



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103764136 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201280018853. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 02. 07

A61K 31/202 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/463, 594 2011. 02. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/024137 2012. 02. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/112340 EN 2012. 08. 23

(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 Y·潘

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

权利要求书8页 说明书24页

(54) 发明名称

用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法和组合物

(57) 摘要

本发明公开了用于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的方法和组合物。所述方法包括以治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的有效量,向动物施用包含UFA和NORC的组合物。还公开了利用包含UFA和NORC,以及任选的抗氧化剂和/或B族维生素的组合物延长动物生命的盛年期、改善动物生活质量、以及促进动物健康和身心健康的方法。

1. 用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法,其包括确定易患或者患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统损害的有效量向动物联合施用一种或多种不饱和脂肪酸(UFA)和一种或多种一氧化氮释放化合物(NORC)。

2. 权利要求1的方法,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统的其他组件的损害。

3. 权利要求2的方法,其中损害是对神经元的至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器或者运动终板的损害。

4. 权利要求2的方法,其中损害是对神经胶质细胞的损害,神经胶质细胞是小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞、放射状神经胶质、施万细胞、卫星细胞、肠神经胶质细胞或其他神经胶质细胞。

5. 权利要求4的方法,其中神经胶质细胞是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞。

6. 权利要求2的方法,其中损害是对动物脑的组件的损害。

7. 权利要求2的方法,其中损害是对动物脊髓的组件的损害。

8. 权利要求2的方法,其中损害是对动物外周神经系统的组件的损害。

9. 权利要求1的方法,其中损害是由脑或脊髓的创伤引起的。

10. 权利要求1的方法,其中损害是由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

11. 权利要求10的方法,其中损害是外周神经病。

12. 权利要求1的方法,其中损害是与正常衰老相关的。

13. 权利要求1的方法,其中损害是与创伤相关的。

14. 权利要求1的方法,其中损害是与处方药或非处方药的使用相关的。

15. 权利要求1的方法,其中损害是与糖尿病或代谢综合征相关的。

16. 权利要求1的方法,其中损害是与一种或多种营养物的缺乏相关的。

17. 权利要求16的方法,其中缺乏是急性的或慢性的。

18. 权利要求1的方法,其中损害是与感染或炎症疾病相关的。

19. 权利要求1的方法,其中动物是人或伴侣动物。

20. 权利要求19的方法,其中伴侣动物是犬科或猫科动物。

21. 权利要求1的方法,其中动物是衰老动物。

22. 权利要求1的方法,其中UFA是任何来源的ALA、EPA、DPA、DHA或其他n-3脂肪酸。

23. 权利要求1的方法,其中UFA是鱼油来源的。

24. 权利要求1的方法,其中NORC是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放类似物或衍生物、瓜氨酸或鸟氨酸。

25. 权利要求1的方法,其中将UFA和NORC以大约0.001g/kg至大约50g/kg的量施用至动物。

26. 权利要求1的方法,其中将UFA和NORC每天施用至动物。

27. 权利要求1的方法,其还包括以治疗、减轻或预防损害的有效量将一种或多种B族维生素联合施用至动物。

28. 权利要求27的方法,其中将B族维生素以B族维生素推荐每日需求量的大约0.1

至大约 40 倍的量施用。

29. 权利要求 1 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防损害的有效量,将一种或多种抗氧化剂联合施用至动物。

30. 权利要求 29 的方法,其中将抗氧化剂以抗氧化剂的推荐每日供给量的大约 0.1 至大约 10 倍的量施用。

31. 权利要求 29 的方法,其中抗氧化剂包括维生素 C、维生素 E、具有维生素 E 活性的生育酚或生育三烯酚化合物、玉米黄素、虾青素、叶黄素或硒中的一种或多种。

32. 权利要求 1 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防损害的有效量将一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂联合施用至动物。

33. 权利要求 32 的方法,其中 B 族维生素以 B 族维生素的推荐每日需求量的大约 0.1 至大约 40 倍的量施用,并且抗氧化剂以抗氧化剂的推荐每日供给量的大约 0.1 至大约 10 倍的量施用。

34. 权利要求 1 的方法,其中将 UFA 和 NORC 作为组合物的一部分施用,所述组合物配制为人用食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充剂。

35. 权利要求 34 的方法,其中食品组合物还包含大约 15% 至大约 50% 的蛋白质、大约 5% 至大约 40% 的脂肪、大约 5% 至大约 10% 的灰分含量,并具有大约 5% 至大约 20% 的含水量。

36. 权利要求 1 的方法,其中 UFA 和 NORC 长期规律地施用。

37. 权利要求 36 的方法,其中将 UFA 和 NORC 每天施用。

38. 权利要求 1 的方法,其中将 UFA 和 NORC 与可用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的一种或多种治疗物质联合,并以治疗、减轻或预防动物神经系统损害的有效量施用。

39. 权利要求 38 的方法,其中治疗物质是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

40. 权利要求 39 的方法,其中皮质醇是甲泼尼龙。

41. 权利要求 39 的方法,其中免疫抑制药物是泼尼松、环孢菌素或硫唑嘌呤中的一种或多种。

42. 权利要求 39 的方法,其中治疗细胞是干细胞。

43. 权利要求 39 的方法,其中神经营养蛋白是 NTF-3。

44. 权利要求 39 的方法,其中抗抑郁药是阿米替林或其他三环抗抑郁药。

45. 权利要求 39 的方法,其中抗癫痫药是加巴喷丁、苯妥英或卡马西平。

46. 权利要求 39 的方法,其中抗惊厥药是普瑞巴林。

47. 权利要求 1 的方法,其中将 UFA 和 NORC 与用于治疗、减轻或预防动物神经系统的的一个或多个组件的损害的一种或多种物理治疗联合施用至动物。

48. 权利要求 47 的方法,其中物理治疗是锻炼、血浆除去法、矫形外科支持或支架和 / 或 TENS (经皮电神经刺激) 中的一种或多种。

49. 权利要求 47 的方法,其还包括与可用于治疗、减轻或预防动物神经系统的的一个或多个组件的损害的一种或多种治疗物质联合,并以用于治疗、减轻或预防动物神经系统的的一个或多个组件的损害的有效量施用。

50. 权利要求 49 的方法,其中治疗物质是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

51. 权利要求 1 的方法,其中将 UFA 和 NORC 以还包含一种或多种抗氧化剂和一种或多种 B 族维生素的药物组合物或营养食品组合物施用。

52. 权利要求 51 的方法,其中组合物包含大约 0.0001 至大约 25% 的抗氧化剂和推荐每日要求量的大约 0.1 至大约 40 倍的 B 族维生素。

53. 权利要求 51 的方法,其中组合物是药物组合物或营养食品组合物,其还任选地包含可用于治疗、减轻或预防损害的一种或多种治疗物质。

54. 权利要求 53 的方法,其中治疗物质是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

55. 权利要求 51 的方法,其中损害包括对外周神经系统组件的损害。

56. 权利要求 51 的方法,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统其他组件中的一种或多种的损害。

57. 权利要求 56 的方法,其中损害是对神经元的至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器、或者运动终板的损害。

58. 权利要求 56 的方法,其中神经胶质细胞是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞。

59. 适合于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的套件,其在单一包装中的独立容器或在虚拟包装中的独立容器中包含一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC。

60. 权利要求 59 的套件,其还含有下述中的一种或多种:(1) 一种或多种其他适合于动物消费的成分;(2) 一种或多种 B 族维生素;(3) 一种或多种抗氧化剂;(4) 一种或多种可用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的治疗物质;(5) 一种或多种益生元;(6) 一种或多种益生菌;(7) 一种或多种诊断装置,该装置适合于测定动物能否从用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的方法和组合物中获益;(8) 说明书,其关于如何组合或制备用于施用至动物的套件中提供的 UFA、NORC 和任何其他成分;(9) 说明书,其关于如何对动物有益地使用组合的套件组件、制备的套件组件或其他套件组件;和(10) 装置,其用于将组合的或制备的套件组件施用至动物。

61. 权利要求 60 的套件,其中 UFA 和 NORC 在组合物中。

62. 权利要求 61 的套件,其中组合物是食品组合物。

63. 权利要求 59 的套件,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统其他组件中的一种或多种的损害。

64. 权利要求 60 的套件,其中损害是对动物外周神经系统的组件的损害。

65. 权利要求 64 的套件,其中损害被分类为神经失用或轴索断裂或者 I-III 级中的任何一级。

66. 权利要求 65 的套件,其中损害被分类为神经失用(I 级)或轴索断裂(II 级)。

67. 用于交流有关下列一个或多个方面的信息或说明的工具,其中所述的方面为(1) 使用用于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的方法或组合物;(2) 将 UFA、NORC、B 族维生素、抗氧化剂或其他组分混合,以生产适合于治疗、减轻或预防动物的神经系统组件的损害的组合物;(3) 使用用于治疗、减轻或预防动物神经系统组件的损害的套件;或者(4) 施用用于治疗、减轻或预防动物神经系统组件的损害的组合物;所述工具包含含有所述信息或说明的一种或多种物理或电子文档、数字存储介质、光存储介质、音频呈现、视听显示或光学显示。

68. 权利要求 67 的工具,其选自展示网站、光学显示报摊、小册子、产品标签、包装说明书、广告、分发的印刷品、公告、录音带、录像带、DVD、CD-ROM、计算机可读芯片、计算机可读卡片、计算机可读磁盘、USB 装置、火线装置、计算机内存或其任何组合。

69. 用于制备包含 UFA、NORC 和适合动物消费的一种或多种成分的食品组合物的方法,其包括将适合于动物消费的一种或多种成分与 UFA 和 NORC 混合,或者,将 UFA 和 NORC 分别地或联合地施用至食品组合物上,其中当将食品以至少推荐的量施用至动物时,UFA 和 NORC 以治疗、减轻或预防动物神经系统损害的有效量存在。

70. 权利要求 69 的方法,其中适合于动物消费的成分是一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合。

71. 包装,其包含可用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的量的 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂中的一种或多种,以及附着到所述包装上的标签,所述标签包含字、图、图样、符号、简称、标语、短语或其它装置或其组合,其指明该包装的内含物包含适合于治疗、减轻或预防动物神经系统的组件的损害的一种或多种化合物。

72. UFA 和 NORC 用于制备治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的药物用途。

73. 根据权利要求 72 所述的用途,其中动物是人。

74. 根据权利要求 72 所述的用途,其中药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。

75. 根据权利要求 72 所述的用途,其中 NORC 是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放衍生物或类似物、瓜氨酸或鸟氨酸。

76. 根据权利要求 72 所述的用途,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统其他组件中的一种或多种的损害。

77. 根据权利要求 72 所述的用途,其中损害由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

78. 根据权利要求 72 所述的用途,其中损害是外周神经病。

79. 用于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的方法,其包括确定需要治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量将一种或多种不饱和脂肪酸(UFA)和一种或多种补充剂联合施用至动物,所述补充剂可被动物代谢,产生一氧化氮释放化合物(NORC)。

80. 权利要求 79 的方法,其中补充剂是瓜氨酸或鸟氨酸。

81. 权利要求 79 的方法,其中动物是人。

82. 权利要求 79 的方法,其中动物是犬科或猫科动物。

83. 权利要求 82 的方法,其中动物是衰老动物。
84. 权利要求 79 的方法,其中 UFA 包含任何来源的 ALA、EPA、DPA、DHA 或其他 n-3 脂肪酸中的一种或多种。
85. 权利要求 79 的方法,其中 UFA 是鱼油来源的。
86. 权利要求 79 的方法,其中将 UFA 以组合物施用,并且所述组合物包含大约 0.1% 至大约 50% 的 UFA。
87. 权利要求 79 的方法,其中将 UFA 以补充剂施用,并且 UFA 包含大约 0.1% 至大约 20% 的补充剂。
88. 权利要求 79 的方法,其包括以治疗、减轻或预防损害的有效量将一种或多种 B 族维生素联合施用至动物。
89. 权利要求 88 的方法,其中将 B 族维生素以 B 族维生素推荐每日需求量的大约 0.1 至大约 40 倍的量施用。
90. 权利要求 79 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防损害的有效量将一种或多种 B 族维生素联合施用至动物。
91. 权利要求 90 的方法,其中将抗氧化剂以抗氧化剂的推荐每日供给量的大约 0.1 至大约 10 倍的量施用。
92. 权利要求 90 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防损害的有效量将一种或多种 B 族维生素联合施用至动物。
93. 权利要求 92 的方法,其中 B 族维生素以 B 族维生素的推荐每日需求量的大约 0.1 至大约 40 倍的量施用,并且抗氧化剂以抗氧化剂的推荐每日供给量的大约 0.1 至大约 10 倍的量施用。
94. 权利要求 79 的方法,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统的其他组件中的一种或多种的损害。
95. 权利要求 79 的方法,其中损害由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。
96. 权利要求 79 的方法,其中损害是外周神经病。
97. 权利要求 79 的方法,其中将 UFA 和 NORC 作为组合物的一部分施用,所述组合物被配制为人用食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充剂。
98. 权利要求 97 的方法,其中组合物是食品组合物,其还包含大约 15% 至大约 50% 的蛋白质、大约 5% 至大约 40% 的脂肪、大约 5% 至大约 10% 的灰分含量,并具有大约 5% 至大约 20% 的含水量。
99. 权利要求 97 的方法,其中将 UFA 和 NORC 长期规律地施用。
100. 权利要求 99 的方法,其中将 UFA 和 NORC 每天施用至动物。
101. 权利要求 79 的方法,其中将 UFA 和 NORC 与可用于治疗、减轻或预防动物神经网络的一个或多个组件的损害的一种或多种治疗物质联合,并以治疗、减轻或预防动物神经网络的一个或多个组件的损害的有效量施用至动物。
102. 权利要求 101 的方法,其中治疗物质是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中

的一种或多种。

103. 权利要求 102 的方法,其中皮质醇是甲泼尼龙。

104. 权利要求 102 的方法,其中免疫抑制药物是泼尼松、环孢菌素或硫唑嘌呤中的一种或多种。

105. 权利要求 102 的方法,其中治疗细胞是干细胞。

106. 权利要求 102 的方法,其中神经营养蛋白是 NTF-3。

107. 权利要求 102 的方法,其中抗抑郁药是阿米替林或其他三环抗抑郁药。

108. 权利要求 102 的方法,其中抗癫痫药是加巴喷丁、苯妥英或卡马西平。

109. 权利要求 102 的方法,其中抗惊厥药是普瑞巴林。

110. 权利要求 79 的方法,其中组合物是药物组合物或营养食品组合物,其任选地包含可用于治疗、减轻或预防所述损害的一种或多种治疗物质。

111. 权利要求 110 的方法,其中将 UFA 和 NORC 与可用于治疗、减轻或预防所述损害的一种或多种物理治疗联合施用至动物。

112. 权利要求 110 的方法,其中治疗物质是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

113. 权利要求 110 的方法,其中神经系统的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统的其他组件中的一种或多种的损害。

114. 权利要求 113 的方法,其中损害是对动物外周神经系统的组件的损害。

115. 权利要求 110 的方法,其中损害被分类为神经失用或轴索断裂或者 I-III 级中的任何一级。

116. 权利要求 115 的方法,其中损害被分类为神经失用(I 级)或轴索断裂(II 级)。

117. 权利要求 110 的方法,其中损害是由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

118. 权利要求 110 的方法,其中损害是外周神经病。

119. 权利要求 79 的方法,其中动物是衰老动物。

120. 权利要求 79 的方法,其中动物具有与神经系统损害相关的显型。

121. 权利要求 120 的方法,其中显型包括以下的一种或多种:改变的感觉功能或改变的运动功能或改变的感觉或运动信息处理。

122. 权利要求 121 的方法,其中与没有显型的对照动物相比,改变的感觉功能包括改变的机械感受器、化学感受器、温度感受器、电感受器、触觉感受器或疼痛感受器中的一种或多种。

123. 权利要求 121 的方法,其中与没有显型的对照动物相比,改变的运动功能包括增加的反射时间、降低的精细运动控制、降低的稳定性、降低的移动范围、降低的移动程度、实际或感觉的肌无力、瘫痪或肌萎缩中的一种或多种。

124. 权利要求 120 的方法,其中与没有显型的对照动物相比,显型是神经信号的改变的产生、存储、释放、传输、接受、传播、传递或时限。

125. 权利要求 79 的方法,其中动物是健康的衰老动物。

126. 权利要求 125 的方法,其中动物是伴侣动物。

127. 促进动物健康和身心健康的方法,其包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC ;从而,促进动物的健康和身心健康。

128. 权利要求 127 的方法,其中损害是由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

129. 权利要求 127 的方法,其中损害是外周神经病。

130. 权利要求 127 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

131. 权利要求 127 的方法,其中动物是衰老动物。

132. 权利要求 127 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。

133. 权利要求 127 的方法,其中 UFA 是一种或多种 n-3 脂肪酸,并且 NORC 是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放衍生物或类似物、瓜氨酸或鸟氨酸中的一种或多种。

134. 延长动物的盛年期的方法,所述方法包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC ;从而,改善动物的生活质量。

135. 权利要求 134 的方法,其中损害是由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

136. 权利要求 134 的方法,其中损害是外周神经病。

137. 权利要求 134 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

138. 权利要求 134 的方法,其中动物是衰老动物。

139. 权利要求 134 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。

140. 权利要求 134 的方法,其中 UFA 是一种或多种 n-3 脂肪酸,并且 NORC 是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放衍生物或类似物、瓜氨酸或鸟氨酸中的一种或多种。

141. 改善动物生活质量的方法,其包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC ;从而,改善动物的生活质量。

142. 权利要求 141 的方法,其中损害是由物理损伤、疾病、动物的全身状态、动物的代谢状态或其组合引起的。

143. 权利要求 141 的方法,其中损害是外周神经病。

144. 权利要求 141 的方法,其中动物是人或伴侣动物。

145. 权利要求 141 的方法,其中动物是衰老动物。

146. 权利要求 141 的方法,其还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。

147. 权利要求 141 的方法,其中 UFA 是一种或多种 n-3 脂肪酸,并且 NORC 是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放衍生物或类似物、瓜氨酸或鸟氨酸中的一种或多种。

148. 包装,其包含至少一种适合于容纳 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂中的一种或多种的材料和附着到所述材料上的标签,所述标签包含字、图、图样、简称、标语、短语或其

它装置或其组合,其指明该包装包含可有效用于治疗、减轻或预防动物神经系统的损害的化合物。

149. 权利要求 148 的包装,其还包含 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂中的一种或多种。

150. 权利要求 148 的包装,其还包含至少一个窗口。

用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2011 年 2 月 18 日提交的美国临时申请序列号 61/463594 的优先权，将其公开内容引入文中作为参考。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明广泛涉及用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法和组合物，并特别涉及利用不饱和脂肪酸和一氧化氮释放化合物用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法和组合物。

[0005] 相关领域的描述

[0006] 神经系统是细胞、组织和器官的复杂网络结构，其调控身体对内部和外界刺激的反应。脊椎动物中，神经系统由脑、脊髓、神经、神经节和部分感受器和效应器官组成。哺乳动物中，神经系统由中枢神经系统 and 外周神经系统组成。中枢神经系统由脑和脊髓组成，二者均由保护性结缔组织包围。外周神经系统由向和自中枢神经系统传递冲动的神经组成，并包括从身体接收信号到中枢神经系统的感觉（传入）通路，以及自中枢神经系统向身体传递信号的运动（传出）通路。所述通路由躯体神经系统和自主神经系统控制。躯体神经系统包含控制肌肉系统和外部感觉感受器的所有神经。自主神经系统由控制内脏器官的运动神经元组成，其与维持体内稳态相关，并且其自身分成两个部分，交感神经系统和副交感神经系统。交感神经系统主要与“战斗或逃走 (fight or flight)”和对应激源的其他反应相关，而副交感神经系统控制“松弛”反应，并将例如在应激反应后趋于恢复体内稳态。

[0007] 正确起作用的神经系统保证动物存活、呼吸、与环境相互作用、生殖等。然而，神经系统易遭受各种来源包括物理性损伤、疾病和其他损害的伤害。中枢或外周神经系统中的一个或两者可受到损伤或损害，并存有不同程度的此类损害。

[0008] 物理性损伤可来自外伤引起的神经系统损伤，所述外伤例如源自日常或常规活动的损伤、体育或竞争性损伤、烧伤、电休克、着凉或者由于过度使用、反复使用或不使用造成的损害。另外的常见损伤源是意外伤例如经常致使神经系统损伤的交通事故或工业事故、撕裂伤、射击等。作为人的物理性损伤的示例，在搏斗运动（例如拳击）中的竞技者、足球竞赛者、曲棍球竞赛者受到的头部击打，尤其是当严重、随时间重复或未治疗时，可致使神经系统损失，特别是脑或脊髓损伤。安全设备的改善、诊断和治疗，以及保护运动员的制度的变化表面上被设计减轻损伤风险。压迫损伤是众所周知的，包括反复使用型（例如腕管综合症）和压伤事故。

[0009] 疾病是另一种常见的神经系统损伤源。许多疾病可引起中枢或外周神经系统的此类损伤或者创伤，作为原发或继发的结果。许多感染和 / 或炎症病症可引起神经系统损害，例如各种类型的神经病。所述感染或炎症疾病的示例包括莱姆病、白喉、HIV/AIDS、麻疯病、带状疱疹（即水痘带状疱疹）和其他疱疹感染、乙型肝炎、丙型肝炎，并且一些肿瘤疾病众所周知可引起神经病或其他神经系统损害。多种其他疾病例如一些自身免疫病症和 /

或病原体未知的可能感染也能引起神经病问题。所述疾病的示例包括肉状瘤病、格-巴二氏 (Guillain-Barré) 综合征、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (AIDP)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)、乳糜泻和多病灶运动神经病。相关的血管病症例如结节性多发性动脉炎 (PAN)、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮 (狼疮) 和干燥综合征 (Sjögren's Syndrome) 已经与神经性损伤相关联。可引起神经性损伤的其他疾病还包括与蛋白质异常相关的周围神经病, 例如单克隆丙种球蛋白病、淀粉样变性病、冷球蛋白血症和 POEMS。

[0010] 神经系统的第三种类型的损伤可能是更常见的, 并包括全身性和代谢性情况。全身性情况包括例如中毒 (即暴露于毒素)、化学暴露 (例如意外暴露、药物使用和 / 或滥用等)、酒精使用等。相关的代谢情况包括糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺功能减退、肝功能衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性病、类肢端肥大症、卟啉症、脂质 / 糖脂代谢疾病、代谢综合征、荷尔蒙分泌失调 (甲状腺激素、生长激素)、营养 / 维生素缺乏 (维生素 B-1、B-6、B-12、尼克酸、硫胺、E) 和线粒体疾病。由于代谢途径失调, 通过改变髓磷脂和轴突的结构或功能, 所述情况都可影响外周神经。此外, 在各种神经系统功能特别是一些感觉功能例如听觉 (丧失、耳鸣)、味觉、嗅觉、视觉、触觉 (例如精细触觉丧失、颤动、疼痛不敏感、疼痛过敏症、麻木)、平衡、运动控制等中, 存在一些年龄相关的衰退。此外, 可发现各种生理变化作为老化的函数出现, 包括缠绕、斑块、萎缩、色素 (脂褐素) 沉积等; 在一些情况下, 伴随有神经系统损害, 例如某些类型的痴呆。一些神经性病症没有已知的病因或者明显的潜在病因学, 由此将其称作“原发性”神经病。所述病症对于患病动物以及对于医生、保健医疗提供者等可能是特别挫败性的, 因为很难制定治疗方案。

[0011] 可以看出, 存在许多神经系统和 / 或神经损伤或损害的类型和来源。例如, 美国国家神经疾病和中风研究院 (U.S. National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 的统计表明超过 100 种类型的周围神经病。所述损害可能是急性的或慢性的。

[0012] 尽管没有定义所有可能类型的神经损伤的单一分类系统, 但是此类系统通常将损伤的程度与症状、病状和可能的预后相关联。对于外周神经损伤, 两个公知的系统是 Seddon 分类法和 Sunderland 分类法。在各分类法中, 不论是否有神经的连续和恢复的可能性, 基于三种主要类型的神经纤维损伤而将外周神经损伤进行分类。在 Seddon 分类系统中存在三种类型的神经损伤, 根据严重程度的增加, 其为神经失用、轴索断裂和神经断裂。Sunderland 将损伤分为 I-V 级别, I 级和 II 级等同于 Seddon 的前两个级别。Sunderland 的 III、IV 和 V 都包括于 Seddon 的神经断裂范围内。

[0013] 神经失用是最不严重形式的神经损伤, 因为神经的物理结构保持完整。最常见地, 其涉及神经的挤压或者血液供给的破坏, 例如局部缺血, 致使沿神经纤维向下的冲动传导中断。通常, 仅有暂时的功能丧失, 其是可逆的。因为神经损害不是广延的, 髓鞘层的变性 (即“Wallerian 变性”) 通常不发生。当需要时, 所述变性是神经再生或重建的前奏。因此, 从神经失用恢复不需要被损害的神经再生。神经失用经常以更大程度地涉及运动功能而不是感觉功能为特征, 并且还保持自主功能。从这种类型的损伤完全恢复是可预期的, 并且不建议外科手术。

[0014] 轴索断裂是具有神经元轴突破坏的更严重的神经损伤, 但是保持髓鞘。这种类型的神经损害可引起运动、感觉和自主神经系统瘫痪。这种类型的损伤通常由例如碰撞、打击或类似事故的力 (force) 引起。如果除去引起神经损害的力, 那么轴突可再生并完全恢复。

轴索断裂涉及轴突相对连续性的丧失和其髓磷脂的覆盖。因为轴突连续性丧失,所以发生 Wallerian 变性。与患有神经失用相比,患有轴索断裂的运动和感觉脊柱中的损失是更完全的。通过轴突的再生而发生恢复。轴索断裂通常是比神经失用更严重的压伤或打伤的结果,但是当神经被拉伸时,也可发生。通常存在恶化的轴突近端变性的元素。对于发生再生,首先必须克服这种丧失。再生和随后的恢复通常需要数周至数年,并且如果恢复不持续进行,那么外科手术可能是适当的。

[0015] 神经断裂是具有实质恢复可能性的最严重的损伤。通常,神经断裂由严重的打伤、拉伤或撕裂伤引起。轴突和包围的结缔组织丧失其连续性。通常,运动、感觉和自主功能完全丧失。发生 Wallerian 变性,并且再生和恢复需要长时间。恢复通常是不定的且不完全的。

[0016] 创伤性损伤 (Traumatic injuries) 是最常见的中枢神经系统即 (脑和脊髓) 损伤。创伤性脑损伤 (TBI) 是由外力引起的损伤。根据严重性 (轻度、中度和重度)、损伤的解剖学特征 (局部或弥散,轴外或轴内) 和损伤的机制 (穿透性头部损伤或非穿透性头部损伤),将 TBI 进行分类。美国脊椎损伤协会 (The American Spinal Injury Association) 将创伤性脊髓损伤分成 5 类 (A、B、C、D 和 E)。创伤性损伤引起的损害和细胞死亡是原发性和继发性损伤的结果。原发性损伤和细胞死亡是由拉伸、挤压和撕裂组织和血管的外伤冲击而引起。然而,显著更多的损害和细胞死亡是由继发性损伤引起的。继发性损伤机制包括局部缺血、缺氧、水肿、游离基损害和炎症等。

[0017] 从神经系统损害中愈合或恢复可能需要变性、神经再生或髓鞘再生。可能涉及神经胶质或髓磷脂和 / 或神经元或者轴突、树突、突触或其其他部分的产生。在重度情况下,外科手术能够有助于愈合。与外周神经系统损伤的恢复相比,中枢神经系统损害的愈合的预后通常是悲惨的。

[0018] 预防或治疗神经系统损伤的方法是本领域已知的。WO2010024432A1 公开将 TGF- β 1 抑制剂例如抗 -TGF- β 1 抗体用于治疗 CNS 损伤。US20090325920A1 公开将孕酮用于治疗创伤性中枢神经系统损伤。US20080160006A1 公开体外和局部使用无机盐、至少十种必需氨基酸、抗氧化剂、激素、必需脂肪酸和维生素来改善损伤的神经系统的神经细胞存活力。US20070203239A1 公开将钾 - 三磷酸腺苷通道阻断剂用于预防和治疗 CNS 的急性损伤。

[0019] 一方面,有一些文献报道必需氨基酸用于治疗神经病的可能性,并且还有一些报道 B 族维生素用于所述目的的可能性。另一方面,有很多文献报道在多种类型的神经病中涉及作为致病物质和 / 或加重因素的一氧化氮和 / 或一氧化氮合酶 (或其触发剂)。

[0020] 尽管存在旨在用于神经系统的已知方法,但是用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的新方法是需要的,并将代表本领域的进展。

[0021] 发明简述

[0022] 因此,本发明的一个目标是提供治疗、减轻或预防动物神经系统特别是脑、脊髓和外周神经系统损害的方法。

[0023] 本发明的另一个目标是提供治疗、减轻或预防由损伤、疾病或衰老引起的动物神经系统损害的方法。

[0024] 本发明的另一个目标是提供治疗、减轻或预防由损伤、疾病或衰老引起的动物脑

损害的方法。

[0025] 本发明的另一个目标是提供治疗、减轻或预防由损伤、疾病或衰老引起的动物脊髓损害的方法。

[0026] 本发明的另一个目标是提供治疗、减轻或预防由损伤、疾病或衰老引起的动物外周神经系统损害的方法。

[0027] 本发明的另一个目标是提供在盛年期和动物有生之年保持或维持神经系统的方法。

[0028] 本发明的另一个目标是提供通过治疗、减轻或预防动物神经系统的损害而促进动物健康 (health) 或身心健康 (wellness) 的方法。

[0029] 一种或多种所述或其他目标通过确定易患或者患有神经系统损害的动物,并以对于治疗、减轻或预防动物神经系统损害有效量向动物联合施用一种或多种不饱和脂肪酸 (UFA) 和一种或多种一氧化氮释放化合物 (NORC) 而实现。在一些实施方案中,以对于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害有效的量,将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合与 UFA 和 NORC 联合施用。

[0030] 本发明其他和另外的目标、特征和优点对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0031] 发明详述

[0032] 定义

[0033] 文中可使用下述简称:AA,花生四烯酸;aka,亦称为;ALA, α -亚麻酸;ANOVA,方差分析;CT,计算机断层扫描;DHA,二十二碳六烯酸;DPA,二十二碳五烯酸;E2,雌二醇;EMG,肌电图描记法;EPA,二十碳五烯酸;FOS,低聚果糖;GOS,低聚半乳糖;LA,亚油酸;L-Arg, L-精氨酸;MRI,核磁共振成像;NCV,神经传导速度;NO,一氧化氮;NORC,一氧化氮释放化合物;OVX,卵巢切除的;TENS,经皮电神经刺激;TTC,氯化四唑~~鎗~~; TUNEL,末端脱氧核苷酰转移酶 dUTP 缺口末端标记;UFA,不饱和脂肪酸和 XOS,低聚木糖。

[0034] 术语“动物”意指能从动物神经系统损害的改善或减轻获益的任何动物,至少包括人、禽、牛类动物、犬科动物、马类动物、猫科动物、hircine、狼类动物、鼠类动物、羊类动物或猪类动物,并优选家养动物,并更优选伴侣动物。

[0035] 术语“伴侣动物”意指家养动物,例如狗、猫、鸟、兔、豚鼠、雪貂、仓鼠、小鼠、沙鼠、娱乐用马、牛、山羊、绵羊、驴、猪和更多人类饲养的用于陪伴、娱乐、心理支持、训练、身体辅助 (physical assistance)、对外展示 (extrovert display) 以及人类期望或需要与其他种动物分享的所有其他功能的外来种。

[0036] 当提及动物时,术语“个体”意指任何物种或种类的个体动物。

[0037] 术语“不饱和脂肪酸”或“UFA”意指一种或多种多不饱和脂肪酸和/或单不饱和脂肪酸,包括含有至少一个双键的一元羧酸。UFAs 包括 (n-6) 脂肪酸例如亚油酸 (LA) 和花生四烯酸 (AA) 和 (n-3) 脂肪酸例如二十碳五烯酸 (EPA)、 α -亚麻酸 (ALA)、二十二碳五烯酸 (DPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。UFA 还包括肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、顺式-11-十八碳烯酸和芥酸。

[0038] 术语“鱼油”意指从海洋动物得到的粗制或精制的相对富含 UFA 的脂肪或油提取物,所述海洋动物优选是冷水鱼例如但不限于鲑鱼、金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼 (menhaden)、青鱼

(herring)、黑鲈、花条鲈、青鳉、鲮、大比目鱼、鲶鱼、湖红点鲑 (lake trout)、鲚鱼和沙丁鱼,以及鲨鱼、剑鱼、方头鱼、河虾和蛤或其任何组合。“鱼油”也是原料供应商的专门术语,并包括不同 UFA 含量和纯度的一些产品。

[0039] 术语“一氧化氮释放化合物”或“NORC”意指引起或可致使动物体内一氧化氮释放的任何化合物。所述化合物的示例包括 L- 精氨酸、含有 L- 精氨酸的肽和蛋白质、及其已知或确定释放一氧化氮的类似物或衍生物,例如精氨酸 α - 酮戊二酸、GEA 3175、硝普钠、三硝酸甘油酯、S- 亚硝基 -N- 乙酰基 - 青霉胺、硝化甘油、S-NO- 谷胱甘肽、NO- 共轭的非甾体抗炎药物 (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- 释放化合物 -7、NO- 释放化合物 -5、NO- 释放化合物 -12、NO- 释放化合物 -18、二醇二氮烯翁 (diazonium diolates) 及其衍生物、二乙胺 NONOate,以及引起动物体内一氧化氮特别是“游离”NO 释放的任何有机或无机化合物、生物分子或类似物、同系物、共轭体或其衍生物。NORC 也被定义包括当在体内代谢时可转化成一氧化氮释放化合物的补充物例如瓜氨酸和鸟氨酸。

[0040] 术语“神经系统”包括为中枢或外周神经系统的部分的任何或所有组件,包括适当的神经 (特别是颅神经和脊神经)、髓鞘或其其他部分或部件。优选地,对于文中的各实施方案,神经系统意指外周神经系统。外周神经系统的标志之一是髓鞘包被的具体源。正如技术人员将理解:髓磷脂通常由神经胶质细胞组成,但是外周神经系统的髓磷脂源是施万细胞 (Schwann cells),而中枢神经系统的髓磷脂源是少突胶质细胞。然而,中枢神经系统 (即脑和脊髓) 含有三层不同的脑脊膜层 (硬脑脊膜、蛛网膜和软脑脊膜),而外周神经系统无脑脊膜层环绕。

[0041] 因此,应该理解:如文中所用,“神经系统”不限于任何特定类型的结构或细胞类型,并包括神经元 (例如感觉神经元、运动神经元和中枢神经元 (或中间神经元)、神经节、神经 (即神经元束),及其任何部分例如胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器 (例如神经感受器)、效应器、运动终板等。还包括在神经系统内的有非神经元细胞例如神经胶质细胞包括中枢神经系统中的小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞和放射状神经胶质,以及外周神经系统中的施万细胞、卫星细胞和肠胶质细胞。虽然神经胶质细胞无神经元的轴突和树突特征,且不能产生动作电位,但是他们帮助调节神经传递。神经胶质还起重要功能例如环绕神经元并将其保持在适当位置,为神经元提供营养和氧气,将神经元与其邻近神经元绝缘、破坏病原体 and 除去死亡的神经元 (例如在 Wallerian 变性期间)。

[0042] 术语“动物神经系统损害”意指动物神经系统的组件的任何损伤、丧失 (暂时的、临时的、短期的或长期的)、损害、中断等,包括对整个神经系统的任何部分并优选外周神经系统方面 (即不具有中枢神经系统特征的神经系统的任何组件,例如那些缺少脑脊膜的神经系统部位) 的任何一种或多种解剖学、生理学、神经学、生物化学或其他方面的损害。然而,除了中枢神经系统和脊髓的可见损害之外,所述损害包括不管如何引起的颅神经或脊神经、其他神经、神经节、神经元个体或组、胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器、运动终板等的损害。神经胶质细胞或其任何功能的损害也认为是神经系统的损害。

[0043] 可作为其损害的证据的动物神经系统方面包括感觉或运动功能的任何方面或者感觉或运动信息处理中的表型改变。感觉功能或处理方面的变化至少包括在机械感受器 (例如对于听觉、平衡、拉胀而言)、光感受器 (例如对于光感知、视觉而言)、化学感受器

(例如嗅觉、味觉和消化和 / 或循环系统中的某些传感器)、温度感受器(温度)、电感受器(对动物环境中电流敏感)和 / 或疼痛感受器(变化可包括对刺激、灼痛感、感觉异常和 / 或 acrothesia 的脱敏感性或超敏感性)方面的变化。运动感受器的变化可引起增加的反射时间(即变慢的反射)或者精细运动控制、稳定性、移动范围或程度的降低和肌肉强度的实际或感觉的丧失,以及瘫痪和 / 或肌萎缩。一些动物可具有人体中未知的感受器,并且对于本文的目的,认为所述感受器是神经系统的部分,并会遭受损害。对神经元或其部分例如轴突、树突、突触等的物理损害(例如,如上文所讨论的)或者由疾病、代谢病症、营养缺乏等引起的一个或多个神经系统组件的生物化学变化也可认为在文中所用的“动物神经系统损害”的范围内。神经信号的产生、存储、释放、传输、接受、传播、传递或时限的任何干扰或中断或延迟也构成“损害”。技术人员应该理解:用于评价所述损害的通常诊断工具包括神经学测试、计算机断层(CT)扫描、核磁共振成像(MRI)、肌电图描记法(EMG)、神经传导测试例如神经传导速度(NCV)测量法和用于直接检查的神经或肌肉活组织检查。对于一些类型的损害例如功能的进行性丧失或慢性损害,可相对于对照、同期组群或者相同个体的较早时间点,测量动物神经系统组件的损害。还可以利用上述的任何诊断学或者可用于所述目的的其他诊断学监测再生和 / 或恢复。恢复的测量可提供与损害相反地进行性测量。如上文所讨论的,动物神经系统的损害可以是“物理引起的”、“疾病相关的”和 / 或“全身的 / 代谢性的”。可基于严重性而将神经的损害分为神经失用、轴索断裂和神经断裂或者 I-V 级中的任何一级。

[0044] 如文中所用,术语“治疗、减轻或预防”指从文中公开的组合物和 / 或方法得到的有益效果或疗效的程度或类型。具体地讲,“治疗”损害通常指动物神经系统的一定量的损害、丧失或减退已经存在,并且方法或组合物可用于在某种程度上改善有关损害、丧失或减退的一种或多种症状或结果,即事实发生后。“治疗”还表明给定的组合物或方法在最小化或阻断(short-circuiting)任何潜在性损害、丧失或减退方面可能是无效的。“减轻”或“降低”损害通常表明在所述损害发生之前,所关注的组合物的存在或方法的应用能在某种程度上减轻损害、丧失或减退,即其至少具有部分预防作用。根据损害或损伤的类型和 / 或程度(例如种类或等级),可观察到减轻作用。“预防”损害表明所关注的组合物或方法能预防动物神经系统的损害、丧失或减退的一种或多种结果,即组合物或方法是至少部分预防的,并可以是完全预防的。“预防”可能与损害的类型或程度相关或者还可能与损害、丧失或减退的发作延迟相关(预防不必是对动物“持久”有益的,如可以延长盛年期和 / 或可以提高生活质量(例如在年龄相关的减退情况中))。因此,最低限度,“有效的”组合物或方法能在损害发生后,治疗损害,以提供一些积极作用。优选地,组合物或方法具有减轻作用和 / 或能够有至少一些预防作用。更优选地,组合物或方法至少部分能够完全预防损害、丧失或减退的一个或多个方面,否则在无所述组合物或不使用所述方法的情况下,所述损害、丧失或减退将可能发生于动物的神经系统。

[0045] 如文中所用,术语“食品”或“食品组合物”意指预期用于动物包括人摄入的组合物,并向所述动物提供营养。如文中所用的,“配制用于人消费的食品”是专门旨在用于人类摄入的任何组合物。“宠物食品”是预期用于宠物特别是伴侣动物消费的组合物。对于食品的预期接受者或消费者而言,“完全且营养均衡的宠物食品”是例如基于伴侣动物营养领域的公认权威机构的推荐,以适当的量和比率含有对于预期接受者或消费者而言的所有已知

的必需营养的食品。因此,所述食品能作为膳食摄入的唯一来源,维持生命或促进生产,不需要加入补充性营养源。

[0046] 营养均衡的宠物食品组合物可以是“湿食品”、“干食品”或者中等含水量的食品。“湿食品”描述通常包装于罐或锡箔袋中和宠物食品,并通常具有大约 70% 至大约 90% 的含水量。“干食品”描述可以与湿食品在营养组分方面相似的宠物食品,但是含有有限的含水量。干食品通常在大约 5% 至大约 20% 的范围内,并由此可例如作为小饼干样粗块食品(kibbles)存在。在一优选的实施方案中,组合物具有大约 5% 至大约 20% 的含水量。干食品产品包括含水量在所述范围或者大约在所述范围的食品,从而在正常贮存条件下,它们对微生物或真菌损害或污染是基本上耐受的。

[0047] 如文中所用,“饮食补充剂”是除动物正常饮食之外,预期要被摄入的食物。饮食补充剂可以是任何形式的—例如固体、液体、凝胶、片剂、胶囊、粉末等。优选地,将其以方便的剂型提供。在一些实施方案中,将饮食补充剂以散装(bulk)零售包装例如散装粉末或液体提供。在其它实施方案中,将补充剂以散装量提供以被包括在其他食品项目例如点心、零食、补充物棒、饮料等中。

[0048] 术语“有效量”意指有效实现特定生物学效果例如减轻、预防或治疗动物视觉损害的化合物、物质、组合物、饮食补充剂、药物或其他物质的量。

[0049] “年轻的”通常指青少年个体,例如青春期后成熟的或青春期,其根据已知参数由物种或者物种内的品系、品种或种族集团而定义。如文中所用的,“年老的”或“年长的”指身体上或按年代在其平均寿命期的大约最后 30% 内的个体,如根据已知参数由物种或者物种内的品系、品种或种族集团而确定。技术人员应该理解:通常,用语“衰老”是所有活有机体正进行的过程,并简单地指任何活动物正变得比动物先前更老的事实。从上下文中清楚可见,文中所用的术语“衰老”通常基本与上文所定义的“年老的”同义,并由此指该物种平均寿命期的大约最后 30% 内的动物。

[0050] 如文中所用,动物寿命的“盛年期”可从青少年(如上文所述“年轻的”)延长至更老的或“年老的”群体。的确,动物寿命的盛年期可基本延长至动物死亡,假如在动物的年长岁月,动物是健康且活跃的。

[0051] 术语“延长盛年期”意指延长动物过健康生活的岁数,并不仅仅延长动物活着的岁数,例如接受延长盛年期治疗的动物与其他未接受治疗的动物相比,动物在其生命盛年期更长的一段时间内是健康的。

[0052] 术语“动物的健康和 / 或身心健康”意指动物的整个身体、精神和社交是健康幸福的,不仅仅是无疾病或不衰弱。

[0053] 对于文中公开的组合物,文中所用的术语“规律施用”意指向动物提供规律剂量的组合物。技术人员应该理解:施用频率将是正被施用物质的函数,且一些组合物可能需要或允许或多或少的频繁施用,以维持需要的生物化学、生理学或基因表达作用等,包括神经学和神经解剖学作用。规律施用的一个目标是向动物提供规律和 / 或连贯的组合物或者由所述摄入产生的直接或间接的代谢产物的剂量。与未接受组合物施用的动物相比,规律和 / 或连贯的施用将优选增加组合物成分的血液水平或者其直接或间接的代谢产物的血液水平,或者甚至更优选产生所述成分和 / 或代谢物的恒定血液水平。“规律的”因此指至少每个月施用。“规律施用”可以是每月一次、每周一次或每天一次。施用可以是比每天一次更

频繁的,例如每天多次。根据其他的施用也被考虑在内,例如每隔一天、每隔一周或者每隔一月,每隔两天、两周或者两月,每隔三天、三周或者三月等。不管是否文中明确举例表达,可认为任何施用频率可用于具体应用。文中所用的术语“长期规律的”指规律地长期施用物质。

[0054] 文中所用的“长期”施用通常指超过一个月的一段时间。超过两个、三个或四个月的一段时间也被考虑。还包括的是更长的时间,其包括超过 5、6、7、8、9 或 10 个月。也还包括超过 11 个月或 1 年的一段时间。文中还考虑超过 1、2 或 3 年的更长的长期使用。对于某些动物,考虑将经本发明方法确定的物质规律地或长期规律地施用至动物。

[0055] 术语“联合”意指将药物、补充剂、食品或其他物质 (1) 例如以组合物特别是食品组合物一起施用至动物或者 (2) 利用相同或不同的施用途径,在相同或不同时间和 / 或以相同或不同频率单独施用至动物。当施用是“单独的”时,还可将药物、补充剂、食品或其他物质在大约相同的时间或周期施用。“大约相同的时间”通常意指将物质 (例如食品或药物) 在相同的时间或者互相在大约 72 小时之内施用。“周期地”意指将物质以对于特定物质可接受的施用日程施用。“联合”尤其包括如下施用方案,其中将物质例如药物施用预定的一段时间,并将本发明的组合物无限定地施用。可将与其一致的组合物的施用直接或间接地例如与动物的饮食方案相关联。当用作日常饮食需要的补充剂时,可将组合物直接施用至动物。或者,可将组合物与日常饲料或食物包括液体例如饮用水相联系或者混合在一起,或者静脉内联合用于接受所述治疗的动物。

[0056] 如文中所用的,术语“口服施用”或者“经口服施用”意指动物摄入或者人指导喂给或者确实喂给动物一种或多种文中描述的物质。术语“摄入”可与术语“口服施用”在文中互换地施用。其中,人指导口服施用或者喂食物质,所述指导可以是教导和 / 或告诉人们:物质的应用可以和 / 或将提供所述的益处。所述指导可以是口头指导 (例如通过诸如医生、兽医或其他保健专业人事的口头指导) 或者收音机或电视媒体 (即广告) 或者书面指导 (例如通过书面指导,其来自诸如医生、兽医或其他保健专业人事 (例如处方)、销售人员或组织 (例如通过诸如销售宣传材料、小册子或其他介绍行头),书面媒体 (例如互联网、电子邮件或其他与计算机相关的媒体) 和 / 或与所述物质相关的包装。

[0057] 文中所用的术语“局部施用”意指将组合物施用或应用到皮肤、粘膜层、眼睛或任何其他上皮的表面。

[0058] 术语“样品”意指任何含有例如聚核苷酸、多肽、抗体、代谢产物等的动物组织或流体,包括细胞和其他含有 DNA 和 RNA 的组织。示例包括脂肪、血液、软骨、结缔组织、上皮、淋巴、肌肉、神经、痰等。样品可以是固体或液体,并可以是或含有 DNA、RNA、cDNA、组织、体液 (例如血液或尿液)、细胞、细胞制品或其部分、染色体、小器官等。

[0059] 术语“单一包装”意指将套件 (kit) 的组件物理联合在一个或多个容器中或与一个或多个容器物理联合,并视为生产、分配、销售或使用的单位。容器包括但不限于包、盒、瓶、收缩包装、钉连的或以其他方式附着的部件或其组合。单一包装可以是物理关联的个体食品组合物的容器,从而它们被认为是生产、分配、销售或使用的单位。

[0060] 术语“虚拟包装”意指套件的组件通过关于一个或多个物理或虚拟的套件组件的说明 (directions) 联合在一起,所述说明指导使用者如何获得其他组件,例如含有一个组件和说明的包,所述说明指导使用者访问站点、获取记录信息、看可视信息或者接触看护者

或指导者以获得如何使用所述套件的指导。

[0061] 除非另外指明,文中表述的所有百分数是相对组合物干物质重量(或者干重)的。技术人员将理解术语“基于干物质”或者“基于干重”意指组合物中存在的成分的量是相对于组合物中的游离水分除去后的组合物表述的。

[0062] 除非另外指明,文中表述的剂量通常表示为毫克或克/公斤体重(mg/kg或g/kg)。

[0063] 如全文所用,以速记(shorthand)方式使用范围,以避免必须陈列和描述范围内的各个值和每一值。如果合适的话,可将范围内的任何适当值选为范围的上限值、下限值或端点。

[0064] 如文中所用,除非上下文另外清楚说明,单数形式的词包括其复数形式,且反之亦然。因此,“一种(a/an)”和“该(the)”的说法通常包括各术语的复数。例如“一种化合物”或“一种方法”的说法包括复数的所述“化合物”或“方法”。类似地,词“包含”应解释为包含在内,而不应进行排除性解释。同样,术语“包括”和“或”都应解释为包括在内的,除非根据上下文该解释是被清楚禁止的。

[0065] 术语“包含”或“包括”旨在包括术语“基本由…组成”和“由…组成”所包含的实施方案。类似地,术语“基本由…组成”旨在包括术语“由…组成”所包含的实施方案。

[0066] 文中公开的方法和组合物和其他进步不限于文中描述的具体的方法、策略和试剂,因为正如技术人员将理解的,它们可以改变。此外,文中所用的术语仅是用于描述特定实施方案的目的,并不意欲限制以及不用于限制所公开或所要求保护的范围。

[0067] 除非另外定义,所有技术和科学术语、专业术语和文中所用的缩写具有本领域普通技术人员所理解的本发明领域内或者使用该术语的领域内的通用含义。尽管任何组合物、方法、制品或其他类似于或相当于文中所述的那些的手段或物质可用于实施本发明,但是文中描述了优选的组合物、方法、制品或其他手段或物质。

[0068] 将文中引用或提到的所有专利、专利申请、出版物、技术和/或学术论文,以及其它参考文献以法律允许的程度全部引入文中作为参考。所述参考文献的讨论仅旨在总结其中所做的主张。并不是承认任何所述专利、专利申请、出版物或参考文献或者其任何部分是相关的、具体的或是现有技术的。尤其保留挑战所述相关的、具体的或现有技术的专利、专利申请、出版物和其它参考文献的任何主张的准确度和适当性的权利。

[0069] 本发明

[0070] 一方面,本发明提供用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法。所述方法包括确定易患或者患有神经系统的至少一种组件的损害的动物,并以治疗、减轻或预防动物神经系统损害的有效量向动物联合施用一种或多种不饱和脂肪酸(UFA)和一种或多种一氧化氮释放化合物(NORC)。

[0071] 本发明部分基于令人惊奇的发现,即UFA和NORC,特别是与B族维生素和/或抗氧化剂联用,可用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害。损害可由损伤、疾病、全身情况、代谢情况、衰老或其他机制引起。具体地讲,并根据下文更详细地描述和实施例中的描述,已基于将所述化合物施用至动物从而动物神经网络的一个或多个方面的损害得到治疗、减轻、预防或者甚至逆转而开发了方法。根据关于NO和iNO合酶在某些形式的神经系统损害中的作用的报告,包括NO在某些神经病中诱导、促进、维持或介导神经损害的报告,上述结果是令人吃惊的。

[0072] 在各实施方案中,所述方法可用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件例如脑、脊髓和外周神经系统的损害。在某些实施方案中,所述方法包括向动物施用足够治疗、减轻或预防动物神经系统组件的损害的量的含有一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC 的组合物。

[0073] 在某些实施方案中,当神经系统的损害是由对动物神经系统的任何部分或组件例如脑、脊髓、外周神经、神经胶质细胞、神经节、髓磷脂或神经元的损害引起时,所述方法是可用的。

[0074] 在一实施方案中,损害是对神经元或神经元至少一部分即胞体 (soma)、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害。在另一个实施方案中,损害是对运动终板的损害。在其它实施方案中,损害是对神经胶质细胞例如小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞、放射状神经胶质、施万细胞、卫星细胞、肠神经胶质细胞或其他神经胶质细胞的损害。神经胶质细胞的损害包括神经胶质细胞功能或结构例如髓磷脂产生的任何变化或神经胶质细胞任何神经支持功能的变化任何损害。

[0075] 在一些优选的实施方案中,当损害是对动物脑的组件的损害尤其是创伤性损害时,本方法是适用的。创伤性脑损害是相当普遍的,并且是人或其他动物死亡或残疾的主要原因。

[0076] 在其它实施方案中,其中损害是对动物脊髓的组件的损害尤其是创伤性损害时,本方法是适用的。创伤性脊髓损害是相当普遍的,并且是人或其他动物死亡或残疾的主要原因。

[0077] 在另外的实施方案中,当损害是对动物外周神经系统的组件的损害时,本方法是适用的。外周神经系统损害是相当普遍的,并趋向于比中枢神经系统损害更易于修复、再生或恢复。在一此类实施方案中,损害可以是对外周神经系统的任何组件或部分例如神经元或其部分或者对神经胶质细胞的损害。外周神经系统中受损的神经胶质细胞可以是外周神经系统的施万细胞、卫星细胞、肠细胞或其他神经胶质细胞。

[0078] 所述方法可施用并可用于动物神经系统的任何类型或程度的损害。因此,损害可以是根据已知的分类系统例如 Seddon 分类法或者 Sunderland 分级系统的任何级别或类型。根据 Seddon 系统的分类,对于本文的目的,损害可被认为是神经失用、轴索断裂或神经断裂。利用 Sunderland 系统,认为 I-V 级中任何一级的损害是可用的。不考虑损害的量,施用化合物或组合物的动物在一个或多个方面从接受化合物或组合物中获益。例如,接受化合物或组合物的动物可在与神经系统损害相关的任何一个或多个可观察的参数方面,具有更少的总损害、提高的存活、提高的总体健康和 / 或生活质量、更快的恢复速度、更大的恢复程度等。甚至在患有严重损害的动物中,文中公开的方法、化合物和组合物将提供可观察的、可确定的或可测量的对动物的益处。

[0079] 在一实施方案中,神经系统损害是由身体损伤、疾病、动物的全身状况、动物的代谢状况或其组合例如上文提供的定义中提出的那些中的任何一个引起的。在一优选的实施方案中,损害是外周神经病。在各优选的实施方案中,损害与正常的衰老、创伤、处方药物、非处方药物的使用、糖尿病或代谢综合征或者一种或多种营养素的急性或慢性缺乏相关。在另一实施方案中,损害与感染和 / 或炎症疾病或者与先天性缺陷或者代谢或者动物遗传性物质的其他缺陷或突变相关。

[0080] 不管神经系统损害的起因,可观察、确定、测量或定量所述损害的一种或多种效果。技术人员将了解已建立的用于诊断此类损害状态和 / 或检查此类神经学或其他神经系统损伤的已知征兆的方法。此外,文献充满关于测量对动物神经系统组件损害等的信息。

[0081] 因此,在一些实施方案中,损害是由正常衰老引起的,从而无可看作损害的重要源的损伤或疾病。在其它实施方案中,损害是由疾病引起的。文中所关注的疾病包括各种感染、炎症、遗传和 / 或肿瘤疾病,其影响神经系统,直接或间接引起损害。所述疾病可发生于任何年龄的动物,但是在年长动物中比在年轻动物中可能以更大的可能性和 / 或频率发生,例如因为年长动物中的免疫系统可能不善于避免侵入性感染。年长动物还可能趋向于更易感炎症,以及不同形式的糖尿病、代谢综合征、肿瘤疾病等。所述疾病的示例可发现于上文的定义部分。

[0082] 能损害神经系统的一些疾病可能对某些动物例如某些种类或类型的动物如伴侣动物诸如狗和 / 或猫是特异性的。属类地列出了所述疾病中的一些,即可能有许多类型的疱疹病毒疾病、许多类型的遗传疾病和许多类型的外周神经病。因此,虽然一些所述疾病不是由一种具体的病原体引起的,但是疾病的类型或结果是更加描述性的。不管动物的年龄,能引起神经系统的一种或多种组件损害的许多疾病可具有对动物神经系统的原发性(直接的)或继发性、以及甚至更远隔的效应。

[0083] 各种实施方案的方法涉及人或伴侣动物例如狗和猫。动物可以是任何年龄的,但是方法也是适合用于年长(即衰老)动物,因为衰老动物倾向于患神经系统中至少一个组件的年龄相关的损害或减退,例如外周神经系统组件的损害。在一些实施方案中,神经系统的年龄相关的损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经系统的其他组件中的一种或多种的损害。在其它实施方案中,年龄相关的损害是神经元的至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害或运动终板的损害。在某些实施方案中,神经胶质细胞是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞。

[0084] 可用于本发明的 UFA 是任何类型或者任何来源的。在特定的实施方案中,UFA 是任何来源的例如天然或合成的 ALA、EPA、DPA、DHA 或其他 n-3 脂肪酸中的一种或多种。鱼油是众所周知的和受欢迎的 UFA 源,特别是用于食品和补充剂的长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)。

[0085] 将 UFA 以大约 0.001g/kg 至大约 50g/kg 的量施用至动物,但是可施用更大或更小的量。在各实施方案中,UFA 以大约 0.001g/kg 至大约 25g/kg、大约 0.001g/kg 至大约 10g/kg 或者大约 0.001g/kg 至大约 5g/kg 的量施用。优选地,UFA 以大约 0.001g/kg 至大约 1g/kg、更优选大约 0.001g/kg 至大约 0.5g/kg 的量施用。当以组合物施用时,组合物含有大约 0.1% 至大约 50% 的 UFA。更优选地,UFA 含量是大约 0.5% 至大约 20%、大约 1% 至大约 10% 或者大约 2% 至大约 5%。在一些实施方案中,从感觉方面考虑,组合物的可接受性可能随着 UFA 含量的增加而降低,并且由此在高浓度,配制组合物时可考虑感觉属性例如香味或余味。

[0086] 可用于本发明的 NORC 是来自于任何来源的任何类型。在特定的实施方案中,NORC 是精氨酸或精氨酸的一氧化氮释放类似物或者衍生物。在其他实施方案中,将瓜氨酸或鸟氨酸用作 NORC 源。

[0087] NORC 以大约 0.001g/kg 至大约 50g/kg 的量施用至动物,但是可施用更大或更小

的量。在各实施方案中,将 NORC 以大约 0.001g/kg 至大约 25g/kg、大约 0.001g/kg 至大约 10g/kg 或者大约 0.001g/kg 至大约 5g/kg 的量施用。优选地,将 NORC 以大约 0.001g/kg 至大约 1g/kg、更优选大约 0.001g/kg 至大约 0.5g/kg 的量施用。当以组合物施用时,组合物优选含有大约 0.1% 至大约 20% 的 NORC。其他组合物可含有例如大约 0.5% 至大约 15%、大约 1% 至大约 10% 或者大约 2% 至大约 5% 的 NORC。

[0088] 在各实施方案中,使用 UFA 和 NORC 用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的方法还包括以治疗、减轻或预防损害有效的量,向动物联合施用一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂、或者 B 族维生素和抗氧化剂的组合。在优选的实施方案中,方法还包括以治疗、减轻或预防损害有效的量,向动物联合施用一种或多种 B 族维生素和一种或多种抗氧化剂。通常,将 B 族维生素以推荐的 B 族维生素每日需求量的大约 0.1 倍至大约 40 倍的量施用,优选以推荐的 B 族维生素每日需求量的大约 0.5 倍至大约 20 倍的量施用,并将抗氧化剂以抗氧化剂的推荐的每日供给量的大约 0.1 倍至大约 10 倍的量施用,优选以推荐的每日供给量 (recommended daily allowance) 的大约 0.5 倍至大约 5 倍的量施用。当以组合物施用时,组合物优选含有推荐的每日需求量的大约 0.1 倍至大约 40 倍的 B 族维生素和推荐的每日供给量的大约 0.1 倍至大约 10 倍的抗氧化剂。

[0089] 在各实施方案中,损害发生后,所述方法可用于治疗动物神经系统损害,例如帮助缓和损害的一个或多个方面。在优选的实施方案中,方法可用于减轻损害,否则在无该方法的情况下,所述损害可发生。更优选地,方法可用于预防动物神经系统的一些、基本上所有的或所有的损害。其他优选的实施方案特征在于延迟损害的一个或多个方面的发作的方法,其中延迟发作的时间越长,则实施方案越优选。其他的实施方案特征在于可部分或完全逆转神经系统损害的一个或多个方面的方法。技术人员将理解:损害不进行治疗的时间越长,治疗、降低或预防对神经系统的所述或其他损害就越困难。优选地,可将方法施用于濒临危险的动物,例如患有可引起神经系统损害的疾病的动物、神经系统损害前衰老的动物或者在损害或减退未发作、处于最小限度或者最近发作时,施用所述方法。

[0090] 文中所用的组合物任选地含有一种或多种补充物质,正如技术人员应将理解的,所述物质有助于观察到的治疗、减轻或预防神经系统组件的损害的作用或者其促进或维持一般健康和身心健康。因此,组合物还可含有物质例如矿物质,其他维生素,盐,功能添加剂包括例如 palatants、着色剂、乳化剂、抗微生物剂或其他防腐剂。可用于所述组合物的矿物质包括例如钙、磷、钾、钠、铁、氯化物、硼、铜、锌、镁、锰、碘、硒等。文中可用的其他维生素的示例包括所述脂溶性维生素例如 A、E 和 K。菊糖、氨基酸、酶、辅酶等可用于包括在各实施方案中。

[0091] 在一些实施方案中,组合物包含 UFA 和 NORC。在其他实施方案中,组合物基本上由 UFA 和 NORC 组成。还在其他实施方案中,组合物由 UFA 和 NORC 组成。在各实施方案中,组合物包含 UFA 和 NORC,以及, B 族维生素、抗氧化剂或其组合之一;组合物基本上由 UFA 和 NORC,以及, B 族维生素、抗氧化剂或其组合之一组成;组合物由 UFA 和 NORC,以及, B 族维生素、抗氧化剂或其组合之一组成。

[0092] 适合于施用至动物的任何抗氧化剂可考虑用于文中。抗氧化剂是食品工艺和食品配方领域众所周知的。天然的抗氧化化合物包括抗氧化的维生素(例如 A、C 和 E,及其衍生物、轭合物或类似物)。化合物例如 α -硫辛酸、叶绿素或其衍生物、谷胱甘肽、泛醇(例如

辅酶 Q10)、类胡萝卜素 (例如番茄红素)、黄酮类化合物、酚类化合物和多酚类化合物和碧萝芷 (pycnogenol) 已知是优秀的抗氧化剂,并且大多数可来自一种或多种植物源。一些植物提取物包括来自花、果实、蔬菜、草药、种子、树皮、茎、枝条、根和 / 或植物的其他部位的提取物已知含有有用的抗氧化剂。植物来源的抗氧化剂的具体示例包括水果例如浆果 (诸如接骨木果、樱桃、黑莓、草莓、覆盆子 (raspberry)、酸果蔓、红莓苔子、蓝莓、越桔 / 野生蓝莓、黑穗状醋栗 (black currant))、石榴、葡萄、桔子、李子、菠萝、猕猴桃、柑橘 (citrus) (包括例如柠檬和葡萄柚)、果干如杏干、梅干和枣椰干;和蔬菜例如十字花科蔬菜 (例如羽衣甘蓝 (kale)、卷心菜、抱子甘蓝、绿花椰菜和白菜 (bok choy))、欧芹、洋蓐、菠菜、姜、大蒜、甜菜、辣椒 (包括红辣椒和其他“辣”辣椒)。植物抗氧化剂的其他良好来源有坚果和种子例如美洲山核桃 (pecans)、核桃、榛子、花生和向日葵籽、葡萄籽;豆类,包括例如大豆、蚕豆和斑豆 (pinto beans);谷物例如大麦、粟、燕麦和玉米。天然抗氧化剂还来自各种香料包括丁香、肉桂、迷迭香和牛至 (oregano)。不为广知的抗氧化剂源包括银杏 (Ginkgo biloba) 和热带植物例如乌药 (uyaku) 和番木瓜。一些其他抗氧化剂近年来已变得备受关注,并可适合本文使用,包括来自以下的那些:各种发酵和未发酵的茶和绿茶,发酵产品例如红葡萄酒和所谓的“超级水果”例如诺丽果 (noni)、山竹果、阿萨伊浆果 (acai)、芒果、枸杞 (goji)、沙棘等。硒是优秀的去氧剂并作用良好,尤其是与维生素 E 化合物和 / 或相关的生育酚和 / 或生育三烯酚 (tocotrienol) 化合物一起时。合成的饮食抗氧化剂包括丁羟茴醚 (BHA) 和丁羟甲苯 (BHT),其普遍用于食品中。上述任何抗氧化剂,单独或组合,适合于本文使用,作为天然和合成抗氧化剂的组合。在一实施方案中,抗氧化剂包括单独的与其他抗氧化剂的组合的虾青素。

[0093] 优选的抗氧化剂包括抗氧化的维生素 (例如 A、C 和 E) 或生育酚或生育三烯酚化合物中的一种或多种,所述化合物具有相似或更好的抗氧化性质,并还优选具有维生素 E 活性。其他优选的抗氧化剂包括玉米黄素、虾青素、叶黄素或硒。当维生素 E 化合物 (包括生育酚类和生育三烯酚类) 存在于配方中时,硒是特别有用的。

[0094] 在各实施方案中,将 UFA、NORC、B 族维生素和 / 或抗氧化剂长期 (优选长期规律地) 施用至动物。优选地,将 UFA、NORC、B 族维生素和 / 或抗氧化剂规律地优选每天施用至动物。

[0095] 提供的方法通常基于使用可容易地配制为人用食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充剂的组合物。所述组合物包括预期为人或伴侣动物提供必需的饮食需求的食品或者预期作为动物零食 (例如饼干) 或者饮食补充剂的食品。所述组合物的配方是技术人员容易理解的,他们将理解食品组合物还可含有蛋白质、脂肪、水分,例如大约 15% 至大约 50% 的蛋白质、大约 5% 至大约 40% 的脂肪和大约 5% 至大约 20% 的含水量。所述组合物可具有大约 5% 至大约 10% 的灰分含量。并且,根据下文更详细的表述,组合物可含有另外的成分包括维生素、矿物质、益生元、益生菌或其组合。

[0096] 本发明的某些方面优选与完全且均衡的食品联合使用。根据某些实施方案,含有 UFA 和 NORC,以及 B 族维生素和抗氧化剂 (如果需要的话) 的组合物优选与完全且均衡的市售食品一起使用,或者优选配制到完全且均衡的市售食品中。还可以将组合物和饮食补充剂专门配制,用于预期的接受者或消费者,例如用于成年动物或者用于年长或年轻的动物。例如,可制备适合于衰老动物的组合物,也可制备适合于活跃、怀孕或泌乳动物,或甚至

例如适合于小狗或小猫的组合物。一般来讲,专门组合物将含有适合于不同发育阶段或年龄或者不同健康或营养状态的动物的能量和营养需求。

[0097] 在一实施方案中,将组合物配制为冷藏或冷冻组合物。在其他实施方案中,组合物可以是干组合物(例如粗块食物)、半-湿组合物、湿组合物或其任何混合物。在另一实施方案中,组合物是配制为肉汤、酒(drink)、饮料、酸乳、粉末、颗粒、糊、混悬液、咀嚼剂、小片、零食、点心、小球(pellet)、丸剂、胶囊剂、片剂或任何其他适合递送的形式饮食补充剂。饮食补充剂可含有高浓度的UFA和NORC,如此,可将补充剂小量地施用至动物或者可在施用至动物前,将补充剂稀释。施用至动物前,饮食补充剂可能需要混合,并优选与水或其他稀释剂混合。

[0098] 在各实施方案中,含有UFA和NORC,以及B族维生素和抗氧化剂(如果需要的话)的宠物食品或宠物零食组合物包含大约15%至大约50%的粗蛋白质。粗蛋白质可包含植物蛋白例如大豆粉、大豆蛋白浓缩物、玉米谷蛋白粉、面筋粉、棉籽和花生粉,或者动物蛋白例如酪蛋白、白蛋白和肉蛋白。可用于文中的肉蛋白示例包括猪肉、羔羊肉、马肉、禽肉、鱼肉或其混合物。组合物还可含有大约5%至大约40%的脂肪。组合物还可含有碳水化合物源。所述组合物可包含大约15%至大约60%的碳水化合物。所述碳水化合物的示例包括谷物或谷类例如米、玉米、高粱、蜀黍、紫花苜蓿、大麦、大豆、芸苔、燕麦、小麦和其混合物。组合物还可任选地含有其他物质例如干乳清和其他的乳副产品。在一些实施方案中,组合物的灰分含量是从低于1%至大约15%,优选大约5%至大约10%。含水量可根据组合物的希望的性质而变化。在优选的实施方案中,组合物是完全和营养均衡的宠物食品。在所述实施方案中,宠物食品可以是“湿食品”、“干食品”或者中等含水量的食品。当前优选的是干食品组合物,其是挤出的食物产品,例如宠物食品或者用于人或伴侣动物的快餐食品。组合物还可含有一种或多种纤维源。术语“纤维”包括食品中所有“填充物(bulk)”源,不论是可消化的或不可消化的,可溶解的或不溶解的,可发酵的或不可发酵的。优选的纤维是植物来源例如海生植物,但是也可使用微生物来源的纤维。正如本领域技术人员应该知道的,可利用多种可溶的或不溶的纤维。纤维源可以是甜菜浆(来自于甜菜)、阿拉伯树胶、塔尔哈(talha)胶、蚤草、米糠、角豆树豆胶、柑橘果肉、低聚果糖、果胶、短链果寡糖、甘露果寡糖、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。或者,纤维源可以是可发酵纤维。以前已描述了可发酵纤维用于为伴侣动物的免疫系统提供益处。可发酵的纤维和其他组合物可作为益生元(如下文讨论的),以增加胃肠道中益生菌微生物的生长。

[0099] 在各实施方案中,方法还包括与UFA和NORC(和任选的B族维生素、抗氧化剂或其组合),联合施用下述物质中的至少一种,所述物质是(1)一种或多种益生菌;(2)一种或多种灭活益生菌;(3)灭活益生菌的一种或多种成分,其具有与益生菌相似或相同的促进健康的益处;(4)一种或多种益生元;以及(5)其组合。当与组合物一起施用时,可将益生菌或其成分整合至组合物中(例如均匀或非均匀地分布于组合物中)或者施用到组合物中(例如与载体一起或者无载体条件下,局部施用)。所述方法是技术人员已知的,例如US5968569和相关专利。

[0100] 典型的生菌包括但不限于益生菌菌株,所述益生菌菌株选自:乳杆菌属(Lactobacilli)、双歧杆菌属(Bifidobacteria)或肠球菌属(Enterococci)例如路氏乳杆菌(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 (*Bifidobacterium* sp.)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和肠球菌 (*Enterococcus* sp.)。在一些实施方案中, 益生菌菌株选自路氏乳杆菌 (NCC2581 ;CNCM I-2448)、路氏乳杆菌 (NCC2592 ;CNCM I-2450)、鼠李糖乳杆菌 (NCC2583 ;CNCM I-2449)、路氏乳杆菌 (NCC2603 ;CNCM I-2451)、路氏乳杆菌 (NCC2613 ;CNCM I-2452)、嗜酸乳杆菌 (NCC2628 ;CNCM I-2453)、青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*, 例如 NCC2627)、双歧杆菌 NCC2657 或者屎肠球菌 SF68 (NCIMB10415)。将益生菌以足够提供大约 10^4 - 大约 10^{12} cfu/ 动物 / 天, 优选 10^5 - 大约 10^{11} cfu/ 动物 / 天, 最优选 10^7 - 10^{10} cfu/ 动物 / 天的量施用。当益生菌是被杀死的或灭活的时, 被杀死的或灭活的益生菌或其成分的量应产生与活的微生物类似的有益作用。许多所述益生菌及其益处是技术人员已知的, 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)。在一实施方案中, 利用技术人员已知的方法和材料将益生菌包封于载体中。

[0101] 如所述的, 所述方法可使用一种或多种益生元, 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、乳果寡糖 (lactosucrose)、乳果糖和异麦芽酮糖。低聚果糖可天然地发现于许多食物中例如小麦、洋葱、香蕉、蜂蜜、大蒜和韭葱。在一实施方案中, 益生元是菊苣根、菊苣根提取物、菊糖或其组合。通常, 将益生元以足够积极地刺激肠道中的健康微生物群落并使这些“好”细菌繁殖的量施用。典型的量是大约 1 克至大约 10 克每份或者对于动物推荐的每日膳食纤维的大约 5% 至大约 40%。技术人员可依据 (1) 益生元的类型和性质, 以及所需要的组合物的类型和性质和 (2) 将消费益生元的动物的类型和性质例如动物年龄、体重、一般健康、性别、肠道微生物群落状态 (包括存在有害细菌) 和饮食, 确定益生元的量。

[0102] 通过任何适当的方法, 可以使益生菌和益生元成为组合物的一部分。一般来讲, 可将所述物质与组合物混合或者将其例如通过喷洒或喷雾施用至组合物的表面。当所述物质是套件的一部分时, 可将所述物质与其他物质混合或置于它们自己的包装中。通常, 基于干物质, 食品组合物含有大约 0.1% 至大约 10% 的益生元, 优选大约 0.3% 至大约 7%、最优选大约 0.5% 至大约 5% 的益生元。可利用技术人员已知的方法例如 US5952033 将益生元整合到组合物中。

[0103] 可将益生菌以任何有用的频率、以任何有效量施用任何持续时间, 无论短期还是优选的较长期。在一实施方案中, 所述方法应用长期规律地 (优选每天) 施用的组合物。根据本发明的方法, 组合物的施用包括作为食疗 (dietary regimen) 的一部分可跨越从动物分娩到成年生活的一段时间。

[0104] 在一些实施方案中, 动物是年轻或正成长的动物。在其他实施方案中, 动物是成年或成熟动物。在其他实施方案中, 动物是衰老动物。已达到预计寿命的大约 30% 的动物通常是适合的。在一些实施方案中, 当动物已达到其预计或预期寿命的超过大约 30%、40% 或 50% 时, 例如规律地或长期规律地, 开始施用。在一些实施方案中, 动物已达到其预期寿命的

40%、45% 或 50%。还在其他实施方案中,动物是更老的,已达到其可能寿命的 60%、66%、70%、75% 或 80%。寿命的确定基于保险精算表格、计算、估计等,并可考虑过去、现在和未来的已知是积极或消极地影响寿命的影响或因素。当确定寿命时,种类、性别、大小、遗传因素、环境因素和应激源、现在和过去的健康状况、过去和现在的营养状况、应激源等的考虑还可影响或者被考虑在内。

[0105] 文中描述的方法还可施用药物或营养组合物,所述药物或营养组合物被配制用于通过任何选定的途径施用,如下文更详细的描述。

[0106] 在一些实施方案中,将本发明的化合物或组合物与有效量的一种或多种可用于治疗、减轻或预防动物神经系统的一个或多个组件的损害的治疗物质,联合施用至动物。可用于治疗、减轻或预防对动物神经系统损害的治疗物质包括皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

[0107] 技术人员将理解:一些上面提到的类别的治疗物质和所述类别的任何成员可适合于文中使用。在当前优选的实施方案中,皮质醇是甲泼尼龙;免疫抑制药物是例如泼尼松、环孢菌素或硫唑嘌呤中的一种或多种;神经营养蛋白是 NTF-3;抗抑郁药是阿米替林或其他三环抗抑郁药;抗癫痫药是加巴喷丁、苯妥英或卡马西平;和/或抗惊厥药是普瑞巴林。当施用治疗细胞时,其优选是干细胞或者能生产细胞产物的细胞,所述细胞产物可用于受损的神经系统组件。

[0108] 方法中所用的组合物在一些实施方案中是药物或营养组合物,并任选含有一种或多种上述可用于治疗、减轻或预防神经系统组件的损害的物质。

[0109] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含上述本发明组合物,其包含至少 UFA 和 NORC,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。通常,通过将化合物或组合物与下列物质混合制备药物组合物:赋形剂、缓冲剂、粘合剂、成形剂、着色剂、稀释剂、压缩剂 (compressing agents)、润滑剂、矫味剂、润湿剂等,包括技术人员已知的可用于生产药物和配制适于作为药物施用至动物的组合物的其他成分。

[0110] 可将药物组合物进行配制,用于任何施用方式。在一实施方案中,将药物组合物进行配制,用于口服施用。在另一实施方案中,将药物组合物进行配制,用于局部施用。适当的局部用制剂可包括溶液剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、脂质体、可生物降解的微粒和药物化学家容易理解的其他所述递送工具。

[0111] 在其他实施方案中,可将所述化合物或组合物与一种或多种可用于治疗、减轻或预防神经系统组件损害的物理治疗联合施用至动物。并且,优选地,在所述方法中,神经系统的损害包括外周神经系统组件例如神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元中的一种或多种或神经系统其他组件的损害,如上文所述。

[0112] 当方法涉及将组合物与一种或多种物理治疗联合施用至动物时,在各实施方案中,治疗包括锻炼、血浆除去法 (plasmapheresis)、矫形外科支持或支架和/或 TENS (经皮电神经刺激) 中的一种或多种。

[0113] 由于顺应于提供的方法,本文考虑神经元部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害。患有运动终板受损的动物还可从所述方法和组合物中获益。

[0114] 除了神经元损害之外,可利用提供的方法和组合物,治疗、减轻或预防神经胶质细胞损害,例如施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞的损害。

[0115] 所述物理治疗还可以与一种或多种也可用于治疗、减轻或预防损害的治疗物质一起联合施用。所述各治疗物质可根据本发明方法以任何适当的剂量单独或联合施用。

[0116] 另一方面,本发明提供适合于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的套件。当对于套件组件适当时,该套件在单一包装中的独立容器中或在虚拟包装中的独立容器中包含一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC。在各实施方案中,套件还含有下述中的一种或多种:(1) 一种或多种其他适合于动物消费的成分;(2) 一种或多种 B 族维生素;(3) 一种或多种抗氧化剂;(4) 一种或多种可用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的治疗物质;(5) 一种或多种益生元;(6) 一种或多种益生菌;(7) 一种或多种诊断装置,该装置适合于测定动物能否从用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的方法和组合物中获益;(8) 说明书,其关于如何组合或制备用于施用至动物的套件中提供的 UFA、NORC 和任何其他成分;(9) 说明书,其关于如何对动物有益地使用一个或多个组合的、制备的或其他的套件组件;和 (10) 装置,其用于将组合的或制备的套件组件施用至动物。

[0117] 在一实施方案中,套件含有在组合物中的 UFA 和 NORC,并含有一个或多个其他套件组件。在其他实施方案中,套件含有在组合物中的 UFA 和 NORC 以及一种或多种 B 族维生素和抗氧化剂,并含有一个或多个其他套件组件。在优选的实施方案中,套件含有在组合物中的 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂,并含有一个或多个其他套件组件。在优选的实施方案中,组合物是适合于动物消费的食品组合物。

[0118] 当神经系统的损害包含外周神经网络的一个或多个组件的损害时,套件是特别有用的。所述损害包括神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元、神经、或神经网络其他组件中的一种或多种的损害。根据本发明的第一方面和文中的定义部分,上文更完整地描述了此类损害。在一实施方案中,损害是对神经元的至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害。还在其他实施方案中,损害是对运动终板的损害。外周神经系统的神经胶质细胞包括例如施万细胞、卫星细胞、肠细胞和其他神经胶质细胞。

[0119] 另一方面,本发明提供用于交流有关下列一个或多个方面的信息或说明的工具,其中所述的方面为 (1) 使用所公开的方法或组合物用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害;(2) 将 UFA、NORC、B 族维生素、抗氧化剂或文中公开的其他组分混合,以生产适合于治疗、减轻或预防动物的神经网络组件的损害的组合物;(3) 使用所公开的套件用于治疗、减轻或预防动物神经网络组件的损害;或者 (4) 将组合物施用至动物;所述工具包含含有所述信息或说明的一种或多种物理或电子文档、数字存储介质、光存储介质、音频呈现、视听显示或光学显示。

[0120] 所述工具优选是展示网站、光学显示报摊、小册子、产品标签、包装说明书、广告、分发的印刷品、公告、录音带、录像带、DVD、CD-ROM、计算机可读芯片、计算机可读卡片、计算机可读磁盘、USB 装置、火线 (FireWire) 装置、计算机内存或其任何组合。

[0121] 另一方面,本发明提供制备包含 UFA、NORC 和一种或多种适合动物消费成分的食品组合物的方法。该方法包括将适合于动物消费的一种或多种成分与 UFA 和 NORC 混合。或者,可将 UFA 和 NORC 单独或联合施用至食品组合物上,例如作为包衣或覆盖物 (topping)。食品组合物的生产和 / 或加工期间,可将 UFA 和 NORC 在任何时间加入。这包括例如,将 UFA

和 NORC 作为食品组合物“主体”的核心成分的一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。

[0122] 适合于动物消费的成分优选是一种或多种 B 族维生素和 / 或一种或多种抗氧化剂。就本发明的其他方面,对包含的 B 族维生素和抗氧化剂进行了更全面地讨论,并且相同的考虑应用于制备方法。其他成分可包括于方法中,包括蛋白质、碳水化合物、脂肪、水分、纤维、益生元和益生菌等。优选的成分包括促进或维持动物健康的任何成分或者支持神经系统或可有助于修复神经系统损害的成分特别是功能食品成分。食品组合物可以是任何类型或种类的,并预期用于动物消费。

[0123] 当至少以推荐量将食品施用至动物时,优选地, UFA、NORC、B 族维生素或抗氧化剂以用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的有效量存在于食品组合物中。

[0124] 另一方面,本发明提供包装。所述包装包含可用于治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的量的一种或多种 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂,以及附着到所述包装上的标签,所述标签包含字、图、图样、符号、简称、标语、短语或其它装置或其组合,其指明该包装的内含物包含适合于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的一种或多种化合物。在各实施方案中,化合物包含于组合物例如食品组合物或药物或营养食品组合物中。

[0125] 另一方面,本发明提供包装,所述包装包含一种或多种 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂,以及附着到所述包装上的标签,所述标签包含字、图、图样、符号、简称、标语、短语或其它装置或其组合,其指明该包装的内含物包含适合于治疗、减轻或预防动物神经系统的组件的损害的化合物或组合物。

[0126] 另一方面,本发明提供药物及其用途。药物包含 UFA 和 NORC。因此,本发明提供 UFA 和 NORC 在制备用于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的药物中的用途。优选地,动物是人或伴侣动物。

[0127] 在一些实施方案中,所述药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。根据本发明的其他方面,所述药物优选包含 NORC, NORC 是精氨酸、精氨酸的一氧化氮释放衍生物或类似物、瓜氨酸或鸟氨酸。所述的药物的用途在其中损害是对动物脑的组件的损害、尤其是创伤性损害的实施方案中是优选的。遭受神经元任何部分例如胞体、轴突、树突、突触、感受器或效应器的损害的动物可优选从文中提供的方法、组合物、套件、药物等的使用中获益。药物中所用的 UFA、NORC、B 族维生素和抗氧化剂的量与文中对于本发明方法给出的所述化合物的量相同。在其中损害是对动物脊髓的组件的损害、尤其是创伤性损害的实施方案中,所述的药物的用途也是优选的。遭受神经元任何部分例如胞体、轴突、树突、突触、感受器或效应器损害的动物可优选从文中提供的方法、组合物、套件、药物等的使用中获益。在其中神经系统的损害是对外周神经系统组件例如神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或一些其他组件的损害的实施方案中,所述的药物的用途也是优选的。遭受神经元任何部分例如胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器损害或者运动终板损害的动物可优选从文中提供的方法、组合物、套件、药物等的使用中获益。在一实施方案中,外周神经系统的神经胶质细胞是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或其他神经胶质细胞。

[0128] 利用各种施用途径,将本发明的化合物和组合物包括药物组合物和药物施用至动物。所述途径包括口服、鼻内、静脉内、肌内、胃内、经幽门、皮下、直肠等。优选地,将化合物

和组合物口服施用。

[0129] 另一方面,本发明提供用于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的方法。该方法包括确定需要治疗、减轻或预防神经系统的至少一个组件的损害的动物,并以对于治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害有效的量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种能被动物代谢产生 NORC 的补充剂。

[0130] 对于所述方法,补充剂通常是瓜氨酸或鸟氨酸,因为精氨酸和它的大多数 NORC 衍生物不需要代谢,来产生 NORC 化合物。在一实施方案中,动物是人。在另一实施方案中,动物是犬科或猫科伴侣动物。在各实施方案中,动物是年老的动物。

[0131] UFA 通常包括一种或多种任何来源的 ALA、EPA、DPA、DHA 或其他 n-3 脂肪酸,但是在一些实施方案中,优选的 UFA 来自鱼油源。

[0132] 在一些实施方案中,以组合物一起或单独地施用 UFA 和补充剂。通常,组合物包含大约 0.1% 至大约 50% 的 UFA,并在一些实施方案中,UFA 的含量是大约 0.5% 至大约 20%,大约 1% 至大约 15%,大约 1-2% 至大约 5-10%。类似地,组合物包含大约 0.1% 至大约 20% 的补充剂。

[0133] 在各实施方案中,组合物还包含治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量的一种或多种 B 族维生素,例如 B 族维生素推荐每日需求量的大约 0.1 至大约 40 倍。

[0134] 在一些实施方案中,组合物还包含治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量的一种或多种抗氧化剂,例如大约 0.0001 至大约 25% 的抗氧化剂。

[0135] 在一些实施方案中,组合物还以对于治疗、减轻或预防动物神经系统损害有效的量包含抗氧化剂和一种或多种 B 族维生素。例如,在一些实施方案中,组合物包含推荐的每日需求量的大约 0.1 至大约 40 倍的 B 族维生素和大约 0.0001 至大约 25% 的抗氧化剂。

[0136] 根据该方面,方法使用上文和整个公开书所述的组合物,并且当神经系统损害包括外周神经系统一个或多个组件包括例如神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或者神经系统的其他组件的损害时,其是优选使用的。在一实施方案中,神经元的至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害或者运动终板的损害可以被治疗、减轻或预防。在另一实施方案中,神经胶质细胞是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞。

[0137] 在任何所述方法中,对于一些实施方案,可将组合物配制为人用食品组合物、宠物食品组合物或饮食补充剂。除了 UFA 和 NORC,食品组合物还可包含大约 15% 至大约 50% 的蛋白质、大约 5% 至大约 40% 的脂肪和大约 5% 至大约 20% 的含水量,以及大约 5% 至大约 10% 的灰分含量。

[0138] 对一些实施方案,将 UFA 和 NORC 长期规律地施用,并对于一实施方案,将 UFA 和 NORC 每天施用。根据文中的方法,每天施用可长期规律地持续进行。

[0139] 在一实施方案中,将化合物或组合物与一种或多种可用于治疗、减轻或预防动物神经系统的一个或多个组件的损害的治疗物质,以治疗、减轻或预防动物神经系统的一个或多个组件损害的有效量联合施用至动物。所述组合物还可与一种或多种用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的物理治疗联合施用。

[0140] 在各实施方案中,可用于治疗、减轻或预防动物神经系统损害的治疗物质包括皮

质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

[0141] 技术人员将理解：一些上面提到的类别的治疗物质和所述类别的任何成员可适合于文中使用。在当前优选的实施方案中，皮质醇是甲泼尼龙；免疫抑制药物是例如泼尼松、环孢菌素或硫唑嘌呤中的一种或多种；神经营养蛋白是 NTF-3；抗抑郁药是阿米替林或其他三环抗抑郁药；抗癫痫药是加巴喷丁、苯妥英或卡马西平；和 / 或抗惊厥药是普瑞巴林。当施用治疗细胞时，其优选是干细胞或者能生产细胞产物的细胞，所述细胞产物可用于受损的神经系统组件。

[0142] 当方法涉及将组合物与一种或多种物理治疗联合施用至动物时，在各实施方案中，所述治疗包括锻炼、血浆除去法、矫形外科支持或支架和 / 或 TENS（经皮电神经刺激）中的一种或多种。

[0143] 在一实施方案中，施用的组合物是药物组合物或营养食品组合物，其任选地包含一种或多种可用于治疗、减轻或预防损害的治疗物质。

[0144] 在另一实施方案中，将 UFA 和 NORC 与一种或多种物理治疗联合施用至动物，所述物理治疗可用于治疗、减轻或预防上文所述的外周神经网络的一个或多个组件的损害。

[0145] 物理治疗优选是锻炼、血浆除去法、矫形外科支持或支架和 / 或经皮电神经刺激（TENS）中的一种或多种。

[0146] 在一实施方案中，治疗还可以与一种或多种也可用于治疗、减轻或预防损害的治疗物质联合施用，因为所述联合治疗可比单一治疗更有效。治疗物质优选是皮质醇、促红细胞生长素、免疫抑制药物、美西律、免疫球蛋白、治疗抗体、治疗细胞、视黄酸或其衍生物、微 RNA、神经营养蛋白、抗抑郁药、抗癫痫药、丙戊酸钠或丙戊酸的药学上可接受的盐、大麻素、抗惊厥药和利多卡因中的一种或多种。

[0147] 对于最有用的此类方法，损害由伤害、疾病或者全身性或代谢情况引起。在一实施方案中，动物是年老动物，优选是健康的衰老动物，并还可以是伴侣动物。在一实施方案中，动物具有与神经系统的年龄相关的损害有关的显型。在本发明这个和其他方面的各实施方案中，所述显型包括一种或多种改变的感觉功能或改变的运动功能或其他改变的神经网络功能例如感觉或运动信息的处理。

[0148] 优选与没有显型的对照动物相比，改变的感觉功能包括改变的机械感受器、化学感受器、温度感受器、电感受器、触觉感受器或疼痛感受器中的一种或多种。优选与没有显型的对照动物相比，改变的运动功能包括增加的反射时间或者降低的精细运动控制、降低的稳定性、降低的移动范围或降低的移动程度、实际或感觉的肌无力、瘫痪或肌萎缩。与没有显型的对照动物相比，显型还可以是神经信号任何改变的产生、存储、释放、传输、接受、传播、传递或时限；前述各情形优选与没有显型的对照动物相比。

[0149] 另一方面，本发明提供促进动物健康和身心健康的方法。所述方法包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物，和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC；从而，促进动物的健康和身心健康。还在文中描述了优选的 UFA 和 NORC，例如 ALA、EPA、DPA、DHA 和精氨酸。

[0150] 在一些实施方案中,损害是由物理伤害或创伤、疾病或者全身性或代谢情况引起的。在各实施方案中,动物是人或伴侣动物,优选是成年动物,并更优选是年老动物。

[0151] 在各实施方案中,方法还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量,将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。优选的量是文中所述的。

[0152] 另一方面,本发明提供延长动物生命盛年期的方法。所述方法包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC;从而,延长动物的盛年期。在文中还描述了优选的 UFA 和 NORC,例如 ALA、EPA、DPA、DHA 和精氨酸。

[0153] 在一些实施方案中,损害是由物理损伤或创伤、疾病或者全身性或代谢情况引起的。在各实施方案中,动物是人或伴侣动物,优选是成年动物,并更优选是年老动物。

[0154] 在各实施方案中,方法还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量,将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。优选的量是文中所述的。

[0155] 另一方面,本发明提供改善动物生活质量的方法。所述方法包括确定易患或患有神经系统的至少一个组件的损害的动物,和以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量向动物联合施用一种或多种 UFA 和一种或多种 NORC;从而,改善动物的生活质量。文中描述了优选的 UFA 和 NORC,例如 ALA、EPA、DPA、DHA 和精氨酸。

[0156] 在一些实施方案中,损害是由物理损伤或创伤、疾病或者全身性或代谢情况引起的。在各实施方案中,动物是人或伴侣动物,优选是成年动物,并更优选是年老动物。

[0157] 在各实施方案中,方法还包括以治疗、减轻或预防动物神经系统的至少一个组件的损害的有效量,将一种或多种 B 族维生素、一种或多种抗氧化剂或其组合施用至动物。优选的量是文中所述的。

[0158] 另一方面,本发明提供包装,其用于容纳一种或多种 UFA、NORC、B 族维生素、抗氧化剂或本发明的其他组分的,以及包装包含有效治疗、减轻或预防动物神经系统的损害的化合物的说明。所述包装包含至少一种适合于容纳所述组分的材料和附着到所述材料上的标签,所述标签包含字、图、图样、简称、标语、短语或其它装置或其组合,其指明该包装包含组分,并标明其用途。通常,所述装置包含词语“预防对神经系统的损害”或者“包含治疗、减轻或预防神经系统损害的成分”或者印在材料上的相当表述。任何适合于容纳所述组分的包装结构和包装材料可用于本发明,例如由纸、塑料、箔、金属等制造的袋子、盒子、瓶子、罐子、小袋等。在优选的实施方案中,所述包装还包含 UFA、NORC、B 族维生素、抗氧化剂或本发明其他组分。在不同实施方案中,包装还包含至少一个窗口,其允许在未打开包装的情况下看到包装的内含物。在一些实施方案中,窗口是包装材料的透明部分。在其它实施方案中,窗口是包装材料的缺失部分。

[0159] 将可用于方法中的化合物和组合物包括药物组合物和药物施用至动物,持续实现本发明的一个或多个目标所需要的一段时间,所述目标例如治疗、减轻或预防外周神经网络的一个或多个组件包括例如神经胶质细胞、神经节、髓磷脂、神经元或神经网络其他组件的损害。在一实施方案中,神经元至少一部分即胞体、轴突、树突、突触、末端、感受器或效应器的损害或者运动终板的损害可以被治疗、减轻或预防。在另一实施方案中,神经胶质细胞

是施万细胞、卫星细胞、肠细胞或外周神经系统的其他神经胶质细胞。

[0160] 根据本发明的这一方面或任何方面,还可将所述方法和组合物使用改变动物所表现的至少一种显型所需要的一段时间,所述动物经历神经网络的一个组件的损害。组合物适合于长期施用或者根据与组合物和目标相匹配的任何时间表施用。

实施例

[0161] 本发明还可通过下述实施例进一步解释,但是将理解所述实施例仅为了解释目的,而不预期限制本发明的范围,除非另外具体说明。

[0162] 实施例 1

[0163] 测试组合物和动物组:将年轻的成年(2-3 月龄)雄性查尔斯河鼠喂食四种组合物之一,并进行下文四种处理之一:A 组:对照组合物。饲养 1 个月+假(sham)外科手术+对照饲养 1 个月(假手术对照组);B 组:对照组合物。饲养 1 个月+MCAO+对照饲养 1 个月(中风对照组);C 组:测试组合物。饲养 1 个月+MCAO+测试饮食饲养 1 个月(饲养前+饲养后);和 D 组:对照组合物。饲养 1 个月+MCAO+测试饮食饲养 1 个月(仅饲养后)。对照是标准大鼠饮食,其包含 140g/kg 酪蛋白、100g/kg 蔗糖、50g/kg 纤维、155g/kg 糊精、466g/kg 玉米淀粉、35g/kg 标准盐混合物、40g/kg 大豆油、10g/kg 标准维生素混合物、1.8g/kg L-胱氨酸和 2.5g/kg 氯化胆碱。测试组合物是补充 2%精氨酸和 2%鲑鱼鱼油、大鼠 RDA 需求量 4 倍的 B 族维生素和抗氧化剂(维生素 E:500mg/kg 饮食、维生素 C:150mg/kg 饮食、虾青素:100mg/kg、硒:0.40mg/kg)。

[0164] 将大鼠饲养于具有 12-小时明暗周期的控温房间(22-25℃)的动物设备中。在圈养期(acclimation period)所有大鼠可自由接触实验室食物和自来水,并且在试验期,可自由接触对照饮食或测试饮食。

[0165] 在 4 周饲养结束时,将动物进行暂时(1 小时)大脑中动脉闭塞,随后再灌注 24 小时,以通过局部缺血和组织缺氧诱导脑损害。对于大脑中动脉(MCA)闭塞和再灌注,使用管腔内丝线(intraluminal filament)模型。简言之,用氯胺酮(60mg/kg)和塞拉嗪(10mg/kg)麻醉动物,然后暴露颈内动脉(ICA),并通过穿孔将 3-0 单丝尼龙缝线引入 ICA 管腔,且轻轻地前进到远端颈内动脉(ICA),直到感到适当抵抗。1 小时后,将缝线从 ICA 抽出,并立即将远端 ICA 烧灼。

[0166] 大鼠有一个月从脑损害中恢复。MCAO 或假手术一个月后,评价所有动物的认知(Morris 水迷宫)和运动能力(旋转杆(Rotarod))。

[0167] Morris 水迷宫实验:仪器由填充 50cm 深度并保持在 24℃的白色自来水的铝槽组成(130cm 直径 x 75cm 深度)。要求大鼠定位位于表面下 1cm 的平台(10x10cm)。利用照相机(Burle, Lancaster, PA)和电脑化跟踪系统(San Diego instruments)记录大鼠的位置。在预训练阶段,将黑色帘置于槽上方,并让大鼠游泳,且没有额外可得到的迷宫提示情况下爬到平台上。在每次试验中,让大鼠从甬道(alley)(100x15x60cm,置于槽的中间)的一端开始游泳,并爬到甬道另一端隐藏的平台上。将大鼠置于平台上 10s,然后使其置于居住笼中,保持 5-分钟试验间隔(ITI)。该阶段包括各有 5 次试验的 4 次任务(sessions),经历两天的时间。上午和下午的任务被至少 2 小时分开。每次试验记录大鼠到达平台的时间(秒)。

[0168] 在学习阶段,除去帘和甬道,并利用空间提示要求大鼠在 90s 内定位平台。在平台上休息 10s 的一段时间后,将大鼠放回居住笼中,保持 10min 的 ITI。学习阶段有 4 次任务,各任务有 5 次试验,历经 2 天。延迟 24 小时后,进行第 5 次任务,并在延迟 12 小时后开始第 6 次任务,使平台仍在最初位置。目标是评价经过延迟期后大鼠能如何好地记住平台位置。通过到平台的潜伏期测量成绩。

[0169] 旋转试验:使用旋转试验评价脑损害恢复后大鼠的平衡和协调能力。仪器是装配尼龙圆筒(长 45cm,直径 3.2cm)的马达驱动的跑台(Accuscan Instruments),尼龙圆筒水平安装在高于填补的表面以上 35.5cm 的高度。圆筒具有通过黑色丙烯酸树脂分隔物分开的 4 个 11-cm 宽的间隔。在给定试验中,将大鼠置于圆筒上,并且微处理器控制的马达以 0.5rpm/sec 的加速度旋转圆筒。当大鼠从圆筒摔下或者达到 75rpm 的速度时,试验结束。在四次试验的每次试验中,记录至掉下的潜伏期,在每一任务(sessions)期内,将各试验以 10-min 的间隔隔开。大鼠每天接受 2 次任务,直到达到稳定标准(即直到掉下的平均潜伏期的增加不超过最后三次任务的 15%)。在最后训练任务掉下的平均潜伏期是成绩的量度。

[0170] 结果如表 1 和表 2 中所示。参照表格,数据显示组合物对于预防和治疗神经系统损害是有效的。

[0171] 表 1

[0172] 从脑损害恢复后,营养混合物对 Morris 水迷宫表现的作用:到平台的潜伏期(秒)

[0173]

任务	A 组	B 组	C 组	D 组
1	30.98	50.64	46.08	46.37
2	16.41	23.85	19.56	16.72
3	13.13	24.48	18.73	16.44
4	10.08	15.78	11.89	10.97
5	8.832	17.56	9.33	9.60
6	9.852	11.85	8.61	9.64

[0174] 表 2

[0175] 从脑损害恢复后,营养混合物对运动功能(平衡和协调)的作用:到掉下的潜伏期(秒)

[0176]

任务	A 组	B 组	C 组	D 组
1	17.34	12.7	16.42	15.81

2	29.2	21.17	26.16	23.41
3	33.29	23.08	27.41	29.56
4	40.24	26.72	32.77	28.35
5	40.39	26.55	33.57	28.53
6	37.86	27.3	34.24	28.54
7	36.11	26.15	30.46	27.63
8	35.71	26.18	30.9	27.13

[0177] 实施例 2

[0178] 大鼠试验 :实验的设计与实施例 1 中的实验设计类似。要使用 5 组大鼠,并将其喂食与实施例 1 中不同的饮食。待使用的大鼠将患有外周神经损害,没有中枢神经系统损害。所述损害可在多种实验模型中诱导,例如通过牢固结扎脊神经或者各种类型的中毒,例如利用鼠李果 (*Karwinskia humboldtiana*) 或其他神经毒素。将大鼠长期 (长期规律地) 喂食其各自的日常饮食,所述饮食包含 UFA、NORC 和任选的 B 族维生素和 / 或抗氧化剂。

[0179] 对于接受 UFA/NORC 饮食的组中的大鼠,测量运动功能或神经功能 (例如神经传导速率) 反应的各种量度,并将其与未接受 UFA 和 NORC 饮食的对照组进行比较。结果如预期,与对照组大鼠相比,接受保护性饮食的大鼠显示明显更好的表现。

[0180] 在说明书中,已公开了本发明的典型优选实施方案。尽管使用了特定术语,仅以一般性和描述性意义使用它们,而不是为了限制。本发明的范围在权利要求书中提出。根据上文的教导,显而易见,本发明的许多修改和变化是可能的。因此,将理解 :在附随的权利要求书范围内,可以具体描述之外的其它方式实施本发明。