明的方法和组合物的问题时供他们使用的联系信息 ; 和 (9) 关于组合物的营养信息 ; 其中所述组合物包含至少两类如下成分的组合 :

一种或多种 UFA ;
一种或多种 NORC ;
一种或多种抗糖化剂 ; 和
初乳 ;

所述工具包括含有所述信息或指示的有形或电子文件、数字存储介质、光存储介质、音频显示、视听显示或视觉显示中的一种或多种。

49. 权利要求 48 的工具, 其选自显示网站、视觉显示亭、小册子、产品标签、包装内插图、广告、分发材料、公告、录音带、录像带、DVD、CD-ROM、计算机可读芯片、计算机可读卡、计算机可读磁盘、USB 装置、FireWire 装置、计算机存储器或其组合。

50. 包装产品, 其包括包含至少两类如下成分的组合的组合物 :

一种或多种 UFA ;
一种或多种 NORC ;
一种或多种抗糖化剂 ; 和
初乳 ; 和

附在用具上的标签, 所述标签含有指示包装产品含有具有有关改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡或减少和减轻氧化应激的有益性质的组合物的词语、图片、图样、简称、标语、短语或其它装置或其组合。

51. 组合物在制备用于在动物中改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡、减少和减轻氧化应激、改善生活质量和促进健康和安康的药物中的用途, 所述组合物包含至少两类如下成分的组合 :

一种或多种 UFA ;
一种或多种 NORC ;
一种或多种抗糖化剂 ;和
初乳。

52. 包装产品,其包含至少一种用具和附在用具上的标签,所述用具适于容纳至少两类如下成分的组合:一种或多种 UFA、一种或多种 NORC、一种或多种抗糖化剂和初乳;并且所述标签含有指示包装产品含有所述组合的词语、图片、图样、简称、标语、短语或其它装置或其组合。

53. 权利要求 52 的包装产品,其还包括组合物。

54. 权利要求 52 的包装产品,其还包括至少一个窗口。

可用于改善年龄相关性疾病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 3 月 18 日提交的美国临时申请 61/465404 的优先权, 将其公开内容引入本文作为参考。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 概括而言, 本发明涉及用于改善年龄相关性疾病的组合物和方法, 特别涉及包含至少两类如下成分的组合物以及它们用于改善动物的年龄相关性疾病的用途: 一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA); 一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC); 一种或多种抗糖化剂; 和初乳。

[0005] 相关领域的说明

[0006] 通常, 衰老的特征为生理学和生物化学功能降低, 包括免疫力下降、认知降低、肌肉强度丧失、平衡丧失和氧化应激增加。氧化应激增加经常引发病理生理学级联反应, 例如 II 型糖尿病、阿尔茨海默病; 心脏疾病和免疫应答降低。因此, 衰老可导致一些慢性疾病、癌症、对感染的易感性增加和摔倒引起损伤的危险增加, 并且可导致个体生活质量整体下降。

[0007] 认知缺损自身表现在多个方面, 例如短时记忆丧失、学习能力下降、学习速度降低、注意力下降、运动能力下降和 / 或痴呆以及其它征候。在伴侣动物中, 认知丧失可引起多种不期望的行为。例如, 它们可能对它们的姓名或熟悉的指令不作出反应, 可能迷路或走错路 (甚至在熟悉的环境中如此), 可能不再欢迎它们的主人或访客或对他们作出反应, 可能表现出日间活动减少, 可能绕圈走, 可能躲避情感, 以及可能失去排尿或排便控制。

[0008] 肌肉强度丧失可导致虚弱、运动性丧失和独立性丧失。平衡丧失可破坏日常运动如站立和行走, 其也增加摔倒的可能性。

[0009] 免疫力下降使身体抗击感染的能力下降。其还使身体对其自身细胞的耐受性降低, 从而导致自身免疫疾病。免疫力下降还导致创伤愈合减慢和使免疫法的有效性降低。免疫系统检测和改正细胞缺陷的能力也降低, 这导致与衰老相关的癌症增加。

[0010] 氧化应激已经牵涉在各种病理性和慢性变性过程中, 包括发展为癌症、动脉粥样硬化、炎症、神经变性疾病、白内障、视网膜变性、组织缺血后再灌注损伤和抗感染防御。

[0011] 虽然已经进行了发展, 但是仍然需要开发可用于改善年龄相关性疾病、特别是老年人类和其它动物的年龄相关性疾病的组合物和方法。还需要用于增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的组合物和方法。这类治疗将可用于改善所有涉及动物的整体生活质量。对于伴侣动物, 这些治疗将导致改善主人的满意度和将改善主人 - 伴侣动物的关系。

[0012] 发明简述

[0013] 因此, 本发明的一个目的是提供可用于改善动物的年龄相关性疾病的组合物和方法。

[0014] 本发明的另一个目的是提供可用于在动物中增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的组合物和方法。

[0015] 本发明的另一个目的是提供用于促进动物的健康和安康的组合物和方法。

[0016] 本发明的另一个目的是提供用于延长动物生命的壮年期的组合物和方法。

[0017] 通过给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合实现了一个或多个这些或其它目的：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0018] 本发明的其它和进一步的目的、特征和优点对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0019] 发明详述

[0020] 定义

[0021] 术语“动物”指有改善年龄相关性疾病、包括但不限于增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的需要的任意动物，包括人、鸟类、牛科、犬科、马科、猫科、hircine、狼科、鼠科、羊科或猪科动物。

[0022] 术语“伴侣动物”指驯养的动物，例如猫、狗、兔、豚鼠、雪貂、仓鼠、小鼠、沙鼠、马、牛、山羊、绵羊、驴、猪等。

[0023] 术语“不饱和脂肪酸”或“UFA”指多元不饱和脂肪酸或单元不饱和脂肪酸，包括具有至少一条双键的单元羧酸。UFA 包括 (n-6) 脂肪酸如亚油酸 (LA) 和花生四烯酸 (AA) 和 (n-3) 脂肪酸如二十碳五烯酸 (EPA)、 α -亚麻酸 (ALA)、二十二碳五烯酸 (DPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。UFA 还包括肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、顺式异油酸和芥酸。

[0024] 术语“鱼油”指从海洋动物、优选冷水鱼获得的粗的或纯化的脂肪提取物或油提取物，其相对富含 UFA，所述冷水鱼例如是但不限于鲑鱼、金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼、海鲈鱼、花条鲈、大比目鱼、鲱鱼和沙丁鱼以及鲨鱼、虾和蛤蜊或其任意组合。鱼油通常是成分供应商使用的技术术语，其涵盖各种具有不同的 UFA 含量和纯度的产品。

[0025] 术语“一氧化氮释放性化合物”或“NORC”指在动物中引起或可以导致一氧化氮释放的任意一种或多种化合物。这类化合物的实例包括 L-精氨酸、含 L-精氨酸的肽和蛋白质以及已知或确定释放一氧化氮的其类似物或衍生物如精氨酸 α -酮戊二酸盐、GEA3175、硝普钠、甘油三硝酸酯、S-亚硝基-N-乙酰基-青霉胺、硝酸甘油、S-NO-谷胱甘肽、NO-共轭非甾体抗炎药（例如 NO-萘普生、NO-阿司匹林、NO-布洛芬、NO-双氯芬酸、NO-氟比洛芬和 NO-酮洛芬）、NO-释放性化合物-7、NO-释放性化合物-5、NO-释放性化合物-12、NO-释放性化合物-18、偶氮烯鎓二醇 (diazonium diolates) 及其衍生物、二乙胺一氧化氮盐 (diethylamine NONOate) 以及在动物中引起一氧化氮、特别是“游离”NO 释放的任意有机或无机化合物、生物分子或其类似物、同系物、共轭物或衍生物。NORC 还定义为包括当在体内代谢时可以转化为一氧化氮释放性化合物的补充剂，例如瓜氨酸和鸟氨酸。

[0026] 术语“治疗有效量”指可以实现如下作用的本发明的化合物的量：(i) 治疗或预防特定疾病、病症或紊乱，(ii) 缓解、改善或消除特定疾病、病症或紊乱的一种或多种症状，或 (iii) 阻止或延迟本文所述的特定疾病、病症或紊乱的一个或多个症状的发作。

[0027] 术语“治疗”包括防止性、即预防性治疗和姑息性治疗。

[0028] 术语“药学上可接受的”和“营养医学上可接受的”表示物质或组合物必须在化学

上和 / 或毒理学上与构成配制物的其它成分和 / 或用其治疗的哺乳动物相容。

[0029] 术语“动物的健康和 / 或安康”指动物的完全的身体、精神和社会安康,而不仅仅是没有疾病或虚弱。

[0030] 术语“延长壮年期”指延长动物过健康生活的年数,而不仅仅是延长动物存活的年数,例如,动物在其生命的壮年期将健康地生活相对更长的时间。

[0031] 术语“组合”指本发明的组合物 (1) 在食物组合物中一起或 (2) 分别地以相同或不同的频率、采用相同或不同的施用途径、在大约相同的时间或周期性地施用给动物。“周期性地”指将组合物按照对于特定化合物或组合物而言可接受的时间表施用。“大约相同的时间”通常指组合物在同一时间或在彼此约 72 小时内施用。

[0032] 术语“膳食补充剂”指除了正常的动物饮食以外意欲被摄入的产品。膳食补充剂可以是任意形式,例如固体、液体、凝胶、片剂、胶囊剂、粉末等。优选以方便的剂型如小包 (sachet) 提供它们。膳食补充剂可以以整装消费者包装如整装粉末、液体、凝胶或油的形式提供。类似地,这类补充剂可以以包括在其它食物品种如零食、点心 (treat)、补充剂棒、饮料等中的整装量提供。

[0033] 术语“衰老”或“老年”指处于老年以致动物已经达到或超过了该动物种属和 / 或该种属内的品种的平均预期寿命的 50%。例如,如果一种指定品种的狗的平均预期寿命是 12 年,那么该品种的“老年动物”是 6 岁或以上。

[0034] 术语“食物”或“食物产品”或“食物组合物”指旨在供动物、包括人摄入并给动物提供营养的产品或组合物。

[0035] 术语“有规律基础”指至少每月给予、更优选每周给予本发明的组合物。在一些实施方案中,更频繁的给予或食用 (例如每周两次或三次) 是优选的。更优选的是包括至少每天食用一次的方案,例如当本发明的组合物是每天至少食用一次的食物组合物的组成时。

[0036] 术语“单独包装”指成套产品的组件在物理上相关联在一个或多个容器中或者与一个或多个容器相关联并且对于制造、分配、销售或使用而言被视为一个单元。容器包括但不限于袋子、盒子、硬纸盒、瓶子、包装如收缩包装、钉住或以其它方式附加的组件或其组合。单独包装可以是本发明的组合物个体和物理上相关联的食物组合物的容器以便对于制造、分配、销售或使用而言它们被视为一个单元。

[0037] 术语“虚拟包” (virtual package) 指成套产品的组件通过一个或多个有形或虚拟成套产品组件上的指导使用者如何获得其它组件的指示而关联,例如在含有一种组件和如下指示的袋子或其它容器中:所述指示指导使用者前往网站、接触录音信息或回传真服务、查看视觉信息或联系看护者或指导者以获得如何使用该成套产品的信息或有关成套产品的一个或多个组件的安全或技术信息。

[0038] 本文所示的剂量为毫克 / 千克体重 / 天 (mg/kg/ 天),另有表述除外。

[0039] 本文所示的所有百分比以重量占组合物总重量来计,另有表述除外。

[0040] 如本文所用的范围在本文中以速记形式使用,以便避免不得不列出和记载该范围内的每个和每一值。该范围内的任意适当的值可以酌情被选作范围的上限、下限或端值。

[0041] 如本文所用的词语的单数形式包括复数,反之亦然,上下文另有明确要求除外。因此,词语本身以及表述“该”、“这种”等通常包括各术语的复数。例如,词语“补充剂”、“方法”或“食物”包括该“补充剂”、“方法”或“食物”的复数。类似地,词语“包含”意欲解释

为开放的和包含的,而不是排他的。同样,术语“包括”和“或”均应解释为包含的,除非这样的解释被上下文所明确禁止。类似地,术语“实例”(特别是当其后是一系列术语时)仅仅是解释和说明性的,不应当被认为是排他的或包罗万象的。

[0042] 本文所公开的方法和组合物以及其它进步不限于本文所述的特定方法学、方案和试剂,因为正如熟练技术人员将领会的那样,它们可以改变。而且,本文所用的术语仅仅是为了描述具体实施方案的目的,而不是意欲限制所公开或所要求的范围,并且也不限制所公开或所要求的范围。

[0043] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语、本领域术语和简称具有在本发明的领域或该术语所用领域中的普通技术人员所通常理解的含义。虽然与本文所述那些相似或等同的任意组合物、方法、制造物品或其它工具或材料均可用于实施本发明,但是本文描述了优选的组合物、方法、制造物品或其它工具或材料。

[0044] 本文引用或提到的所有专利、专利申请、出版物、技术和/或学术文章以及其它参考文献整体引入本文以法律所允许的程度作为参考。那些参考文献的讨论仅仅为了总结其中提出的论断。没有做出这样的承认:即,任意这些专利、专利申请、出版物或参考文献或其任意部分是相关材料或现有技术。特别保留对这些专利、专利申请、出版物或其它参考文献是相关材料或现有技术的任意论断的准确性和相关性提出异议的权利。

[0045] 本发明

[0046] 在一个方面,本发明提供了可用于改善动物的年龄相关性疾病的组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0047] 在一个方面,本发明提供了用于改善动物的年龄相关性疾病的方法。该方法包括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0048] 在一个方面,本发明提供了可用于在动物中增强和保持免疫功能的一组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0049] 在一个方面,本发明提供了用于在动物中增强和保持免疫功能的方法。该方法包括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0050] 在一个方面,本发明提供了可用于在动物中增强和保持认知功能的一组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0051] 在一个方面,本发明提供了用于在动物中增强和保持认知功能的方法。该方法包括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0052] 在一个方面,本发明提供了可用于在动物中增强和保持肌肉强度的一组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种不饱和脂肪酸(UFA);一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC);一种或多种抗糖化剂;和初乳。

[0053] 在一个方面,本发明提供了用于在动物中增强和保持肌肉强度的方法。该方法包

括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0054] 在一个方面，本发明提供了可用于在动物中增强和保持平衡的组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0055] 在一个方面，本发明提供了用于在动物中增强和保持平衡的方法。该方法包括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0056] 在一个方面，本发明提供可用于在动物中减少和减轻氧化应激的组合物。该组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0057] 在一个方面，本发明提供了用于在动物中减少和减轻氧化应激的方法。该方法包括给动物施用治疗有效量的至少两类如下成分的组合：一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA)；一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)；一种或多种抗糖化剂；和初乳。

[0058] 本发明基于如下发现：与施用了对照饮食的动物相比，施用了本发明的组合物的动物表现出免疫功能、学习和记忆、平衡和肌肉强度显著改善以及氧化应激显著减少。

[0059] 在多项实施方案中，动物是有改善年龄相关性疾病、包括但不限于增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的需要的任意动物。在一项实施方案中，动物是人或伴侣动物，优选犬科或猫科动物。在另一项实施方案中，动物是老年动物。

[0060] UFA 可以是适于给动物施用的任意 UFA。UFA 可以从任意适宜的合成或天然来源获得。优选的 UFA 来源是这类脂肪酸的天然来源，包括但不限于樱草 (primrose)；深绿色蔬菜，例如菠菜；藻和蓝绿藻，例如螺旋藻；植物种子和来自植物的油，所述植物例如有亚麻、芸苔 (canola)、大豆、核桃、南瓜、红花、芝麻、小麦胚芽、葵花、玉米和大麻；和鱼，例如鲑鱼、金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼、海鲈鱼、花条鲈、大比目鱼、鲶鱼、沙丁鱼、鲨鱼、虾和蛤蜊；以及前述的任意一种或多种的萃取的油。UFA 也可以是合成的，照此可以按照本领域适宜的任意方式由任意适宜的起始原料来制备。UFA 可以包括来自任意一种或多种来源的任意一种或多种 UFA 的混合物，例如上文示例的那些，无论是天然的还是合成的。在优选的实施方案中，UFA 包括天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA 或任意来源的其它 n-3 脂肪酸中的一种或多种，更优选是鱼油。

[0061] 在一些实施方案中，UFA 以约 0.001 至约 1000mg/kg/天、优选约 0.01 至 500、更优选约 0.1 至约 250mg/kg/天的量施用于动物。在其它实施方案中，UFA 以约 0.001 至约 10 克/天、优选约 0.01 至 8、更优选约 0.12 至约 5 克/天的量施用于动物。

[0062] NORC 可以是适于施用的任意 NORC。NORC 可以从任意适宜的合成或天然来源获得。在多项实施方案中，NORC 包含精氨酸。目前优选的精氨酸来源包括但不限于动物和植物蛋白质。被认为富含精氨酸成分并且适用于本文的植物的实例包括但不限于豆科植物如大豆、羽扇豆和角豆；谷类植物如小麦和稻；和水果如葡萄。西瓜皮是瓜氨酸的良好天然来源。植物的种子和坚果如可可和花生也被认为富含精氨酸成分，因此可用于本文。被认为富含精氨酸成分的适宜的动物蛋白的一些实例是家禽和鱼产品。NORC 也可以按照本领域的

任意适宜方法来合成性地制备。与 UFA 一样,本文公开的任意组合物的 NORC 成分可以包括任意天然或合成 NORC 的混合物。UFA 和 NORC(无论是天然的或合成的)都可以直接获得或通过商业来源提供。在一些实施方案中,NORC 是精氨酸或其一氧化氮释放性衍生物。在优选的实施方案中,所述一氧化氮衍生物为瓜氨酸或鸟氨酸,更优选瓜氨酸。

[0063] 在一些实施方案中,NORC 以约 0.001 至约 1000mg/kg/天、优选约 0.01 至 500、更优选约 0.1 至约 250mg/kg/天的量施用于动物。在另一项实施方案中,NORC 以约 0.001 至约 10 克/天、优选约 0.01 至 8、更优选约 0.12 至约 5 克/天的量施用于动物。

[0064] 抗糖化剂可以是适于施用的任意抗糖化剂。在一些实施方案中,抗糖化剂选自肌肽、苯磷硫胺、吡多胺、 α -硫辛酸、苯甲酰基二甲基噻唑氯铵(phenacyldimethylthiazolium chloride)、牛磺酸、氨基胍、白藜芦醇和阿司匹林。在优选的实施方案中,抗糖化剂是 α -硫辛酸。

[0065] 在一些实施方案中,抗糖化剂以约 0.01 至约 1000mg/kg/天、优选约 1 至 500、更优选约 10 至约 100mg/kg/天的量施用于动物。在另一项实施方案中,抗糖化剂以约 0.001 至约 10 克/天、优选约 0.01 至 8、更优选约 0.1 至约 5 克/天的量施用于动物。

[0066] 初乳可以是适于给动物施用的任意初乳。初乳可以从任意适宜的合成或天然来源获得。优选地,初乳为牛初乳。

[0067] 在一些实施方案中,初乳以约 0.01 至约 1000mg/kg/天、优选约 1 至 500、更优选约 10 至约 100mg/kg/天的量施用于动物。在另一项实施方案中,初乳以约 0.001 至约 10 克/天、优选约 0.01 至 8、更优选约 0.1 至约 5 克/天的量施用于动物。

[0068] 在多项实施方案中,组合物包含治疗有效量的至少两类如下成分的组合:一种或多种 UFA、一种或多种 NORC、一种或多种抗糖化剂和初乳。通常,组合物包含约 0.1 至约 50% 的 UFA、约 0.1 至约 20% 的 NORC、约 0.1 至约 20% 的抗糖化剂和约 0.1 至约 20% 的初乳。在多项实施方案中,组合物包含约 1 至约 30% 的 UFA、优选约 1 至约 15% 的 UFA;约 1 至约 15% 的 NORC、优选约 1 至约 10% 的 NORC;约 1 至约 15% 的抗糖化剂、优选约 1 至约 10% 的抗糖化剂;和约 1 至约 15% 的初乳、优选约 1 至约 10% 的初乳。

[0069] 在一项实施方案中,组合物包含鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和牛初乳中的至少两类。在另一项实施方案中,组合物包含鱼油、瓜氨酸、 α -硫辛酸和牛初乳。

[0070] 在多项实施方案中,组合物包含约 0.001 至约 1000、优选约 0.01 至 500、更优选约 0.1 至约 250mg/kg/天的鱼油;约 0.001 至约 1000、优选约 0.01 至 500、更优选约 0.1 至约 250mg/kg/天的瓜氨酸;约 0.01 至约 1000、优选约 1 至 500、更优选约 10 至约 100mg/kg/天的 α -硫辛酸;和 0.01 至约 1000、优选约 1 至 500、更优选约 10 至约 100mg/kg/天的初乳。

[0071] 在本发明的方法中,组合物以约 0.005 至约 1000mg/kg/天、优选约 0.01 至约 500mg/kg/天、最优选约 0.05 至约 250mg/kg/天的量施用于动物。

[0072] 本发明的组合物可以以任意适宜的形式、采用任意适宜的施用途施用于动物。例如,组合物可以在食物组合物中、在膳食补充剂中、在药物组合物中、在营养组合物中或作为药物进行施用。类似地,组合物可以采用各种施用途、包括口服、鼻内、静脉内、肌内、胃内、经幽门、皮下、直肠等进行施用。优选地,组合物口服施用于动物。最优选地,组合物作为膳食补充剂或作为食物组合物中的成分口服施用于动物。

[0073] 在一项优选的实施方案中,本发明的组合物作为适于被动物(包括人和伴侣动物

如狗和猫)消耗的食物组合物中的成分施用于动物。这类食物组合物包括旨在供应动物的必需饮食需要的完全食物或食物补充剂如动物点心。

[0074] 在多项实施方案中,食物组合物(例如宠物食物组合物或宠物点心组合物)包含约 5% 至约 50% 的粗蛋白质。粗蛋白质物质可以包括植物蛋白如大豆粉、大豆蛋白浓缩物、玉米麸质粉、小麦面筋、棉籽和花生粉或者动物蛋白如酪蛋白、白蛋白和肉蛋白质。可用于本文的肉蛋白质的实例包括牛肉、猪肉、羊羔肉、马肉(equine)、禽肉(poultry)、鱼肉及其混合物。

[0075] 食物组合物还可以包含约 5% 至约 40% 的脂肪。适宜脂肪的实例包括动物脂肪和植物脂肪。优选地,脂肪来源是动物脂肪来源,例如牛脂(tallow)或油脂(grease)。也可以使用植物油,例如玉米油、葵花油、红花油、菜子油、大豆油、橄榄油和其它富含单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸的油。

[0076] 食物组合物还可以包含约 10% 至约 60% 的碳水化合物。适宜碳水化合物的实例包括谷物或谷类,例如稻、玉米、小米、高粱、苜蓿、大麦、大豆、卡诺拉(canola)、燕麦、小麦、黑麦、黑小麦及其混合物。组合物还可以任选地包含其它物质,例如干燥乳清和其它乳制品副产物。

[0077] 这类食物组合物的水分含量根据食物组合物的性质而变化。食物组合物可以是干组合物(例如粗粒)、半潮湿组合物、湿组合物或其任意混合物。在优选的实施方案中,组合物是完全和营养平衡的宠物食物。在该实施方案中,宠物食物可以是“湿食物”、“干食物”或具有“中间水分”含量的食物。“湿食物”描述了通常在罐或箔袋中销售并且具有典型地在约 70% 至约 90% 的水分含量的宠物食物。“干食物”描述了具有与湿食物相似的组成、但是含有典型地在约 5% 至约 15% 或 20% 的有限水分含量的宠物食物(通常是小饼干样粗粒的形式)。在一项优选的实施方案中,组合物具有约 5% 至约 20% 的水分含量。干食物产品包括具有各种水分含量的各种食物,使得它们是相对货架稳定的并且对微生物或真菌变质或污染具有抗性。还优选的是作为挤出食物产品的干食物组合物,例如宠物食物或用于人或伴侣动物的零食食物。

[0078] 食物组合物还可以包含一种或多种纤维来源。术语“纤维”包括食物中“体积”的所有来源,无论是可消化的或不可消化的、可溶的或不可溶的、可发酵的或不可发酵的。优选的纤维来自植物来源(例如海洋植物),但也可以使用微生物来源的纤维。如本领域普通技术人员将知道的那样,可以利用各种可溶性或不可溶性纤维。纤维来源可以是甜菜浆(来自甜菜)、阿拉伯胶、塔尔哈胶(gum talha)、欧车前、米糠、角豆胶、柑橘浆、果胶、低聚果糖、短链寡果糖、甘露寡果糖(mannanoligofructose)、大豆纤维、阿拉伯半乳聚糖、低聚半聚糖(galactooligosaccharides)、阿拉伯糖基本聚糖或其混合物。

[0079] 或者,纤维来源可以是可发酵纤维。以前已经描述了可发酵纤维给伴侣动物的免疫系统提供益处。还可以在组合物中掺入可发酵纤维或本领域技术人员已知的提供益生元(prebiotic)以增加肠内益生菌生长的其它组分,以帮助增加本发明所提供的对动物免疫系统的益处。

[0080] 在一些实施方案中,食物组合物的灰分含量为低于 1% 至约 15%、优选约 5% 至约 10%。

[0081] 在优选的实施方案中,组合物为如下的食物组合物:其包含约 15% 至约 50% 的蛋白

质、约 5% 至约 40% 的脂肪、约 5% 至约 10% 的灰分并且具有约 5% 至约 20% 的水分含量。在其它实施方案中，食物组合物还包含如本文所述的益生元或益生菌。

[0082] 当在食物组合物中施用时，UFA 以组合物百分数计的量食物组合物的约 0.1 至约 40%、优选约 3 至约 30%、更优选约 5 至约 20%。在多项实施方案中，食物组合物包含约 1%、2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38% 或 40%。

[0083] 当在食物组合物中施用时，NORC 以组合物百分数计的量食物组合物的约 0.1 至约 40%、优选约 3 至约 30%、更优选约 5 至约 20%。在多项实施方案中，食物组合物包含约 1%、2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38% 或 40%。

[0084] 当在食物组合物中施用时，抗糖化剂以组合物百分数计的量食物组合物的约 0.1 至约 40%、优选约 3 至约 30%、更优选约 5 至约 20%。在多项实施方案中，食物组合物包含约 1%、2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38% 或 40%。

[0085] 当在食物组合物中施用时，初乳以组合物百分数计的量食物组合物的约 0.1 至约 40%、优选约 3 至约 30%、更优选约 5 至约 20%。在多项实施方案中，食物组合物包含约 1%、2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38% 或 40%。

[0086] 在另一项实施方案中，组合物在膳食补充剂中施用于动物。膳食补充剂可以具有任意适宜的形式，例如汤汁、饮用水、饮料、酸乳、粉末、颗粒、糊、混悬剂、咀嚼物、小块物 (morsel)、点心、零食、小片、丸、胶囊、片剂、小包或任意其它适宜的递送形式。膳食补充剂可以包含所述组合物和任选的化合物如维生素、防腐剂、益生菌、益生元和抗氧化剂。这允许将补充剂以少量施用于动物，或者可以在稀释后施用于动物。在施用于动物之前，膳食补充剂可能需要与食物组合物或与水或其它稀释剂混合。当在膳食补充剂中施用时，组合物占所述补充剂的约 0.1 至约 90%、优选约 3 至约 70%、更优选约 5 至约 60%。

[0087] 在另一项实施方案中，组合物在药物组合物或营养组合物中施用于动物。药物组合物包含本发明的组合物和一种或多种药学上或营养学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。通常，药物组合物通过将化合物或组合物与赋形剂、缓冲剂、粘合剂、增塑剂、着色剂、稀释剂、压制剂、润滑剂、矫味剂、湿润剂等（包括本领域技术人员已知可用于生产药物和配制适于作为药物施用于动物的组合物的其它成分）混合而制备。当在药物组合物或营养组合物中施用时，所述组合物包含约 0.1 至约 90%、优选约 3 至约 70%、更优选约 5 至约 60% 的本发明的组合物。

[0088] 本发明的组合物可以以按需基础、按期望基础或有规律基础施用于动物。以有规律基础施用的目标是给动物提供规律和一贯剂量的组合物或由该摄取产生的直接或间接代谢物。该规律和一贯给予将倾向于产生恒定血液水平的所述组合物以及它们的直接或间接代谢物。因此，以有规律基础施用可以是每月一次、每周一次、每天一次或每天多于一次。类似地，施用可以是每隔一天、每隔一周或每隔一个月、每三天、每三周或每三个月、每四天、每四周或每四个月等。施用可以是每天多次。当用作常规饮食需求的补充剂时，组合物可以通过口服或以其它方式直接施用于动物。或者，组合物可以与每日饲料或食物、包括

流体如饮用水接触或与之混合,或者是接受该治疗的动物的静脉内联结。施用还可以作为动物饮食方案的一部分进行。例如,饮食方案可以包括使动物有规律地摄入有效实现本发明的的方法的量的所述组合物。

[0089] 根据本发明的方法,组合物的施用(包括作为饮食方案一部分施用)可以跨越从动物的分娩到成年生命的时期。在多项实施方案中,动物是人或伴侣动物如狗或猫。在一些实施方案中,动物是年轻或正在生长的动物。在更优选的实施方案中,动物是老年动物。在其它实施方案中,当动物已经达到其预计或预期寿命的约 30%、40% 或 50% 以上时,开始进行施用,例如以有规律基础或延长的有规律基础开始进行施用。在一些实施方案中,动物已经达到其预期寿命的 40、45 或 50%。在其它实施方案中,动物更老,已经达到其可能寿命的 60、66、70、75 或 80%。寿命的确定可以基于精算表、计算、估计等并且可以考虑那些已知对寿命产生正或负影响的过去、现在和将来的影响或因素。当确定寿命时,种属、性别、尺寸、遗传因素、环境因素和应激物、现在和过去的健康状态、过去和现在的营养状态、应激物等的考虑也可能影响或被纳入考虑。

[0090] 将本发明的组合物施用于动物达到实现本发明的一个或多个目的所要求的时间,本发明的目的例如有:在动物中改善年龄相关性疾病;增强和保持免疫功能;增强和保持认知功能;增强和保持肌肉强度;增强和保持平衡;减少和减轻氧化应激;改善生活质量;和促进健康和安康。优选地,组合物以有规律基础施用于动物。

[0091] 在另一方面,本发明提供了治疗性组合物,其包含治疗有效量的本发明的组合物,用于下列用途中的一种或多种:在动物中改善年龄相关性疾病;增强和保持免疫功能;增强和保持认知功能;增强和保持肌肉强度;增强和保持平衡;减少和减轻氧化应激;改善生活质量;和促进健康和安康。当组合物如对于特定组合物而言所预期或推荐的那样施用时,所述治疗性组合物含有一定量的本发明的组合物,该量足以给动物施用于约 0.005 至约 1000mg/kg/天、优选约 0.01 至约 500mg/kg/天、最优选约 0.05 至约 250mg/kg/天的量的本发明的组合物。通常,本发明的组合物占治疗性组合物的约 1 至约 90%、优选约 3 至约 70%、更优选约 5 至约 60%。在一些实施方案中,本发明的组合物占治疗性组合物的 90% 以上。

[0092] 在多项实施方案中,组合物还包含一种或多种诸如以下的物质:维生素、矿物质、益生菌、益生元、盐和功能添加剂如适口剂 (palatants)、着色剂、乳化剂和抗微生物剂或其它防腐剂。可用于这类组合物的矿物质包括例如钙、磷、钾、钠、铁、氯、硼、铜、锌、镁、锰、碘、硒等。可用于本文的另外的维生素的实例包括诸如维生素 A、D、E 和 K 的脂溶性维生素。菊粉、氨基酸、酶、辅酶等也可用于包括在各项实施方案中。

[0093] 在多项实施方案中,组合物含有至少一类下述物质:(1) 一种或多种益生菌;(2) 一种或多种灭活益生菌;(3) 一种或多种与益生菌类似或相同地促进健康益处的灭活益生菌的组分,例如蛋白质、脂质、糖蛋白等;(4) 一种或多种益生元;及 (5) 其组合。益生菌或其组分可以整合入包含所述组合物的组合物中(例如均匀或不均匀地分布在组合物中)或应用于包含所述组合物的组合物(例如在具有或不具有载体的情况下局部应用)。这类方法是本领域技术人员已知的,例如 US5968569 和相关专利。

[0094] 典型的益生菌包括但不限于选自下文的益生菌菌株:乳杆菌属 (*Lactobacilli*)、双歧杆菌属 (*Bifidobacteria*) 或肠球菌属 (*Enterococci*),例如罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reutei*)、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、动物乳杆

菌 (*Lactobacillus animalis*)、瘤胃乳杆菌 (*Lactobacillus ruminis*)、约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*)、副干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、发酵乳杆菌 (*Lactobacillus fermentum*) 和双歧杆菌属 (*Bifidobacterium* sp.)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和肠球菌属 (*Enterococcus* sp.)。在一些实施方案中, 益生菌菌株选自罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) (NCC2581; CNCM I-2448)、罗伊氏乳杆菌 (NCC2592; CNCM I-2450)、鼠李糖乳杆菌 (NCC2583; CNCM I-2449)、罗伊氏乳杆菌 (NCC2603; CNCM I-2451)、罗伊氏乳杆菌 (NCC2613; CNCM I-2452)、嗜酸乳杆菌 (NCC2628; CNCMI-2453)、青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) (例如 NCC2627)、双歧杆菌属 NCC2657 或屎肠球菌 SF68 (NCIMB10415)。包含本发明的组合物的组合物含有足以供应约 10^4 至约 10^{12} cfu/ 动物 / 天、优选 10^5 至约 10^{11} cfu/ 动物 / 天、最优选 10^7 至 10^{10} cfu/ 动物 / 天的量的益生菌。当益生菌被杀死或灭活时, 杀死或灭活的益生菌或它们的组分的量应当产生与活微生物相似的有益作用。许多这类益生菌和它们的益处是本领域技术人员已知的, 例如 EP1213970B1、EP1143806B1、US7189390、EP1482811B1、EP1296565B1 和 US6929793。在优选的实施方案中, 益生菌是屎肠球菌 SF68 (NCIMB10415)。在一项实施方案中, 采用本领域技术人员已知的方法和材料将益生菌包封在载体中。

[0095] 如所述那样, 组合物可以含有一种或多种益生元, 例如低聚果糖、低聚葡萄糖、低聚半乳糖、低聚异麦芽糖、低聚木糖、大豆低聚糖 (soybean oligosaccharide)、低聚乳果糖 (lactosucrose)、乳果糖和异麦芽酮糖 (isomaltulose)。在一项实施方案中, 益生元是菊苣根、菊苣根提取物、菊粉或其组合。通常, 益生元以足以正性刺激肠内健康微生物区系和引起这些“好”的细菌繁殖的量施用。典型的量是每次服用约 1 至约 10 克, 或者是对动物所推荐的每日膳食纤维的约 5% 至约 40%。益生菌和益生元可以通过任意适宜的方式制成组合物的一部分。通常, 将这些物质与组合物混合或例如通过喷洒或喷雾而应用于组合物的表面。当这些物质是成套产品的一部分时, 这些物质可以与其它材料混合或处于其自己的包装中。通常, 以干物质计, 食物组合物含有约 0.1 至约 10%、优选约 0.3 至约 7%、最优选约 0.5 至 5% 的益生元。可以采用本领域技术人员已知的方法 (例如 US5952033) 将益生元整合入组合物中。

[0096] 本领域技术人员可以确定制备施用于特定动物的特定组合物所用的组合物、食物成分、维生素、矿物质、益生菌、益生元、抗氧化剂或其它成分的适宜量。在确定如何最好地配制特定组合物和其它成分时, 本领域技术人员可考虑动物的种属、年龄、尺寸、体重、健康等。可以被考虑的其它因素包括组合物的类型 (例如宠物食物组合物 vs 膳食补充剂)、各组分的预期剂量、不同动物对特定类型的组合物的平均消耗量 (例如基于种属、体重、活动 / 能量需求等) 以及组合物的制造要求。

[0097] 在另一方面, 本发明提供了适于将组合物施用于动物的成套产品。成套产品包含在单独包装中的独立容器中或者当对成套产品组件而言适当时在虚拟包中的独立容器中的所述组合物以及如下的一者或多者: (1) 一种或多种适于供动物消耗的成分; (2) 关于如何将所述组合物与其它成套产品组件合并以生产可用于改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的组合物的说明书; (3) 如何使用可用于改善年龄相关性疾病的组合物的说明书;

(4) 如何使用可用于增强和保持免疫功能的组合物的说明书 ; (5) 如何使用可用于增强和保持认知功能的组合物的说明书 ; (6) 如何使用用于增强和保持肌肉强度的膳食配制物的说明书 ; (7) 如何使用用于增强和保持平衡的膳食配制物的说明书 ; (8) 如何使用用于减少和减轻氧化应激的膳食配制物的说明书 ; (9) 一种或多种益生菌 ; (10) 一种或多种灭活益生菌 ; (11) 一种或多种与益生菌类似或相同地促进健康益处的灭活益生菌的组分, 例如蛋白质、脂质、糖蛋白等 ; (12) 一种或多种益生元 ; (13) 用于制备或合并成套产品组件以产生适于施用于动物的组合物的装置 ; 和 (14) 用于将合并或制备的成套产品组件施用于动物的装置。在一项实施方案中, 组合物在小包中。

[0098] 当成套产品包含虚拟包时, 成套产品限于与一种或多种有形成套产品组件联合的虚拟环境中的说明书。成套产品以足以改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡以及减少和减轻氧化应激的量含有所述组合物和其它组分。通常, 在临近被动物食用前将组合物与其它适宜的成套产品组件混合。成套产品可以以各种组合和 / 或混合物中的任一种含有成套产品组件。在一项实施方案中, 成套产品含有包含所述组合物的小包和用于供动物食用的食物的容器。成套产品可以含有另外的项目如用于混合组合物和成分的装置或者用于容纳混合物的装置如食品的碗。在另一项实施方案中, 将组合物与在动物中促进良好健康的另外的营养补充剂如维生素和矿物质混合。组件各自在单独包装中的独立容器中或者以在不同包装中的各组件的混合物提供。在优选的实施方案中, 成套产品包括所述组合物和一种或多种适于供动物消耗的其它成分。优选地, 这类成套产品包括记载如何将组合物与其它成分合并以形成供动物消耗的食物组合物的说明书, 通常通过将组合物与其它成分混合或者通过将组合物应用于其它成分 (例如通过将组合物喷洒到食物组合物上) 来进行。

[0099] 在另一方面, 本发明提供了传达信息或指示的工具, 所述信息或指示有关如下的一者或多者 : (1) 使用可用于改善年龄相关性疾病的组合物 ; (2) 使用可用于增强和保持免疫功能的组合物 ; (3) 使用可用于增强和保持认知功能的组合物 ; (4) 使用用于增强和保持肌肉强度的本发明的组合物 ; (5) 使用用于增强和保持平衡的本发明的组合物 ; (6) 使用用于减少和减轻氧化应激的本发明的组合物 ; (7) 将本发明的组合物或其它组分混合以制备适用于本发明的方法的组合物 ; (8) 如果消费者有关于本发明的方法和组合物的问题时供他们使用的联系信息 ; 和 (9) 关于组合物的营养信息 ; 其中所述组合物包含至少两类如下成分的组合 : 一种或多种 UFA ; 一种或多种 NORC ; 一种或多种抗糖化剂 ; 和初乳。所述传达工具可用于指示使用本发明的益处和传达将所述组合物和包含该组合物的食物组合物施用于动物的被批准的方法。所述工具包括含有所述信息或指示的有形或电子文件、数字存储介质、光存储介质、音频显示、视听显示或视觉显示。优选地, 所述工具选自显示网站、视觉显示亭、小册子、产品标签、包装内插页、广告、分发材料、公告、录音带、录像带、DVD、CD-ROM、计算机可读芯片、计算机可读卡、计算机可读磁盘、USB 装置、FireWire 装置、计算机存储器或其组合。

[0100] 在另一方面, 本发明提供了用于制备包含所述组合物和一种或多种适于供动物消耗的其它成分 (例如蛋白质、脂肪、碳水化合物、纤维、维生素、矿物质、益生菌、益生元等中的一种或多种) 的食物组合物的方法。该方法包括将一种或多种适于供动物消耗的成分与所述组合物混合。或者, 该方法包括将单独或与其它成分联合或组合的组合物应用到食物

组合物上,例如作为包衣或顶部配料 (topping)。可以在食物组合物的制备和 / 或加工期间的任意时间加入所述组合物。可以按照本领域的任意适宜方法制备所述组合物。

[0101] 在另一方面,本发明提供了可用于容纳本发明的组合物的包装产品。所述包装产品包含至少一种适于容纳所述组合物的用具和附在用具上的标签,所述标签含有指示包装产品含有具有有关改善年龄相关性疾病、增强和保持免疫功能、增强和保持认知功能、增强和保持肌肉强度、增强和保持平衡或减少和减轻氧化应激的有益性质的所述组合物的词语、图片、图样、简称、标语、短语或其它装置或其组合。通常,这类装置包含印刷于该用具上的词语“促进健康地衰老”、“衰老支持”、“年老支持”、“免疫功能支持”、“认知支持”或同等的表述。适于容纳组合物的任意包装结构或包装用具均可用于本发明,例如由纸、塑料、箔、金属等制造的袋、盒、瓶、罐、小包等。在优选的实施方案中,包装产品还包含本发明的组合物。在多项实施方案中,包装产品还包含至少一个允许在不打开包装的情况下看到包装内容物的窗口。在一些实施方案中,窗口是包装材料的透明部分。在另一些实施方案中,窗口是包装材料缺失的部分。在优选的实施方案中,包装产品含有适于特定动物如人、犬科动物或猫科动物的食物组合物,如标签显示适当的那样,优选是用于狗或猫的伴侣动物食物组合物。在优选的实施方案中,包装产品是包含本发明的食物组合物的罐或小包。

[0102] 在另一方面,本发明提供了所述组合物制备药物的用途,所述药物用于下列用途中的一种或多种:在动物中改善年龄相关性疾病;增强和保持免疫功能;增强和保持认知功能;增强和保持肌肉强度;增强和保持平衡;减少和减轻氧化应激;改善生活质量;和促进健康和安康。通常,药物通过将化合物或组合物、即所述组合物或包含所述组合物的组合物与赋形剂、缓冲剂、粘合剂、增塑剂、着色剂、稀释剂、压制剂、润滑剂、矫味剂、湿润剂以及本领域技术人员已知可用于生产药物和配制适于施用于动物的药物的其它成分混合而制备。

实施例

[0103] 本发明可以通过下述实施例进行进一步阐述,但是应当理解,这些实施例被包括在内仅用于解释说明的目的,而不意欲限制本发明的范围,除非另有特别地指示。

[0104] 在 60 只 CD-1 小鼠中诱导糖尿病。将小鼠分成两组,每组 30 只。每组施用对照饮食或试验饮食六周。对照饮食是用于维持成年啮齿动物的美国营养学会精制饮食配方 (AIN-93M)。AIN-93M 饮食含有 140g/kg 的酪蛋白、100g/kg 的蔗糖、50g/kg 的纤维、155g/kg 的糊精、466g/kg 的玉米淀粉、35g/kg 的标准盐混合料、40g/kg 的大豆油、10g/kg 的标准维生素混合料、1.8g/kg 的 L- 胱氨酸和 2.5g/kg 的氯化胆碱。试验饮食是补充了 80mg/kg 的 α - 硫辛酸、100mg/kg 的鱼油、1.5g/kg 的牛初乳和 0.5g/kg 的瓜氨酸的 AIN-93M。对于如下所述的每个试验,测试了来自各组的小鼠亚组的随机选择的组。

[0105] 将小鼠维持在具有 12 小时暗 / 亮周期的温度受控室 (22-25℃) 中的动物设施中。所有大鼠在适应期间自由获取实验室食物和自来水,在研究期间自由获取对照饮食或试验饮食。

[0106] 实施例 1

[0107] 物体识别试验

[0108] 在试验前,使小鼠习惯装置 58×66×11cm 白色塑料盒达连续三天。允许每只

小鼠自由探索试验盒五分钟。在训练第一天,将小鼠置于具有两个相同物体(A和B,尺寸均为 $7 \times 6.3 \times 5.1\text{cm}$)的试验装置中。第二天,移出原始物体之一并加入尺寸为 $8.2 \times 3.8 \times 7.4\text{cm}$ 的新物体(C)。将小鼠置于试验装置中五分钟,记录每只小鼠嗅或触碰新物体所花费的时间。结果表示为研究新物体所花费的时间的百分比。

[0109] 施用试验饮食的小鼠花费更多的时间研究新物体,这表明:与施用对照饮食的小鼠相比,其对其环境具有更大的兴趣。结果显示在表1中。

[0110] 表1

[0111]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	50	67
2	18	73
3	52	61
4	62	56
5	33	79
6	57	65
7	25	50
8	88	43
9	30	83
10	33	82
平均值	44.80	65.90

[0112] 实施例2

[0113] T 迷宫学习试验

[0114] T 迷宫是海马依赖性参照学习任务,其中动物整合新环境中的多个线索来学习新任务。T 迷宫由黑色塑料通道组成,其在一端具有起始盒,在另一端具有两个目标盒,以及具有分开它们的闸门,在其中一个臂中具有点心。当把首次用于实验的小鼠置于起始盒中时开始训练试验模块,升高闸门,蜂鸣器响起。在每次试验结束时,将小鼠返回其饲养笼中直至下一次试验。训练小鼠直到它们选择正确的臂。做出一次正确选择的试验次数是知识获取的量度。

[0115] 施用试验饮食的小鼠在测量小鼠学习空间定位的速度的 T 迷宫试验中表现较好。施用试验饮食的小鼠需要少得多的实验来获取空间记忆。结果显示在表2中。

[0116] 表2

[0117]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	10	21
2	7	21

[0118]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
3	8	14
4	11	3
5	9	17
6	9	14
7	7	11
8	7	6
9	7	21
10	9	16
11		12
12		11
平均值	8.40	13.92

[0119] 实施例 3

[0120] T 迷宫记忆试验

[0121] 在一周后,通过继续训练直到小鼠达到在 6 次连续试验中做出 5 次正确选择的标准测试了 T 迷宫学习试验的保持力。达到该标准所需的试验次数是保持力的量度。该试验反映了空间记忆力。

[0122] 施用试验饮食的小鼠在测量小鼠保留之前所教导信息的 T 迷宫试验中表现较好。施用试验饮食的小鼠需要少得多的尝试以在重复试验中发现点心。结果显示在表 3 中。

[0123] 表 3

[0124]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	11	6
2	13	5

3	17	5
4	8	6
5	13	6
6	9	10
7	14	7
8	7	8

[0125]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
9	9	11
10	13	9
平均值	11.40	7.30

[0126] 实施例 4

[0127] 杆平衡试验

[0128] 将小鼠置于直径为 0.25 英寸的杆上,杆在 0.75 英寸泡沫上 12 英寸处,记录小鼠在杆上平衡的时间。测量小鼠在落下之前在缓慢旋转的杆上可以平衡的秒数,其反映了运动功能。

[0129] 与施用对照饮食的小鼠相比,施用试验饮食的小鼠在杆平衡试验期间能够在杆上平衡较长时间,这表明:与施用对照饮食的小鼠相比,施用试验饮食的小鼠具有显著较高的运动功能。结果显示在表 4 中。

[0130] 表 4

[0131]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	53.67	180
2	79	154.67
3	74.67	180
4	4.67	150.33
5	14.33	10.67
6	68.67	180

7	20	180
8	37.33	122.67
9	37.67	134.67
10	20.67	180
平均值	41.07	147.30

[0132] 实施例 5

[0133] 挂笼试验

[0134] 使小鼠抓住线网笼的顶部,然后将线网笼在 0.75 英寸泡沫垫上 12 英寸处翻转。记录小鼠能够悬挂的时间。测量小鼠在落下之前能够挂在其笼子顶部的秒数,其反映了肌肉强度。

[0135] 施用试验饮食的小鼠表现出显著改善的肌肉强度。在挂笼试验中,施用试验饮食的小鼠能够挂在笼子顶部的时间比施用对照饮食的小鼠的时间长。结果显示在表 5 中。

[0136] 表 5

[0137]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	46.67	28.67
2	10	139.33
3	73	180
4	39	180
5	63	139
6	88.67	73
7	86.33	149
8	150	132
9	4	152.33
10	24.33	180
平均值	58.50	135.33

[0138] 实施例 6

[0139] 挂绳试验

[0140] 小鼠抓住在 0.75 英寸泡沫垫上 12 英寸处悬挂的绳子。测量小鼠在落下之前能够挂在绳子上的秒数,其反映了肌肉强度。

[0141] 施用试验饮食的小鼠能够垂直挂在悬挂绳子上的时间比施用对照饮食的小鼠的时间长。结果显示在表 6 中。

[0142] 表 6

[0143]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	13.33	128.67
2	57.67	24
3	21	67.33

[0144]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
4	9.67	94
5	37	17
6	44.67	21.67
7	50.67	47.33
8	84.33	5.33
9	5	12.67
10	21	36
平均值	34.43	45.40

[0145] 实施例 7

[0146] 肌肉组织中的谷胱甘肽水平

[0147] 通过 Winters 等人研究的方法,进行反相 HPLC 测定谷胱甘肽 (GSH) 浓度。将脑组织样品在冰上在丝氨酸-硼酸盐缓冲液 [100mM Tris • HCl、10mM 硼酸、5mM L-丝氨酸、1mM DETAPAC (二乙烯三胺五乙酸)、pH7.4] 中均化,然后用在乙腈中的 1.0mM NPM[N-(1-苈基)-马来酰亚胺]衍生化。简言之,向每种样品中加入足量的 HPLC 级的水,使得体积为 250 μ L 和 750 μ L NPM (在乙腈中,1mM)。将混合物于室温培养 5 分钟,然后用 2N HCl 酸化。使衍生化的样品通过 0.2- μ m **Acrodisc®** 滤器 (Advantec MFS, Inc., Dublin, CA) 过滤,注入反相 HPLC 体系中的 5- μ m C18 柱中。流动相为 70% 乙腈和 30% 水,通过加入 1mL/L 的醋酸和 o-磷酸调节至 pH2.5。以 1mL/min 的流速从柱上等浓度洗脱 NPM 衍生物 (34,35)。如所述那样采用纯化谷胱甘肽由标准曲线测定了所有样品量。

[0148] 施用试验饮食的小鼠显著降低了肌肉氧化应激。这反映为：与从施用对照饮食的小鼠获得的肌肉组织相比，从施用试验饮食的小鼠获得的肌肉组织中观测到的谷胱甘肽 GSH 的水平较高。结果显示在表 7 中。

[0149] 表 7

[0150]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	15.46	11.63
2	28.49	42.98

[0151]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
3	16.76	21.78
4	24.03	23.41
5	29.25	13.86
6	19.59	42.65
7	36.98	20.32
8	21.2	15.64
9	30.12	21.12
10	16.28	32.34
11	25.23	24.86
12	16.54	30.89
13	24.6	
14	19.66	
15	18.74	
16	28.35	
17	37.94	
18	19.47	

平均值	23.82	25.12
-----	-------	-------

[0152] 实施例 8

[0153] 肌细胞中的谷胱甘肽还原酶 (GR) 活性

[0154] 采用谷胱甘肽还原酶比色分析 **Bioxytech®** GR-340 (OxisResearch Products, Percipio Biosciences, Inc., Foster City, CA) 测定了 GR 活性。

[0155] 施用试验饮食的小鼠显著降低了肌肉氧化应激。这反映为 : 与从施用对照饮食的小鼠获得的肌肉组织相比, 从施用试验饮食的小鼠获得的肌肉组织中观测到的 GR 活性的水平较高。结果显示在表 8 中。

[0156] 表 8

[0157]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	24.4	22.36
2	19.88	16.25
3	27.06	23.04

[0158]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
4	39.84	14.85
5	22.37	33.99
6	17.62	26.01
7	17.45	45.51
8	14.66	23.03
9	18.75	16.67
10	18.36	19.44
11	21.33	23.09
12	12.27	19.38
13	14.07	
14	18.92	

15	16.87	
16	13.49	
17	18.78	
18	12.35	
平均值	19.36	23.64

[0159] 实施例 9

[0160] 肌细胞中的谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活性

[0161] 通过细胞谷胱甘肽过氧化物酶比色分析 **Bioxytech®** cGPx-340 (OxisResearch Products, Percipio Biosciences, Inc., Foster City, CA) 测定了 GPx 活性。将细胞样品加入到含有 GSSG、GR 和 NADPH 的溶液中。在加入 350 μ L 叔丁基氢过氧化物作为工作底物后, NADPH 向 NADP⁺ 的氧化伴随着在 340nm 处吸光度降低 3 分钟, 其提供了用于监测 GPx 酶活性的分光光度法。

[0162] 施用试验饮食的小鼠显著降低了肌肉氧化应激。这反映为 : 与从施用对照饮食的小鼠获得的肌肉组织相比, 从施用试验饮食的小鼠获得的肌肉组织中观测到的谷胱甘肽过氧化物 GPx 活性的水平较高。结果显示在表 9 中。

[0163] 表 9

[0164]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	19.26	21.84
2	27.93	19.84
3	14.37	25.29
4	16.09	10.62
5	20.43	20.32
6	19.31	17
7	34.9	21.37
8	15.54	16.41
9	18.01	26.01
10	16.71	17.36

11	14.16	24.18
12	18.9	30.55
13		30.15
14		23.64
15		25.39
16		36.53
17		31.8
18		22.71
平均值	19.63	23.39

[0165] 实施例 10

[0166] 脑组织中的谷胱甘肽水平

[0167] 施用试验饮食的小鼠显著降低了脑组织中的氧化应激。这反映为：与从施用对照饮食的小鼠获得的脑组织相比，从施用试验饮食的小鼠获得的脑组织中观测到的谷胱甘肽 GSH 的水平较高。结果显示在表 10 中。

[0168] 表 10

[0169]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	51.99	60.13
2	59.44	61.44

[0170]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
3	71.32	59.32
4	63.75	52.33
5	56.54	53.63
6	51.2	57.54
7	52.01	60.21
8	49.81	69.5

9	59.53	69.03
10	82.83	52.96
11	48.25	66.45
12	53.21	69.15
13	49	60.94
14	45.47	63.32
15	46.63	59.31
16	52.61	43.9
17	49.98	51.44
18	45.96	70.17
19	56.4	65.27
20	55.49	
21	41.1	
22	49.94	
23	50.56	
24	54.07	
25	30.16	
平均值	53.09	60.32

[0171] 实施例 11

[0172] 脑细胞中的谷胱甘肽还原酶 (GR) 活性

[0173] 施用试验饮食的小鼠显著降低了脑组织中的氧化应激。这反映为 :与从施用对照饮食的小鼠获得的脑组织相比,从施用试验饮食的小鼠获得的脑组织中观测到的 GR 活性的水平较高。结果显示在表 11 中。

[0174] 表 11

[0175]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
-------	------	------

1	40.05	42.12
2	91.39	46.05
3	39.11	35.07
4	49.46	42.8
5	41.08	36.73
6	43.56	36.97
7	37.42	41.36
8	37.07	37.02
9	33.96	43.6
10	37.72	47.22
11	40.58	34.65
12	32.26	30.09
13	36.6	45.27
14	38.73	34.87
15	37.06	39.27
16	42.09	43.16
17	41.05	42.05
18	38.93	51.81
19	29.62	46.59
20	33.34	
21	37.87	
22	30.52	
23	30	
24	41.1	

25	36.33	
平均值	39.88	40.88

[0176] 实施例 12

[0177] 脑细胞中的谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活性

[0178] 施用试验饮食的小鼠显著降低了脑组织中的氧化应激。这反映为 :与从施用对照饮食的小鼠获得的脑组织相比,从施用试验饮食的小鼠获得的脑组织中观测到的 GPx 活性的水平较高。结果显示在表 12 中。

[0179] 表 12

[0180]

动物 ID	对照饮食	试验饮食
1	55.79	46.18
2	101.3	45.38
3	49.07	43.51
4	54.16	46.21
5	41.4	47.75
6	57.47	33.17
7	50.17	46.04
8	43.68	45.82
9	46.99	46.83
10	48.43	48.53
11	49.82	42.72
12	47.09	41.19
13	46.81	43.84
14	45.96	39.67
15	65.41	51.38
16	48.83	42.5

17	53.27	47.67
18	38.98	59.81
19	43.71	54.18
20	51.04	
21	39.82	
22	31.83	
23	50.38	
24	61.35	
25	50.26	
平均值	50.92	45.91

[0181] 在说明书中，已经公开了本发明的典型的优选实施方案。虽然采用了具体术语，但是它们仅仅是以通用的和描述性的含义被使用，而不是为了限制目的。权利要求中给出了本发明的范围。显然，鉴于上述教导，本发明的很多变通和改变是可能的。因此，应当理解，本发明可以在所附权利要求的范围内实施，而不是如具体描述的那样。