



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102271502 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 200980153638. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 12. 30

A01N 37/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/20 (2006. 01)

61/204, 170 2009. 01. 02 US

A61K 31/22 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/006749 2009. 12. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02010/077358 EN 2010. 07. 08

(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 W·R·古费 F·德塔亚

J-B·贝泽尔盖斯 F·迪欧尼斯

C·克鲁兹-赫尔南德斯

(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 4 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

增加内源性缩醛磷脂水平的方法

(57) 摘要

本发明提供了通过给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)来增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法。

1. 用于增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法,该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)。

2. 权利要求1的方法,其中LCPUFA是具有至少18个碳原子和至少两个双键的单羧酸。

3. 权利要求1的方法,其中LCPUFA是 Ω -6脂肪酸和 Ω -3脂肪酸。

4. 权利要求1的方法,其中LCPUFA是花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

5. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以LCPUFA酯施用。

6. 权利要求5的方法,其中酯是酰基甘油或甘油磷脂。

7. 权利要求1的方法,其中LCPUFA是口服施用。

8. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约1至约1000mg/kg/天的量施用于动物。

9. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约5至约500mg/kg/天的量施用于动物。

10. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约10至约300mg/kg/天的量施用于动物。

11. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约1至约1000g/kg/饮食的量的饮食施用于动物。

12. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约5至约500g/kg/饮食的量的饮食施用于动物。

13. 权利要求1的方法,其中LCPUFA以约10至约300g/kg/饮食的量的饮食施用于动物。

14. 权利要求1的方法,其中动物是人。

15. 权利要求1的方法,其中动物是伴侣动物。

16. 权利要求15的方法,其中动物是犬科动物或猫科动物。

17. 权利要求1的方法,其中动物是老年动物。

18. 用于预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症的方法,该方法包括给易患或患有疾病或病症的动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)。

19. 权利要求18的方法,其中疾病或病症是代谢综合征、神经变性疾病、痴呆、阿尔茨海默病、认知损伤、结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和肾癌。

20. 权利要求18的方法,其中LCPUFA是具有至少18个碳原子和至少两个双键的单羧酸。

21. 权利要求18的方法,其中LCPUFA是 Ω -6酸和 Ω -3脂肪酸。

22. 权利要求18的方法,其中LCPUFA是花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

23. 权利要求18的方法,其中LCPUFA以LCPUFA酯施用。

24. 权利要求23的方法,其中酯是酰基甘油或甘油磷脂。

25. 权利要求18的方法,其中LCPUFA是口服施用。

26. 权利要求18的方法,其中LCPUFA以约1至约1000mg/kg/天的量施用于动物。

27. 权利要求18的方法,其中LCPUFA以约5至约500mg/kg/天的量施用于动物。

28. 权利要求18的方法,其中LCPUFA以约10至约300mg/kg/天的量施用于动物。

29. 权利要求18的方法,其中LCPUFA以约1至约1000g/kg/饮食的量的饮食施用于动物。

物。

30. 权利要求 18 的方法,其中 LCPUFA 以约 5 至约 500g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。

31. 权利要求 18 的方法,其中 LCPUFA 以约 10 至约 300g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。

32. 权利要求 18 的方法,其中动物是人。

33. 权利要求 18 的方法,其中动物是伴侣动物。

34. 权利要求 33 的方法,其中动物是犬科动物或猫科动物。

35. 权利要求 18 的方法,其中动物是老年动物。

36. 用于延长动物生命全盛年限的方法,该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA)。

37. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 是具有至少 18 个碳原子和至少两个双键的单羧酸。

38. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 是 Ω -6 酸和 Ω -3 脂肪酸。

39. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 是花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

40. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以 LCPUFA 酯施用。

41. 权利要求 40 的方法,其中酯是酰基甘油或甘油磷脂。

42. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 是口服施用。

43. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 1 至约 1000mg/kg/ 天的量施用于动物。

44. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 5 至约 500mg/kg/ 天的量施用于动物。

45. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 10 至约 300mg/kg/ 天的量施用于动物。

46. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 1 至约 1000g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。

47. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 5 至约 500g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。

48. 权利要求 36 的方法,其中 LCPUFA 以约 10 至约 300g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。

49. 权利要求 36 的方法,其中动物是人。

50. 权利要求 36 的方法,其中动物是伴侣动物。

51. 权利要求 50 的方法,其中动物是犬科动物或猫科动物。

52. 权利要求 36 的方法,其中动物是老年动物。

53. 促进动物保健或健康的方法,该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA)。

54. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 是具有至少 18 个碳原子和至少两个双键的单羧酸。

55. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 是 Ω -6 脂肪酸和 Ω -3 脂肪酸。

56. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 是花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

57. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以 LCPUFA 酯施用。
58. 权利要求 57 的方法,其中酯是酰基甘油或甘油磷脂。
59. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 是口服施用。
60. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 1 至约 1000mg/kg/ 天的量施用于动物。
61. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 5 至约 500mg/kg/ 天的量施用于动物。
62. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 10 至约 300mg/kg/ 天的量施用于动物。
63. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 1 至约 1000g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。
64. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 5 至约 500g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。
65. 权利要求 53 的方法,其中 LCPUFA 以约 10 至约 300g/kg/ 饮食的量的饮食施用于动物。
66. 权利要求 53 的方法,其中动物是人。
67. 权利要求 53 的方法,其中动物是伴侣动物。
68. 权利要求 67 的方法,其中动物是犬科动物或猫科动物。
69. 权利要求 53 的方法,其中动物是老年动物。
70. 适合增加动物内源性缩醛磷脂水平的套盒,该套盒适当地对于套盒组分在单个包装中的单独容器中或者在虚拟包装中的单独容器中包含一种或多种 LCPUFA 和至少一种 (1) 一种或多种适合动物消耗的可食用成分;(2) 一种或多种缩醛磷脂剂;(3) 如何组合两种或多种 LCPUFA、缩醛磷脂剂和可食用成分以制备适合动物消耗的组合物说明书;(4) 如何组合施用 LCPUFA 和缩醛磷脂剂的说明书;(5) 用于混合套盒组分的一种或多种装置;以及 (6) 包含套盒组分的一种或多种装置。
71. 用于交流关于以下一种或多种的信息或关于以下一种或多种的说明的工具:(1) 应用 LCPUFA 增加动物的内源性缩醛磷脂水平;(2) 应用 LCPUFA 预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症;(3) 应用 LCPUFA 延长动物生命的全盛年限;(4) 应用 LCPUFA 促进动物的保健或健康;(5) 将 LCPUFA 与一种或多种可食用成分混合;和 (6) 组合应用 LCPUFA 和一种或多种缩醛磷脂剂,用于增加内源性缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命的全盛年限或促进动物的保健或健康,该工具包括一个或多个物理或电子文档、数字存储介质、光存储介质、音频演示、视听展示或包含信息或指示的视觉显示。
72. 权利要求 71 的工具,其选自显示的网站、视频显示亭、小册子、产品标签、包装嵌入物、广告、分发的印刷品、公告栏、录音磁带、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、计算机存储器及其任何组合。
73. 包装,该包装包含一种或多种 LCPUFA 和贴在该包装上的标签,所述标签包含一个或多个单词、图片、图案、缩略语、标语、短语或其它装置或其组合,其显示包装中的内容物含有可用于增加内源性缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命的全盛年限、促进动物保健或健康或者其组合的化合物。
74. 用于增加动物内源性缩醛磷脂水平的组合物,该组合物包含足以增加动物内源性缩醛磷脂水平的量的一种或多种 LCPUFA。

75. 权利要求 74 的组合物,其中组合物包含足以将 LCPUFA 施用于动物的量的 LCPUFA,所述的量为约 1 至约 1000mg/kg/ 天。

76. 权利要求 74 的组合物,其中组合物包含足以将 LCPUFA 施用于动物的量的 LCPUFA,所述的量为约 5 至约 500mg/kg/ 天。

77. 权利要求 74 的组合物,其中组合物包含足以将 LCPUFA 施用于动物的量的 LCPUFA,所述的量为约 10 至约 300mg/kg/ 天。

增加内源性缩醛磷脂水平的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 1 月 2 日提交的美国临时申请系列号 61/204170 的优先权, 将该公开内容并入本文作为参考。

[0003] 发明背景

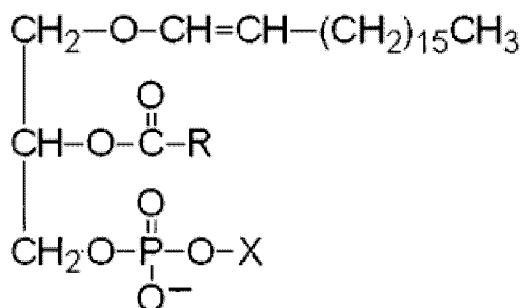
发明领域

[0004] 本发明通常涉及增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法, 并且特别涉及通过给动物施用长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA) 来增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法。

[0005] 相关技术描述

[0006] 缩醛磷脂及其结构和用途对于技术人员都是已知的。缩醛磷脂是甘油醚磷脂, 其中甘油部分与 1- 链烯基醚基团或 1- 烷基醚基团连接。有三种主要类型的缩醛磷脂已被鉴定并且命名为胆碱、乙醇胺和丝氨酸缩醛磷脂。一组缩醛磷脂的化学结构如图 1 所示, 其描述了甘油骨架中 C1 上的醚连接。典型的是, R 是不同长度的烃链, 并且 X 是胆碱、乙醇胺或丝氨酸。

[0007]



[0008] 图 1

[0009] 已知缩醛磷脂与动物的多种疾病和病症相关, 特别是内源性缩醛磷脂水平低的动物。类似地, 已知内源性缩醛磷脂水平随着动物年龄而降低, 可能导致对动物健康不利的疾病和病症的发生。US 5759585 公开了缩醛磷脂在治疗神经变性疾病中的用途。US 6177476 公开了应用甘油单醚及其羧酸酯衍生物补充哺乳动物缩醛磷脂的方法。WO 08124916A1 公开了对缩醛磷脂不足介导的老龄化疾病、特别是结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌、认知损伤和痴呆进行诊断和风险评估的方法。

[0010] 考虑到低内源性缩醛磷脂水平对动物及其健康的不利影响, 需要增加动物内源性缩醛磷脂水平的新方法。

[0011] 发明概述

[0012] 因此, 本发明的目的是提供增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法。

[0013] 本发明的另一个目的是提供预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症的方法。

[0014] 本发明的另一个目的是提供延长动物生命健康全盛 (prime) 年限的方法。

[0015] 本发明的另一个目的是提供促进动物保健或健康的方法。

[0016] 这些目的中的一个或多个通过给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种 LCPUFA 来实现。在多种实施方案中,给动物施用的 LCPUFA 的量约为 1 至约 1000 毫克/千克体重/天 (mg/kg/天)、优选约 5 至约 500mg/kg/天、最优选约 10 至约 300mg/kg/天。该方法可用于预防或治疗疾病或病症,例如代谢综合征、神经变性疾病、痴呆、阿尔茨海默病、认知损伤、结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和肾癌,特别是老年动物并且更特别是正经历内源性缩醛磷脂水平下降的老年动物。

[0017] 本发明其它的和进一步的目的、特征和优点对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0018] 发明详述

[0019] 定义

[0020] 术语“动物”指能从内源性缩醛磷脂水平增加受益的任何动物,包括禽、牛、犬科动物、马、猫科动物、hircine、鼠、羊和猪动物。

[0021] 术语“长链多不饱和脂肪酸”或 (“LCPUFA”) 指任何 LCPUFA 或当被动物代谢时能提供 LCPUFA 的化合物。

[0022] 术语“缩醛磷脂剂”指除 LCPUFA 外的用于增加或降低动物内源性缩醛磷脂水平的任何化合物、组合物或药物。

[0023] 术语“组合”指一种或多种 LCPUFA、缩醛磷脂剂或其它化合物或组合物 (1) 与食物组合物一起或 (2) 分别以相同或不同的频率应用相同或不同的施用途径在大约相同的时间或周期性施用于动物。“周期性”指以特别的缩醛磷脂剂可接受的剂量方案施用缩醛磷脂剂,以及根据适合于特别动物将 LCPUFA 常规施用于动物。“大约相同的时间”通常指在相同时间或相互在约 72 小时内施用 LCPUFA 和缩醛磷脂剂。“组合”特别包括这样的施用方案,其中在规定的时间内施用缩醛磷脂剂,并且 LCPUFA 不定时地施用,特别是作为完整并且平衡的食物组合物的一部分。

[0024] 术语“延长全盛”指延长动物健康生活的年数,而不仅仅是延长动物的生存年数,例如动物可以在其生命全盛期中相对更长时间是健康的。

[0025] 术语“动物的保健和 / 或健康”指动物完整的生理、心理和社交健康,而不仅仅是没有疾病或虚弱。

[0026] 术语“老年”指年龄较大,以至于动物超过了其特别物种和 / 或物种内品种的平均寿命的 50%。例如,如果特别品种的狗的平均寿命是 10 年,那么对于本发明的目的,该品种中的狗大于 5 岁将被认为是“老年”。

[0027] 术语“单独包装”指套盒的组分在一个或多个容器内物理关联或者与一个或多个容器关联,并且被认为是用于制备、分配、销售或应用的单元。容器包括但不限于袋、箱、盒、瓶、任何类型或设计或材料的包装、外包装、收缩性包装、附着组分 (例如订住的、粘住的等) 或其组合。单独包装可以是物理关联的具有单个缩醛磷脂剂和 LCPUFA 或者包含 LCPUFA 的组合物容器,以便它们被认为是用于制备、分配、销售或应用的单元。

[0028] 术语“虚拟包装”指通过针对一个或多个物理或虚拟套盒组分指示用户如何获得其它组分 (例如在包含一种组分的袋或其它容器内) 的指令,以及指示用户去网址、联系记录信息或回传服务、查看虚拟信息或者联系看护者或指导者以获得如何应用套盒或有关套盒一种或多种组分安全性或技术信息的说明的指令相连接的套盒组分。

[0029] 本文中所用的范围以简化形式应用,以避免必需列出并且描述范围内的每个值和所有值。在适当情形下,可以选择该范围内任何适合的值作为上限值、下限值或范围的端点。

[0030] 除非上下文中有明确规定,本文中所应用的词的单数形式也包括复数,反之亦然。因此,对“一个”、“一种”和“所述”的引用通常包括各术语的复数形式。例如,引用“一种动物”或“一种方法”包括该“多种动物”、“多种方法”的复数形式。类似地,词语“包含有”、“包含”和“含有”应解释为包含在内,而不是唯一的。同样,术语“包括有”、“包括”和“或”均应解释为包含在内,除非这种解释由上下文能清楚地被限制。

[0031] 本文公开的方法和组合物以及其它改进不是为了限制特定本文描述的方法、方案和试剂,因为技术人员能意识到它们可以变化。另外,本文所用的术语仅仅是为了描述特别的实施方案,而不旨在和用来限制公开或要求的范围。

[0032] 除非另有定义,本文中应用的所有技术和科学术语、工艺术语和缩略语具有本发明所属的技术领域或该术语被应用领域的普通技术人员通常理解的含义。尽管在本发明的实际应用中可以应用与本文描述的那些类似或等价的任何组合物、方法、制备工艺或者其它方法或材料,但是,本文还是描述了优选的组合物、方法、制备工艺或者其它方法或材料。

[0033] 本文中引用或参考的所有专利、专利申请、出版物、技术和 / 或学术文章以及其它文献的全部内容以法律允许的程度并入本文作为参考。对这些文献进行讨论仅仅是为了概括其中所作出的论断。任何此类专利、专利申请、出版物或文献或者其任何部分不认为是相关的材料或现有技术。特别保留了对将此类专利、专利申请、出版物和其它文献作为相关材料或现有技术的准确性和适合性提出异议的权利。

[0034] 发明

[0035] 一方面,本发明提供了用于增加动物内源性缩醛磷脂水平的方法。该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA)。

[0036] 另一方面,本发明提供了预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症。该方法包括给易患或患有疾病或病症的动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种 LCPUFA。如技术人员已知的,该方法可用于预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的任何疾病。在多种实施方案中,该方法可用于预防代谢综合征、神经变性疾病、痴呆、阿尔茨海默病、认知损伤、结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和肾癌。

[0037] 当内源性缩醛磷脂水平低于动物或动物物种已知的平均水平时,内源性缩醛磷脂水平降低。平均水平对于技术人员是已知的。

[0038] 在进一步的方面,本发明提供了用于延长动物生命全盛年限的方法。该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种 LCPUFA。

[0039] 在另一方面,本发明提供了用于促进动物保健或健康的方法。该方法包括给动物施用内源性缩醛磷脂水平增加量的一种或多种 LCPUFA。该方法可用于促进任何年龄或分类的动物的保健或健康,包括成年动物和老年动物。

[0040] LCPUFA 可以是技术人员已知的任何 LCPUFA。在多个实施方案中,LCPUFA 是一种或多种具有至少 18 个碳原子和至少两个双键的单羧酸。在其它的实施方案中,LCPUFA 是一个或多个具有至少 20 个碳原子和至少两个双键的单羧酸。LCPUFA 的实例包括: Ω 脂肪酸,例如亚油酸 18:2 (n-6) 全顺式 -9,12- 十八碳二烯酸、 γ - 亚麻酸 (GLA) 18:3 (n-6) 全顺式 -6,

9,12 十八碳三烯酸、二十碳二烯酸 20:2(n-6) 全顺式 -11,14- 二十碳二烯酸、二高- γ - 亚麻酸 (DGLA) 20:3(n-6) 全顺式 -8,11,14- 二十碳三烯酸、花生四烯酸 (AA) 20:4(n-6) 全顺式 -5,8,11,14- 二十碳四烯酸、二十二碳二烯酸 22:2(n-6) 全顺式 -13,16- 二十二碳二烯酸、肾上腺酸 22:4(n-6) 全顺式 -7,10,13,16- 二十二碳四烯酸和二十二碳五烯酸 (osbond acid) 22:5(n-6) 全顺式 -4,7,10,13,16- 二十二碳五烯酸,以及 Ω -3 脂肪酸,例如 α - 亚麻酸 (ALA) 18:3(n-3) 全顺式 -9,12,15- 十八碳三烯酸、十八碳四烯酸 (STD) 18:4(n-3) 全顺式 -6,9,12,15- 十八碳四烯酸、二十碳三烯酸 (ETE) 20:3(n-3) 全顺式 -11,14,17- 二十碳三烯酸、二十碳四烯酸 (ETA) 20:4(n-3) 全顺式 -8,11,14,17- 二十碳四烯酸、二十碳五烯酸 (EPA) 20:5(n-3) 全顺式 -5,8,11,14,17- 二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸 (DPA) (鲛鱼酸) 22:5(n-3) 全顺式 -7,10,13,16,19- 二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸 (DHA) 22:6(n-3) 全顺式 -4,7,10,13,16,19- 二十二碳六烯酸、二十四碳五烯酸 24:5(n-3) 全顺式 -9,12,15,18,21- 二十二碳六烯酸和二十四碳六烯酸 (尼生酸) 24:6(n-3) 全顺式 -6,9,12,15,18,21- 二十四碳烯酸。LCPUFA 可以作为游离化合物或作为酯提供,例如酰基甘油 (单酰基甘油、二酰基甘油和三酰基甘油) 或甘油磷脂 (磷脂酰基胆碱、磷脂酰基乙醇胺、磷脂酰基肌醇或磷脂酰基丝氨酸)。优选的是,LCPUFA 作为三酰基甘油或磷脂衍生物施用于动物。

[0041] LCPUFA 可以应用任何适合的方法施用。优选的是,LCPUFA 口服施用于动物。LCPUFA 应用任何适合口服施用的形式口服施用,例如片剂、丸剂、混悬剂、溶液剂 (可能与饮用水混合)、乳剂、胶囊剂、散剂、糖浆剂和食物组合物 (用于人类、宠物食物组合物的糕点,或者给动物的零食或调味的零食)。优选的是,LCPUFA 作为食物组合物的部分施用于动物。对于动物、例如伴侣动物,LCPUFA 作为完全并且平衡的饮食的部分施用。

[0042] LCPUFA 可以以可用于增加内源性缩醛磷脂水平的任何量施用于动物。在多个实施方案中,LCPUFA 以约 1 至约 1000 毫克 / 千克体重 / 天 (mg/kg/ 天)、优选约 5 至约 500mg/kg/ 天、最优选约 10 至约 300mg/kg/ 天的量施用于动物。LCPUFA 可以在饮食中施用,优选完全并且平衡的饮食,以约 1 至约 1000 克 / 千克饮食 (g/kg/ 饮食)、优选约 5 至约 500g/kg/ 饮食、最优选约 10 至约 300g/kg/ 饮食的量施用于动物。

[0043] 通常,如技术人员所知的,缩醛磷脂水平在多种组织和器官中增加。在一个实施方案中,缩醛磷脂水平在动物的脑神经胶质细胞中增加,特别是成年和老年动物。换言之,缩醛磷脂水平在血脂、脂蛋白、肾、肺、睾丸、骨骼肌、心脏、脑、淋巴细胞、脾、巨噬细胞、多形核白细胞、视网膜和红细胞中增加。

[0044] 在进一步的方面,本发明提供了适合增加动物内源性缩醛磷脂水平的套盒。该套盒适当地对于套盒组分在单个包装中的单独容器中或者在虚拟包装中的单独容器中包含一种或多种 LCPUFA 和至少一种 (1) 一种或多种适合动物消耗的可食用成分;(2) 一种或多种缩醛磷脂剂;(3) 如何组合两种或多种 LCPUFA、缩醛磷脂剂和可食用成分以制备适合动物消耗的组合物、特别是制备可用于增加缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命健康全盛年限或促进动物的保健或健康的组合物的说明书;(4) 如何组合施用 LCPUFA 和缩醛磷脂剂、特别是制备可用于增加内源性缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命健康全盛年限或促进动物的保健或健康的组合物的说明书;(5) 用于混合套盒组分的一种或多种装置;以及 (6) 包含套盒组分的一种或多种装置。

[0045] 当套盒包含虚拟包装时,与一种或多种物理套盒组分组合的套盒仅限于虚拟环境中的说明。套盒包含 LCPUFA 和其它组分,例如足以增加动物内源性缩醛磷脂水平的量的缩醛磷脂剂。套盒可以包含任何不同组合和 / 或混合物的套盒组分。在一个实施方案中,套盒包含含有一种或多种 LCPUFA 的小袋和用于动物消耗的食物容器,例如狗或猫食物或动物零食。在另一个实施方案中,套盒包含含有一种或多种 LCPUFA 和缩醛磷脂剂的小袋。在进一步的实施方案中,套盒包含含有一种或多种 LCPUFA、缩醛磷脂剂和用于动物消耗的食物容器的小袋。典型的是,食物、缩醛磷脂剂和 LCPUFA 仅在消耗前混合。套盒可以包含其它的物品,例如用于混合 LCPUFA、缩醛磷脂剂或可食用成分的装置,或者用于包含混合物的装置,例如匙和食物碗。

[0046] 另一方面,本发明提供了用于交流关于以下一种或多种的信息或关于以下一种或多种的说明的工具:(1) 应用 LCPUFA 增加动物的内源性缩醛磷脂水平;(2) 应用 LCPUFA 预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症,例如代谢综合征、神经变性疾病、痴呆、阿尔茨海默病、认知损伤、结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和肾癌;(3) 应用 LCPUFA 延长动物生命的全盛年限;(4) 应用 LCPUFA 促进动物的保健或健康;(5) 将 LCPUFA 与一种或多种可食用成分混合,特别是制备可用于增加缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命的全盛年限或促进动物的保健或健康的组合物;和(6) 组合应用 LCPUFA 和一种或多种缩醛磷脂剂,用于增加内源性缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命的全盛年限或促进动物的保健或健康。该工具包括一个或多个物理或电子文档、数字存储介质、光存储介质、音频演示、视听展示或包含信息或指示的视觉显示。优选的是,该工具选自显示的网站、视频显示亭、小册子、产品标签、包装嵌入物、广告、分发的印刷品、公告栏、录音磁带、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、计算机存储器及其任何组合。

[0047] 有用的信息包括一种或多种:(1) 组合和施用 LCPUFA、缩醛磷脂剂、可食用成分和其它套盒组分的方法和技术;(2) 动物或它们的看护者应用的联系信息,如果他们有关于本发明或其应用的问题。有用的指示包括混合量以及施用量和频率,例如剂量。该交流工具可用于说明应用本发明的益处以及交流给动物施用本发明的改进方法。

[0048] 在另一方面,本发明提供了包装,其包含一种或多种 LCPUFA 或适合包含一种或多种 LCPUFA 的材料,以及贴在该包装上的标签,所述标签包含一个或多个单词、图片、图案、缩略语、标语、短语或其它装置或其组合,其显示包装中的内容物含有可用于增加内源性缩醛磷脂水平、预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症、延长动物生命的全盛年限或促进动物保健或健康的化合物。典型的是,这类装置包含在包装上印刷的词语“增加内源性缩醛磷脂水平”或“可用于预防或治疗由缩醛磷脂水平降低引起或影响的动物疾病或病症”或等价的表达。任何适合包含狗食物的包装或包装材料都可用于本发明,例如由纸、塑料、箔、金属等制成的袋、箱、瓶、罐子、小袋等。在一个实施方案中,所述包装进一步包含一种或多种缩醛磷脂剂。在一个优选的实施方案中,所述包装包含含有 LCPUFA 和缩醛磷脂剂的食物组合物,优选用于施用于伴侣动物。

[0049] 在另一方面,本发明提供了用于增加动物内源性缩醛磷脂水平的组合物,其包含一种或多种足以增加动物内源性缩醛磷脂水平的量的 LCPUFA。在多个实施方案中,该组合

物包含足以将 LCPUFA 施用于动物的量的 LCPUFA, 所述的量为约 1 至约 1000mg/kg/ 天, 优选约 5 至约 500mg/kg/ 天、最优选约 10 至约 300mg/kg/ 天。

[0050] 在多个实施方案中, 动物是人类或伴侣动物。优选的是, 伴侣动物是犬科动物例如狗, 或者猫科动物例如猫。在一个实施方案中, 动物是老年动物, 特别是患有或易具有老化特征的疾病或病症的动物。

实施例

[0051] 本发明可以进一步通过以下实施例举例说明, 尽管这些实施例应理解为仅仅是为了举例说明而被包括, 而不是用来限制本发明的范围, 除非另有明确说明。

[0052] 实施例 1

[0053] 术语。DHA 指二十二碳六烯酸; DHA-TG 指包含三酰基甘油的二十二碳六烯酸; DHA-PL 指包含磷脂的二十二碳六烯酸; DMA 指乙酸二甲酯; 以及 PE 指磷脂酰基乙醇胺。

[0054] 在光 (在 7:00AM-7:00PM 开灯)、温度 ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) 和湿度 (55-60%) 的控制条件下, 将十八 (18) 只 Sprague Dawley 大鼠在十 (10) 天的期间内交配, 并且喂食表 1 所示的三 (3) 种饮食中的一种。对照饮食中不包含 DHA 或其它 LCPUFA, 而包含相同水平的 DHA 的 DHA-TG 和 DHA-PL 组在这些饮食中添加了如三酰基甘油 (鱼油) 或磷脂 (Krill 油)。在断奶期后 (出生 21 天后), 所有的初生鼠均喂食不含 DHA 的饮食。

[0055] 表 1

[0056] 饮食组合物 (克 / 千克饮食)

[0057]

	在怀孕和哺乳期间 给雌鼠提供的饮食			断奶期后给年轻 大鼠提供的饮食
	对照	DHA-TG	DHA-PL	生长饮食
脂质	200	200	200	50
包括 18:2n-6	34.12	33.12	32.68	35
18:3n-3	6.44	3.46	3.34	7
DHA	-	1.2	1.2	-
酪蛋白	270	270	270	180
淀粉	200	200	200	460
葡萄糖	207.65	207.65	207.65	230
非营养纤维	50	50	50	20

[0058]

维生素(混合)	10	10	10	10
矿物质(混合)	50.85	50.85	50.85	50
L-蛋氨酸	2.5	2.5	2.5	-
胆碱	2.75	2.75	2.75	-
肌醇	6.25	6.25	6.25	-

[0059] 在接受生长饮食的 14 天、21 天和 3 个月的生活后,将 6 只年轻雄性初生鼠处死。每组通过高效液相色谱分离包含 PE 的脑神经胶质细胞磷脂。在酸性条件下将级分进行甲醇分解,以同时将 plasmenylethanoline 中发现的链烯基链转化为 DMA 衍生物并且将脂肪酰基链转化为脂肪酸甲酯。DMA 和脂肪酸甲酯通过气相色谱分析。缩醛磷脂酰乙醇胺(plasmenylethanolamine) 水平通过气相色谱以其 DMA 衍生物来确定。结果如表 2 所示。

[0060] 表 2

[0061] 由脑神经胶质细胞磷脂酰基乙醇胺 (PE) 中的缩醛磷脂酰基乙醇胺衍生的乙酸二甲酯 (DMA) 的水平

[0062]

	对照		DHA-TG			DHA-PL			DHA-TG 对 DHA-PL
	MV	SD	MV	SD	P 值 ¹	MV	SD	P 值 ¹	P 值 ²
第 14 天	8.24	0.78	9.76	0.48	<0.0001	9.41	0.39	0.0003	>0.05
第 21 天	10.14	0.42	11.29	0.73	0.0004	12.44	0.32	<0.0001	0.0004
第 3 个月 ³	10.05	0.5	11.71	0.29	<0.0001	12.28	0.56	<0.0001	>0.05

[0063] ¹P 值相对于与对照组的统计学比较

[0064] ²P 值相对于 DHA-TG 和 DHA-PL 组之间的统计学比较

[0065] ³将大鼠出生并且接受 21 天不含 DHA 的饮食生活后 3 个月处死

[0066] 参照表 2,结果表明由 PE 缩醛磷脂 sn-1 乙烯基醚残基衍生的 DMA 的水平比来自 n-3LCPUFA 组的初生大鼠更高。两种 DHA 饮食均显著增加了从出生后 14 天、21 天和 3 个月的雄性大鼠脑神经胶质细胞中纯化的 PE 中的 DMA 水平。在 21 天,DHA-PC 组中的 DMA 水平高于 DHA-TG 组 (P = 0.0004)。这表明 DHA-PC 可以优选用作 n-3LCPUFA 补充剂。此外,在母鼠饮食中补充 n-3LCPUFA,并且在断奶最后停止。出生 3 个月后脑神经胶质细胞中缩醛磷脂酰基乙醇胺的测量结果表明,母鼠饮食补充的作用持续了很长时间。

[0067] 实施例 2

[0068] 在光 (在 7:00AM-7:00PM 开灯)、温度 (22±1℃) 和湿度 (55-60%) 的控制条件下,将十八 (18) 只雄性 Sprague Dawley 大鼠保持十 (10) 天的时间,并且喂食表 3 所示的三 (3) 种饮食中的一种。

[0069] 表 3

[0070] 饮食组合物 (克 / 千克饮食)

	试验饮食		
	对照	DHA-TG	DHA-PL
脂质	200	200	200
包括 18:2n-6	34.12	33.12	32.68
18:3n-3	6.44	3.46	3.34
DHA	-	1.2	1.2
酪蛋白	270	270	270
淀粉	200	200	200
葡萄糖	207.65	207.65	207.65
非营养纤维	50	50	50
维生素(混合)	10	10	10
矿物质(混合)	50.85	50.85	50.85
L-蛋氨酸	2.5	2.5	2.5
胆碱	2.75	2.75	2.75
肌醇	6.25	6.25	6.25

[0072] 十 (10) 天后, 将动物安乐死, 并且通过气 - 液色谱测定脑神经胶质细胞磷脂酰基乙醇胺的组成。结果如表 4 所示。

[0073] 表 4

[0074] 成年大鼠补充 10 天后由脑神经胶质细胞磷脂酰基乙醇胺 (PE) 中的缩醛磷脂酰基乙醇胺衍生的乙酸二甲酯 (DMA) 的水平

[0075]

	对照		DHA-TG			DHA-PL			DHA-TG 对 DHA-PL
	MV	SD	MV	SD	P 值 ¹	MV	SD	P 值 ¹	P 值 ²
第 10 天	9.24	0.26	11.38	1.39	<0.0001	12.04	0.14	<0.0001	>0.05

[0076] ¹P 值相对于与对照组的统计学比较[0077] ²P 值相对于 DHA-TG 和 DHA-PL 组之间的统计学比较

[0078] 参照表 4, 结果表明, 以成年动物脑神经胶质细胞内的 DMA 测定, 短期饮食补充两种不同类型的 n-3LCPUFA 补充剂增加了缩醛磷脂酰基乙醇胺的水平。

[0079] 实施例 3

[0080] 在光（在 7:00AM-7:00PM 开灯）、温度（ $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ）和湿度（55-60%）的控制条件下，喂养十八（18）只雌性 Sprague Dawley 大鼠四十二（42）天的时间，并且喂食表 5 所示的三（3）种饮食中的一种。

[0081] 表 5

[0082] 饮食组合物（克 / 千克饮食）

[0083]

	试验饮食		
	对照	DHA-TG	DHA-PL
脂质	200	200	200
包括 18:2n-6	34.12	33.12	32.68
18:3n-3	6.44	3.46	3.34
DHA	-	1.2	1.2
酪蛋白	270	270	270
淀粉	200	200	200
葡萄糖	207.65	207.65	207.65
非营养纤维	50	50	50
维生素(混合)	10	10	10
矿物质(混合)	50.85	50.85	50.85
L-蛋氨酸	2.5	2.5	2.5
胆碱	2.75	2.75	2.75
肌醇	6.25	6.25	6.25

[0084]

[0085] 在四十二（42）天后，将动物安乐死，并且通过气 - 液色谱测定脑神经胶质细胞 PE 的组成。结果如表 6 所示。

[0086] 表 6

[0087] 成年大鼠补充 42 天后由脑神经胶质细胞磷脂酰基乙醇胺（PE）中的缩醛磷脂酰基乙醇胺衍生的乙酸二甲酯（DMA）的水平

[0088]

	对照		DHA-TG			DHA-PL			DHA-TG 对 DHA-PL
	MV	SD	MV	SD	P 值 ¹	MV	SD	P 值 ¹	P 值 ²
第 42 天	17.37	0.12	19.05	0.13	<0.0001	19.29	0.42	<0.0001	>0.05

[0089] ¹P 值相对于与对照组的统计学比较

[0090] ²P 值相对于 DHA-TG 和 DHA-PL 组之间的统计学比较

[0091] 参照表 6, 结果表明以成年动物脑神经胶质细胞内的 DMA 测定, 长期饮食补充两种不同类型的 n-3LCPUFA 补充剂增加了缩醛磷脂酰基乙醇胺的水平。

[0092] 在本申请书中, 已经公开了本发明的典型的优选实施方案。尽管应用了特别的术语, 但是它们仅以通用和描述意义应用并且不是限制目的。本发明的范围由权利要求阐明。显然, 根据以上教导本发明的很多修改和变通实施方案是可能的。因此, 应当理解的是在附加权利要求的范围内, 除了特别描述之外, 可以实践本发明。