



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101820754 A

(43) 申请公布日 2010. 09. 01

(21) 申请号 200880110329. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 02

A01N 37/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/997, 665 2007. 10. 04 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/011424 2008. 10. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/045481 EN 2009. 04. 09

(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 潘元龙 M·沃尔德伦

B·T·拉尔森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 6 页 说明书 24 页

(54) 发明名称

用于增强认知功能的组合物与方法

(57) 摘要

本发明提供了包含一种或多种长链多不饱和脂肪酸、一氧化氮释放性化合物和中链甘油三酯的组合物,和使用该组合物在动物中增强认知功能、减少或预防社会交往下降、减少或预防与年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最佳大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风及预防或治疗痴呆的方法。优选地,所述组合物是用于增强人和伴侣动物的认知功能的食品组合物。

1. 适用于增强动物认知功能的组合物,其包含有效增强动物认知功能的量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA)、一种或多种中链甘油三酯 (MCTs) 和一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)。

2. 权利要求 1 的组合物,其中动物是人或伴侣动物。

3. 权利要求 2 的组合物,其中伴侣动物是犬科动物或猫科动物。

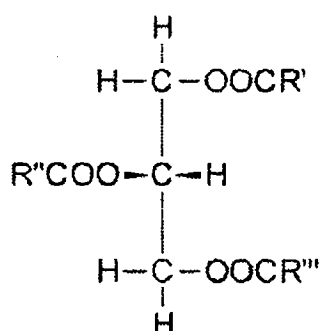
4. 权利要求 1 的组合物,其中动物是衰老的动物。

5. 权利要求 1 的组合物,其中 LCPUFA 包含一种或多种的天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA 或来自任何来源的另外的 n-3 脂肪酸。

6. 权利要求 1 的组合物,其中 LCPUFA 是鱼油。

7. 权利要求 1 的组合物,其包含约 0.1% 至约 50% LCPUFA。

8 权利要求 1 的组合物,其中 MCTs 可以由下述通式 (式 1) 来表示:



其中与甘油骨架酯化的 R'、R'' 和 R''' 各自是独立的具有 5-12 个碳原子的脂肪酸。

9. 权利要求 8 的组合物,其中超过约 95% 的 R'、R'' 和 R''' 的长度是 8 个碳。

10. 权利要求 9 的组合物,其中剩余的 R'、R'' 和 R''' 是 6- 碳或 10- 碳的脂肪酸。

11. 权利要求 1 的组合物,其包含约 1% 至约 30% MCTs。

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

13. 权利要求 1 的组合物,其包含约 0.1% 至约 20% NORC。

14. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种 B 族维生素。

15. 权利要求 14 的组合物,其包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素。

16. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种抗氧化剂。

17. 权利要求 16 的组合物,其包含约 0.1 至 25 倍的推荐日需要量的抗氧化剂。

18. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂。

19. 权利要求 18 的组合物,其包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素和约 0.1 至 25 倍的推荐日需要量的抗氧化剂。

20. 权利要求 1 的组合物,其被配制为人类食品组合物、宠物食品组合物和饮食补充物。

21. 权利要求 20 的组合物,其中组合物是进一步包含约 15% 至约 50% 蛋白质、约 5% 至约 40% 脂肪、约 5% 至约 10% 灰分含量且具有约 5% 至约 20% 的水分含量的食品组合物。

22. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种认知药

物。

23. 权利要求 22 的组合物,其中认知药物是有效影响认知的量的一种或多种司来吉兰、尼麦角林、磷脂酰丝氨酸、丙戊茶碱、加兰他敏、长春西汀、多奈哌齐、银杏萃取物、双膦酸盐类、雷洛昔芬、雌激素、降钙素、利塞膦酸盐或阿仑膦酸盐。

24. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含一种或多种益生元或益生菌。

25. 组合物,其包含约 0.1%至约 30%的式 1 的中链甘油三酯,其中与甘油骨架酯化的 R' 、 R'' 和 R''' 各自是独立的具有 5-12 个碳的脂肪酸;约 0.1%至约 50%的鱼油;和约 0.1%至约 20%的精氨酸。

26. 权利要求 25 的组合物,其进一步包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素和约 0.1 至 25 倍的推荐日需要量的抗氧化剂。

27. 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可药用或可营养用的载体、稀释剂或赋形剂。

28. 用于动物增强认知功能的方法,其包括将包含一种或多种长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)、一种或多种中链甘油三酯(MCTs)和一种或多种一氧化氮释放性化合物(NORC)的组合物以有效增强动物认知功能的量施用于动物。

29. 权利要求 28 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

30. 权利要求 28 的方法,其中伴侣动物是犬科动物或猫科动物。

31. 权利要求 28 的方法,其中动物是衰老的动物。

32. 权利要求 28 的方法,其中 LCPUFA 包含一种或多种的天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA 或来自任何来源的另外的 n-3 脂肪酸。

33. 权利要求 28 的方法,其中 LCPUFA 是鱼油。

34. 权利要求 28 的方法,其中组合物包含约 0.1%至约 50% LCPUFA。

35. 权利要求 28 的方法,其中 MCTs 结构为式 1,其中与甘油骨架酯化的 R' 、 R'' 和 R''' 各自是独立的具有 5-12 个碳原子的脂肪酸。

36. 权利要求 35 的方法,其中超过约 95%的 R' 、 R'' 和 R''' 的长度是 8 个碳。

37. 权利要求 36 的方法,其中剩余的 R' 、 R'' 和 R''' 是 6-碳或 10-碳的脂肪酸。

38. 权利要求 28 的方法,其中组合物包含约 1%至约 30% MCTs。

39. 权利要求 28 的方法,其中 NORC 是精氨酸或其一氧化氮-释放性衍生物。

40. 权利要求 28 的方法,其中组合物包含约 0.1%至约 20% NORC。

41. 权利要求 28 的方法,其中组合物进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种 B 族维生素。

42. 权利要求 41 的方法,其中组合物包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素。

43. 权利要求 28 的方法,其中组合物进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种抗氧化剂。

44. 权利要求 43 的方法,其中组合物包含约 0.1 至 25 倍的推荐日需要量的抗氧化剂。

45. 权利要求 28 的方法,其中组合物包含有效增强认知功能的量的一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂。

46. 权利要求 45 的方法,其中组合物包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素

和约 0.1 至 25 倍的推荐日需要量的抗氧化剂。

47. 权利要求 28 的方法,其中组合物被配制为人类食品组合物、宠物食品组合物和饮食补充物。

48. 权利要求 47 的方法,其中组合物是进一步包含约 15%至约 50%蛋白质、约 5%至约 40%脂肪、约 5%至约 10%灰分含量且具有约 5%至约 20%的水分含量的食品组合物。

49. 权利要求 28 的方法,其中将组合物与有效增强认知功能的量的一种或多种认知药物联合施用于动物。

50. 权利要求 49 的方法,其中认知药物是一种或多种司来吉兰、尼麦角林、磷脂酰丝氨酸、丙戊茶碱、加兰他敏、长春西汀、多奈哌齐、银杏萃取物、双膦酸盐类、雷洛昔芬、雌激素、降钙素、利塞膦酸盐或阿仑膦酸盐。

51. 权利要求 28 的方法,其中施用的组合物是任选地包含一种或多种认知药物的药物组合物或营养组合物。

52. 权利要求 28 的方法,其中组合物按长期的有规律的施用方案施用。

53. 权利要求 52 的方法,其中组合物按每日施用方案施用。

54. 权利要求 28 的方法,其中动物是衰老的动物。

55. 权利要求 54 的方法,其中动物具有与年龄有关的认知功能损害相关的表型。

56. 权利要求 55 的方法,其中与没有所述表型的对照动物相比,表型包括:回忆能力降低、短期记忆丧失、学习速度下降、学习能力下降、解决能力技能下降、注意广度下降、运动能力下降、意识错乱增加或痴呆中的一种或多种。

57. 权利要求 28 的方法,其中施用导致在动物血液中一种或多种酮体的增加。

58. 权利要求 28 的方法,其中动物是健康的衰老的动物。

59. 适于将包含一种或多种 LCPUFAs、NORCs 和 MCTs 的组合物施用于动物的套盒,所述套盒根据套盒组分酌情而定地在单个包装中的分开的容器中或在虚拟包装中的分开的容器中包含 (a) 一种或多种 LCPUFAs, (b) 一种或多种 NORCs, (c) 一种或多种 MCTs, 以及一种或多种的 (1) 一种或多种适于动物消耗的其他成分, (2) 一种或多种 B 族维生素, (3) 一种或多种抗氧化剂, (4) 一种或多种认知药物, (5) 一种或多种益生元, (6) 一种或多种益生菌, (7) 一种或多种适于判断动物是否可以从用于增强认知功能及有关的功能的组合物和方法中获益的诊断装置, (8) 说明如何组合或制备在用于施用于动物的套盒中提供的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 及其他成分的说明书, (9) 说明如何对动物有利地使用组合的套盒组分、制备的套盒组分或其他套盒组分的说明书和 (10) 用于将组合的或制备的套盒组分施用于动物的装置。

60. 用于传达关于以下各项中一种或多种的信息或对其的说明的手段:(1) 使用用于增强认知功能的本发明的组合物, (2) 将本发明的 LCPUFAs、NORCs、MCTs、B 族维生素、抗氧化剂或其他组分混合以制备适用于增强认知功能的组合物, (3) 使用用于增强认知功能的本发明的套盒和 (4) 将所述组合物施用于动物,所述手段包括一种或多种的包含信息和说明的物理或电子文档、数字储存介质、光学储存介质、音频展示、视听展示或可视显示。

61. 权利要求 60 的手段选自展示的网站、可视显示亭、宣传材料、产品标签、包装说明书、广告、散发材料、公告、录音磁带、录像磁带、DVD、CD-ROM、计算机可读的芯片、计算机可读的卡片、计算机可读的磁盘、USB 装置、FireWire 装置、计算机存储器及其任何组合。

62. 用于制备包含 LCPUFA、NORC、MCTs 和一种或多种适于动物消耗的其他成分的食品组合物的方法,所述方法包括将一种或多种适于动物消耗的成分与 LCPUFA、NORC 和 MCTs 混合或将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 单独地或以任何组合地施加于食品组合物上。

63. 权利要求 62 的方法,其中适于动物消耗的成分是一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

64. 用于减少或预防动物社会交往下降的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效减少或预防社会交往下降的量施用于动物。

65. 权利要求 64 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

66. 权利要求 64 的方法,其中动物是衰老的动物。

67. 权利要求 64 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

68. 用于减少或预防动物的与年龄有关的行为变化的方法,其包括将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 以有效减少或预防动物与年龄有关的行为变化的量施用于动物。

69. 权利要求 68 的方法,其中与年龄有关的行为变化是健忘、定向障碍、社会交往下降、睡和醒的习惯变化、“家庭训练”丧失、意识错乱、挫败或性情变化中的一种或多种。

70. 权利要求 68 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

71. 权利要求 68 的方法,其中动物是衰老的动物。

72. 权利要求 68 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

73. 用于增加动物可训练性的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效增加可训练性的量施用于动物。

74. 权利要求 73 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

75. 权利要求 73 的方法,其中动物是幼年或成年动物。

76. 权利要求 73 的方法,其中动物是衰老的动物。

77. 权利要求 73 的方法,其中动物是未驯服的或野生动物。

78. 权利要求 73 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

79. 用于保持动物最优大脑功能的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或延缓大脑功能下降的量施用于动物。

80. 权利要求 79 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

81. 权利要求 79 的方法,其中动物是幼年或成年动物。

82. 权利要求 79 的方法,其中动物是衰老的动物。

83. 权利要求 79 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

84. 用于促进动物学习和记忆的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效促进动物学习和记忆的量施用于动物。

85. 权利要求 84 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

86. 权利要求 84 的方法,其中动物是幼年或成年动物。

87. 权利要求 84 的方法,其中动物是衰老的动物。

88. 权利要求 84 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

89. 用于减少动物记忆损失的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效减少随时间的记忆损失的量施用于动物。

90. 权利要求 89 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

91. 权利要求 89 的方法,其中动物是衰老的动物。

92. 权利要求 89 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

93. 用于延缓动物大脑老化的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效延缓大脑老化的量施用于动物。

94. 权利要求 93 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

95. 权利要求 93 的方法,其中动物是衰老的动物。

96. 权利要求 93 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

97. 用于预防或治疗动物中风的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或治疗中风的量施用于动物。

98. 权利要求 97 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

99. 权利要求 97 的方法,其中动物是衰老的动物。

100. 权利要求 97 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

101. 用于预防或治疗动物痴呆的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或治疗痴呆的量施用于动物。

102. 权利要求 101 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

103. 权利要求 101 的方法,其中动物是衰老的动物。

104. 权利要求 101 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

105. 用于预防或治疗患有或易患阿尔茨海默病的动物的阿尔茨海默病的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或治疗阿尔茨海默病的量施用于动物。

106. 权利要求 105 的方法,其中动物是人。

107. 权利要求 105 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

108. 用于增强患有或易患阿尔茨海默病的动物的认知功能的方法,其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效增强认知功能的量施用于动物。

109. 权利要求 108 的方法,其中动物是人。

110. 权利要求 108 的方法,其中组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

111. 包含本发明的组合物和附于包装上的标签的包装,所述标签包含词语或词组、图片、设计、缩略词、标语、短语或其他装置或它们的组合,其指明了所述包装内包含适用于在动物中增强认知功能;改变认知、运动或行为机能;减少或预防社会交往降低;减少或预防

与年龄有关的行为变化 ;增加可训练性 ;保持最优大脑功能 ;促进学习和记忆 ;和 / 或减少记忆损失的组合物。

112. LCPUFA、NORC 和 MCTs 在制备用于在动物中增强认知功能 ;改变认知、运动或行为机能 ;减少或预防社会交往降低 ;减少或预防与年龄有关的行为变化 ;增加可训练性 ;保持最优大脑功能 ;促进学习和记忆 ;和 / 或减少记忆损失的药物中的应用。

113. 权利要求 112 的药物的应用,其用于预防或治疗患有或易患阿尔茨海默病的动物的阿尔茨海默病。

114. 权利要求 113 的药物的应用,其中动物是人。

115. 权利要求 112 的药物的应用,其用于增强患有或易患阿尔茨海默病的动物的认知功能。

116. 权利要求 115 的药物的应用,其中动物是人。

117. 权利要求 112 的药物的应用,其中药物进一步包含一种或多种B族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

用于增强认知功能的组合物与方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2007 年 10 月 4 日提交的美国临时专利申请 60/997,665 的优先权,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,本发明涉及用于增强认知功能的组合物和方法,特别涉及包含长链多不饱和脂肪酸、一氧化氮释放性化合物和中链甘油三酯的组合物及它们在动物中增强认知功能的应用。

[0005] 相关技术描述

[0006] 在年老的或衰老的动物经常患有某些程度的认知功能损害。经常观测到的变化包括随年龄变化的认知功能的下降与脑形态学和脑血管功能中与年龄有关的变化,例如,脑衰老。年龄相关的或与年龄有关的认知损害本身可以表现为多种形式,例如短期记忆丧失、学习能力下降、学习速度下降、注意力下降、运动能力下降和/或痴呆等。在一些情况下,这些认知下降的具体病因不详。在其他情况下,认知损害源自认知性疾病、障碍或综合征的发作或发展,例如阿尔茨海默病(AD)。已知与年龄有关的认知下降有别于 AD 并且可以独立于 AD 发生。

[0007] 认知损害的动物模型极大地促进了包括其生理学、神经学、解剖学和病理学在内的这类病症的研究。狗是有效的模型动物,它们证实了在学习和记忆中与年龄有关的认知下降,其依据认知工作的功能而改变(Adams B 等人,2000a;Chan AD 等人,2002;Su M-Y 等人,1998 和 Tapp PD 等人,2003)。尽管由于狗作为伴侣动物的作用对其认知下降研究从其权利角度来说是有用的,但所观察到的下降反映了人类中所见到的与年龄有关的认知下降这一事实,使得这项研究更有价值(Adams B 等人,2000b)。老年的狗发展出与正常衰老的人和 AD 患者中所见到的病理学状况有关的神经病理学,如 β -淀粉样蛋白(Cotman CW 和 Berchtold,2002;和 Cummings BJ 等人,1996)。但是,狗没有证实 AD 的每个标记,特别是没有观察到含有 tau 蛋白的神经原纤维缠结(Dimakopoulos AC 等人,2002)。因此,狗的病症是不同的,被称为犬认知功能障碍综合征(CCDS)。

[0008] 健康的狗和不健康的狗例如那些诊断患有 CCDS 的狗可在临床上存在进行性的认知损害和神经病理学改变(London ED 等人,1983)。此外,衰老的狗和那些诊断患有 CCDS 的狗显示出各种行为障碍。例如,它们可能不会对它们的名字或熟悉的命令作出反应,可能在熟悉的环境中迷路或迷惑,可能对它们的主人或客人不再欢迎或作出反应,可能表现出白天活动减少,可能绕圈走,可能躲避情感,以及可能失去排尿控制或排便控制。

[0009] 年龄相关的认知下降与葡萄糖代谢受损是相关的(Finch CE 等人,1997)。健康动物或哺乳动物的脑的主要能源是葡萄糖。葡萄糖代谢受损可以降低细胞修复和抵抗氧化性损伤的能力(Munch G 等人,1998)。与之相伴的神经元损失和形态学异常显示促进了年老者的脑功能下降。因而葡萄糖代谢受损能在脑中产生能量缺乏,并且可以导致脑中神经元

的损失和形态学的改变 (Hoyer S., 1990)。

[0010] 阿尔茨海默病的患者也表现出葡萄糖代谢下降。正电子成像术的研究已显示脑葡萄糖水平的降低 (Drzezga A 等人, 2005 和 Small GW 等人, 2000)。尽管出现葡萄糖水平和葡萄糖代谢下降的确切机制还未充分理解, 但是神经病理学事件如氧化应激、神经细胞死亡以及乙酰胆碱、ATP 和胆固醇水平的降低, 都与脑中能量和葡萄糖代谢的下降相关 (Swaab 等人, 1998)。

[0011] 按照一种假说, 除了葡萄糖代谢改变的影响之外, 脑的局部血流量的降低也促进了人的认知下降和痴呆 (Wardlaw JM 等人, 2003)。局部的脑血容量受人的年龄和痴呆阶段的影响 (Split A 等人, 2005 和 Petrella JR 等人, 1998)。狗也表现出与年龄有关的局部的脑葡萄糖代谢速率降低 (London

[0012] ED 等人, 1983)。狗在局部脑血容量和血脑屏障渗透性 (其可能和脑结构和神经病理学的改变相关) 方面表现出年龄依赖性的变化 (Tapp PD 等人, 2005 和 Su MY, 1998)。

[0013] 之前已显示中链甘油三酯 (MCTs) 可用于增强或保持老年人口的认知功能。MCTs 是由与甘油骨架成酯的脂肪酸链组成的。由 MCTs 得到的酮体能提供作为选择的能源以补充阿尔茨海默病患者的神经元细胞的能量缺乏 (Reger MA 等人, 2004, 美国专利号 6, 323, 237 和 6, 316, 038)。当作为长期食养方案的一部分被施用, MCTs 还显示可保持或改善衰老狗的某些认知技能 (WO 2007/070701)。

[0014] 尽管已经取得了进展, 但还是需要改善认知的组合物和方法, 特别是在衰老的人和其他动物中。还需要用于治疗 and / 或预防认知功能损害的组合物和方法。所述治疗可用于改善所有涉及动物的整体生活质量。对于伴侣动物, 这些治疗会提高主人的满意度, 并增进主人与伴侣动物的关系。

[0015] 发明概述

[0016] 因此, 本发明的一个目的是提供用于增强动物认知功能的组合物和方法。

[0017] 本发明的另一个目的是提供在动物中减少或预防社会交往下降、减少或预防与年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最佳大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风及预防或治疗痴呆的方法。

[0018] 本发明的进一步的目的是提供以套盒形式的产品, 所述套盒包含一种或多种可用于生产本发明组合物的化合物以及可用于增强动物认知功能的食物或其他成分与装置。

[0019] 本发明的另一个目的是提供包含本发明组合物和附于包装上的标签的包装, 所述标签指示本包装的内容物和 / 或将本组合物施用于动物的益处。

[0020] 使用用于增强认知功能的新的组合物和方法实现了一个或多个这些其它的目的。通常, 所述组合物包含一种或多种长链多不饱和脂肪酸、一氧化氮释放性化合物和中链甘油三酯。所述方法通常包括向动物施用用于增强动物认知功能、特别是预防、减少和 / 或延缓与年龄有关的认知下降的有效量的组合物,

[0021] 本领域技术人员容易看出本发明的其它和进一步的目的、特征和优点。

[0022] 发明详述

[0023] 定义

[0024] 下列缩写可用于本文: MCTs, 中链甘油三酯; AA, 花生四烯酸; ALA, α -亚麻酸; ANOVA, 方差分析; DHA, 二十二碳六烯酸; DPA, 二十二碳五烯酸; EPA, 二十碳五烯酸; LA, 亚

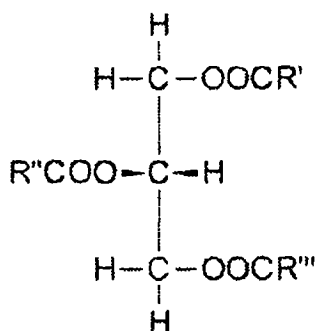
油酸 ;LCPUFA, 长链多不饱和脂肪酸 (用于本文的 LCPUFA 指一种或多种所述脂肪酸) ;NO, 一氧化氮 ;NORC, 一氧化氮释放性化合物 ;和 L-Arg, L- 精氨酸。

[0025] 术语“动物”是指能从本发明的一个或多个方法中获益的任何动物, 其包括增强认知功能 ;改变认知、运动或行为机能 ;减少或预防社会交往降低 ;减少或预防与年龄有关的行为变化 ;增加可训练性 ;保持最优大脑功能 ;促进学习和记忆 ;和 / 或减少记忆损失。通常, 所述动物是人、鸟类动物 (avian)、牛类动物 (bovine)、犬科动物 (canine)、马类动物 (equine)、猫科动物 (feline)、山羊类动物 (hircine)、狼类动物 (lupine)、鼠科动物 (murine)、绵羊类动物 (ovine) 和猪类动物 (porcine)。优选地, 术语“动物”是指需要增强认知功能的动物或可从认知功能的改善中获益的动物。“伴侣动物”是任何家养动物, 且非限制性地包括猫、狗、兔、豚鼠、雪貂、仓鼠、小鼠、沙鼠、马、奶牛、山羊、绵羊、驴、猪等。优选地, 动物是人或伴侣动物如狗或猫。

[0026] 术语“增强认知功能”是指在动物中增加认知、运动、或行为功能或者预防、减少或延缓认知、运动、或行为功能的降低中的一种或几种。

[0027] “中链甘油三酯”或“MCTs”是指与三个脂肪酸分子通过酯键连接的任何甘油分子, 其中每个脂肪酸分子含有 5-12 个碳原子。MCTs 可以由下述通式 (式 1) 来表示 :

[0028]



[0029] 其中 R'、R'' 和 R''' 是在与甘油骨架酯化的碳骨架中含有 5-12 个碳原子的脂肪酸。本发明的脂类可以通过本领域已知的任何方法来制备, 如直接酯化、重排反应、分馏、酯交换反应等。例如, 该脂类可以通过植物油如椰子油的重排反应来制备。该链长的长度和分布可以根据油的来源而改变。例如包含 1-10% C6、30-60% C8、30-60% C10、1-10% C10 的 MCTs 通常来源于棕榈油和椰子油。在 R'、R'' 和 R''' 上包含超过约 95% 的 C8 的 MCTs 可以通过辛酸与甘油的半合成酯化而制备。在本文中可使用包含约 50% 总 C8 和 / 或约 50% 总 C10 的 MCTs 的混合物。上述 MCT 组合物是商购可得的并且是本领域技术人员已知的。这些 MCTs 作用相似, 并且涵盖在本文所用的术语 MCTs 之中。

[0030] 术语“长链多不饱和脂肪酸”或“LCPUFA”是指具有至少 20 个碳原子和至少两个双键的任何一种或多种一元羧酸。LCPUFA 的实例包括 (n-6) 脂肪酸如花生四烯酸 (AA), 和 (n-3) 脂肪酸如二十碳五烯酸 (EPA)、二十二碳五烯酸 (DPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。

[0031] 术语“鱼油”是指粗品或纯品的相对富含 LCPUFA 的脂肪或油提取物, 其来自海洋动物, 优选地为冷水鱼如 (但不限于) 鲑鱼、金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼、海鲈鱼、条纹石鲈、大比目鱼、鲽鱼和沙丁鱼, 以及鲨鱼、虾和蛤, 或其组合。鱼油通常是原料供应商所使用的领域的术语, 且包括不同的 PUFA 成分和纯度的范围或产物。

[0032] 术语“一氧化氮释放性化合物”或“NORC”是指在动物中引起或能导致一氧化氮

的释放的任何化合物。所述化合物的实例包括 L-精氨酸、含 L-精氨酸的肽类或蛋白质，及其已知的或确定释放一氧化氮的类似物或衍生物，如精氨酸 α -酮戊二酸、GEA 3175、硝普钠、硝酸甘油、S-亚硝基-N-乙酰基-青霉胺、硝基甘油、S-NO-谷胱甘肽、NO-缀合的非甾类抗炎药（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、二醇二氮烯鎓类(diazenium diolates)及其衍生物、二乙胺 NO-亲核复合体(NONOate)，及在动物中引起一氧化氮、特别是“游离”NO释放的任何有机或无机化合物、生物分子或其类似物、同系物、缀合物或衍生物。

[0033] “有效量”是指化合物、材料、组合物、药物或其他物质的量，其能有效地达到特定的生物效果。这些效果包括但不限于一种或多种下述效果：增强认知功能、增加白天活动、改善学习（学习的速度和容易性）、提高注意力、改善社会行为、改善运动能力和/或改善脑血管功能，特别是对于衰老的动物。在各种实施方案中，“有效量”是指适于预防上述的特性中任何一种或多种的降低的量，或在某些实施方案中，是指改善上述的特性中任何一种或多种的量，所述特性例如认知功能或行为、学习速度或能力、解决问题能力、注意力的范围和关注任务或问题的能力、运动功能或行为和社会行为等。在其他的实施方案中，有效量适于减少动物认知技能或功能的下降的程度或速度，和/或有效量适于延缓此类降低的开始。所述功效可以例如通过对动物或动物群体施用本发明的组合物来实现。优选地，所述下降的预防、减少或延缓，或个体或群体的改善是相对于一个同期群组(cohort)的，例如还未接受处置的对照动物或同期群体，或已施用组合物或药物的对照对照动物或同期群体。

[0034] 术语“认知功能”是指脑的特定的、正常的或适当的生理活性，其包括一种或多种以下生理活性：心理稳定性、记忆/回忆能力、解决问题能力、推理能力、思考能力、判断能力、识别或决定能力、学习能力、学习容易性、感知、直觉、注意力和意识。“增强的认识功能”或“改善的认识功能”是指脑的特定的、正常的或适当的生理活性的任何改善，其包括一种或多种按本领域中任何合适的方法测定的下述生理活性：心理稳定性、记忆/回忆能力、解决问题能力、推理能力、思考能力、判断能力、识别或决定能力、学习能力、学习容易性、感知、直觉、注意力和意识。

[0035] 术语“行为”是指动物由于对给定的刺激或设定的环境的响应或反应而作出的任何事。“增强的行为”或“改善的行为”是指动物由于对给定的刺激或设定的环境的响应或反应而作出的任何事的任何改善。“行为”与本文中的“行为功能”同义。

[0036] “运动功能”或“运动行为”是指影响或造成动物运动的组织的生物活性。这类组织包括但不限于肌肉和运动神经元。“增强的运动行为（或功能）”或“改善的运动行为（或功能）”是指影响或造成动物运动的组织的生物活性的任何改善。

[0037] 在个体（表型）中任何上述种类或特定类型的特性或功能的中的术语“下降”通常是指与该特性或功能的改善或增强相反的。组合物的“有效量”可以是完全预防下降或实质上预防下降（“预防”下降），减少在任何时期或在任何时间点下降的程度或速率（“减少”下降），延缓下降的发生、程度或进展（“延缓”下降）所需要的量。当用于未患病的衰老动物（例如，“健康的衰老动物”）时，“下降”的预防、减少或延缓通常是更有效的对比基础。可以认为预防、减少或延缓是相对于未接受过处置（例如所感兴趣的饮食或补充剂）的对

照或同期群组。可以在个体基础上或在某些实施方案中在群体基础上,测定和考虑预防、减少或延缓有害的特性或病症发作、或特定功能下降的速率。预防、减少或延缓下降的净效应是在每单位时间内或在给定的终点时认知、运动或行为功能的较少下降。换言之,对于个体或群体而言,理想的是在最高可能的水平上保持认识、运动和行为功能达最长可能的时间。因而,对于任何实施方案而言,认知、运动或行为功能不需要有净增加。对于本文的目的,可以将个体与对照个体、组或群体比较。同样可以将群体与实际个体比较以使对个体的测定标准化,或与组或群体比较,其也是有用的。

[0038] 术语“衰老的”是指高龄的,所述动物超过了其特定的物种和 / 或物种内的品种的平均生命周期的 50%。例如,如果某个给定品种的狗的平均生命周期是 10 年,那么对本文目的而言这个品种的超过 5 岁的狗被认为是“衰老”的。“健康的衰老动物”是没有已知疾病、特别是没有与可能混淆效果的认知丧失损害有关的疾病的动物。在研究中使用健康的衰老动物,同期群组的动物也优选健康的衰老动物,虽然具有合适的认知、运动或行为功能的其他健康动物可以适于用作比较的样本。如果使用具有特定疾病诊断或具有认知、运动或行为缺陷的动物,那么所述的同期群组应该包括具有类似诊断的动物或存在类似与所述疾病的指征或认知、运动或行为缺陷的动物。

[0039] 术语“食品”或“食物产品”或“食品组合物”是指用于被动物(包括人)摄取并随后为其提供营养的产品或组合物。

[0040] 本文所使用的“为人类消耗所制的食品”是明确旨在用于由人摄取的任何组合物。术语“宠物食品”或“宠物食品组合物”是指旨在由动物、优选伴侣动物消耗的组合物。“完全和营养平衡的宠物食品”是以适当的量和比例包含所有已知的对于食品的预期接受者或消费者所需的营养素的食品,所述营养素基于例如在伴侣动物营养的领域中公认的权威推荐。因而这类食品能用作摄取饮食的单一来源来维持生命或促进生产,而不添加补充性的营养来源。营养平衡的宠物食品组合物是众所周知的并在本领域中使用的。该术语包括任何食品、饲料、点心、食物补充剂、零食(treat)、代餐或膳食替代品,无论是人用还是另一种动物用。动物食品包括预期用于任何家养或野生动物用的食品或饲料。在优选实施方案中,动物食品代表全营养食品组合物,例如丸状、挤出或干燥食品。这类动物食品的实例包括挤出的宠物食品,例如狗食和猫食。

[0041] 术语“饮食补充物”是旨在用于除正常动物饮食之外摄取的产品。饮食补充物可以是任何形式,例如固体、液体、凝胶、片剂、胶囊、粉剂等。优选它们以方便的剂型提供。在一些实施方案中,它们以散装的销售包装如散装粉末、液体、凝胶或油状物提供。在其他实施方案中,补充剂以散装量提供,其包含于其他食物产品中,如点心、零食、补充棒、饮料等。

[0042] 术语“长期施用”是指一个月以上的反复施用或消耗的时期。对于某些实施方案优选 2 个月、3 个月或 4 个月以上的时期。还优选更为延长的时期,包括 5、6、7、8、9 或 10 个月以上的时期。还优选 11 个月或 1 年以上的时期。本文还包括延长至 1 年、2 年、3 年以上或更多年的更长期的应用。在某些衰老动物的情况下,该动物在其剩余的生命中按有规律的施用方案持续消耗所述组合物。

[0043] 本文所用的“有规律的施用方案”是指至少每月一次、更优选每周一次给药或消耗所述组合物。在某些实施方案中优选更频繁地给药或消耗,如每周两次或三次。还更优选的是包含至少每天消耗一次的方案。本领域技术人员应当理解,化合物或该化合物的某些

代谢产物或该化合物消耗后产生的某些代谢产物在血液中的浓度可以是评价或测定给药频率的有用的工具。例如,为测定含 MCTs 的组合物的剂量或剂量频率,酮体类或特定酮体的血液浓度可提供有用的信息。不管在本文中是否明确地进行了例证,使所测的化合物的预期血液浓度保持在可接受范围内的给药频率在本文中都可以被认为有效。本领域技术人员应当理解,给药频率是被消耗或被给药的组合物的函数,一些组合物可能需要更高或更低频率地施用,以维持所测化合物(例如酮体)预期的血液水平。

[0044] 术语“口服施用”或“经口施用”是指动物摄取本文所述的一种或多种组合物、或人饲喂或在指导下饲喂本文所述的一种或多种组合物给动物。其中人在指导下饲喂该组合物,这种指导可以是介绍和/或告知人们使用该组合物可以和/或将提供提及的益处,例如增强认知功能、改善肝功能、增加白天活动、改善学习、改善注意力、改善社会行为、改善运动能力和/或改善脑血管功能,或减少、预防或延缓上述功能或特性的下降。该指导可以是口头的指导(例如来自如医生、兽医或其他健康专业人士的口头说明)、或广播或电视媒体(例如广告)、或书面指导(例如来自如医生、兽医或其他健康专业人士(如处方医师)所书写的指导)、专业销售者或组织(例如通过如市场宣传手册、小册子或其他指导性的用具)、书面媒体(例如因特网、电子邮件、网站或其他与计算机相关的媒体)和/或组合物的相关包装(例如装有该组合物的容器上的标签),或其组合(例如,带有访问网站以获取更多信息的说明的标签或包装说明书)。

[0045] 术语“认知药物”是指用于影响认知功能的任何化合物、组合物或药物,例如单胺氧化酶 B 抑制剂如司来吉兰;血管扩张剂如尼麦角林和长春西汀;磷脂酰丝氨酸;丙戊茶碱;抗胆碱酯酶药(胆碱酯酶抑制剂)如他克林、加兰他敏、雷司替明、长春西汀、多奈哌齐(ARICEPT®(多奈哌齐盐酸盐))、美曲膦酯和毒扁豆碱;卵磷脂;胆碱拟胆碱药如米拉美林和咕诺美林;离子型 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂如美金刚;抗炎药如泼尼松龙、双氯芬酸、吲哚美辛、丙戊茶碱、萘普生、罗非考昔、布洛芬和舒林酸;金属络合剂如奎诺仿;银杏(Ginkgo biloba);双膦酸盐类(bisphosphonate);选择性雌激素受体调节剂如雷洛昔芬和雌激素; β 和 γ 和分泌酶抑制剂;降胆固醇药如他汀类药物;降钙素;利塞膦酸盐;阿仑膦酸盐;及它们的组合。

[0046] 术语“联合”是指以相同或不同的频率、使用相同或不同的施用途径、在约同一时间或周期性地将组合物(其包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs)、食品组合物、认知药物或本发明其它的化合物或组合物(1)一起在食品组合物中或(2)分别地施用给动物。“周期性地”是指以对特定活性剂可接受的施用日程施用所述活性剂,并以适合特定的动物的方式将食品常规地喂食给动物。“约同一时间”一般是指将食物或活性剂在相同的时间或彼此之间在约 72 小时内施用。“联合”尤其包括以下施用方案:其中认知药物在预定的期间施用且含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物不确定地施用。

[0047] 当涉及动物时术语“单独的”是指任何物种或种类的单独的动物。

[0048] 术语“微生物”至少包括细菌、霉菌和其他真菌及酵母菌。益生菌是能在动物的胃肠道中存活或甚至繁殖和旺盛的有益的微生物,益生菌通常能有助于动物的整体的健康,并特别有助于动物的胃肠的健康。

[0049] 术语“单个包装”意指套盒的组分是在物理上相关联的,所述组分在一个或多个容器中或使用一个或多个容器,并且其被认为是制造、分配、销售或使用的单位。容器包括但

不限于包、盒子或硬纸盒、瓶子、任何类型或设计或材料的包装、外包装、收缩包装、附着的组分（例如，钉合的、粘合的等）或任何前述的组合。例如，单个包装套盒可提供物理上相关的各单独组合物和 / 或食品组合物的容器，从而它们被认为是制造、分配、销售或使用的单位。

[0050] 术语“虚拟包装”是指套盒的组分通过在一个或多个物理上的或虚拟的套盒组分上的向使用者说明如何获得其他组分的说明书而相关联，例如，在含有一个组分和指导的包或其他容器中，所述指导向使用者说明去网站、联系记录的信息或回复传真服务、浏览可视的信息或联系看护者或指导者以获得如何使用该套盒的说明书或关于套盒的一个或多个组分的安全性或技术信息。能作为虚拟套盒的一部分而提供的信息包括使用说明书；安全信息如材料安全数据表；毒物控制信息；潜在不良反应信息；临床研究结果；膳食信息如食物组成或热量组成；关于认知、行为或运动功能的一般信息；影响认知、行为或运动功能的疾病；治疗认知、行为或运动功能；或关于治疗或预防认知、行为或运动功能的一般信息；关于认知、行为或运动功能的自助；用于看护遭受认知、行为或运动功能损害的动物的看护者的信息；和认知药物的使用、益处与潜在副作用或禁忌症。

[0051] 除非另有特别说明，本文所述的所有百分比均为占基于干物质的组合物的重量百分比。熟练的技术人员会理解术语“基于干物质”是指在组合物中任何游离水分被除去后测定或测定组合物中的成分的浓度或百分比。

[0052] 如在全文所使用的，以简写的形式使用各范围，以便避免详细地展开并描述所述范围中的每个数值。当适合时，可以选择在所述范围内的任何合适的数值作为范围的较高值、较低值或范围的端值。

[0053] 除非上下文中另外明确地指出，否则在本文和所附权利要求中所使用的词语的单数形式包括复数，反之亦然。因而，当提及单数时，通常包括相应术语的复数。例如提及“幼犬”“方法”或“食物”的单数形式时也包括其复数形式。本文提及的例如“抗氧化剂”的单数形式时包括该抗氧化剂的复数形式，而提及“各部分”时包括单个部分。相似地，措辞“包含”、“含有”将解释为包含在内而不是排他的。同样地，术语“包括”和“或”应当解释为包括在内的，除非本文中明确禁止这样的解释。在本文中使用术语“实例”之处，特别是当其位于一组术语之后时，所述“实例”仅仅是示例性的和阐述性的，且不应当被认为是独占性的或广泛性的。

[0054] 本文所公开的方法和组合物以及其他进展不限于本文所描述的操作法、方案和试剂，原因是正如本领域技术人员所理解的那样，这些内容是可以变化的。另外，本文所用的措辞或术语仅是为描述特定实施方案的目的，而非限制和计划限制所公开或要求的范围。

[0055] 除非另外定义，本文使用的全部技术和科学术语、领域术语和首字母缩写具有与本发明领域或所述术语所使用的领域的普通技术人员通常理解的含义。尽管在本发明的实施中可以使用与本文所述的那些相似或相当的任何组合物、方法、产品、或其它手段或材料，但本文中描述了优选的组合物、方法、产品或其它手段或材料。

[0056] 以法律允许的程度将本文引用或提及的全部专利、专利申请、公开物、技术和 / 或学术论文和其它的参考文献的全部内容引入本为作为参考。对这些参考文献进行讨论意在概述其中的主张。未承认任何所述的专利、专利申请、公开物或参考文献、或其任何部分是相关的材料或先有技术。特别保留质疑所述的专利、专利申请、公开物和其它参考文献为

相关的材料或先有技术的任何主张的准确性和适当性的权利。

[0057] 发明

[0058] 一方面,本发明提供了适用于增强动物认知功能的组合物。所述组合物包含有效增强动物认知功能的量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA)、一种或多种中链甘油三酯 (MCTs) 和一种或多种一氧化氮释放性化合物 (NORC)。在某些实施方案中,所述组合物还包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合。本发明基于以下发现: 包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs、有或没有 B 族维生素和 / 或抗氧化剂的组合物对增强动物认知功能有效。所述组合物用于在动物中影响一种或多种认知、运动或行为功能,而不论动物的健康或年龄如何,例如幼年、成年或年长的动物。所述组合物在动物中增加一种或多种认知、运动或行为功能,所述动物包括所有年龄的健康动物或易患或患有由老化过程或疾病导致的认知功能下降的动物。同样地,组合物预防、将少或延缓动物认知功能下降,特别是易患或患有由老化过程或疾病导致的认知功能下降的衰老的动物。所述组合物在人和伴侣动物(特别是狗和猫)中对减少或延缓与年龄相关或疾病有关认知下降的作用特别有效。当认知下降是由大脑功能变化、特别是大脑老化或由疾病特别是中风导致的损伤所引起时,所述组合物还用于增强认知功能。

[0059] LCPUFA 可以是适合施用给动物的任何 LCPUFA。LCPUFA 可以得自任何适合的来源,可以是合成的或天然的来源。LCPUFA 优选的来源是所述脂肪酸的天然来源,并且非限制性地包括报春花属、深绿色蔬菜如菠菜;藻类和蓝绿色藻类如螺旋藻属植物 (spirulina); 植物种子和植物油类,如亚麻、低芥酸菜子、大豆、胡桃、西葫芦、红花、芝麻、小麦胚、向日葵、玉米和大麻;和鱼如鲑鱼、金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼、海鲈鱼、条纹石鲈、大比目鱼、鲈鱼、沙丁鱼,鲨鱼、虾和蛤;和上述的任何一种或多种的提取油。LCPUFA 还可是合成的,且本身可依据本领域任何适合的方法由任何适合的原料制备。应理解 LCPUFA 可包含来自任何一种或多种来源(如上文例举的那些天然或合成的来源)的任何一种或多种 LCPUFA 的混合物。

[0060] MCTs 可以是任何适合施用给动物的 MCT。MCTs 可以得自任何适合的来源,可以得自合成的或天然的来源。天然来源的 MCT 的实例包括植物来源如椰子和椰子油、棕榈仁和棕榈仁油,以及动物来源如来自多种物种中的任何物种的奶。在某些实施方案中,LCPUFA 包含一种或多种 (n-3) 脂肪酸如 ALA、EPA、DPA 和 DHA。在某些实施方案中 NORC 包含一种或多种的 L-Arg 及其一氧化氮释放性衍生物。在优选的实施方案中, MCT 包含具有式 1 结构的化合物,其中酯化于甘油骨架的 R'、R'' 和 R''' 各自是具有 5-12 个碳的独立的脂肪酸。在某些实施方案中,超过约 95% 的 R'、R'' 和 R''' 的长度是 8 个碳。在一些实施方案中剩余的 R'、R'' 和 R''' 是 6- 碳或 10- 碳的脂肪酸。在其他的实施方案中,超过至少或约 30、40 或 50% 的 R'、R'' 和 R''' 是 C8,和 / 或超过至少或约 30、40 或 50% 的 R'、R'' 和 R''' 是 C10。在一个实施方案中,约 50% 的 R'、R'' 和 R''' 是 C8,且约 50% 的 R'、R'' 和 R''' 是 C10。

[0061] NORCs 可以是适合施用给动物的任何 NORC。NORCs 可以得自任何适合的来源,可以得自合成的或天然的来源。在多种实施方案中,NORC 包含精氨酸。目前精氨酸优选的来源非限制性地包括动物和植物蛋白。被认为富含精氨酸且适用于本文的植物的实例非限制性地包括豆类如大豆、羽扇豆和角豆;谷物如小麦和大米,和水果如葡萄。植物如可可树和花生的种子和坚果也被认为富含精氨酸,且因此可用于本文。被认为富含精氨酸的适合的动

物蛋白的一些实例是家禽和鱼产品。NORC 还能依据本领域的任何适合的方法合成制备。与 LCPUFA 一样,本文所公开的任何组合物的 NORC 可包含任何天然或合成的 NORC 的混合物。LCPUFA 和 NORC 无论是天然的或合成的,都能直接获得或通过商购途径提供。

[0062] 在一方面,所述组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合。B 族维生素可以是适于施用给动物的任何 B 族维生素。B 族维生素包括维生素 B1(硫胺素)、B2(核黄素)、B3(亦称 P 或 PP)(尼克酸,包括烟酸和 / 或烟酰胺)、B5(泛酸)、B6(吡哆醇)、B7(亦称 H)(生物素)、B8(肌醇)、B9(亦称 M 或 B-c)(叶酸)、B12(钴胺素)或其被认为发现具有 B 族维生素活性的盐、缀合物或衍生物。前述任何一项的组合也可用于本文,且在本文中有时被称为 B 族维生素的“混合物”。由于对维生素的需要随物种不同而变化,所以不是所有列出的化合物对所有的物种都被认为是维生素。例如,由于已知人能合成肌醇,所以不认为其是维生素,因为对于充分的人体营养来说它是不需要的。抗氧化剂可以是适于施用给动物的任何抗氧化剂。抗氧化剂在本领域、特别是食品技术和食品配制领域中是公知的。天然抗氧化剂化合物包括维生素(如 A、C 和 E 及其衍生物、缀合物或类似物),以及植物提取物,其包括来自水果、蔬菜、中草药、种子和植物的其他类型和 / 或部分的提取物。已知化合物如 α -硫辛酸、叶绿素及其衍生物、谷胱甘肽、泛醇类(例如辅酶 Q10)、类胡萝卜素类(例如,番茄红素)、黄酮类、酚酸和多酚和碧萝芷(pyenogenol)是非常好的抗氧化剂。植物来源的抗氧化剂的一些实施例包括来自水果如浆果(樱桃、黑莓、草莓、覆盆子、岩高兰(crowberry)、蓝莓、欧洲越橘 / 野生蓝莓、黑穗状醋栗)、石榴、葡萄糖、橙、李子、菠萝、猕猴桃和葡萄柚的那些;来自蔬菜包括羽衣甘蓝、辣椒、红甘蓝、胡椒、荷兰芹、朝鲜蓟、抱子甘蓝、菠菜、柠檬、姜、大蒜和红甜菜的那些;来自干果如杏、干梅子和海枣的那些;来自豆类包括蚕豆、斑豆(pinto bean)和大豆的那些。还有坚果和种子如美洲山核桃、核桃、榛子、花生和向日葵种子;谷类如大麦、粟、燕麦和玉米。许多天然的抗氧化剂还可从很广泛的物种中获得,其包括丁香、肉桂、迷迭香和牛至(oregano)。不太广泛了解的抗氧化剂来源包括银杏和热带植物如 uyaku 和番木瓜。各种茶和绿茶以及发酵产品如红葡萄酒的抗氧化剂特性在近些年已引起很大的兴趣,且会适于用于本文。硒是极佳的氧清除剂,且尤其在和维生素或相关的生育酚类化合物一起时表现优秀。合成的膳食抗氧化剂包括丁基化羟基苯甲醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT),其通常用于食物产品中。任何上述各项以单独或组合的形式适合用于本文,天然和合成的抗氧化剂的组合也是如此。

[0063] 所述组合物包含有效增强认知功能的量的 LCPUFA、NORC 和 MCTs,及如果包含在组合物中时的 B 族维生素和抗氧化剂。通常,所述组合物包含约 0.1%至约 50% LCPUFA、约 0.1%至约 20% NORC 和约 1%至约 30% MCTs。当包含在组合物中时,所述组合物包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量(RDA)的 B 族维生素和约 0.1 至 25 倍的 RDA 的抗氧化剂。在多种实施方案中,组合物包含约 1 至约 30% LCPUFA,优选约 1 至约 15% LCPUFA;约 1 至约 15% NORC,优选约 1 至约 10% NORC;和约 1%至约 20% MCTs,优选约 1 至约 12% MCTs,最优选约 1 至约 8% MCTs。在多种实施方案中,B 族维生素包含约 1 至 20 倍的 RDA,优选约 1 至 10 倍的 RDA,且抗氧化剂包含约 0.01 至 15 倍的 RDA,更优选约 0.01 至 5 倍的 RDA,最优选约 0.01 至 2 倍的 RDA。在一个实施方案中,组合物包含所述量的 LCPUFA、NORC 和 MCTs,及一种或多种 B 族维生素与一种或多种抗氧化剂的混合物。在一个实施方案中,组合物包含约 10g 至约 30g MCT、约 0.5g 至约 10g LCPUFA 和约 0.5g 至约 10g NORC,其包含或不包含

RDA 的 B 族维生素和抗氧化剂。

[0064] 所述组合物可进一步包含物质如矿物质、其他维生素、盐类、功能性添加剂,所述添加剂包括例如 palatant、着色剂、乳化剂、抗菌剂或其他防腐剂。可用于所述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。用于本文的另外的维生素的实例包括脂溶性的维生素如维生素 A、D、E 和 K。菊粉、氨基酸、酶类、辅酶等可用于包括在多种实施方案中。

[0065] 在一个实施方案中,组合物是食品组合物,其包括人食品组合物、宠物食品组合物。这样的组合物包括旨在提供动物必需的饮食需要的食物、动物零食(例如,饼干)、或饮食补充物。该组合物可以是干的组合物(例如,粗粒食物(kibble))、半湿的组合物、湿的组合物或其任何的混合物。在另一个实施方案中,该组合物是饮食补充物,例如肉汤、饮用水、饮料、酸乳、粉末、颗粒、糊、混悬液、咀嚼物、切碎物(morsel)、零食、点心、微型片(pellet)、丸剂、胶囊、片剂或任何其它适合递送的形式。饮食补充物可以包含高浓度的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 及任选的 B 族维生素和抗氧化剂。这使得该补充物可以以小量施用于动物,或者,可以在向动物施用之前被稀释。饮食补充物可能在向动物施用前需要与水或其他稀释剂混合或优选地与之混合。

[0066] 在一个实施方案中,组合物是冷藏或冷冻的组合物。在另一个实施方案中,LCPUFA、NORC 和 MCTs 与其它组分预混合以提供所需的有益量。在另一个实施方案中,LCPUFA、NORC 和 MCTs 用于包被食物、点心、宠物食品组合物或宠物零食。在一个实施方案中,将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 在临提供给动物之前加入组合物,例如使用喷洒粉末或混合物。所述组合物可进一步包含 B 族维生素和 / 或抗氧化剂。

[0067] 组合物可任选地包含一种或多种促进或维持总体健康的补充的物质。优选的物质与改善的心理健康或增强的认知功能相关,或可以是抑制、延缓或减少认知功能损失的物质,例如能增强认知功能的中草药或植物。

[0068] 在多种实施方案中,宠物食品或宠物治疗组合物包含约 15% 至约 50% 的粗蛋白质。所述粗蛋白质材料可包括植物性蛋白如大豆粉、浓缩大豆蛋白、玉米谷蛋白粉、小麦谷蛋白、棉籽和花生粉,或动物性蛋白,如酪蛋白、白蛋白和肉蛋白。可用于本文的肉蛋白的实例包括猪肉、羔羊肉、马、家禽、鱼及其混合物。

[0069] 所述组合物可进一步包含约 5% 至约 40% 的脂肪。所述组合物还可包含碳水化合物源。所述组合物包含约 15% 至约 60% 的碳水化合物。这些碳水化合物的实例包括谷物或粮食,如大米、玉米、蜀黍、高粱、苜蓿、大麦、大豆、低芥酸菜子、燕麦、小麦及其混合物。该组合物还可任选地包含其他物质,如干乳清和其他乳品副产物。

[0070] 在一些实施方案中,组合物灰分含量范围为至少 1% 至约 15%,优选约 5% 至约 10%。

[0071] 含水量可以依据组合物的性质变化。在优选的实施方案中,组合物是完全的和营养平衡的宠物食品。在该实施方案中,宠物食品可以是“湿食品”、“干食品”、或含水量中等的食物。“湿食品”描述通常在罐子或箔袋中售卖的宠物食品,并且具有通常在范围约 70% 至约 90% 的含水量。“干食品”描述与湿食品具有相似组成的宠物食品,但是含有限量的含水量,通常在约 5% 至约 15% 或 20% 的范围,并且因此作为例如小饼干类的粗粒物质存在。在一个目前优选的实施方案中,组合物具有约 5% 至约 20% 的含水量。干食物产品包括具

有多种含水量的多种食物,因此其常温相对稳定,且抗微生物或真菌变质或污染。还优选干食品组合物,其为挤出的食物产品,如宠物食品或人或伴侣动物的点心类食品。

[0072] 组合物还可包含至少一种纤维源。术语“纤维”包括食物中所有来源的“纤维性物质”,无论是可消化的或不消化的、可溶的或不溶的、可发酵的或不可发酵的。优选的纤维来自植物性来源如海生植物,但也可使用微生物来源的纤维。可以利用多种可溶或不可溶的纤维,其将为本领域普通技术人员所知。纤维源可以是甜菜渣(来自甜菜)、阿拉伯树胶、塔尔哈树胶(gum talha)、欧车前、米糠、角豆胶、柑橘浆、果胶、低聚果糖、短链寡果糖、甘露聚糖寡果糖(mannanooligofructose)、大豆纤维、阿拉伯半乳聚糖、低聚半乳糖、阿拉伯糖基木聚糖或其混合物。

[0073] 或者,纤维源可以是可发酵的纤维。先前已经描述了可发酵的纤维对陪伴动物的免疫系统有益。可发酵的纤维或本领域技术人员公知的提供益生元以增强肠内益生菌生长的其它组合物也可以被掺入本发明的组合物以有助于增强由本发明提供的对动物免疫系统的益处。

[0074] 在其他的实施方案中,组合物进一步包含益生元或益生菌。益生菌是被摄食后对于预防和治疗特定的医学状况具有有益效应的活的微生物。据信益生菌通过称作定植的抵抗力(colonization resistance)的现象发挥生物效应。对于消化道中土著厌氧菌群限制消化道中潜在有害(主要是需氧的)细菌的浓度的过程,益生菌具有促进作用。其它的作用模式如提供酶或影响消化道中的酶活性也可以说明归因于益生菌的一些其它功能。益生元是不可消化的食物成分,它通过选择性刺激结肠中的细菌的生长和/或活性而对宿主健康产生有利影响。益生元包括低聚果糖(FOS)、低聚木糖(XOS)、低聚半乳糖(GOS)和低聚甘露糖(通常用于非人类食品如宠物食品)。益生元——低聚果糖(FOS)被发现天然存在于多种食物中如小麦、洋葱、香蕉、蜂蜜、大蒜和韭葱。FOS还能从菊苣根分离,或由蔗糖经酶法合成。FOS在结肠中的发酵会产生许多生理作用,其包括增加结肠中的双歧杆菌的数量,增加钙吸收,增加粪便重量,缩短胃肠传输时间,还可能降低血脂水平。双歧杆菌的增加据推测是通过产生抑制潜在病原体的化合物、通过降低血液氨水平和通过产生维生素和消化酶而有益于人体健康。益生菌如乳酸杆菌或双歧杆菌据认为是通过改进肠道微生物平衡,从而导致抗体的产生增加和白细胞的吞噬(吞灭或杀灭)活性增强,来正面影响免疫应答。乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)可能是增强老年人某些方面的细胞免疫力的有效益生饮食补充物。益生菌能增强全身细胞免疫应答,可用作饮食补充物增进在其他方面健康的成年人的天然免疫。益生菌包括许多类型的细菌,但通常选自以下四个属的细菌:嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacteria*)、乳球菌属(*Lactococcus*)和足球菌属(*Pediococcus*)。有益的菌种包括肠球菌属(*Enterococcus*)和酵母菌属(*Saccharomyces*)菌种。待施用于动物的益生菌和益生元的量,由技术人员根据益生菌和益生元的类型和特性及动物的类型和特性,例如动物的年龄、体重、一般健康状况、性别、微生物损耗的程度、有害细菌的存在和膳食,来进行确定。通常,为了使肠道微生物区系维持健康,施用于动物的益生菌的数量为约10亿至约200亿菌落形成单位(CFU)/天、优选约50亿至约100亿活细菌/天。通常,益生元以足以正性刺激肠道中的健康微生物群的量施用,促使这些“好的”细菌繁殖。通常的施用量为每份食物约1至约10克,或者占动物推荐每日膳食纤维的约5%至约40%。益生菌和益生元可通过任何合适的手段制成

组合物的一部分。通常,将它们与组合物混合,或者施加到组合物的表面,例如通过撒布或喷雾来进行。当它们是套盒的一部分时,这些物质可与其它材料掺合,或者处于他们自己的包装中。

[0075] 组合物和饮食补充物可为预期的接受者或消耗者特别配制,如为成年动物或较老或年轻的动物配制。例如,可制备适合小狗或小猫的组合物或适合活跃的、怀孕的、泌乳的或衰老的动物的组合物。总之,特定的组合物会包含适合处于不同生长时期或年龄的动物需要的能量和营养。

[0076] 本发明的某些方面是优选与完全的和平衡的食物组合使用。依据本文提供的某些实施方案,包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物优选与高质量的商品化食物一起使用。如本文使用的,“高质量的商品化食物”指制备为提供主要营养素的消化率达到 80% 或更高的饮食,例如在上述对犬类的国际研究委员会的推荐中,或在由美国食物控制官员协会 (Association of American Feed Control Officials) 提出的指导方针中所提出的。对于其他动物,使用类似的高营养标准。

[0077] 在一个实施方案中,食品组合物包含根据它们对总组合物的贡献进行选择的多种成分或其组合中的任何物质。因此,熟练的食品技术人员可以从天然(例如植物或植物衍生的、动物或动物衍生的、以及微生物或微生物衍生的)和合成成分或组分中选择。在特定的实施方案中,这些成分可包括任何谷物及其部分或组分、肉和肉副产物、鱼、贝类或其它海产、其它动物产品或副产品、任何来源的蛋、维生素、矿物质、盐、甜味剂、纤维、矫味剂或 palatant、着色剂和功能性成分如乳化剂、稳定剂、软化剂、功能包衣等。用于本发明的谷物包括被认为是“谷物”作物的所有植物,无论其目前用在商品农业中还是仅在实践中或在植物学上被称作“谷物”。例如,“谷物”包括玉米、小麦、稻、大麦、高粱、粟、燕麦、黑麦、黑小麦、荞麦、福尼奥 (fonio) 和昆诺阿藜 (quinoa)。本领域技术人员会认识到,在给定的食品组合物中,使用一种或多种这样的谷物产品是正常的。用于本发明的肉类包括来自任何动物的产品、优选肌肉组织如鸡肉和其他家禽、羔羊肉、绵羊、小牛肉、牛肉或猪肉。用于本发明的其他的动物产品和副产品包括来自任何物种的奶的乳制品或副产品。其他重要的组分或成分包括脂肪,且熟练的技术人员会理解许多来源的蔬菜、动物或微生物脂肪可用于配制食品组合物。在一个实施方案中,脂肪的来源是植物脂肪如玉米、大豆或低芥酸菜子油,优选容易得到的。在另一个实施方案中,动物脂肪如牛油用于提供来自脂肪的卡路里,以及用于向肉食动物增加香味。当然,任何前述成分(如脂肪)的组合为本领域所知,且基于功能性质以及价格与可得性用于最佳化食品组合物。

[0078] 熟练的技术人员还会理解在配制本发明的组合物时,成分可略微变化,使得允许配制人员考虑组合物中某些成分的价格和 / 或可得性、以及在某些成分的分析中批次间的变化。因而一个给定的食品组合物或配方依据所述因素可在批次间、植物间、或甚至是季节间有略微变化。尽管被选择用于制备特定批次的食品组合物的特定成分有这种变化,但总成分(例如,蛋白质、碳水化合物、脂肪、纤维或其他组分的分析)可保持恒定或至少基本上恒定,例如,与标签所述一致,如特定组分的最小百分比或最大百分比的声明和保证。

[0079] 在其他的实施方案中,本发明的组合物包含以在动物中对以下各项中的一种或多种有效的量的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 及如果包含在所述组合物中时的 B 族维生素和抗氧化剂:减少或预防社会交往的下降、减少或预防与年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持

最优大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风和预防或治疗痴呆。

[0080] 熟练的技术人员会懂得如何决定添加至给定组合物的 LCPUFA、NORC 和 MCTs、B 族维生素、抗氧化剂和任何其他成分的适合的量。熟练的配方设计师在决定如何最佳配制含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 和其他的组分的特定组合物、食物或药物组合物时,可着重考虑动物的物种、年龄、尺寸、重量、健康等。配制可考虑的其他因素包括组合物类型(例如,宠物食品组合物对饮食补充物)、各组分的所需剂量(LCPUFA、NORC 和 MCTs),不同动物对特定类型组合物的平均消耗量(例如,基于物种、体重、活动/能量需求等)和制备该组合物制备条件,优选地,基于动物对能量和营养需求计算要添加至组合物的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的浓度。当配制本发明组合物时,基于所需剂量和动物的特性,技术人员可决定在例如食品组合物中的组合物中的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的量及其他化合物或组分的量。

[0081] 对于宠物食品 and 为人消耗所配制的食物产品, LCPUFA 的量占组合物的百分比的范围优选为组合物的约 0.1% 至约 13%, 尽管可提供更大的百分比。在多种实施方案中, LCPUFA 的量为组合物的约 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0% 或更多, 例如, 6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20% 或更多。在某些实施方案中可使用多至 30、40 或 50% 的 LCPUFA。

[0082] 对于宠物食品 and 为人消耗所配制的食物产品, MCTs 的量占组合物的百分比的范围优选为组合物的约 1% 至约 30%, 虽然可提供更小、更大的百分比。在多种实施方案中, 所述量为组合物的约 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%、20.5%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、25.5%、26%、26.5%、27%、27.5%、28%、28.5%、29%、29.5%、30% 或更多。可以配制饮食补充物以包含若干倍的较高浓度的 MCTs, 用于以片剂、胶囊、液体浓缩物或其他类似剂型对动物施用, 或在施用之前稀释, 例如在水中稀释, 向宠物食品上喷雾或撒布, 以及其他类似的施用方式。对于饮食补充物, 单独的 MCTs 可以直接向动物施用或直接应用于动物的常规食品中。多种实施方案的饮食补充配制物包含约 30% 至约 100% 的 MCTs, 虽然也可以使用更少的量。

[0083] 对于宠物食品 and 为人消耗所配制的食物产品, NORC 的量占组合物的百分比的范围优选为组合物的约 0.1% 至约 12%, 虽然可提供更大的百分比。在多种实施方案中, NORC 的量为组合物的约 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0% 或更多, 例如, 6%、7%、8%、9%、10%、11%、12% 或更多、多至

约 15% 或甚至 20%。在特定的实施方案中,使用 2-2.5% 的 LCPUFA 和 2-2.5% 的 NORC。在所述实施方案中,纯品 L-精氨酸是优选的 NORC 化合物。可以配制饮食补充物以包含若干倍的较高浓度的 LCPUFA 和 NORC,用于以片剂、胶囊、液体浓缩物、乳剂、混悬剂、凝胶剂或其他类似剂型对动物施用,或在施用之前稀释,例如在水中稀释,或加入宠物食品(例如,通过喷雾或撒布在其上),以及适合施用所述饮食补充物的其他施用方式。

[0084] 在作为选择的实施方案中,组合物中的 LCPUFA 和 NORC 的量是在动物血清中实现 LCPUFA 和 / 或 NORC 或其代谢产物的特定浓度或需要的浓度范围所需的量的函数。本领域技术人员会理解,血清中 LCPUFA 和 / 或 NORC 的特定浓度或需要浓度的范围可通过测定喂食了上文详述的推荐量的 LCPUFA 和 NORC 的动物血清水平来计算。

[0085] 在优选的实施方案中,食品组合物包含适合所计划的食物类型的大量营养素组合物。在一个实施方案中,食品组合物具有约 20 至 32% 的蛋白质、约 30 至 50% 的碳水化合物、约 5% 至 20% 的脂肪和约 15% 至 25% 的水分。在另一个实施方案中,食品组合物是宠物食品组合物如优质或超优质宠物食品组合物。在一个实施方案中,宠物食品为犬类配置且具有约 20-30%、优选约 24-28% 且更优选约 25-27% 的蛋白质含量。在一个实施方案中,狗食品组合物的蛋白质含量是以重量计约 26%。在另一个实施方案中组合物是为猫配制的,且具有约 35-45%、优选约 37-42% 且更优选约 39-41% 的蛋白质含量。在一个实施方案中,猫食品组合物的蛋白质含量是约 40%。在优选的实施方案中,组合物是含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 且还包含约 15% 至约 50% 的蛋白质、约 5% 至约 40% 脂肪、约 5% 至约 10% 灰分含量、且具有约 5% 至约 20% 的水分含量的食物产品。

[0086] 在一个实施方案中,该食品组合物是湿食品,例如罐装食品、冷冻食品或新鲜食品。在一个实施方案中,该食品组合物是常温稳定的。在另一实施方案中,其必须冷藏。在另一些实施方案中,该食品组合物是上述的中等湿度产品或干食品。

[0087] 在优选的实施方案中,LCPUFA 是鱼油且 NORC 是精氨酸或其一氧化氮释放性衍生物。在某些实施方案中,组合物包含约 0.1% 至约 50% 鱼油和约 0.1% 至约 20% 精氨酸。在优选的实施方案中,当组合物是食物产品时,LCPUFA 和 NORC 都在本文所提供的优选的范围内。所述范围提供会增强食物产品的接受性的改善的适口性和功能性质。优选地 MCTs 也在优选的范围内。过量的 MCTs 可能具有将可吸附油的包装材料浸透或着色的趋势,因此,对于食品组合物的包装而言应该做出适合的选择。

[0088] 在多种实施方案中,组合物是人食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充物。作为饮食补充物的组合物含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的浓度和量与食物产品或宠物食品可有很大不同。通常,适口性和相似的感觉因素对某种饮食补充物来说不具意义,例如,那些吞咽的饮食补充物。

[0089] 在一个实施方案中,LCPUFA 包含一种或多种的天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA 或来自任何来源的另外的 n-3 脂肪酸。当然计划将 LCPUFA 源的组合应用于本文。n-3 或 n-6LCPUFA 还计划用于多种实施方案中。

[0090] 优选地,为伴侣动物例如狗或猫配制组合物。在其他的实施方案中,动物是具有或没有与年龄有关的认知下降的人。

[0091] 在一个实施方案中,配制组合物以提供每天约 0.5g 至约 10g 的各 LCPUFA 和 NORC,其分为一份或多份的推荐服用量。例如,如果组合物准备每天两次服用,可通过配制组合物

使得每份推荐量（例如，2 匙的量或一个 20g 的份，等）提供 5g 的各 LCPUFA 和 NORC 来提供 10g 的剂量。

[0092] 在优选的实施方案中，组合物包含约 0.1% 至约 30% 式 1 的中链甘油三酯，其中与甘油骨架酯化的 R'、R'' 和 R''' 各自是独立的具有 5-12 个碳的脂肪酸；约 0.1% 至约 50% 的鱼油；和约 0.1% 至约 20% 的精氨酸。优选地，组合物进一步包含约 0.1 至 40 倍的推荐日需要量的 B 族维生素或约 0.1 至 25 倍的日推荐需要量的抗氧化剂，或包含这两者。

[0093] 在一个实施方案中，用于方法中的组合物包含约 10g 至约 30g 的 MCT、约 0.5g 至约 10g 的 LCPUFA 和约 0.5g 至约 10g 的 NORC，其包含或不包含 RDA 的 B 族维生素和抗氧化剂。

[0094] 在另一个方面，所述组合物进一步包含有效增强认知功能的量的一种或多种认知药物。基于药物制造商所给出的药物推荐剂量或基于动物的重量、物种、年龄、健康状况等，熟练的技术人员可决定添加至所述组合物中的认知药物的量。

[0095] 在另一个方面，本发明提供了包含本发明组合物和一种或多种可药用载体、稀释或赋形剂的药物组合物。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、压缩剂、润滑剂、矫味剂、湿润剂等、包括熟练技术人员已知的可用于生产药物其他成分进行混合并配制适于作为药物施用给动物的组合物来制备。任选地，药物组合物进一步包含 B 族维生素和抗氧化剂之一或这两者。

[0096] 在另一个方面，本发明提供了用于增强动物认知功能的方法。所述方法通常包括向动物施用包含有效增强动物认知功能的量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸（LCPUFA）、一种或多种中链甘油三酯（MCTs）和一种或多种一氧化氮释放性化合物（NORC）。在某些实施方案中，组合物进一步包含一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合。

[0097] 在一些实施方案中，将 LCPUFA、MCTs、NORCs、B 族维生素和抗氧化剂以当本文描述组合物时所给出的量施用给动物。在一个实施方案中，以有效增加动物的一种或多种认知、运动或行为功能的量施用组合物，所述动物包括所有年龄的健康动物或易患或患有由老化过程或疾病导致的认知功能下降的动物。在另一个实施方案中，以有效预防、减少或延缓动物、特别是易患或患有由老化过程或疾病导致的认知功能下降的衰老的动物认知功能下降的量施用组合物。在某些实施方案中，组合物的日剂量范围为每个动物约 5mg/天至约 5,000mg/天、10,000mg/天或 20,000mg/天、或更多。优选地，日剂量范围为每个动物约 30mg/天至约 10,000mg/天，且更优选地为每个动物约 750mg/天至约 7,500mg/天。LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量可以 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的克数/kg 动物体重（BW）的方式测定。LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量范围可为约 0.001g/kg 至约 50g/kg 动物 BW，虽然可提供更高或更低的剂量。优选地，LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量为约 0.001g/kg 至约 25g/kg 动物 BW。更优选地，LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量为约 0.001g/kg 至约 10g/kg 动物 BW。更优选地，LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量为约 0.001g/kg 至约 5g/kg 动物 BW。更优选地，LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量为约 0.001g/kg 至约 1g/kg 动物 BW。更优选地，LCPUFA、NORC 和 MCTs 的日剂量为约 0.001g/kg 至约 0.5g/kg 动物 BW。

[0098] 依据所述方法的施用可以是在所需要的或所希望的基础上，采用变化的或规律的频率。有规律的摄取的目的为动物提供规律的和一致的剂量的组合物或该摄取所产生的直接和间接的代谢产物。所述规律的和一致的剂量将趋于得到恒定的组合物的组分或它们的直接的或间接的代谢产物的血中浓度。因而，规律的施用可以是每月 1 次、每周 1 次、每日

1 次或每日多于 1 次。相似地,施用可以每隔一日、周或月、每三日、周或月、每四日、周或月等进行。施用可以是每日多次。当用作普通饮食需要的补充物时,组合物可直接施用于动物,例如通过口服或其他方式。作为选择地,可以将组合物与日常饲料或食物(包括液体,如饮用水)接触或混合,或对接受所述处置的动物进行静脉内注射。当用作日常饲料或食物时,施用会为普通技术人员所公知。

[0099] 施用还可以作为动物饮食方案的一部分而进行。例如,饮食方案可包括使动物有规律地摄取有效预防、减少或延缓动物的一种或多种认知、运动或行为功能的降低的量的本文所述的组合物。

[0100] 依据本发明的方法,组合物的施用(包括作为饮食方案的一部分的施用)可以跨越由动物的分娩至贯穿成年的时间段。在多种实施方案中,动物是人或伴侣动物如狗或猫。在某些实施方案中,动物是年轻的或正在生长的动物。在更优选的实施方案中,动物是衰老的动物。通常优选达到其计划寿命的约 35% 的动物。在目前优选的实施方案中,当动物已达其计划或预期寿命的约 30%、40% 或 50% 以上时,施用是例如基于有规律的或长期的有规律的施用方案而开始的。在一些实施方案中,动物已达到其预期寿命的 40、45 或 50%。在其他的实施方案中,动物更老,其已达到其可能的寿命的 60、66、70、75 或 80%。寿命的测定可基于保险精算表、计算或估算等,且可考虑已知对寿命起正面或负面作用的过去、当前和未来的影响或因素。当测定寿命时,物种、性别、尺寸、遗传因素、环境因素和应激物、当前和过去的健康情况、过去的和当前的营养状况、应激物等的考虑也可产生影响或被考虑。

[0101] 在方法的多种实施方案中,组合物是人类食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充物。在其他的实施方案中,组合物是食品组合物,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、且具有约 5% 至约 20% 的水分含量。

[0102] 优选地,被施用的组合物包含约 1% 至约 30% 的 MCTs。此外,优选 MCTs 结构组成为超过约 95% 的 R'、R'' 和 R''' 长度为 8 碳。在某些实施方案中,剩余的 R'、R'' 和 R''' 为 6- 碳或 10- 碳的脂肪酸。

[0103] 在某些实施方案中,LCPUFA 是鱼油且 NORC 是精氨酸或其一氧化氮-释放性衍生物。MCTs 优选来源于椰子油,但可使用其他来源。

[0104] 在某些实施方案中,被施用的组合物包含约 0.1% 至约 50% 的鱼油和约 0.1% 至约 20% 的精氨酸。对于方法的实施方案,如同上述的组合物,LCPUFA 包含一种或多种的天然鱼油、ALA、EPA、DPA、DHA、另外的任何来源的 n-3 脂肪酸或其组合。

[0105] 在一个实施方案中,将方法中使用的组合物进行配制以经由一份或多份的推荐服用量每天提供约 0.5g 至约 10g 的各 LCPUFA 和 NORC。所述组合物可以进一步包含一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂。B 族维生素优选包含约 0.1 至约 40 倍的 RDA,且抗氧化剂占组合物的约 0.1% 至约 25%。优选地,组合物包含 B 族维生素的混合物。

[0106] 在一个实施方案中,将所述组合物与上文所述的有效增强认知及有关功能的量的一种或多种认知药物一起施用于动物。在一个特定的实施方案中,施用的组合物是包含认知药物及 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的药物组合物。在优选的实施方案中,组合物按每日施用方案施用于动物,优选在以单剂量施用。

[0107] 在某些实施方案中,动物是健康的衰老动物。在其他的实施方案中,动物具有与年龄有关的认知功能损害的表型。例如,当与不具有所述表型的对照动物比较时,所述动物可

能具有的表型包括：回忆能力降低、短期记忆丧失、学习速度下降、学习能力下降、解决能力技能下降、注意广度下降、运动能力下降、意识错乱增加或痴呆（人中的阿尔茨海默病或其在其它动物中的等同病症）中一种或多种。

[0108] 在另一个方面，组合物包含有效改善一种或多种社会行为的量的 LCPUFA、NORC 和 MCTs。在优选的实施方案中，动物是伴侣动物。

[0109] 相信在将所述组合物施用于动物后增加 LCPUFA、NORC 和 MCTs 在动物血液或血浆中的循环浓度。在某些实施方案中，由 LCPUFA、NORC 和 / 或 MCTs 的消耗所得到的直接的或间接的代谢产物的血药浓度增加了，且可将其用作剂量的指示。在正常过程中，还可出现在接受所述组合物的动物的血流中的一种或多种化合物的浓度的下降。所述下降也可以是用用于检测或决定剂量的有用工具。优选地，要测定的血流组分的量的变化是剂量依赖性的。在一些实施方案中，所述方法导致在动物血液中的一种或多种酮体的增加。在所述组合物包含另外的化合物（例如，B 族维生素或抗氧化剂）的实施方案中，施用导致这些化合物的循环浓度的增加并可用作剂量的指示。

[0110] 本发明还提供了用于影响各种认知、运动或行为有关的功能和用于影响各种涉及认知、运动或行为功能的生理学功能的方法，例如社会交往和大脑老化。通常，所述方法包括将本发明的组合物以本文对组合物和方法所定义的量施用于动物。

[0111] 在一方面，本发明提供了用于减少或预防动物社会交往的下降的方法，其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效减少或预防社会交往下降的量施用于动物。在优选的实施方案中，组合物进一步包含有效减少或预防动物社会交往的下降的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0112] 在另一个方面，本发明提供了用于减少或预防动物的与年龄有关的行为变化的方法，其包括将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 以有效减少或预防动物与年龄有关的行为变化的量施用于动物。优选地，与年龄有关的行为变化是健忘、定向障碍、社会交往下降、睡和醒的习惯变化、“家庭训练 (housetraining)” 丧失、意识错乱、挫败或性情变化中的一种或多种。已记录了响应于人和其他动物的认知下降的所述变化。在优选的实施方案中，组合物进一步包含有效减少或预防动物与年龄有关的行为变化的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0113] 在另一个方面，本发明提供了用于增加动物可训练性的方法，其包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效增加可训练性的量施用于动物。例如，当对婴儿、小狗和小猫进行排便训练时，与如果没有施用组合物进行训练相比，施用组合物使得动物学习任务更迅速。相似地，当训练狗或猫服从口头、信号或其他命令时，与如果没有施用组合物进行训练相比，施用组合物使得使得动物学习任务更迅速。相似地，组合物可以用于训练未驯服的或野生动物如用于马戏团的动物或在野外捕获的宠物。在优选的实施方案中，组合物进一步包含有效增加动物可训练性的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0114] 在另一个方面，本发明提供了用于保持动物最优大脑功能的方法。所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或延缓大脑功能下降、特别是随时间下降的量施用于动物。在优选的实施方案中，组合物进一步包含有效保持动物最优大脑功能的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0115] 在另一个方面,本发明提供了用于促进动物学习和记忆的方法。所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效促进动物学习和记忆的量施用于动物。在一个实施方案中,所述动物已达到其预期寿命的至少约 50%。在优选的实施方案中,组合物进一步包含有效促进动物学习和记忆的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0116] 在另一个方面,本发明提供了用于减少动物记忆损失的方法。所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效减少随时间的记忆损失的量施用于动物。在优选的实施方案中,组合物进一步包含有效减少动物记忆损失的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0117] 在另一个方面,本发明提供了用于延缓动物大脑老化的方法。所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效延缓动物大脑老化的量施用于动物。在优选的实施方案中,组合物进一步包含有效延缓动物大脑老化的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。

[0118] 在另一个方面,本发明提供了用于预防或治疗动物中风的方法。所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或治疗中风的量施用于动物。在优选的实施方案中,组合物进一步包含有效预防或治疗动物中风的量的一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。所述方法基于以下发现:减少中风导致的损害与增强认知功能的某些方面例如减少记忆损失相关。

[0119] 在另一个方面,本发明提供了用于预防或治疗动物痴呆的方法,所述方法包括将包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs 的组合物以有效预防或治疗痴呆的量施用于动物。在优选的实施方案中,组合物进一步包含有效预防或治疗动物痴呆的量一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或这两者。痴呆可以是人的阿尔茨海默病 (AD)、犬类的犬认知功能障碍综合征 (CCDS) 或其它动物的相似疾病。所述方法基于以下发现:本发明的组合物和方法通过减少由痴呆原因导致的损害的影响来预防或减少痴呆,例如,淀粉样蛋白沉积或动脉功能的恶化。

[0120] 在用于减少或预防社会交往的下降、减少或预防与年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最优大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风和预防或治疗痴呆的方法中,动物优选是人或伴侣动物,最优选狗或猫。在这些方法中所使用的 LCPUFAs、NORCs、MCTs、B 族维生素、抗氧化剂和其他成分的量与为增强认知功能所给出的量相同或在其范围内。

[0121] 在另一个方面,本发明提供了适于将包含一种或多种 LCPUFAs、NORCs 和 MCTs 的组合物施用于动物的套盒。所述套盒在单个包装中的分开的容器中或在虚拟包装中的分开的容器中(根据套盒组分酌情而定)包含 (a) 一种或多种 LCPUFAs, (b) 一种或多种 NORCs, (c) 一种或多种 MCTs, 以及一种或多种的 (1) 一种或多种适于动物消耗的其他成分, (2) 一种或多种 B 族维生素, (3) 一种或多种抗氧化剂, (4) 一种或多种认知药物, (5) 一种或多种益生元, (6) 一种或多种益生菌, (7) 一种或多种适于判断动物是否可以从用于增强认知功能及有关的功能的组合物和方法中获益的诊断装置, (8) 说明如何组合或制备在用于施用于动物的套盒中提供的 LCPUFA、NORC 和 MCTs 及其他成分的说明书, (9) 说明如何对动物有利地使用组合的套盒组分、制备的套盒组分或其他套盒组分的说明书和 (10) 用于将组

合的或制备的套盒组分施用于动物的装置。所述组分各自在单个包装中的分开的容器中提供或以在不同包装中的各种组分的混合物提供。在优选的实施方案中,套盒包含 LCPUFAs、NORCs、MCTs、B 族维生素和抗氧化剂。所述套盒可包含以各种组合形式的成分。例如,所述套盒可以包含在一个容器中一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂的混合物与在一个或多个其他容器中的一种或多种其他的成分。相似地,所述套盒可以包含在一个容器中的 LCPUFA 和 MCTs 的混合物与在一个或多个其他容器中的一种或多种其他的成分。其他这样的组合可以通过熟练的技术人员基于成分的特性和它们的物理和化学性质和相容性来制备。

[0122] 在另一个方面,本发明提供了用于传达关于以下各项中一种或多种的信息或对其的说明的手段:(1) 使用用于增强认知功能的本发明的组合物,(2) 将本发明的 LCPUFAs、NORCs、MCTs、B 族维生素、抗氧化剂或其他组分混合以制备适用于增强认知功能的组合物,(3) 使用用于增强认知功能的本发明的套盒和(4) 将所述组合物施用于动物。所述手段包括一种或多种的包含信息和说明的物理或电子文档、数字储存介质、光学存储介质、音频展示、视听展示或可视显示。优选地,所述手段选自展示的网站、可视显示亭、宣传材料、产品标签、包装说明书、广告、散发材料、公告、录音磁带、录像磁带、DVD、CD-ROM、计算机可读的芯片、计算机可读的卡片、计算机可读的磁盘、USB 装置、FireWire 装置、计算机存储器及其任何组合。

[0123] 在另一个方面,本发明提供了用于制备包含 LCPUFA、NORC、MCTs 和一种或多种适于动物消耗的其他成分的食品组合物的方法,所述其他成分例如是蛋白质、脂肪、碳水化合物、纤维、B 族维生素和抗氧化剂。所述方法包括将一种或多种适于动物消耗的成分与 LCPUFA、NORC 和 MCTs 及可能的其他成分如 B 族维生素和 / 或抗氧化剂混合。或者,所述方法包括将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 与如果需要时的其他成分单独地或以任何组合地施加于食品组合物上,例如,作为包衣或配料 (topping)。LCPUFA、NORC 和 MCTs 可以在食品组合物的制备和 / 或加工过程中的任何时间添加。其包括例如,将 LCPUFA、NORC 和 MCTs 作为食品组合物“主体”的核心成分的部分而进行混合或将它们作为包衣来施加,即在其制备后主要涂覆至食品组合物的表面。所述组合物可以依据本领域任何适合的方法制备。

[0124] 在另一个方面,本发明提供了包含本发明的组合物和附于包装上的标签的包装,所述标签包含词语或词组、图片、设计、缩略词、标语、短语或其他装置或它们的组合,其指明了所述包装内包含适用于在动物、特别是衰老的动物中增强认知功能、减少或预防社会交往的下降、减少或预防年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最优大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风或预防或治疗痴呆的组合物。通常,所述装置包含词组“改善认知功能”、“改善记忆”、“减少衰老的动物的记忆损失”或包装上所印制的等同的表述。任何适合包含所述组合物的包装或包装材料可用于本发明,例如,由纸、塑料、箔、金属等制造的袋、盒、瓶、罐、小药袋等。在优选的实施方案中,包装包含适用于特定动物如人、犬类动物或猫科动物(视标签而定)的食品组合物,优选伴侣动物食品组合物。

[0125] 在另一个方面,本发明提供了 LCPUFA、NORC 和 MCTs 在制备用于在动物中增强认知功能、减少或预防社会交往的下降、减少或预防年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最优大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风和预防

或治疗痴呆的药物的用途。所述药物进一步包含一种或多种 B 族维生素、抗氧化剂或其组合。通常,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、压缩剂、润滑剂、矫味剂、湿润剂和熟练技术人员已知的可用于生产或配制适于施用给动物的药物的其他成分混合来制备药物。

[0126] 在本发明中,所述动物可以是幼年、成年、年长或衰老的动物。通常对于大多数实施方案,所述动物是衰老的动物。通常,动物在其预期寿命的后半程是年长动物,在其预期寿命的最后四分之一是衰老的动物。寿命定义根据各种动物而变化,且为熟练的技术人员所知。例如,直至 16 岁的年龄之前被认为是处于幼年的动物。对于狗或猫,认为 1 岁前其处于幼年。

[0127] 使用多种使用途径将本发明的组合物施用于动物,所述组合物包括药物组合物和药物。所述途径包括口服、鼻内、静脉内、肌内、胃内、幽门、皮下、直肠等。优选地组合物口服施用。

[0128] 将本发明的组合物施用于动物,其持续完成本发明的一个或多个目标所需要的时间,所述组合物包括药物组合物和药物,所述本发明的目标例如在动物中增强认知功能、减少或预防社会交往的下降、减少或预防与年龄有关的行为变化、增加可训练性、保持最优大脑功能、促进学习和记忆、减少记忆损失、延缓大脑老化、预防或治疗中风和预防或治疗痴呆。所述组合物适于长期施用或按照与组合物和目标相容的任何方案施用。

实施例

[0129] 本发明可通过以下实施例进一步阐述,虽然应理解的是:除非另有说明,否则所述实施例仅为说明目的被包括在内,但其不是为了限制本发明的范围。

[0130] 实施例 1

[0131] 动物和测试组

[0132] 测试 48 只有认知经验的小猎犬 (23 只雄性和 25 只雌性,年龄为 7.5 至 11.6 岁)。其平均年龄为 9.38 年。为了合格,所述狗必须已经具有了至少 6 个月过去的认知测试经历,包括已进行延迟非匹配位置任务 (delayed non-matching-to position task) (DNMP) 和辨异任务 (odddity task) 训练。

[0133] 在初始的基线期,使所有的狗进行提供评价视觉空间工作记忆的手段的可变的延迟版的 DNMP 任务 (或如果之前未能学会该任务时则在 5s), 以及大小辨别和反向任务。利用在这些任务上的表现将狗分为四个认知上相当的处置组: (1) 5.5% MCT 组, (2) 12.5% MCT 组, (3) 12.5% MCT 及 2% 鱼油、2.5% 精氨酸、1 至 40 倍 RDA 的 B 族维生素、150mg/kg 的维生素 C、900mg/kg 的维生素 E 和 0.5mg/kg 的硒 (“联合处置组”) 与 (4) 对照组。

[0134] 喂养和水

[0135] 狗可经由墙上安装的自动给水系统和 / 或水桶随时饮水。每日一次向动物提供五种成年动物维持生命所需的食物中的一种,其具有约 32% 蛋白质、20% 脂肪和 3% 纤维。最初个体食物量使用公式“需要的千卡 = 110 千卡 / 日 x (BW x 0.75)”, 其中 BW 是体重。所述公式旨在适合的身体状况下保持恒定的体重。

[0136] 在治疗的开始每周对狗称重,并在食物摄取和身体状况稳定后对其每月称重两次,依据保持相对恒定的体重所需来调整食物摄取。给动物大约 30 分钟进食所给的食物。

在每个动物的食物摄取记录表中记录剩余食物的大概量。

[0137] 居住条件

[0138] 认知系列测试

[0139] 标志区分学习 (第 7-99 日)。自我中心学习和反向 (Egocentric learning and reversal) (第 100-163 日)

[0140] 标志区分任务

[0141] 在该任务中,训练狗基于其与外部标志的接近程度去接近两个目标中的一个。该任务旨在评价非自我中心的空间能力,其要求利用外部的标志来定位空间中的目标。用同一通用问题的难度依次增加的版本测试各狗。

[0142] 通用测试流程:每日对各狗进行 10 次试验,试验间的间隔是 30 秒。每日进行 1 次测试,每周大约 6 次,如此进行总共 80 期。使用部分校正法。在该方法中,在每期允许狗在犯错误后改正它们的反应一次。依据狗在解决问题时取得的成功,对每只狗最多进行四个问题的测试。为从第一和第二个问题向前进行,狗必须完成一个两阶段的标准。为通过第一个阶段,狗必须在 10 次试验中至少有 9 次反应正确,或必须在历经连续两天的 10 次试验中有 8 次反应正确。狗必须在所有试验中做出反应以通过第一阶段。当狗在接下来的历经连续三期的 30 个试验中至少有 70% 反应正确时,完成第二个标准阶段。对在任何一个试验中未作反应的狗给 0.5 的分数,认为其是基于随机选择的反应,并外加一天的测试以完成所述 30 个试验。通过第二阶段要求平均的分值为所有测试日的 70%。

[0143] 辨别的标志是同样的白色小垫,和作为标志的黄色的木桩 (2cmx2cmx9cm)。将各白色的小圆垫置于呈递托盘上的两侧的食物孔上方。为在合适的位置固定标志,将直径为 2cm 的各 Velcro (尼龙搭扣) 小带粘着到小垫的顶部中心以及食物托盘上适合的位置。

[0144] 初始标志测试 (标志 -0):在初始测试 (L0) 中,将标志系在两个白色小垫中的一个的中心处。在每个试验中,实验者在左边或右边的食物孔中放上奖励食物,并相应地放置所述标志。将门升起并将托盘移至离狗约 25cm 处,有短暂审视的时间间隔使得狗能够看见托盘上的空间排布。然后将托盘给狗,并允许狗做出反应。在该水平和所有随后的水平上,要求狗对接近于标志的小垫做出反应来获得食物奖励。通过计算机随机地确定正确的一侧,条件是每一侧在每个测试期的各试验中的一半试验中是正确的。在 L0 期间,允许每只狗进行最多的 30 个测试期 (300 个试验) 来学习对与标志相关的刺激做出反应。

[0145] 补救训练:对在初始 L0 测试中失败的狗给予补救训练方案以有助于教导它们所述任务。补救训练由外加的 5 天训练组成,每天 25 个试验。在补救训练的开始,在大多数试验中给动物单个的奖励刺激。在继续的试验中,给予另外的成对刺激。在完成补救学习期后,动物接受了另外的训练,最多进行 10 期,其使用最初的方案。该方案也用于在 L1 中失败的狗。在 L0 中失败的狗向前继续进行到 L1。如果 80 个测试期尚未结束,则在 L1 后的补救训练失败的狗继续进行到下一个任务。如果剩余不足 10 个测试期,则 L1 的动物获得额外的补救训练期。

[0146] 标志 -1 (L1):一旦狗学会了 L0 任务 (在初始训练期间或在补救训练后),就将标志向内并向对角移动 1cm 而远离小垫边缘,其构成了标志 1 (L1)。用黑色的 2cm 宽的 Velcro 带将标志系到食物托盘上。对在 30 期中未学会的狗进行补救训练,如以上对 L0 所述。

[0147] 自我中心测试方案 (Egocentric Test Protocol)

[0148] 通用测试方法：在试验开始时打开装有铰链的门来给狗刺激物托盘，并且最多允许狗在 30 秒通过移动两个相同刺激中的一个来做出反应。当狗移动了覆盖奖励的食物的刺激物时，算一个正确反应。当狗移动没有奖励的刺激时算一个错误。动物接受 63 期的时期，每期 12 个试验。

[0149] 优选阶段：在测试的第一天对狗进行由使用覆盖两侧食物孔的目标的离散试验构成的优选测试，来确定是否存在任何优选侧。将优选侧用作测试的初始获取阶段的阳性侧。因此，如果动物最频繁地选择其左边的目标，那么将动物的左侧定为其优选侧。对于未显示优选侧（并且对两侧均反应 5 次）的动物，用投币来确定奖励侧。

[0150] 获取阶段：每个试验由具有覆盖优选侧的侧孔或中心孔的刺激物的刺激盘的单次呈现构成。第二个非奖励刺激目标覆盖在狗的非优选侧的孔。因此离动物优选侧最远的目标总是有奖励。在任何给定的试验中，有三种可能的空间配置（左 - 中心、左、右或右 - 中心）。在每个测试期各配置出现 4 次。

[0151] 标准：一旦狗在三个连续的测试期得到最低 90% 的正确率（36 次试验 33 次正确）时，获取阶段成功完成。给予最多 12 期或 144 次试验以满足该标准。如果动物在 12 期中没有学会，则给予 5 期的补救训练，然后进行额外的最多 10 期。

[0152] 反向阶段：一旦动物通过了获取阶段，就将奖励位置换为相反侧。因而，在获取测试中，如果将靠近狗右侧的目标设为奖励，则在相反测试中将靠近其左侧的目标设为奖励。对于第一次反向测试，学习标准与最初获取时相同。给予最大 15 期或 180 次试验以满足该标准。如果动物在 15 期中没有满足标准，则给予 5 期的补救训练。然后动物接受额外的 10 期以达到学习标准。

[0153] 重复的（多次）反向阶段：一旦动物学会最初的反向，就将正确的一侧进行变化，并对动物再测试直至其重新学会该任务。重复该过程直至动物在自我中心方案中完成总共 52 期。结果如以下各表所示。

[0154] 标志标测试结果

[0155] 表 1 标志 -0 测试结果

测试组	错误(根据判断标准)	
	平均值	SE
对照	45.42	12.85
5.5% MCT	22.67	5.25
12.5% MCT	20.42	9.14
联合处置	20.33	5.62

[0156] 根据数据显示，对照组的表现比其他各组差。

[0157] 表 2 标志 -1 测试结果

[0159]

测试组	错误(根据判断标准)	
	平均值	SE
对照	136.96	16.26
5.5% MCT	69.58	17.36
12.5% MCT	59.46	14.56
联合处置	56	14.28

[0160] 对照组与 5.5% MCT 组、12.5% MCT 组及联合处置组显著不同。与任何其他的组相比,联合处置组在两个任务上均表现更佳,显示了协同效应。

[0161] 自我中心测试结果

[0162] 表 3 获取测试结果

[0163]

测试组	错误(根据判断标准)	
	平均值	SE
对照	25.58	2.84
5.5% MCT	15.17	2.84

[0164]

12.5% MCT	15.92	2.61
联合处置	12.82	2.23

[0165] 根据数据显示,对照组与 5.5% MCT 组和联合处置组显著不同。

[0166] 表 4 反相测试结果

[0167]

测试组	错误(根据判断标准)	
	平均值	SE
对照	68.29	5.95
5.5% MCT	55.75	5.22
12.5% MCT	45.00	5.80
联合处置	33.91	2.41

[0168] 根据数据显示,对照组与 12.5% MCT 组和联合处置组显著不同。联合处置组也与 5.5% MCT 组显著不同。联合处置组在数值上的表现比任何其他的组都更好,显示出预料不到的和协同的效应。

[0169] 表 5 重复的反相测试结果

[0170]

测试组	错误(根据判断标准)	
	平均值	SE
对照	2.42	0.40
5.5% MCT	4.42	0.48
12.5% MCT	5.5	0.68
联合处置	5.73	0.38

[0171] 根据数据显示,对照组与所有其他处置组显著不同。所有的治疗都有益的效果。综合来看,以上数据显示施用于联合处置组的化合物(其包含 LCPUFA、NORC 和 MCTs)影响了认知功能,且显示了由于施用该组合而得到了预料不到的效果,包括一些协同效应。

[0172] 在说明书中,已经公开了本发明的通常优选的实施方案。尽管使用特定术语,但它们仅以一般和描述性意义使用而不是限制性的。在下列权利要求中阐述了本发明的保护范围。明显地,根据上述教导,可以对本发明作出许多改进和变化。因此要理解的是,在所附权利要求的范围内,可不同于具体所述的实施本发明。