

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2006 PCT/US2006/048077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2007 WO07070701**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06845640 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 1988971**

54 Título: **Composiciones y métodos para conservar la función cerebral**

30 Prioridad:

15.12.2005 US 751391 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.04.2018

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**LARSON, BRIAN, T.;
HENDERSON, SAMUEL, T. y
ROBERTS, MATTHEW, A.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 665 744 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para conservar la función cerebral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la nutrición de mamíferos y efectos de la misma en la función cognitiva, el comportamiento y la fisiología del cerebro. En particular, la presente invención utiliza triglicéridos de cadena media, administrados como parte de un régimen dietético a largo plazo, para conservar o mejorar el aprendizaje, la atención, el rendimiento motor, la función cerebrovascular, el comportamiento social y para aumentar los niveles de actividad, en particular animales que están envejeciendo.

Antecedentes de la invención

15 A lo largo de la memoria descriptiva se citan diversas publicaciones, incluyendo patentes, solicitudes publicadas, artículos técnicos y artículos académicos. Cada una de estas publicaciones citadas se incorpora por referencia en el presente documento, en su totalidad.

20 El deterioro cognitivo, deterioro progresivo de la función cognitiva, cambios en la morfología del cerebro y cambios en la función cerebrovascular se observan comúnmente en individuos envejecidos o que están envejeciendo. El deterioro cognitivo relacionado con la edad o asociado a la edad se puede manifestar de muchas maneras y pueden incluir pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la capacidad de aprender o tasa de aprendizaje, disminución de la atención, disminución del rendimiento motor, y/o demencia, entre otros indicios. En algunos casos, se desconoce una etiología específica de un deterioro cognitivo de este tipo, mientras que en otros casos, el deterioro cognitivo proviene del inicio o la progresión de enfermedades, trastornos o síndromes reconocidos, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (AD). El deterioro cognitivo asociado a la edad es distinto, y Se puede producir de forma independiente, de la AD.

30 La principal fuente de energía del cerebro de mamíferos sano es la glucosa. El deterioro cognitivo relacionado con la edad se ha correlacionado con el metabolismo de la glucosa alterado. (Finch CE et ál., 1997). El metabolismo alterado de la glucosa puede producir un déficit de energía en el cerebro, y puede dar como resultado una pérdida neuronal y cambios morfológicos en el cerebro. (Hoyer S., 1990).

35 El metabolismo de la glucosa alterado puede disminuir la capacidad de las células para reparar y resistir el daño oxidativo. (Munch G et ál., 1998). Parece que la pérdida neuronal simultánea y las anomalías morfológicas contribuyen a la reducción de la capacidad mental reducida en el animal de edad avanzada.

40 Los pacientes con Alzheimer también presentan una disminución del metabolismo de la glucosa, y los estudios de tomografía de emisión de positrones han mostrado una disminución de los niveles de glucosa cerebral. (Drzezga A et ál., 2005; y, Small GW et ál., 2000). Aunque los mecanismos precisos que subyacen a la disminución de los niveles de glucosa y el metabolismo de la glucosa no se comprenden completamente, los sucesos neuropatológicos tales como estrés oxidativo, muerte celular neuronal y disminución de los niveles de acetilcolina, ATP y colesterol se han correlacionado con la disminución de energía y metabolismo de la glucosa en el cerebro. (Swaab et ál., 1998).

45 Además de los efectos de los cambios en el metabolismo de la glucosa, de acuerdo con una hipótesis, una reducción en el flujo de sangre al cerebro contribuye al deterioro cognitivo y demencia en seres humanos (Wardlaw JM et ál., 2003). El volumen de sangre al cerebro se ve afectado por la edad del ser humano y la etapa de demencia (Split A et ál., 2005; y, Petrella JR et ál., 1998).

50 Aunque se entiende que la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro de los mamíferos, se sabe desde hace mucho tiempo que en los periodos de ayuno prolongado o deficiencia de carbohidratos, los cuerpos cetónicos pueden servir como fuente de energía alternativa en el cerebro. Los cuerpos cetónicos, incluyendo acetona, acetoacetato, β -hidroxibutirato, pueden ser utilizados fácilmente por las mitocondrias para la generación de ATP, y pueden ejercer un efecto protector sobre las neuronas del daño por los radicales libres. (VanItallie TB et ál., 2003).

55 Para su uso en pacientes con AD se han propuesto cuerpos cetónicos. (Reger MA et ál., 2004; VanItallie TB et ál., 2003; y documentos de Patente de Estados Unidos N.^{os} 6.323.237 y 6.316.038). Los cuerpos cetónicos se han usado para tratar la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos N.^{os} 6.323.237 y 6.316.038 describen el uso de cuerpos cetónicos y precursores metabólicos de los cuerpos cetónicos para tratar trastornos neurodegenerativos.

65 Los triglicéridos de cadena media (MCT), están formados por cadenas de ácidos grasos esterificados a una cadena principal de glicerol. Los MCT, en algunas circunstancias fisiológicas, se metabolizan a cuerpos cetónicos en el hígado, sin embargo, los MCT deben experimentar un procesamiento metabólico antes de su conversión en cuerpos cetónicos. Después de la ingestión, los ácidos grasos esterificados se escinden de los MCT por lipasas tales como lipasas pancreáticas y gastrointestinales, los ácidos grasos de cadena media liberados se transportan como ácidos

grasos libres a través de la vena porta al hígado. Los ácidos grasos de cadena media no se incorporan en quilomicrones como ácidos grasos de cadena más larga. En el hígado, los ácidos grasos de cadena media se oxidan para formar acetil-CoA. Por consiguiente, los cuerpos cetónicos producidos a partir de los MCT pueden proporcionar una fuente de energía alternativa para complementar el déficit de energía en células neuronales de pacientes con Alzheimer (Reger MA et ál., 2004). Pero a diferencia de los ésteres cetónicos que se describen en los documentos de patentes mencionados anteriormente (documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.323.237 y 6.316.038), que son equivalentes metabólicos de cuerpos cetónicos (por ejemplo, polímeros de β hidroxibutirato, y similares) que se pueden convertir directamente en cuerpos cetónicos, los MCT no se pueden considerar metabólicamente equivalentes a los cuerpos cetónicos porque la ingestión de los MCT no siempre conduce a la producción de cuerpos cetónicos. Además, cuando los MCT se convierten en cuerpos cetónicos, es a través de la condensación de dos moléculas de acetil-CoA, cada una de las cuales se puede obtener a partir de una diversidad de fuentes.

Los modelos animales de deterioro cognitivo facilitan en gran medida el estudio de las afecciones de este tipo incluyendo su fisiología, neurología, anatomía y patología. Los perros proporcionan un modelo útil ya que demuestran de deterioro cognitivo asociado a la edad en aprendizaje y memoria, variable como una función de la tarea cognitiva (Adams B et ál., 2000a; Chan ADF et ál., 2002; Su M-Y et ál., 1998; y, Tapp PD et ál., 2003). Aunque el estudio de este declive en perros como animales de compañía es útil en sí mismo, el hecho de que la disminución observada refleje deterioros cognitivos relacionados con la edad observados en seres humanos (Adams B et ál., 2000b) hace que los estudios sean incluso más valiosos. Los perros también experimentan una reducción relacionada con la edad de las tasas metabólicas cerebrales regionales para la glucosa (London ED et ál., 1983). Los perros presentan cambios dependientes de la edad en el volumen de sangre cerebral regional y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que pueden estar relacionados con cambios en la cognición, estructura cerebral y neuropatología con la edad (Tapp PD et ál., 2005; y, Su MY, 1998). Los perros de edades avanzadas desarrollan una neuropatología que está relacionada con la observada tanto en seres humanos como en pacientes con AD, tal como proteína beta amiloide (Cotman CW y Berchtold, 2002; y Cummings BJ et ál., 1996). Sin embargo, los perros no demuestran todos los rasgos característicos de la AD, en particular, no se han observado ovillos neurofibrilares que contienen tau (Dimakopoulos AC et ál., 2002). Por lo tanto, la afección en perros es distinta y se denomina Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina (CCDS).

Tanto los perros de edad avanzada sanos o geriátricos como los diagnosticados con CCDS pueden presentar clínicamente deterioro cognitivo progresivo y cambios neuropatológicos (London ED et ál., 1983). Además, tanto los perros de edad avanzada/geriátrica como los diagnosticados con CCDS presentan diversos trastornos del comportamiento. Por ejemplo, pueden no responder a su nombre u órdenes familiares, pueden perderse o confundirse incluso en entornos familiares, pueden ya no saludar o responder a sus propietarios o visitantes, pueden presentar una migración de la actividad diurna, pueden caminar en círculos, pueden rechazar el afecto y puede perder el control de la vejiga o el intestino.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de desarrollar composiciones y métodos para el tratamiento y/o prevención del deterioro cognitivo, en particular en animales de edad avanzada o geriátricos y en animales que padecen síntomas similares a los del CCDS. En el caso de los animales de compañía, las terapias de este tipo podrían ser útiles para mejorar la calidad de vida general, para mejorar la satisfacción del propietario y para mejorar los vínculos entre el propietario y el animal de compañía.

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.835.750 B1 describe métodos y composiciones para tratar o prevenir la aparición de demencia senil de tipo Alzheimer u otras afecciones que surgen de una reducción del metabolismo neuronal y que conducen a una reducción de la función cognitiva.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a una cadena principal de glicerol para uso en una base regular prolongada para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de una o más de función cognitiva, rendimiento motor y función cerebrovascular en un mamífero de edad avanzada que ha superado un 50 % de la esperanza de vida promedio de esta especie en particular, en la que dicha composición se usa al menos una vez al día durante periodos de más de dos meses y en la que el mamífero es un perro o un gato así como el uso de una composición de ese tipo.

Los MCT por lo general están formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a la cadena principal de glicerol.

En algunos casos, más de aproximadamente un 95 % de los ácidos grasos tienen 8 carbonos de longitud. El resto de los ácidos grasos pueden ser ácidos grasos de 6 carbonos o 10 carbonos. En ciertas realizaciones, la composición comprende de al menos aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco. La composición mencionada anteriormente puede ser una composición alimentaria, que comprende adicionalmente en una base de peso seco aproximadamente un 15-50 % de proteína, un 5-40 % de grasa, 5-10 % de contenido de cenizas, y que tiene un contenido de humedad de un 5-20 %.

Las composiciones se formulan para su consumo por un perro o un gato.

La composición se puede formular para administración a un mamífero de edad avanzada sano. En ciertas realizaciones, el mamífero tiene un fenotipo asociado con el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Un fenotipo de este tipo puede incluir uno o más de disminución de la capacidad de memoria, pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la tasa de aprendizaje, disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución de las capacidades de resolución de problemas, disminución del lapso de atención, disminución del rendimiento motor, aumento de la confusión, o demencia, en comparación con un mamífero de control que no tiene el fenotipo.

Además se describe un método para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en un mamífero de edad avanzada que comprende las etapas de: (1) identificar un mamífero de edad avanzada que tiene, o está en riesgo de, deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento; y (2) administrar al mamífero en una base regular prolongada una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT), como se ha descrito anteriormente, en una cantidad eficaz para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero en el que la composición aumenta la concentración circulante de al menos un cuerpo cetónico en el mamífero. En ciertos casos, el método comprende adicionalmente la etapa de supervisar las concentraciones de cuerpos cetónicos en el mamífero. En ciertas realizaciones, la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta en la sangre del mamífero.

En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL. En una realización particular, cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL se reduce en la sangre del mamífero.

En otra realización más, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar una cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato. En una realización particular, la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta en la sangre del animal.

En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar el flujo de sangre al cerebro. Además o como alternativa, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar la integridad de la barrera hematoencefálica.

En otras realizaciones, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otras realizaciones, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la alanina aminotransferasa.

De acuerdo con este aspecto de la invención, la composición usada en el mamífero puede ser un alimento para mascotas o suplemento dietético. El mamífero es un perro o un gato.

Se describe que el método que se ha descrito anteriormente requiere la administración de una composición que comprende entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco. La composición se usa en una base regular, que, en una realización, es al menos una vez al día. La composición se usa como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente dos meses o al menos aproximadamente tres meses un periodo superior, hasta la duración de la vida del mamífero.

Además se describe un método para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en un mamífero de edad avanzada que comprende las etapas de: (1) identificar un mamífero de edad avanzada que no tiene una enfermedad de deterioro cognitivo relacionado con la edad; y (2) administrará al mamífero, en una base regular prolongada, una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT), como se ha descrito anteriormente, en una cantidad eficaz para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero, (3) medir la concentración de al menos un cuerpo cetónico, y al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero al menos periódicamente durante el periodo de duración de la etapa de administración; (4) comprimir la concentración del al menos un cuerpo cetónico y la medición de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento con la de un animal de control que no recibe la composición administrada; y (5) correlacionar la concentración de cuerpos cetónicos con la medición de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento estableciendo de este modo la prevención, reducción, o retraso del deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento como resultado de la administración de la composición.

En ciertas realizaciones, la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta en la sangre del mamífero.

- 5 En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL. En una realización particular, cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL se reduce en la sangre del mamífero.
- 10 En otra realización más, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar una cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato. En una realización en particular, la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta en la sangre del animal.
- 15 En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar el flujo de sangre al cerebro. Además o como alternativa, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar la integridad de la barrera hematoencefálica.
- 20 En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otras realizaciones, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la alanina aminotransferasa.
- 25 Las composiciones usadas para el mamífero pueden ser un alimento para mascotas, o suplemento dietético. El mamífero es un perro o un gato.
- 30 Se describe que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar los comportamientos sociales del animal de compañía.
- 35 Se describe que el método que se ha descrito anteriormente requiere la administración de una composición que comprende entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco. La composición se administra en una base regular, que, en una realización, es al menos una vez al día. La composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos dos meses o al menos aproximadamente tres meses un periodo superior, hasta la duración de la vida del mamífero.
- 40 Además se describe un método para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en una población o mamíferos de edad avanzada sanos que comprende las etapas de: (1) identificar una población de mamíferos de edad avanzada sanos que no tienen deterioro cognitivo relacionado con la edad; (2) dividir la población en al menos un grupo de control y uno o más grupos de ensayo (3) formular al menos un sistema de administración basado en la dieta para administrar una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT), como se ha descrito anteriormente, en una cantidad eficaz para elevar y mantener un nivel elevado de cuerpos cetónicos en la sangre de un mamífero individual, en el que, en una base regular prolongada, cada grupo de ensayo recibió una formulación que administra una composición que comprende los MCT y el grupo de control no recibe ninguna composición que comprende los MCT; (4) comparar al menos uno de función cognitiva función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en los grupos de control y ensayos; (5) determinar cuál de los sistemas de administración basados en la dieta para administrar la composición que comprende los MCT era eficaz para prevenir, reducir, retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva función motora, función cerebrovascular, o comportamiento, y (6) administrar el sistema de administración basado en la dieta determinado en la etapa (e) a una población de mamíferos de edad avanzada, previniendo, reduciendo o retrasando de ese modo el deterioro en al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento. Como se describe con mayor detalle en el presente documento, la base regular prolongadas se puede prolongar durante al menos una semana hasta un año o un periodo de tiempo superior. Se describe que la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta en la sangre del mamífero.
- 50 En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL. En una realización particular, cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL se reduce en la sangre del mamífero.
- 55 En otra realización más, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar una cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato. En una realización en particular, la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta en la sangre del animal.
- 60 En otras realizaciones, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar el flujo de sangre al cerebro. Además o como alternativa, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica.
- 65 En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otras realizaciones, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la alanina aminotransferasa.

De acuerdo con este aspecto de la invención, la composición usada para el mamífero puede ser un alimento para mascotas, o suplemento dietético. El mamífero es un perro o un gato.

- 5 Se describe que el método que se ha descrito anteriormente requiere la administración de una composición que comprende entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco. La composición se usa en una base regular, que, es al menos una vez al día. La composición se usa como parte de un régimen dietético diario durante al menos dos meses o al menos aproximadamente tres meses hasta al menos aproximadamente más de un año, extendiéndose durante el periodo de tiempo de vida del mamífero.
- 10 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes por referencia a las figuras, descripción detallada y ejemplos que siguen a continuación.

Breve descripción de las figuras

- 15 **Figura 1. Concentración de BHB Circulante Promedio En el Tiempo.** Un gráfico de concentraciones de BHB en sangre ($\mu\text{mol/litro}$) en momentos durante el estudio. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día. Las letras idénticas indican diferencias estadísticamente significativas.
- 20 **Figura 2. Actividad de Enzima Alanina Aminotransferasa Como una Función de los MCT Proporcionados en la Dieta.** Un gráfico de la actividad (U/l) de la enzima, alanina aminotransferasa ("ALT"), muestra que la actividad variaba con la dosis de MCT proporcionada. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). La actividad de ALT tendía a ser la más elevada en el grupo de control que no recibía los MCT (0 g de MCT/kg de peso corporal/día).
- 25 **Figura 3. Concentración de Proteína Total en la Sangre Durante el Transcurso del Estudio.** La figura muestra cambios en la cantidad de proteína total (g/l) en las muestras con el tiempo para cada uno de los grupos dietéticos. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día. La proteína total era inferior en los grupos de 1 y 2 g/kg/día, en comparación con el de 0 g/kg/día. Estas diferencias serán especialmente evidentes al final del estudio.
- 30 **Figura 4. Concentraciones de Nitrógeno de Urea en Sangre En el Tiempo.** Las concentraciones de Nitrógeno de Urea en Sangre (BUN) tendían a ser más bajas en el grupo de tratamiento de 2 g/kg/día. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.
- 35 **Figura 5. Niveles de Colesterol.** Las concentraciones de colesterol eran inicialmente más bajas en los grupos que recibían los MCT que en el grupo de control, sin embargo en el día 99 del estudio, el colesterol de los grupos de tratamiento aumentó y era más elevado que los niveles del grupo de control. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.
- 40 **Figura 6. El efecto de los MCT en la Dieta en la Actividad de Comportamiento tal como Se Refleja mediante la Actividad Locomotora Total.**
- 45 Los animales que reciben 2 g de MCT/kg de peso corporal/día presentaban una actividad locomotora total estadísticamente más elevada (TLA) tanto en ensayos de singularidad como de comportamiento de actividad con seres humanos que el grupo de control o el grupo que recibía la dosis más baja de MCT.
- 50 **Figura 7. Efecto de los MCT en la Dieta en la Actividad Locomotora Total durante un Ensayo de Interacción con Seres Humanos.** Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día. Los grupos de de control y de dosis más baja (1 g/kg/día) presentaban cambios pequeños en la actividad locomotora total, mientras que el grupo de 2 g/kg/día presenta una disminución de la actividad locomotora total a partir del valor inicial con respecto a la fase de tratamiento.
- 55 **Figura 8. El efecto de los MCT en la Dieta en Resultados de un Ensayo de Singularidad.** El grupo de control presentaba un aumento grande de la inactividad, ventas de los grupos que recibían los MCT en los grupos de 2 y 1 g/kg/día presentaban un aumento de una magnitud mucho menor, y una disminución, respectivamente, de la inactividad entre el valor inicial y el tratamiento. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.
- 60 **Figura 9. El efecto de los MCT en la Dieta en Resultados de un Ensayo de Interacción Humana.** Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). El grupo de 2 g/kg/día presentaba menos inactividad que los otros grupos. Las letras idénticas son indicativas de diferencias estadísticamente significativas.
- 65 **Figura 10. Cambio en los Niveles de Inactividad en el Ensayo de Singularidad como Resultados de los MCT en la Dieta.** Los animales en el grupo de 1 g/kg/día presentaban una disminución de la inactividad (en ms) en el ensayo de singularidad usado, mientras que los grupos restantes presentaban un aumento (grupo de control), o

ningún cambio sustancial (2 g/kg/día). El grupo de 0 g/kg/día presentaba el aumento más grande de la inactividad en este ensayo en el estudio. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). Las letras idénticas son indicativas de diferencias estadísticamente significativas.

5 Figura 11. El efecto de los MCT en la Dieta en la Frecuencia de Parada en las Patas Traseras por Singularidad. El grupo de 2 g/kg/día presentaba una gran disminución en la frecuencia de parada en las patas traseras mientras que los grupos restantes presentaban pocos cambios. En el valor inicial, el grupo de 2 g/kg/día era significativamente diferente del control, como se indica con la letra (a), pero las diferencias con el grupo de 1 g/kg/día eran solo ligeramente significativas. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento:
10 círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.

15 Figura 12. Cambio en la Frecuencia de Parada en las Patas Traseras por Singularidad. Los animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día presentaban una gran disminución de la frecuencia de parada en las patas traseras con fines de singularidad en el estudio. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día) como se indica. La letra (a) indica diferencias significativas de los otros grupos.

20 Figura 13. Frecuencia de Micción en Objeto como una Función de los MCT en la Dietas. Los animales de control orinaban en objetos de una forma significativa más frecuente que los animales en grupos que recibían los MCT a 1 g/kg/día y 2 g/kg/día. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día) como se indica. Una letra (a) indica que el grupo era significativamente diferente a los grupos restantes.

25 Figura 14. Frecuencia de Levantamiento de Objetos Singulares como una función de los MCT en la Dieta. Los animales en el grupo de 1 g/kg/día recogían objetos más frecuentemente que los animales en los grupos restantes. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día).

30 Figura 15. El Efecto de los MCT en la Dieta en la Duración del Contacto con Personas. Los animales que recibían los MCT a 1 g/kg/día tendían a mostrar un aumento de la duración del contacto con personas durante la fase de tratamiento. Los animales del grupo de control tendían a mostrar una disminución del contacto con personas. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.

35 Figura 16. Cambio en la Duración del Contacto con Personas como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales que recibían los MCT tendían a mostrar un aumento de la duración del contacto con personas (en ms) mientras que los animales de control presentaban una disminución. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día) como se indica. Las letras idénticas indican diferencias estadísticamente significativas.

40 Figura 17. Frecuencia de Estancia Cerca del Ser Humano como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales de control tendían a Estancia Cerca del ser humano más frecuentemente que cualquiera de los grupos de tratamiento. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día).

45 Figura 18. Duración de Estancia Cerca del Ser Humano como una Función de los MCT en la Dieta. El grupo de control estaba cerca del ser humano durante un periodo de tiempo mayor que cualquiera de los grupos de tratamiento. Como se indica, cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). La letra (a) indica que el grupo de control era significativamente mayor que los grupos restantes.

50 Figura 19. El Efecto de los MCT en la Dieta en la Actividad de Día y Noche. El grupo de animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día tendía a ser más activo durante el día que los grupos restantes - la dosis más elevada de los MCT aumentaba los niveles de actividad diurna sin aumentar la actividad durante nocturna. Los símbolos representan los siguientes grupos de tratamiento: círculos de color oscuro = grupo de control (0 g de MCT/kg de peso corporal/día); círculos de color claro = 1 g de MCT/kg de peso corporal/día; triángulos = 2 g de MCT/kg de peso corporal/día.

55 Figura 20. El Efecto de los MCT en la Dieta en el Número de Errores con respecto a Criterio en el No Emparejamiento Retardado con respecto a la Posición.

El grupo de animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día tendía a cometer menos errores cuando aprendía el DNMP que cualquiera del grupo de control (0 g/kg/día) por el grupo que recibía la dosis más baja de MCT (1 g/kg/día). Como se indica, cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). "NR" indica

60 Figura 21. El Efecto de los MCT en la Dieta en el Número de Sesiones con respecto a Criterio en el No Emparejamiento Retardado con respecto a la Posición. Los animales que recibían 2 g/kg/día por grupo tendían a necesitar menos sesiones de aprendizaje el DNMP. Las letras idénticas indican diferencias estadísticamente significativas. Como se indica, cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día).

65 Figura 22. El Efecto de los MCT en la Dieta en las Puntuaciones de Memoria Máximas. Los animales en los grupos que recibían los MCT en la dieta presentaban puntuaciones de memoria máximas mayores que los animales de control, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística. Como se indica, cada barra

representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día).

Figura 23. El Efecto de los MCT en la Dieta en el Número de Errores con respecto a Criterio en la Discriminación de Singularidad.

5 Los animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día cometían en los errores de aprendizaje cada uno de los dos ensayos de singularidad, aunque las diferencias no conseguían significación estadística. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día).

Figura 24. El Efecto de los MCT en la Dieta en el Número de Sesiones con respecto a Criterio en la Discriminación de Singularidad.

10 Los animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día necesitarán menos sesiones de aprendizaje cada uno de los dos ensayos de singularidad. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). Las diferencias no alcanzaban la significación estadística.

15 Figura 25. El efecto de los MCT en la Dieta en la Adquisición de Tarea Motora y Rendimiento. Los animales que recibían los MCT a 2 g/kg/día eran capaces de recuperar la pasta de distancias más largas en el ensayo de adquisición de tarea motora. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día). Las letras idénticas (a) indican diferencias estadísticamente significativas.

20 Figura 26. Índice de Volumen de Sangre como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales en el grupo que recibía los MCT a 2 g/kg/día presentaban índices más pequeños de Volumen de Sangre (BV) que los otros grupos. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día), como se indica. Las letras idénticas indican diferencias ligeramente significativas.

25 Figura 27. Índice de Pérdida de Sangre Cerebral como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales en el grupo que recibía los MCT a 2 g/kg/día presentaban menos pérdida de sangre cerebral que los grupos que no recibían los MCT o que recibían una cantidad menor de MCT. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día), como se indica. Las letras idénticas indican diferencias estadísticamente significativas.

30 Figura 28. Índice de Barrera Hematoencefálica como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales en el grupo que recibía los MCT a 2 g/kg/día tendían a presentar una pérdida menor en la barrera hematoencefálica (BBB) que los grupos restantes. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día), como se indica.

35 Figura 29. Índice de Volumen Cerebral Regional Volumen como una Función de los MCT en la Dieta. Los animales en el grupo que recibía los MCT a 2 g/kg/día tendían a presentar más volumen de sangre cerebral regional (rCBV) que los grupos de control y de 1 g/kg/día. Cada barra representa un grupo de estudio que recibe una dosificación específica de MCT proporcionada con el régimen dietético (0, 1 o 2 g de MCT/kg de peso corporal/día), como se indica. Las letras idénticas son indicativas de tendencias estadísticas.

40 Figura 30. Análisis de Componente Principal Para Todos los Grupos de Tratamiento. Análisis de Componente Principal (PCA) basado en el análisis de RMN metabólico que se describe en el Ejemplo 6. Los componentes principales se indican en el eje X y en el eje Y. Los datos se analizaron estadísticamente y se agruparon usando O-PLS-DA.

45 Figura 31. Análisis de Componente Principal Para los MCT de Control con respecto a los de la Dieta a 2 g/kg/día. El análisis de PCA que se muestra en la Figura 30 con los datos de dosis baja (MCT a 1 g/kg/día) se omiten por cuestiones de claridad. Los datos se analizaron estadísticamente y se agruparon usando O-PLS-DA.

Figura 32. PCA Adicional Para los MCT de Control con respecto a los de la Dieta a 2 g/kg/día. Ejemplo adicional que muestra análisis y agrupamiento de datos metabólicos usando O-PLS-DA.

50 Figura 33. Errores Cometidos por gatos Adultos con respecto a Senior para la tarea de Laberinto en Forma de T. Los "Gatos Senior" en el gráfico son los resultados combinados para los gatos "De Edad Avanzada" y "Senior" en la Tabla 7.1.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

55 La actividad terapéutica de los MCT en seres humanos se ha atribuido a su conversión en cuerpos cetónicos dentro del hígado. Los cuerpos cetónicos pueden proporcionar una fuente de energía alternativa para suplementar el déficit de energía en las células neuronales de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que el suplemento dietético a largo plazo con los MCT mejora la función cognitiva y da como resultado alteraciones del comportamiento positivas en animales de edad avanzada que no padecen ninguna enfermedad conocida. Por consiguiente, diversos aspectos de la presente invención se refieren a composiciones que utilizan triglicéridos de cadena media, usados como parte de una dieta regular, para mejorar al menos uno de los siguientes en animales de edad avanzada: función cognitiva, rendimiento motor, función cerebrovascular.

65

Definiciones

5 A través de la memoria descriptiva y reivindicaciones se usan diversos términos que se refieren a los métodos y otros aspectos de la presente invención. Tales términos son para proporcionar su significado habitual en la técnica a menos que se indique de otro modo. Otros términos definidos de forma específica se deben interpretar de una manera coherente con la definición que se proporciona en el presente documento.

En la memoria descriptiva y en los ejemplos se pueden encontrar las siguientes abreviaturas:

- 10 AD, Enfermedad de Alzheimer;
- ALT, Alanina aminotransferasa;
- ANCOVA, análisis de covarianza;
- ANOVA, análisis de varianza;
- AVG, promedio;
- 15 BBB, barrera hematoencefálica;
- BBBI, índice de barrera hematoencefálica;
- BHB, beta-hidroxibutirato;
- BLL, índice de pérdida de sangre;
- BVI, índice de volumen de sangre;
- 20 BUN, nitrógeno de urea en sangre;
- BW, peso corporal;
- CCDS, Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina;
- DNMP, no emparejamiento retrasado con respecto a la posición;
- F, hembra;
- 25 HDL, lipoproteínas de alta densidad;
- M, macho;
- MCT, triglicéridos de cadena media;
- MRI, formación de imágenes por resonancia magnética;
- rCBVI, índice de volumen de sangre cerebral regional;
- 30 SEM, error estándar de la media; y
- VLDL, lipoproteínas de densidad muy baja.

35 "Triglicéridos de cadena media" o "MCT" se refiere a cualquier molécula de glicerol éster unida a tres moléculas de ácido graso, cada molécula de ácido graso teniendo 5-12 carbonos.

Los lípidos estructurados de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido en la técnica, tal como esterificación directa, reordenación, fraccionamiento, transesterificación, o similares. Por ejemplo, los lípidos se pueden preparar mediante la reordenación de un aceite vegetal tal como aceite de coco. La longitud y distribución de la longitud de la cadena puede variar dependiendo de la fuente de aceite. Por ejemplo, los MCT que contienen un 1-10 % de C6, un 30-60 % de C8, un 30-60 % de C10, un 1-10 % de C10 normalmente se obtienen a partir de aceites de palma y de coco. Los MCT que contienen más de aproximadamente un 95 % de C8 de ácidos grasos se pueden preparar mediante esterificación semisintética de ácido octanoico en glicerina. En el presente documento también son útiles las mezclas que comprenden los MCT con aproximadamente un 50 % de C8 totales y/o aproximadamente un 50 % de C10 totales. Las fuentes comerciales para las composiciones de MCT mencionadas anteriormente están disponibles y son conocidas para el experto en la materia. Los MCT de este tipo se comportan de modo similar y están incluidos dentro del término MCT como se usa en el presente documento.

50 "Cantidad selectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto, material, o composición, como se describe en el presente documento que es eficaz para conseguir un resultado biológico particular. Los resultados de este tipo incluyen, pero no se limitan a, al menos uno de los siguientes: aumento de la función cognitiva, mejora de la función hepática, aumento de la actividad diurna, mejora del aprendizaje, mejora de la atención, mejorar el comportamiento social, mejorar el rendimiento motor, y/o mejora de la función cerebrovascular, en particular en animales de edad avanzada o geriátricos. "Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad adecuada para reducir, prevenir, o retrasar un deterioro de las cualidades mencionadas anteriormente, por ejemplo, función o rendimientos cognitivos, tasa o capacidad de aprendizaje, capacidad para resolver problemas, lapso de atención y capacidad para centrarse en una tarea o problema, función o rendimiento motores, comportamiento social, y similares. Preferentemente la prevención, reducción, o retraso de un deterioro de este tipo en un individuo o población es relativo a una población de referencia - por ejemplo un animal de control o una población de referencia que no ha recibido el tratamiento. Una actividad eficaz de este tipo se puede conseguir, por ejemplo, administrando las composiciones de la presente invención a un animal o una población de animales.

65 La expresión "función cognitiva" se refiere a la actividad fisiológica especial, normal, o apropiada del cerebro, que incluye, pero no se limita a, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdos, capacidades de resolución de problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de criterio, capacidad de aprendizaje, percepción, intuición, atención, y conciencia. "Potenciación de la función cognitiva" o "mejora de la función cognitiva" se refiere a cualquier mejora en la actividad fisiológica especial, normal,

o apropiada del cerebro, que incluye, pero no se limita a, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdos, capacidades de resolución de problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de criterio, capacidad de aprendizaje, percepción, intuición, atención, y conciencia, tal como se mide mediante cualquier medio adecuado en la técnica.

"Comportamiento" se usa en el presente documento en un sentido amplio, y se refiere a cualquier cosa que un animal hace como respuesta o reacción a un estímulo o conjunto de condiciones dados. "Potenciación del comportamiento" o "mejora del comportamiento" se refiere a cualquier mejora en cualquier cosa que un animal hace como respuesta o reacción a un estímulo o conjunto de condiciones dados.

"Rendimiento motor" se refiere a la actividad biológica de los tejidos que influye o produce movimiento en un animal. Un tejido de este tipo incluye, pero no se limita a, músculos y neuronas motoras. "Potenciación del rendimiento motor" o "mejorar el rendimiento motor" se refiere a cualquier mejora en la actividad biológica de los tejidos que influye o que produce movimiento en un animal.

"Deterioro" de cualquiera de las categorías o tipos de cualidades específicas mencionados anteriormente en un individuo (fenotipos) generalmente es lo opuesto a una mejora o potenciación de la cualidad o función. Una "cantidad eficaz" (como se ha discutido anteriormente) de una composición puede ser una cantidad necesaria para prevenir el deterioro en conjunto o sustancialmente prevenir el deterioro ("prevenir" el deterioro), para reducir el alcance o tasa de deterioro ("reducir" el deterioro) durante cualquier periodo de tiempo o en cualquier momento, o retrasar el inicio, alcance o progresión de un deterioro ("retrasar" un deterioro). La prevención, reducción o retraso del "deterioro" es frecuentemente una base es comparativa más útil cuando se trabaja con animales de edad avanzada que no están enfermos. La prevención, reducción, y retraso se pueden considerar relativos a un control o población base que no recibe el tratamiento, por ejemplo, la dieta o suplemento de interés. La prevención, reducción, o retraso de cualquiera del inicio de una cualidad o condición perjudicial, o de la tasa de deterioro en una función en particular se puede medir considerar en una base individual, o en algunas realizaciones en una base de población. El efecto neto de prevención, reducción o retraso del deterioro es tener menos disminución en el funcionamiento cognitivo, motor, o de comportamiento por unidad de tiempo, o en un punto final dado. En otras palabras, de forma ideal, para un individuo o en una población, es un género cognitivo, motor, y de comportamiento se mantiene al nivel más elevado posible durante el periodo de tiempo más largo posible. Para fines del presente documento, un individuo se puede comparar con un individuo, grupo o población de control. Del mismo modo una población se puede comparar con un individuo real, con respecto a mediciones normalizadas para un individuo, o con respecto a un grupo o población ya que es útil.

"Edad avanzada" como se usa en el presente documento se refiere a que se tiene una edad avanzada, de modo que el animal ha superado un 50 % de la esperanza de vida media para su especie en particular. En ocasiones en el presente documento a los animales de edad avanzada se les denomina "envejecidos" o "geriátricos" o "ancianos". Por ejemplo, si la esperanza de vida media para una de raza dada de perro es de 10 años, entonces un perro dentro de esa razón con más de 5 años de edad se podría considerar geriátrico. Los animales de edad avanzada sanos son aquellos sin enfermedades conocidas, en particular enfermedades que se refieren a pérdida del deterioro cognitivo de modo que podrían confundir los resultados. En estudios que usan animales de edad avanzada sanos, los animales de población base también son preferentemente animales de edad avanzada sanos, aunque otros animales sanos con funcionamiento cognitivo, motor, o de comportamiento adecuados pueden ser adecuados para uso como muestras de ensayo comparativas. Si se usan animales con diagnóstico de enfermedad específico, o limitaciones cognitivas, motoras, o de comportamiento, entonces los animales de la población base podrían incluir animales que tengan un diagnóstico similar, o que presenten indicios similares de la enfermedad o limitación cognitiva, motora o de comportamiento.

La presente invención se refiere a perros y gatos.

Un "animal de compañía" es cualquier animal domesticado, e incluye, pero no se limita, gatos, perros, conejos, cobayas, hurones, hámsters, ratones, gerbos, caballos, vacas, cabras, ovejas, monos, cerdos, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alimento" o "composición alimentaria" se refiere a una composición que está destinada a su ingesta por un animal, incluyendo un ser humano, y proporciona nutrición al mismo. Como se usa en el presente documento, un "producto alimentario formulado para consumo humano" es cualquier composición destinada de forma específica a la ingesta por un ser humano. Los "alimentos para mascotas" son composiciones destinadas a su consumo por mascotas, preferentemente por animales de compañía. Un "alimento para mascotas complete nutricionalmente equilibrado", es uno que contiene todos los nutrientes necesarios conocidos para el receptor o consumidor pretendido del alimento, en cantidades y proporciones apropiadas, basándose por ejemplo en las recomendaciones de las autoridades reconocidas en el campo de la nutrición para animales de compañía. Por lo tanto los alimentos de este tipo son capaces de servir como una sola fuente de ingesta dietética para mantener la vida o estimular la producción, sin la adición de fuentes nutricionales suplementarias. Las composiciones alimentarias para mascotas nutricionalmente equilibradas se conocen ampliamente y se usan ampliamente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, un "suplemento dietético" es un producto que está destinado a su ingesta además de la dieta normal de un animal. Los suplementos dietéticos pueden estar en cualquier forma - por ejemplo sólida, líquida, gel, comprimidos, cápsulas, polvo, y similares. Preferentemente se proporcionan en formas de dosificación convenientes. En algunas realizaciones se proporcionan en paquetes para el consumidor a granel tales como polvos o líquidos a granel. En otras realizaciones, los suplementos se proporcionan en cantidades a granel para su inclusión en otros artículos alimentarios tales como aperitivos, golosinas, barritas de suplemento, bebidas y similares.

Las composiciones que se proporcionan en el presente documento y a continuación están destinadas generalmente a su consumo a "largo plazo", denominados en ocasiones en el presente documento periodos 'prolongados'. Como se usa en el presente documento, administración "a largo plazo" se refiere generalmente a periodos superiores a dos meses. Los periodos superiores a dos, tres, o cuatro meses son referentes. También son preferentes los periodos de tiempo más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses. Los periodos superiores a 11 meses o 1 año también son preferentes. En el presente documento también se contempla el uso de términos a plazo más largo durante 1, 2, 3 años o más. En el caso de ciertos animales de edad avanzada, se prevé que el animal podría continuar consumiendo las composiciones durante el resto de su vida en una base regular. "Base regular", como se usa en el presente documento, se refiere a regímenes que comprenden un consumo al menos una vez al día. El experto en la materia observará que el nivel en sangre de cuerpos cetónicos, o un cuerpo cetónico específico, conseguido puede ser una medición valiosa de la frecuencia de dosificación. Cualquier frecuencia, independientemente de si se usa a modo de ejemplo de forma expresa en el presente documento, que permite el mantenimiento de un nivel en sangre del compuesto medido dentro de intervalos aceptables se puede considerar útil en el presente documento. El experto en la materia observará que la frecuencia de dosificación será una función de la composición que se está consumiendo o administrando, y otras composiciones pueden requerir una administración más o menos frecuente para mantener un nivel en sangre deseado del compuesto medido (por ejemplo, un cuerpo cetónico).

Como se usa en el presente documento, la expresión "administración oral" o "administración por vía oral" se refiere a que el animal ingiere, o un ser humano tiene como objeto alimentar, o alimenta, al animal con una o más de las composiciones que se describen en el presente documento. Cuando un ser humano se refiere a alimentar con la composición, una indicación de ese tipo puede ser que las instrucciones y/o informes que el ser humano usa de la composición puede y/o proporcionará el beneficio mencionado, por ejemplo, potenciación de la función cognitiva, mejora de la función hepática, aumento de la actividad diurna, mejora del aprendizaje, mejora de la atención, mejora del comportamiento social, mejora del rendimiento motor, y/o mejora de la función cerebrovascular, o prevenir, reducir o retrasar un deterioro en las funciones o cualidades mencionadas anteriormente. Una indicación de este tipo puede ser una indicación oral (por ejemplo, a través de instrucción oral de, por ejemplo, un médico, veterinario, u otro profesional sanitario, o medio de radio o televisión (es decir, anuncio), o dirección escrita (por ejemplo, a través de indicación escrita de, por ejemplo, un médico, veterinario, u otro profesional médico (por ejemplo, recetas), profesional u organización de ventas (por ejemplo, a través de, por ejemplo, folletos de marketing, retos, u otra parafernalia instructiva), medios escritos (por ejemplo, Internet, correo electrónico, o u otros medios relacionados con la informática), y/o envasado asociado con la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición).

Composiciones

En varios de sus diversos aspectos, la invención proporciona composiciones que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para la prevención, reducción, o retraso del declive de la función cognitiva, función motora, y/o función cerebrovascular en un perro o un gato. En algunas realizaciones los animales están predispuestos a experimentar alguna disminución o deterioro de las capacidades de función cognitiva, función motora o de comportamiento. En otras realizaciones, los animales de interés son animales de edad avanzada o geriátricos como se define en el presente documento. Preferentemente, los animales de otro modo son sanos. Los MCT pueden estar presentes en la composición como un ingrediente o aditivo. En realizaciones preferentes la composición comprende al menos una fuente de MCT.

En un aspecto, se proporcionan composiciones que comprende triglicéridos de cadena media (MCT), en una cantidad eficaz para mejorar, o prevenir el declive de uno o más de función cognitiva, rendimiento motor, función cerebrovascular, o comportamiento en un mamífero de edad avanzada. El mamífero de edad avanzada o geriátrico habrá alcanzado al menos aproximadamente un 50 % de su esperanza de vida. Las composiciones aumentan la concentración circulante de al menos un cuerpo cetónico en el mamífero. Los MCT están formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a una cadena principal de glicerol.

En diversas realizaciones, las composiciones comprenden MCT con más de aproximadamente un 95 % de los ácidos grasos C8. En una realización los ácidos grasos restantes son preferentemente o incluso casi exclusivamente ácidos grasos C6 o C10. El mamífero es un perro o un gato.

En una realización, el mamífero es un mamífero de edad avanzada sano, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En las realizaciones de ese tipo, no se sabrá que el animal tiene signos públicos o síntomas

5 sustanciales o indicios de deterioro cognitivo, tal como lo determina alguien con experiencia en la materia. Aunque el animal puede tener otras cuestiones de salud, incluso cuestiones de salud relacionadas con la edad, son preferentemente de un carácter tal como para no influir de forma sustancial en el funcionamiento cognitivo, motor, o de comportamiento del animal. Por lo tanto, el experto en la materia observará que puede ser imposible clasificar un animal de edad avanzada o geriátrico como completamente "sano" - sin embargo, no es necesario hacer esto para poner en práctica los métodos y composiciones que se proporcionan en el presente documento. En otras realizaciones, se entiende que el animal de edad avanzada tiene de forma específica deterioro cognitivo relacionado con la edad, ya se ha determinado mediante diagnóstico formal, o mediante sus rasgos distintivos de evidencias de alteraciones cognitivas o motoras o indicios de comportamiento tal como alteración o similares. En una realización, el mamífero tiene un fenotipo asociado al deterioro cognitivo relacionado con la edad, por ejemplo el animal tiene una o más de las siguientes expresiones fenotípica de dificultades cognitivas, motor, o de comportamiento asociadas a la edad. Por ejemplo, disminución de la capacidad de memoria, pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la tasa de aprendizaje, disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución de las capacidades de resolución de problemas, disminución del lapso de atención, disminución del rendimiento motor, aumento de la confusión, o demencia, en comparación con un mamífero de control que no tiene el fenotipo.

20 En una realización, las composiciones de la invención son composiciones alimentarias, tales como alimentos para mascotas. En ciertas realizaciones, La composición es una composición alimentaria, que comprende adicionalmente además de los MCT, aproximadamente un 15-50 % de proteína, aproximadamente un 5-40 % de grasa, aproximadamente un 15-60 % de carbohidratos, un 5-10 % de contenido de cenizas, cada uno en una base de peso seco, y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 5-20 %. En ciertas realizaciones, los alimentos pretenden proporcionar los requisitos dietéticos necesarios completos. También se proporcionan composiciones que son útiles como aperitivos, golosinas para mascotas (por ejemplo, galletas), barritas nutritivas y otras formas de productos alimenticios o suplementos dietéticos, que incluyen comprimidos, cápsulas, geles, pastas, emulsiones, comprimidos oblongos y similares, como se discute a continuación. Opcionalmente, las composiciones alimentarias pueden ser una composición seca (por ejemplo, comida equilibrada para alimento para mascotas), composición semihúmeda, composición húmeda, o cualquier mezcla de las mismas.

30 Además se describen las composiciones como productos alimentarios formulados de forma específica para consumo humano. Estas incluirán alimentos y nutrientes destinados a suplir las necesidades dietéticas necesarias de un ser humano así como otros suplementos dietéticos humanos. Se describe que los productos alimentarios formulados para consumo por el ser humano son completos y nutricionalmente equilibrados, mientras que en otros se pretende que sean suplementos dietéticos para su uso en relación con una dieta bien equilibrada o formulada.

35 En otra realización, la composición es un suplemento alimentario, tal como una salsa, agua potable, bebida, concentrado líquido, gel, yogur, polvo, gránulos, pasta, suspensión, chicle, trozo de alimento, golosina, aperitivo, sedimento, píldora, cápsula, comprimido, o cualquier otra forma de administración. Los suplementos dietéticos se pueden formular especialmente para su consumo por un perro o un gato.

40 En una realización, el suplemento dietético puede comprender una dosis relativamente concentrada de MCT de modo que el suplemento se puede administrar al animal en pequeñas cantidades, o se puede diluir antes de su administración a un animal. En algunas realizaciones, el suplemento dietético u otra composición que contiene MCT puede requerir la mezcla con agua o similares antes de su administración al animal, por ejemplo para ajustar la dosis, para que sea más apetecible, o para permitir una administración más frecuente en dosis más pequeñas.

45 Las composiciones que contienen los MCT se pueden refrigerar o congelar. Los MCT se pueden mezclar previamente con los otros componentes de la composición para proporcionar las cantidades beneficiosas necesarias, se pueden emulsionar, revestir sobre una composición alimentaria para mascotas, suplemento dietético, o producto alimentario formulado para consumo humano, o se puede añadir a una composición antes de consumirlo u ofrecérselo a un animal, por ejemplo, usando un polvo o una mezcla.

55 En una realización, las composiciones comprenden los MCT en una cantidad eficaz para aumentar la función cognitiva de un perro o de un gato al que se ha administrado la composición. Como alimentos para mascotas la cantidad de los MCT como un porcentaje de la composición está en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % de la composición en una base de materia seca, aunque se puede suministrar un porcentaje menor o mayor. En diversas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente un 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 %, 25,5 %, 26 %, 26,5 %, 27 %, 27,5 %, 28 %, 28,5 %, 29 %, 29,5 %, un 30 %, o superior, de la composición en una base de peso seco. Los suplementos dietéticos se pueden formular para que contengan concentraciones varias veces más elevadas de los MCT, para que sean posibles para la administración a un animal en forma de un comprimido, cápsula, líquido concentrado, u otra forma de clasificación similar, o para su dilución antes de las administraciones, tales como mediante dilución el agua, pulverización o espolvoreado sobre un alimento para mascotas, y otros modos de administración similares. Para un suplemento dietético, los MCT solos se pueden administrar directamente al animal o se pueden aplicar directamente al alimento regular del animal. Las formulaciones de suplemento dietético en

diversas realizaciones contienen de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 100 % de MCT, aunque se también se usa en cantidades menores.

5 Las fuentes de los MCT incluyen cualquier fuente adecuada, sintética o natural. Los ejemplos de fuentes naturales de los MCT incluyen fuentes vegetales tales como cocos y aceite de coco, almendras de palma y aceites de almendra de palma, y fuentes animales tales como leche de cualquiera de una diversidad de especies.

10 En diversas realizaciones, las composiciones opcionalmente comprenden sustancias suplementarias tales como minerales, vitaminas, sales, condimentos, colorantes, y conservantes. Los ejemplos no limitantes de minerales suplementarios incluyen calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, cinc, magnesio, manganeso, yodo, selenio, y similares. Los ejemplos no limitantes de vitaminas suplementarias incluyen vitamina A, cualquiera de las vitaminas B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, y vitamina K, incluyendo diversas sales, ésteres, de los mencionados anteriormente. También se pueden incluir suplementos dietéticos adicionales, por ejemplo, cualquier forma de niacina, ácido pantoténico, inulina, ácido fólico, biotina, aminoácidos, y similares, así como sales y derivados de los mismos. Además, las composiciones pueden comprender ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga beneficiosos tales como los ácidos grasos (n-3) y/o (n-6), ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, y ácido docosahexaenoico, así como combinaciones de los mismos.

20 Las composiciones proporcionadas en el presente documento comprende opcionalmente una o más sustancias suplementarias que estimulan o mantienen la salud neurológica general, o que aumentan adicionalmente la función cognitiva. Las sustancias de este tipo incluyen, por ejemplo, colina, fosfatidilserina, ácido alfa-lipoico, CoQ10, acetil-L-carnitina, y componentes o extractos de hierbas que contienen por ejemplo, uno o más componentes de plantas tales como *Ginkgo biloba*, *Bacopa monniera*, *Convolvulus pluricaulis*, y/o *Leucosium aestivum*.

25 En diversas realizaciones, las composiciones de alimento para mascotas o suplemento dietético proporcionadas en el presente documento comprenden preferentemente, en una base de peso seco, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 50 % de proteína en bruto. El material de proteína en bruto comprende una o más proteínas de cualquier fuente ya sea animal, vegetal u otra. Por ejemplo, las proteínas vegetales tales como haba de soja, semilla de algodón, y cacahuete son adecuadas para su uso en el presente documento. Las proteínas animales tales como caseína, albúmina, y proteína de carne, incluyendo cerdo, cordero, equino, aves, pescados, o mezclas de los mismos son útiles.

35 Las composiciones Pueden comprender adicionalmente, en una base de peso seco, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % de grasa. Las composiciones pueden comprender adicionalmente una fuente de carbohidratos. Las composiciones por lo general comprenden de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 60 % de carbohidratos, en una base de peso seco. Los ejemplos de los carbohidratos de este tipo incluyen granos o cereales tales como arroz, maíz, sorgo, alfalfa, cebada, sojas, canola, avena, trigo, o mezclas de los mismos. Las composiciones también comprenden opcionalmente otros componentes que comprenden carbohidratos tales como suero de leche seco y otros productos o subproductos lácteos.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones también comprenden al menos una fuente de fibra. Se puede utilizar cualquier fibra de una diversidad de fibras solubles o insolubles para uso en alimento o alimentos, y esto será conocido para las personas con experiencia en la materia. Las fuentes de fibra preferentes en la actualidad incluyen pulpa de remolacha (de remolacha azucarera), goma arábiga, goma talá, psilio, salvado de arroz, goma de algarroba, pulpa de cítricos, pectina, fructooligosacárido adicional a la oligofructosa de cadena corta, mananoligofructosa, fibra de soja, arabinogalactano, galactooligosacárido, arabinosilano, o mezclas de los mismos. Como alternativa, la fuente de fibra puede ser una fibra fermentable. Anteriormente se ha descrito que la fibra fermentable proporciona un beneficio al sistema inmune de un animal de compañía. En la composición para ayudar a mejorar el beneficio proporcionado por la presente invención al sistema inmune de un animal se pueden incorporar la fibra fermentable u otras composiciones conocidas por los expertos en la materia que proporcionan una composición prebiótica para mejorar el crecimiento de microorganismos probióticos en el intestino también. Además, se pueden añadir a la composición microorganismos probióticos, tales como las especies de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, por ejemplo.

55 En una realización, la composición es un alimento para mascotas completo y nutricionalmente equilibrado. En este contexto, el alimento para mascotas puede ser un alimento húmedo, un alimento seco o un alimento con un contenido de humedad intermedio, como reconocerían las personas con experiencia en la técnica de formulación y fabricación de alimentos para mascotas. "Comida húmeda" describe alimento para mascotas que por lo general se comercializa en latas o bolsas de aluminio, y tiene un contenido de humedad en el intervalo de aproximadamente 70 % a aproximadamente un 90 %. "Comida seca" describe alimento para mascotas que tiene una composición similar a la de la comida húmeda, pero contiene un contenido limitado de humedad, por lo general en el intervalo de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 %, y por lo tanto se presenta, por ejemplo, como croquetas similares a galletas de pequeño tamaño. Las composiciones y suplementos dietéticos se pueden formular especialmente para animales adultos, o para animales de edad avanzada o jóvenes, por ejemplo, en la técnica se conocen formulaciones adaptadas de forma específica para cachorros, gatitos o "senior" y están disponibles en el mercado. En general, las formulaciones especializadas comprenderán requisitos energéticos y nutricionales

apropiados para animales en etapas específicas de desarrollo o edad. En la técnica también se conocen formulaciones para animales con sobrepeso, o animales con otros problemas de salud y son adecuados para uso en el presente documento.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionan un alimento completo y equilibrado (por ejemplo, como se describe en National Research Council, 1985, Nutritional Requirements for Dogs, National Academy Press, Washington D.C., o Association of American Feed Control Officials, Publicación Oficial 1996). En otras realizaciones, las composiciones están destinadas a su uso en conjunto con alimentos de este tipo. Es decir, las composiciones que comprenden los MCT de acuerdo con ciertas realizaciones que se proporcionan en el presente documento se usan junto con alimentos comerciales de alta calidad. Como se usa en el presente documento, "comida comercial de alta calidad" se refiere a una dieta fabricada para producir la digestibilidad de los nutrientes fundamentales de un 80 % o más, como se establece en, por ejemplo, las recomendaciones del National Research Council anteriormente para perros. Para otros animales se podrían usar estándares de alto contenido de nutrientes similares.

15 El experto en la materia entenderá cómo determinar la cantidad apropiada de MCT, que se añadirá a una composición determinada. Los factores de este tipo que se pueden tener en cuenta incluyen el tipo de composición (por ejemplo, composición alimentaria para mascotas, suplemento dietético, o producto alimentario formulado para consumo humano), el consumo promedio de tipos específicos de composiciones por diferentes animales, la dosis deseada o requerida de MCT, la palatabilidad y aceptabilidad del producto final para el destinatario o consumidor deseado, las condiciones de fabricación en las que se prepara composición, la conveniencia para el comprador y las consideraciones de envasado. Preferentemente, las concentraciones de los MCT y se añadirán a la composición se calculan sobre la base de los requisitos energéticos y nutrientes del animal. Los MCT se pueden añadir en cualquier momento durante la preparación y/o procesamiento de la composición, ya sea como parte de una formulación de una composición alimentaria para mascotas, suplemento dietético, o producto alimentario para consumo humano, o como un revestimiento o aditivo para cualquiera de los mencionados anteriormente.

El experto en la materia observará que las composiciones proporcionadas en el presente documento se pueden formular y preparar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los métodos que se describen en Waltham Book of Dog and Cat Nutrition, Ed. ATB Ednoy, Capítulo de A. Rainbird, con el título "A Balanced Diet" en las páginas 57 a 74, Pergamon Press Oxford.

Métodos: (no de acuerdo con la invención)

Además se describen métodos para mejorar, y/o prevenir, reducir o retrasar un deterioro de, uno o más de función cognitiva, función motora y comportamiento en un animal, en particular un animal geriátrico, que comprende administrar al animal una composición que comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar, y/o prevenir, reducir o retrasar el deterioro de la función cognitiva y en el comportamiento del animal.

Por lo tanto, se describen métodos para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en un mamífero. Se describe que: el mamífero es un animal de edad avanzada o geriátrico. Los métodos comprenden las etapas de:

- (a) identificar un mamífero, tal como un mamífero de edad avanzada, que tiene, o que se encuentra en riesgo de, deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento; y
- (b) administrar al mamífero en una base regular prolongada una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero. Se describe que la composición aumenta la concentración circulante de al menos un cuerpo cetónico en el mamífero. Al igual que con las composiciones que se han proporcionado anteriormente, los MCT usados en el presente documento están formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a la cadena principal de glicerol.

Se describe que más de aproximadamente un 95 % de los ácidos grasos tienen 8 carbonos de longitud. El resto de los ácidos grasos son ácidos grasos de 6 carbonos o 10 carbonos en algunas realizaciones. En otras realizaciones, más de al menos o aproximadamente un 30, un 40, o un 50 % de los ácidos grasos son C8 y/o más de al menos o aproximadamente un 30, un 40, o un 50 % de ácidos grasos son C10. En una realización aproximadamente un 50 % de los ácidos grasos son C8 y aproximadamente un 50 % de los ácidos grasos son C10.

Se describe que el método comprende adicionalmente la etapa de supervisar la concentración de al menos un cuerpo cetónico en el mamífero. El experto en la materia observará que hay formas conocidas para medir las concentraciones en sangre o plasma de los cuerpos cetónicos de forma colectiva o de forma individual. Todos los métodos de ese tipo son adecuados para uso en el presente documento para supervisar la concentración de cetona en el mamífero.

Se describe que la composición administrada comprende MCT de modo que la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta en la sangre del mamífero, en particular con respecto a un mamífero que no recibe la composición.

5 Se describe que los métodos comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL, o en la que la cantidad de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL se reduce en la sangre del mamífero.

10 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar una cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato, mientras que en otras realizaciones adicionales, la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta en la sangre del mamífero.

15 Se describe que los métodos comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL, además de aumentar la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato en la sangre del mamífero.

20 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar el flujo de sangre al cerebro, o para mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica, o ambos. Las mejoras de ese tipo se pueden medir medido con un avance del tiempo individual, o con respecto a un control que no recibe la composición.

25 Se describe que la composición administrada es un alimento para mascotas, suplemento dietético, o un producto alimentario formulado para consumo humano, y en numerosas realizaciones, el mamífero es un animal de compañía. El animal de compañía es un gato o un perro.

30 La composición administrada comprende de al menos aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco en diversas aplicaciones de los métodos. Se describe que la etapa de administración se produce en una base regular que comprende al menos una vez al día. Se describe que la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana. También se usa una duración de dos, tres o incluso cuatro semanas. En el presente documento se usan ejemplos de administración de las composiciones de uno a tres meses, o cuatro meses. En otras realizaciones, se contempla que la administración se prolongará durante 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o incluso 12 meses. En aplicaciones aún más largas, se anticipan periodos de administración que se prolongan 1, 2, 3, o más años. Se describe que puede ser útil supervisar al menos periódicamente al animal para cetoacidosis y similares, sin embargo, no hay evidencias de que las composiciones o métodos que se proporcionan en el presente documento den como resultado cetoacidosis incluso después de la administración prolongada. Se describe que la administración de las composiciones se mantiene durante el resto de la vida del animal (por ejemplo, la segunda mitad de la esperanza de vida para un animal que recientemente ha alcanzado el envejecimiento o estado geriátrico, como se define en el presente documento).

45 Se describe que la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana, aproximadamente tres meses, o aproximadamente un año como mínimo.

50 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la enzima, alanina aminotransferasa.

55 Se describe que los métodos que se describen comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar los comportamientos sociales de un animal de compañía. Una mejora de ese tipo puede comprender la interacción con su propia especie o con otra especie, tal como un ser humano.

60 Se describe que la composición es una composición alimentaria, suplemento dietético, o producto alimentario para mascotas formulado para consumo humano como se ejemplifica en el presente documento. Los animales pueden incluir cualquier animal domesticado o de compañía como se ha descrito anteriormente, o pueden incluir seres humanos excepto que podría dar como resultado la construcción de la invención para incluir un método anterior o composición conocida por los expertos con experiencia en la materia. Se describe que el animal es un animal de compañía tal como un perro o un gato. Además se describe que el animal es un ser humano.

65 Las composiciones se pueden administrar al animal mediante cualquiera de una diversidad de vías de administración alternativas. Las vías de ese tipo incluyen, pero no se limitan a, oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, intragástrica, transpilórica, subcutánea, rectal, y similares. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral.

La administración puede ser en una base cuando sea necesaria o cuando sea deseada, por ejemplo, una vez al mes, una vez a la semana, diariamente, o más de una vez al día. De forma análoga, la administración se puede realizar cada dos días, semana, o mes, cada tres días, semana, o mes, cada cuatro días, semana, o mes, y similares. La administración que se puede realizar múltiples veces al día. Cuando se utiliza como un suplemento para requisitos dietéticos habituales, la composición se puede administrar directamente al animal o de otro modo poner en contacto con o mezclar con alimentación o alimento diario. Cuando se utiliza como una alimentación o alimento diario, la administración será bien conocida para las personas con una experiencia habitual en la materia.

La administración se puede realizar en una base regular, por ejemplo, como parte de un régimen dietético en el animal. Un régimen dietético puede comprender producir la ingestión regular por el animal de una composición que comprende los MCT en una cantidad eficaz para aumentar la función cognitiva y el comportamiento en el animal. La ingestión regular de ser una vez al día, o dos, tres, cuatro, o más veces al día, en una base diaria o semanal. De forma análoga, la administración regular puede ser cada dos días o semanas, cada tres días o semanas, cada cuatro días o semanas, cada cinco días o semanas, o cada seis días o semanas, y en un régimen dietético de ese tipo, la administración se puede realizar múltiples veces al día. El objeto de la administración regular es proporcionar al animal la dosis diaria preferente de los MCT, como se hacia modo de ejemplo en el presente documento.

La dosis diaria de los MCT se puede medir en términos de gramos de MCT por kg de peso corporal (BW) del animal. La dosis diaria de MCT puede variar de aproximadamente 0,01 g/kg a aproximadamente 10,0 g/kg de BW del animal. Preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,1 g/kg a aproximadamente 5 g/kg de BW del animal. Más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,5 g/kg a aproximadamente 3 g/kg del animal. Aún más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 2 g/kg del animal.

Se describe que la administración de las composiciones que comprenden los MCT, incluyendo la administración como parte de un régimen dietético, puede abarcar un período de tiempo que varía desde la gestación a toda la vida del animal. Preferentemente, las composiciones que comprenden los MCT se administran animales geriátricos. Aunque diferentes especies de animales alcanzan la edad avanzada a diferentes tasas, las personas con experiencia en la materia entenderán y observarán cuándo una especie dada ha alcanzado una edad avanzada. Las personas con experiencia en la materia pueden conseguir de forma rutinaria la determinación de la edad apropiada para un animal dado al que se le administran las composiciones que comprenden los MCT.

Se describe que los métodos se describen para mejorar, o para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de, al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en un mamífero de edad avanzada. Los métodos comprenden generalmente las etapas de:

- (a) identificar un mamífero de edad avanzada que no tiene una enfermedad de deterioro cognitivo relacionado con la edad; (también en ocasiones denominado en el presente documento un mamífero de edad avanzada sano) y
- (b) administrar al mamífero, en una base regular prolongada como se define en el presente documento, una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para mejorar, o prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero;
- en los que dicha composición aumenta la concentración circulante de al menos un cuerpo cetónico en el mamífero;
- (c) medir la concentración de al menos un cuerpo cetónico, y al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en el mamífero al menos periódicamente durante el periodo de duración de la etapa de administración;
- (d) comparar la concentración del al menos un cuerpo cetónico y la medición de la función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento con la de un animal de control que no recibe la composición administrada;
- (e) correlacionar la concentración del cuerpo cetónico con la medición de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento estableciendo de este modo la prevención, reducción, o retraso del deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento como resultado de la administración de la composición.

En los métodos que se describen, los MCT están formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a la cadena principal de glicerol.

Más de aproximadamente un 95 % de los ácidos grasos tienen 8 carbonos de longitud. El resto de los ácidos grasos son ácidos grasos de 6 carbonos o 10 carbonos. Se describe que la composición administrada comprende MCT de modo que la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta en la sangre del mamífero, en particular con respecto a un mamífero que no recibe la composición.

5 Se describe que los métodos comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL, o en los que la cantidad de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL se reduce en la sangre del mamífero.

10 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para aumentar una cantidad en la sangre del mamífero de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato, mientras que en otras realizaciones adicionales, la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta en la sangre del mamífero.

15 Se describe que los métodos comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y que VLDL, además de aumentar la cantidad de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y que citrato en la sangre del mamífero.

20 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar el flujo de sangre al cerebro, o para mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica, o ambos. Las mejoras de ese tipo en el flujo sanguíneo y la integridad se pueden evaluar en el tiempo en el mamífero, o con respecto a un control que no recibe la composición.

25 Se describe que la composición es un alimento para mascotas, suplemento dietético, o un producto alimentario formulado para consumo humano. Las composiciones, así como los métodos para su preparación y administración como tal son idénticos a los que se han descrito en el aspecto previo de la invención y no es necesario repetir tal divulgación en el presente documento en su totalidad.

30 En el presente documento se describe que la composición administrada es un alimento para mascotas, suplemento dietético, o un producto alimentario formulado para consumo humano, y en numerosas realizaciones, el mamífero es un animal de compañía. El animal de compañía es un gato o un perro.

35 La composición administrada comprende al menos de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco en diversas aplicaciones de los métodos. Se describe que la etapa de administración se produce en una base regular que comprende al menos una vez al día. En algunas realizaciones preferentes en el momento actual, la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana. También se usa una duración de dos, tres o incluso cuatro semanas. En el presente documento se usan ejemplos de administración de las composiciones de uno a tres meses, o cuatro meses. Se describe que la administración se prolongará durante 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o incluso 12 meses. En aplicaciones aún más largas, se anticipan periodos de administración que se prolongan 1, 2, 3, o más años. En las realizaciones de ese tipo, puede ser útil supervisar al menos periódicamente al animal para cetosis y similares, sin embargo, no hay evidencias de que las composiciones o métodos que se proporcionan en el presente documento den como resultado cetosis incluso después de la administración prolongada. Se describe que la administración de las composiciones se mantiene durante el resto de la vida del animal (por ejemplo, la segunda mitad de la esperanza de vida para un animal que recientemente ha alcanzado el envejecimiento o estado geriátrico, como se define en el presente documento).

45 Se describe que la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana, aproximadamente tres meses, o aproximadamente un año como mínimo.

50 Se describe que la composición administrada comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otra realización, la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la alanina aminotransferasa.

55 Se describe que los métodos que se describen comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende MCT en una cantidad eficaz para mejorar los comportamientos sociales de un animal de compañía. Una mejora de ese tipo puede comprender la interacción con su propia especie o con otra especie, tal como un ser humano.

60 Además se describen métodos para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en una población de mamíferos de edad avanzada sanos. Los métodos de ese tipo son útiles en el desarrollo y formulación de dietas y regímenes nutricionales para mejorar o prevenir, reducir o retrasar el deterioro de la función cognitiva, motora, o del comportamiento. Los métodos comprenden generalmente:

65 (a) Identificar una población de mamíferos de edad avanzada sanos. En realizaciones precedentes, los mamíferos no tienen un diagnóstico de deterioro cognitivo relacionado con la edad, ni indicios evidentes de afecciones de este tipo.

(b) Dividir la población en al menos un grupo de control y uno o más grupos de ensayo. El experto en la materia observará que los métodos estadísticos de diseño experimental y poblaciones de animales disponibles pueden dictar el número de grupos en los que la población de muestra se puede dividir de forma apropiada.

(c) Fórmula al menos un sistema o régimen de administración basado en dieta para administrar una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para aumentar y mantener un nivel elevado de al menos un cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual. Las formulaciones del sistema de administración basado en dieta se basan en las necesidades nutricionales/dietéticas de la población incluyendo macro y micronutrientes, requisitos de energía, y similares, y además comprenden MCT como parte de la dieta. Preferentemente, los MCT se proporcionan en la formulación alimentaria directamente, pero también se pueden incluir como un suplemento en la misma, en cualquier forma que se ha discutido anteriormente en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención. Los MCT tienen la fórmula [I] como se ha proporcionado anteriormente, y como se ha mencionado anteriormente en los que los ácidos grasos esterificados a la cadena principal de glicerol son cada uno independientemente ácidos grasos que tienen 5-12 carbonos.

Una formulación particular se describe para cada individuo en el grupo de ensayo en una base regular prolongada, como se define en el presente documento. Por lo tanto, cada grupo de ensayo recibe una formulación que administra una composición que comprende los MCT, mientras que el grupo de control no recibe ninguna composición que comprende los MCT sino que en su lugar recibe una formulación comparable que carece de los MCT pero que es equivalente en términos de macro y micro nutrientes, contenido de energía, fibra, y similares.

(d) Comparar al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento en los grupos de control y ensayo. En el presente documento se pueden aplicar fácilmente las mediciones y métodos conocidos en la técnica, y el experto en la materia puede desarrollar rápidamente medidas útiles adicionales de las funciones de ese tipo de acuerdo con las necesidades del experimento o población.

(e) Determinar cuál de los sistemas de administración basados en la dieta para administrar la composición que comprende los MCT era eficaz para prevenir, reducir, retrasar el deterioro de al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento.

(f) Por último, administrar un sistema de administración basado en la dieta determinado en la etapa (e) mencionada anteriormente a una población de mamíferos de edad avanzada, evitando, reduciendo, retrasando de ese modo el deterioro en al menos uno de función cognitiva, función motora, función cerebrovascular, o comportamiento.

Se describe que la "base regular prolongada" para proporcionar la dieta de ensayo comprende al menos una vez al día durante un periodo de tiempo (duración) de al menos aproximadamente una semana a aproximadamente Un año. En el presente documento se contemplan periodos de tiempo más largos para uso, y tales periodos de duración más largos implican interacciones previas del buen desarrollo de sistemas de administración formulados para mejorar por ejemplo la prevención, reducción, o retraso, o para mejorar la palatabilidad, conveniencia, o similares.

Se describe que los métodos comprenden adicionalmente la etapa de supervisar las concentraciones de al menos un cuerpo cetónico en un mamífero en los grupos de control y de ensayo. En ciertas realizaciones la cantidad de cada uno de β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona aumenta.

Se describe que la composición administrada con el sistema o régimen comprende los MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nivel en sangre de uno o más de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, o VLDL. Se describe que el nivel de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL disminuye. Se describe que la composición comprende los MCT en una cantidad eficaz para aumentar el nivel en sangre de uno o más de glutamina, fenilalanina, HDL, o citrato. Además en otras realizaciones, el nivel de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta. En una realización cuando la composición comprende los MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nivel de cada uno de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas totales, ácidos grasos insaturados, y VLDL, mientras que el nivel de cada uno de glutamina, fenilalanina, HDL, y citrato aumenta.

En los métodos que se describen, la composición administrada comprende los MCT en una cantidad eficaz para mejorar el flujo de sangre al cerebro, o para mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica, o ambos. Las mejoras de este tipo en el flujo sanguíneo y la integridad se pueden evaluar en el tiempo en el mamífero, o con respecto a un control que no recibe la composición. También pueden ser relativas, por ejemplo, con respecto al grupo de control como promedio.

Se describe que la composición es un alimento para mascotas, suplemento dietético, o un producto alimentario formulado para consumo humano. Las composiciones, así como los métodos para su preparación y administración como tal son idénticos a los que se han descrito en la descripción mencionada anteriormente.

Se describe que la composición administrada es un alimento para mascotas, suplemento dietético, o un producto alimentario formulado para consumo humano, y en numerosas realizaciones, el mamífero es un animal de compañía. En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un gato o un perro.

La composición administrada comprende de al menos aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % de MCT en una base de peso seco en diversas aplicaciones de los métodos. Se describe que la etapa de administración se produce en una base regular que comprende al menos una vez al día. En algunos casos en la actualidad

5 Se describe que la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana. También se usa una duración de dos, tres o incluso cuatro semanas. En el presente documento se usan ejemplos de administración de las composiciones de uno a tres meses, o cuatro meses. Se describe que la administración se prolongará a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o incluso 12 meses. En aplicaciones aún más
10 largas, se anticipan periodos de administración que se prolongan 1, 2, 3, o más años. Puede ser útil supervisar al menos periódicamente al animal para cetoacidosis y similares, sin embargo, no existen evidencias de que las composiciones con métodos proporcionados en el presente documento den como resultado cetoacidosis incluso después de una administración prolongada. Se describe que la administración de las composiciones se mantiene durante el resto de la vida del animal (por ejemplo, la segunda mitad de la esperanza de vida para un animal que
15 recientemente ha alcanzado el envejecimiento o estado geriátrico, como se define en el presente documento).

Se describe que la composición se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana, aproximadamente tres meses, o aproximadamente un año como mínimo.

20 Se describe que la composición administrada comprende los MCT en una cantidad eficaz para disminuir el nitrógeno de la urea en sangre o disminuir la degradación de proteínas. En otra realización, la composición comprende los MCT en una cantidad eficaz para disminuir la cantidad o actividad de la alanina aminotransferasa.

25 Se describe que los métodos que se proporcionan comprenden una etapa de administración en la que la composición comprende los MCT en una cantidad eficaz para mejorar los comportamientos sociales de un animal de compañía. Una mejora de ese tipo puede comprender la interacción con su propia especie o con otra especie, tal como un ser humano.

30 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con mayor detalle. Los ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, la invención.

Ejemplo 1

Animales y Dietas

35 Cincuenta y cuatro animales, con una edad que variaba de 8-11 años, se dividieron en tres grupos de tratamiento cognitivamente equivalentes, usando errores con respecto al criterio en ensayos de discriminación de objeto y aprendizaje inverso (Tabla 1). Los animales estaban libres de cualquier afección patológica y se consideraban caninos de edad avanzada sanos. El primer grupo, el grupo de control, se alimentó con una dieta basal que consistía
40 en aproximadamente un 10 % de humedad, un 26 % de proteína en bruto, un 16 % de grasa, y un 6 % de cenizas, sin ningún suplemento de MCT. La dieta basal consistía en ingredientes usados comúnmente en dietas para animales de compañía, tales como arroz cervecero, pollo, trigo integral, harina de subproductos avícolas, harina de gluten de maíz, grano de maíz, grasa animal, salvado de maíz, producto de huevo seco, potenciadores del sabor, vitaminas y minerales. Los MCT administrados a los animales para estos experimentos tenían más de un 95 % de
45 los ácidos grasos con 8 carbonos en la estructura principal de carbono y estaban esterificados a la cadena principal de glicerol. Los ácidos grasos restantes eran ácidos grasos que contenían C₆ o C₁₀.

50 El segundo grupo recibió la dieta basal suplementada con 1 g/kg/día de los MCT. El tercer grupo recibió la dieta basal suplementada con 2 g/kg/día de los MCT. La sustancia de ensayo se añadió al pienso normal de los perros y se introdujo gradualmente durante tres días: un tercio de la dosis máxima de los TCM se administró el primer día, dos tercios el segundo día, y toda la dosis el tercer día. Los sujetos se mantuvieron con la sustancia de ensayo durante el periodo de duración del estudio. Todos los sujetos se habían sometido previamente a un protocolo de entrenamiento previo para familiarizar a los animales con el aparato de ensayo y para proporcionar mediciones de medida inicial de la capacidad cognitiva. Para todos los grupos, la cantidad de comida o mezcla de comida-aceite
55 para el animal se calculó usando la fórmula: $kcal\ rcq = (BW^{0.75})(70)(2)$, en la que BW es el peso corporal del animal en kilogramos. Esto se realizó para alimentar a los animales con la misma cantidad de calorías sobre la base del BW, y para mantener el BW de cada animal a través de los grupos.

60 Los animales comenzaron el estudio en tres grupos separados, que en lo sucesivo se denominarán poblaciones base. La primera población base (32 sujetos) comenzó el estudio. La segunda población base (10 sujetos) comenzó el estudio aproximadamente dos meses más tarde. La tercera población base (12 sujetos) comenzó el estudio aproximadamente tres semanas después de la segunda población base. El ensayo cognitivo comenzó 9 días después de que los animales comenzarán a comer el alimento que contenía la cantidad de sustancia de ensayo.

ES 2 665 744 T3

En global, los animales toleraban generalmente bien el tratamiento. Solamente un animal no consumía la dieta de tratamiento de forma constante que consistía en una pasta en la que los MCT se combinaron con la comida. Como resultado, este animal se volvió a asignar al grupo de control.

- 5 Aunque las dosis planeadas consistían en 1 g/kg/día y 2 g/kg/día, todos los animales pueden no haber recibido la dosis completa. Dado que el aceite de los MCT se mezcló de forma manual en el alimento en forma de croquetas secas, éste no solamente revestía el alimento, sino también los lados del bol. Por lo tanto, los animales que no lamían el bol no ingerían la dosis completa. Además, era necesario que los animales consumieran su ración diaria en 0,5 horas y no todos los animales consumían su ración completa todos los días.

10

Tabla 1. Sujetos y Asignaciones de Grupo

Sujeto	ID	Sexo	Población Base	Fecha de Nacimiento	Edad al Inicio	Errores		Grupo (g/kg/día)
						Discriminación	Inversión	
Ani	2439	F	2	14-Abr-96	8,13	39	137	0
Billy	38290	M	2	14-Abr-96	8,13	54	191	0
Cindy	54301	F	3	20-Feb-96	8,32	5	6	0
Clifford	36948	M	1	22-Dic-95	8,26	20	95	0
Courtney	37853	F	3	14-Abr-96	8,17	37	94	0
Elmer	61101	M	1	12-Abr-95	8,95	47,5	17	0
Fudd	61039	M	1	20-Mayo-95	8,84	9	75	0
Hush	38275	M	1	22-Dic-95	8,26	19	11	0
Larry	61078	M	1	5-Oct-94	9,46	16	82	0
Madonna	54446	F	3	1-Mar-96	8,29	23	29	0
Pebbles	60669	F	1	28-Dic-94	9,23	22	80	0
P,J,	2506	F	3	14-Abr-96	8,17	85	183	0
Reggie	38302	M	1	22-Dic-95	8,26	15	40	0
Scott	38107	M	2	14-Abr-95	9,11	8	54	0
Sheri	39033	F	3	14-Abr-96	8,17	20	113	0
Smeagol	37838	M	1	22-Dic-95	8,26	8	37	0
Tina	39001	F	1	22-Dic-95	8,26	7	92	0
					ETM	8,49	25,56	78,59
					PROM	0,11	5,12	13,39

ES 2 665 744 T3

Sujeto	ID	Sexo	Población Base	Fecha de Nacimiento	Edad al Inicio	Errores		Grupo (g/kg/día)
						Discriminación	Inversión	
Bear	61040	M	1	25-Mar-94	9,98	20	75	1
Buddha	60951	F	1	12-Mar-95	9,03	7	34	1
Curly	61079	M	3	2-Jul-94	9,93	71	116	1
Eddie	38448	M	2	14-Abr-96	8,13	39	64	1
Elmo	38465	M	1	22-Dic-95	8,26	18	51	1
Hitchcock	38524	M	1	22-Dic-95	8,26	18	38	1
Josephine	38535	F	1	22-Dic-95	8,26	20	39,5	1
Lionel	54445	M	3	1-Mar-96	8,29	3	52	1
Liz	20097	F	3	14-Abr-95	9,16	51	167	1
Louise	61099	F	1	25-Jan-95	9,16	10	80	1
Marilyn	38266	F	3	14-Abr-93	11,13	46	106	1
Mia	38165	F	1	22-Dic-95	8,26	29	97,5	1
Olivia	38180	F	2	14-Abr-95	9,11	32	87,5	1
Paula	54362	F	3	3-Mar-96	8,28	33	21	1
Potsie	39006	M	1	22-Dic-95	8,26	13	32	1
Sarah	2505	F	2	14-Abr-94	10,10	25	174,5	1
Shadow	38999	M	1	22-Dic-95	8,26	17	69	1
Speckles	61098	F	1	26-Feb-95	9,07	3	50	1
				ETM PROM	8,94 0,20	25,28 4,21	75,22 10,33	
Boris	38175	M	1	22-Dic-95	8,26	30	59	2
Chris	38379	M	2	14-Abr-95	9,11	41,5	155,5	2
Dave	38037	M	2	14-Abr-95	9,11	38	95	2

ES 2 665 744 T3

Sujeto	ID	Sexo	Población Base	Fecha de Nacimiento	Edad al Inicio	Errores		Grupo (g/kg/día)
						Discriminación	Inversión	
Fonzie	38474	M	1	22-Dic-95	8,26	35	60	2
Genie	38190	F	1	22-Dic-94	9,25	14	28	2
Janet	54299	F	3	20-Feb-95	9,31	13	20	2
Jay Lo	61076	F	1	1-Jun-95	8,81	18	53	2
Kelly	2446	F	2	14-Abr-96	8,13	62	185	2
Kurt	39007	M	2	14-Abr-93	11,08	37	65	2
Layla	39005	F	1	22-Dic-95	8,26	3,5	155,5	2
Linos	38210	M	1	22-Dic-95	8,26	12	16	2
Lucy	2636549	F	1	1-Jul-95	8,73	14	44	2
Moe	61077	M	1	12-Abr-95	8,95	35	106	2
Pippin	60870	M	1	6-Ago-95	8,64	37	73	2
Sealia	2056	F	1	22-Dic-95	8,26	3	47	2
Spinner	38542	M	1	22-Dic-95	8,26	17	62 ,	2
Suzy Q	38518	F	1	22-Dic-95	8,26	55	29	2
Thelma	61075	F	1	3-Feb-95	9,14	19,5	44	2
Tiffany	54430	F	3	3-Mar-96	8,28	22	33	2
					ETM	8,76	26,66	70
					PROM	0,16	3,76	11,15

Ejemplo 2

Análisis de Sangre

5 El ensayo de hematología de sangre y bioquímica se realizó en el periodo inicial, día 9 y aproximadamente cada 30 días, hasta que el animal completaba el ensayo cognitivo. La química de sangre y hematología se supervisaron como un índice de salud general, y con una medición de la respuesta de los animales al tratamiento. Se recogieron muestras adicionales de suero y plasma y se archivaron. No todos los animales recibieron un número igual de muestras de sangre porque los animales no completaban el estudio a la misma velocidad. Como resultado, en el análisis solo se incluyeron la hematología de sangre y la bioquímica obtenida el día del estudio 0 (T0), 9 (T1), 39 (T2), 69 (T3), 99 (T4) y 129 (T5).

15 Cada medición de sangre se analizó usando mediciones repetidas separadas de ANCOVA con grupo de tratamiento (0 con respecto a 1 con respecto a 2 g/kg/día) como una variable entre sujetos y punto temporal (T0 con respecto a

T1 con respecto a T2 con respecto a T3 con respecto a T4 con respecto a T5) como una variable dentro del sujeto. La población base (1 con respecto a 2 con respecto a 3) sirvió como la covariable.

Las mediciones de sangre también incluían niveles de identificación sistemática de beta-hidroxibutirato (BHB). La respuesta al tratamiento se basó en los niveles de BHB, que mostraban el aumento dependiente de la dosis predicho (Figura 1). Como se puede observar en la Figura 1, el grupo que recibía a la dosis más elevada de MCT (2 g de MCT/kg de peso corporal/día) presentaba los niveles más elevados de BHB en todos los puntos temporales excepto para el valor inicial (día del estudio 0). El grupo de 1 g/kg/día también presentaba niveles elevados de BHB, aunque eran más bajos que los del grupo de 2 g/kg/día. Al igual que en seres humanos y roedores alimentados con la dieta cetogénica, los niveles de BHB presentaban un máximo inicialmente a continuación se estabilizaban a un nivel ligeramente más bajo después de aproximadamente 1 mes de tratamiento. Entre perros, se observaron diferencias individuales en la respuesta a los tratamientos con los MCT. Un animal en cada uno de los grupos de tratamiento no presentaba aumento de los niveles de BHB, y se caracterizaron como animales que no respondían. En general, solamente un 5 % de los animales tratados no mostraba una respuesta al tratamiento coherente, tal como se define mediante un nivel de BHB de tratamiento promedio igual o inferior al nivel del valor inicial. Esta observación tiene implicaciones importantes para perros geriátricos, especialmente dados los informes previos de perros que son incapaces de elevar sus niveles de BHB como respuesta a una dieta que genera cetona.

Dado que el aceite de MCT es un nutriente de alta energía, se examinaron los niveles de glucosa en suero, colesterol y triglicéridos. En general, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento entre estas variables, aunque se encontró que ambos grupos de tratamiento tenían niveles de colesterol ligeramente elevados después de 3 meses (T4) y 4 meses (T5) de tratamiento (Figura 5).

Había alguna evidencia de que el tratamiento disminuía los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) (véase la Figura 2), aunque el grupo de tratamiento mediante interacción de punto temporal no era estadísticamente significativo, y las diferencias en el valor inicial de los niveles de ALT no se pudieron eliminar.

La Figura 3 refleja que las concentraciones de proteína total tendían a ser más bajas en dos grupos de 1 y 2 g/kg/día, en comparación con el grupo de control (que recibía 0 g de MCT/kg de peso corporal/día). La proteína total era de forma coherente más baja en el grupo de 2 g/kg/día, en comparación con el grupo de 0 g/kg/día. Las diferencias observadas serán más evidentes hacia el final del estudio (Figura 3).

La Figura 4 muestra que en las concentraciones de nitrógeno de urea en sangre (BUN) pueden cambiar como respuesta a la dieta, tal como se puede observar en los datos para el grupo que recibe 2 g MCT/kg/día. A pesar de ser equivalente para el grupo de control en el valor inicial, este grupo de dosis elevada presentaba cantidades significativamente más bajas de BUN en varios puntos temporales durante el estudio (Figura 4). El grupo de 2 g/kg/día generalmente presentaba concentraciones de BUN más bajas que el grupo de control; eran estadísticamente más bajas en los tiempos T1 (9 días), T2 (39 días), y T4 (99 días). Además, las concentraciones de BUN en forma de T4 en el grupo de 2 g/kg/día eran estadísticamente más bajas que las de los grupos de control y de 1 g/kg/día. Como un índice de la función renal normalmente se usan concentraciones de BUN, junto con los niveles de creatinina. Dado que no se observó un cambio en la creatinina en la sangre (los datos no se muestran), es improbable que la función renal se vea alterada en los animales de tratamiento.

No se observaron evidencias de una acidosis metabólica en ninguno de los animales de tratamiento. El sodio siguió sin cambios, y no había índices de comportamiento de acidosis (los datos no se muestran).

En general, no se observaron indicaciones de respuestas adversas a los MCT en ningún grupo de tratamiento, y los animales en todos los grupos permanecieron sanos durante el estudio. Los MCT pueden tener algunos efectos beneficiosos en la salud general, tal como se sugiere con los niveles de BUN y ALT.

Ejemplo de referencia 3

Análisis de efectos de Tratamiento en la Actividad y Comportamiento del Perro

Análisis de actividad. Los ritmos de actividad se midieron usando el sistema de control de actividad Mini-Mitter® Actiwatch-16®. Los recuentos de actividad se registraron cada 30 s durante un periodo de 3 días. A partir de estos datos, los niveles de actividad promedio se calcularon para dos periodos de tiempo: (1) del anochecer al amanecer (noche), y (2) del amanecer al anochecer (día). Además, el lapso de tiempo promedio entre el amanecer y el inicio de la actividad, definido como periodo de actividad de 30 minutos, se calculó para cada animal, con las puntuaciones negativas representando el inicio de la actividad antes del amanecer.

Análisis del comportamiento. Se realizaron dos ensayos separados para evaluar los cambios en los comportamientos espontáneo, exploratorio y social: el ensayo de singularidad y el ensayo de interacción humana. Los ensayos se realizaron dos veces: una vez antes del inicio del tratamiento (valor inicial) y una vez después de aproximadamente 2 meses de tratamiento. Los comportamientos espontáneos que se cuantificaron incluían: actividad locomotora total, micción, olfateo, frecuencia y duración de aseo, inactividad, parada en las patas traseras,

vocalización, y saltos. Estos comportamientos se cuantificaron en los ensayos tanto de singularidad como interacción humana. Los comportamientos exploratorios se cuantificaron usando el ensayo de singularidad, que medía tanto la duración como la naturaleza de la interacción de un animal con objetos en su entorno. Los comportamientos sociales se cuantificaron usando el ensayo de interacción humana.

5 Resultados. Para el ensayo de singularidad, los animales se colocaron en el estadio de campo abierto (aproximadamente 8' x 16') que contenía 7 objetos, y sus comportamientos se registraron y se cuantificaron durante un periodo de 10 minutos. Este ensayo proporcionó medidas de comportamientos espontáneos y exploratorios. En el ensayo de singularidad, se produjo una diferencia de grupo ligeramente significativa en la cantidad de actividad locomotora [F(2,46) = 2,521, p = 0,091]. El grupo de 2 g/kg/día presentaba niveles de actividad locomotora más elevados, cuando se comparaba con los grupos de control y de 1 g/kg/día, aunque los ensayos *post hoc* no alcanzaban la significación estadística (Figura 6). Una tendencia similar se observó en el ensayo de interacción humana aunque no alcanzó la significación estadística (Figura 6).

15 Inactividad. El análisis del ensayo de singularidad desveló un aumento significativo de la inactividad en la evaluación del tratamiento [F(2,46) = 6,418, p = 0,015]. También se produjo una interacción significativa entre el grupo de tratamiento y el tiempo [F(2,46) = 3.674, p = 0,033]. Aunque los ensayos *post hoc* no alcanzaban la significación estadística (p > 0,10), el grupo de control mostraba un gran aumento de la inactividad mientras que el grupo de 1 y 2 g/kg/día mostraba una disminución o un aumento muy pequeño de la inactividad entre valor inicial Y el tratamiento, respectivamente (Figuras 8, 10). En el ensayo de interacción humana, se produjo un efecto de grupo significativo [F(2,46) = 4.182, p = 0,021] y una tendencia hacia la disminución de la inactividad en la evaluación del tratamiento [F(2,46) = 2.760, p = 0,103]. Como se ilustra en la Figura 9, el grupo de 1 g/kg/día era menos activo que los grupos de 2 g/kg/día (p = 0,017) y de control (p = 0,509).

25 Durante el ensayo de interacción humana, los animales se colocaron en el estadio de campo abierto (aproximadamente 8' x 16') con un humano familiar sentado en el centro de la habitación. Al ser humano se le dieron instrucciones para que permaneciera pasivo y no interactuar con el cerco. Los comportamientos de los animales se registraron y se cuantificaron durante un periodo de 10 minutos. Este ensayo proporcionaba mediciones de comportamientos espontáneos y sociales. Previamente se informó que la duración y el tipo de interacciones con la persona familiar están fuertemente correlacionados con la edad y la capacidad cognitiva (Siwak et ál., 2001). Los perros jóvenes, cognitivamente intactos por lo general pasan más de 10 minutos para interactuar con el ser humano y hacer un contacto físico con el ser humano (por ejemplo: sentado en el regazo del humano, empujando el brazo del humano para obtener una respuesta). Los perros de edad avanzada, cognitivamente intactos, también pasan la mayor parte del tiempo interactuando con el ser humano pero sin hacer mucho contacto físico con la persona (por ejemplo, sentado a los pies de la persona y mirándolos), definido por Siwak et ál., (2001) como "tiempo cercano". Los perros dementes tienden a ignorar a la persona y pasan muy poco tiempo en contacto con o cerca de la persona.

40 Para cada comportamiento, los datos se analizaron usando un ANCOVA de mediciones repetidas. El grupo de tratamiento (0 con respecto a 1 con respecto a 2 g/kg/día) fue la variable entre sujetos, la fase de estudio (valor inicial con respecto a un tratamiento) fue la variable dentro del sujeto y la población base (1 con respecto a 2 con respecto a 3) fue la covariable. Los ensayos *post hoc* usaron una corrección de Bonferroni. También se realizó un análisis similar que excluía a los animales que no respondían.

45 Para cada comportamiento, se calculó un cambio del valor inicial restando el nivel de actividad de valor inicial del nivel de actividad de tratamiento. Las puntuaciones positivas eran indicativas de un aumento en la frecuencia/duración de un comportamiento y las puntuaciones negativas eran indicativas de una disminución. Los datos de cada ensayo de actividad se analizaron usando los MANCOVA por grupo por separado (0 con respecto a 1 con respecto a 2 g/kg/día) que sirve como variable entre sujetos y población base (1 con respecto a 2 con respecto a 3) que sirve como covariable cada una de las variables dependientes eran los comportamientos cuantificados para un ensayo de comportamiento dado. El análisis se repitió excluyendo a los animales que no respondía.

55 Los puntos finales de comportamiento sirvieron para determinar si los comportamientos previamente relacionados con la cognición se verían afectados por el tratamiento con los MCT. Un objetivo secundario era determinar si se podían observar otros cambios de comportamiento.

60 Tratamiento con 2 g/kg/día de los MCT tuvo efectos positivos en los comportamientos espontáneos. El grupo de 2 g/kg/día presentaba niveles de actividad total más elevados evaluados tal como se evalúa usando el ensayo de singularidad, el ensayo de interacción humana y los dispositivos Actiwatch (Figuras 6, 7). Aunque el aumento en la actividad locomotora estaba presente tanto en el valor inicial como durante el tratamiento, también se produjo un efecto relacionado con el tratamiento en los niveles de actividad diurna con el dispositivo Actiwatch. Además, los grupos de dosis baja y de control mostraban una disminución de la actividad con ensayos repetidos mientras que el nivel de actividad del grupo de dosis elevada se mantuvo estable. La disminución de la actividad se puede deber en parte a una habituación en el estadio de la actividad. Es poco probable que esta sea la principal fuente del deterioro, ya que los informes anteriores han indicado que la actividad de campo abierto sigue siendo relativamente estable en

perros beagle con ensayos repetidos (Siwak et ál., 2001). También se produjo una disminución significativa para quedar parado en las patas traseras en el grupo de 2 g/kg/día (Figuras 11, 12).

5 Frecuencia de Micción en Objetos. Se produjo una diferencia de grupo general en la frecuencia de micción en los objetos [$F(2,46) = 4,098$, $p = 0,023$]. Como se ilustra en la Figura 13, el grupo de control orinaba en los objetos con más frecuencia que cualquiera de los grupos de 1 g/kg/día ($p = 0,045$) o de 2 g/kg/día ($p = 0,049$).

10 Frecuencia de Elevación de Objetos. Se produjo una diferencia de grupo general en la frecuencia de elevación de objetos [$F(2,46) = 2,571$, $p = 0,087$]. El grupo de 1 g/kg/día recogía los objetos con más frecuencia cuando se comparaba con los grupos restantes (Figura 14), aunque los ensayos *post hoc* no alcanzaban la significación estadística.

15 En general, el tratamiento con los MCT modificaba de forma positiva los comportamientos sociales. Ambos grupos de tratamiento mostraban un aumento de la duración del contacto con la persona mientras que el grupo de control mostraba una disminución de la duración del contacto con la persona durante la evaluación del tratamiento. El grupo de control, por el contrario, mostraba un aumento de la duración del acercamiento a la persona en la evaluación del tratamiento (Figuras 15-18). Por lo tanto, ambos grupos de tratamiento mostraban un aumento en los comportamientos sociales comúnmente observados en perros jóvenes cognitivamente intactos. El grupo de control, por el contrario, mostraba un cambio en su tipo de comportamiento social. Los comportamientos característicos de "perro joven sin demencia" fueron sustituidos por los "comportamientos de perros de edad avanzada no dementes", tales como pasar tiempo cerca (pero no en contacto con) del ser humano.

20 Los niveles de actividad diurna y nocturna en la jaula de alojamiento se observaron y registraron usando el sistema Actiwatch. Siwak et ál., (2003) han demostrado que los animales dementes de edades avanzadas muestran patrones de actividad altamente irregulares caracterizados por un aumento de la actividad durante la noche y un lapso mayor entre el amanecer y el inicio de la actividad.

25 Los animales de 2 g/kg/día mostraban un aumento significativo de los niveles de actividad diurna en las condiciones de tratamiento (Figura 19). Los grupos restantes también mostraban un pequeño aumento de los niveles de actividad diurna. Este aumento era parcialmente atribuible a un aumento del número de animales y personal en la instalación. El lapso en el inicio de la actividad no produjo ningún efecto en el tratamiento, sin embargo, todos los animales mostraban un lapso mayor entre el amanecer y el inicio de la actividad durante la fase de tratamiento. Este efecto era probablemente atribuible a las diferencias estacionales. El tratamiento de evaluación con Actiwatch se producía principalmente en el otoño, cuando el sol salía más tarde en el día. Sin embargo, el personal continuó iniciando sus turnos al mismo tiempo, lo que podría haber sido antes del amanecer durante la evaluación del tratamiento.

Ejemplo 4

Análisis de Efectos de Tratamiento en Cognición de Perro

40 Los animales se dividieron en grupos de tratamiento basándose en errores con respecto a criterio en tareas de aprendizaje tanto de discriminación como de inversión. Para garantizar que los grupos de tratamiento estaban inicialmente equilibrados para la capacidad cognitiva, se realizaron tres análisis. Para todos los análisis, la tarea (discriminación con respecto a inversión) sirvió como variable dentro del sujeto y las variables dependientes fueron errores con respecto a criterio en la discriminación y la inversión.

45 No Emparejamiento Retardado con respecto a la Posición (DNMP). La primera tarea cognitiva, una tarea de no emparejamiento retardado con respecto a la posición, proporcionó una medición tanto de la capacidad de aprendizaje compleja como de la memoria de trabajo visoespacial. En resumen, el animal se presentó con un bloque que cubría una ubicación espacial. El animal tuvo que recordar la ubicación durante un breve periodo de retraso, y seleccionar el objeto que cubría la nueva ubicación después del retraso. Durante el entrenamiento inicial, el retraso se fijó en 5 s. Después de aprender la tarea, los animales se sometieron a ensayo en un protocolo de memoria máximo en el que los retrasos aumentaban de forma progresiva. Para la fase de adquisición, los datos sin procesar consistían en errores, sesiones y ensayos para alcanzar el criterio de aprendizaje en dos etapas o, si el animal no era capaz de aprender la tarea, los errores realizados en más de 40 sesiones (480 ensayos). Para la fase de memoria máxima, los datos sin procesar consistían en el mayor retraso (en segundos) en el que el animal era capaz de pasar un criterio de aprendizaje en dos etapas en 40 sesiones.

50 Los datos se analizaron usando un MANCOVA con grupo (0 con respecto a 1 con respecto a 2 g/kg) como la variable entre sujetos y población base (1 con respecto a 2 con respecto a 3) como la covariable. Las variables dependientes eran errores, sesiones y ensayos con respecto a criterio en la fase de adquisición y la capacidad de memoria máxima.

60 Los resultados desvelaron, en general, una mejora del aprendizaje en el grupo de dosis elevada, tal como lo indican los efectos significativos en las mediciones tanto de sesiones como de ensayos con respecto a criterio. No había evidencia de un efecto dependiente de la dosis, ya que el grupo de 1 g/kg/día era el más lento en aprender la tarea

(Figuras 20, 21). No se observaron efectos significativos en la capacidad de memoria máxima, aunque los animales de tratamiento tendían a tener capacidades de memoria máximas más elevadas (Figura 22). Estos resultados eran parciales de confusos por la ausencia de datos de cuatro sujetos (3 en el grupo de 1 g/kg/día y 1 en el grupo de 0 g/kg/día). La incapacidad de estos animales para adquirir la tarea con el retraso de 5 segundos dio como resultado su exclusión del ensayo de memoria máxima, lo que dio como resultado la exclusión de los animales más ineptos de los dos grupos.

Discriminación de Singularidad. La segunda tarea cognitiva evalúa la el aprendizaje de reglas complejas y la atención selectiva. Los animales tuvieron que seleccionar el objeto extraño de tres (dos objetos idénticos y un objeto Extraño). Los animales recibieron un máximo de 20 sesiones para conseguir el criterio de aprendizaje en dos etapas. Para cuantificar mejor el aprendizaje, se usaron dos niveles de singularidad, siendo el segundo más difícil que el primero. Para medir el aprendizaje en cada nivel de dificultad se usaron errores, sesiones y ensayos con respecto a criterio o, si un animal era incapaz de aprender en 20 sesiones, errores de más de 20 sesiones (400 ensayos).

Los efectos generales del tratamiento no era estadísticamente significativos. Sin embargo, en ambos niveles de discriminación de la singularidad, los animales en el grupo de 2 g/kg/día aprendían la tarea más rápidamente (Figuras 23, 24). La ausencia de significación en esta tarea era parcialmente confusa por una incapacidad de muchos animales para alcanzar el criterio de aprendizaje dentro del tiempo asignado (es decir, un efecto techo). Además, un chi-cuadrado de la frecuencia de aprobado/fallo también apoya el mejor rendimiento del grupo de 2 g/kg/día.

Adquisición de Tarea Motora y Rendimiento. La medida cognitiva final consistió en una tarea de adquisición y rendimiento motriz. En resumen, los animales fueron entrenados para usar su pata con el fin de recuperar una recompensa de comida. Inicialmente, se determinó la distancia máxima a la que el animal podría recuperar con éxito la comida. Los animales recibieron dos sesiones en cada distancia, hasta que no pudieron alcanzar la recompensa de comida al menos una vez durante una sesión. Posteriormente, el rendimiento en la tarea se evaluó midiendo el tiempo para llegar a la comida a tres distancias: la distancia máxima y media máxima de los animales, y una distancia de 0 cm que sirvió como control. Los datos sin procesar en la fase de adquisición consistían en la distancia máxima, definida como la distancia máxima a la que el animal podía recuperar la recompensa de alimento de forma satisfactoria, y la latencia promedio durante las sesiones de aprendizaje (primera sesión en cada distancia) y latencia promedio durante las sesiones de práctica (segunda sesión en cada distancia). Los datos sin procesar en la fase de rendimiento consistían en latencias promedio para responder en cada una de las distancias (0 cm, distancia media máxima y distancia máxima).

Los animales de 2 g/kg/día eran capaces de conseguir distancias máximas más largas que los grupos tanto de 1 g/kg/día como de 0 g/kg/día (Figura 25). La primera comparación era estadísticamente significativa. Además, parecía que el grupo de 2 g/kg/día tenía latencias más cortas en su primer día de ensayo a una distancia determinada, aunque el efecto no era significativo. Combinados, estos hallazgos sugieren que los animales en el grupo de 2 g/kg/día tenían un mejor aprendizaje procedimental. Esta interpretación, sin embargo, no tiene en cuenta Ningún efecto potencial derivado del tamaño del perro. Los perros más grandes, por naturaleza, tienen patas más largas, y por lo tanto, podrían alcanzar supuestamente distancias más largas. No es probable que este factor tuviera un impacto significativo en los datos actuales porque los animales más pequeños eran capaces de alcanzar las mismas distancias que los animales más grandes.

El efecto dependiente de la distancia esperado en las latencias se observó con la tarea de motor variable. Los animales eran significativamente más lentos cuando se presentaba su distancia media máxima e incluso más lentos para responder cuando se presentaba su distancia máxima. En esta fase de la tarea no se observaron efectos del tratamiento.

En general, los puntos finales cognitivos sugieren que la dosis de 2 g/kg/día de los MCT tiene efectos de mejora cognitiva pero que la dosis de 1 g/kg/día era subterapéutica. Además, los resultados en la tarea motora apoyan la interpretación de que la dosis elevada puede influir en la capacidad motora como consecuencia de una mejora de la salud.

Ejemplo 5

Análisis de MRI de Cerebros y Sistema Cerebrovascular de Perro

Las MRI se adquirieron aproximadamente 1,5 meses después del inicio del tratamiento para la primera población base. Las imágenes se adquirieron a partir de 30 sujetos de ensayo. Dado que los animales de la segunda y tercera poblaciones base aún no habían comenzado su periodo de tratamiento, se colocaron en el grupo de control. La Tabla 2 muestra los desgloses del grupo para el análisis de MRI. Los puntos finales de la MRI fueron una medida secundaria destinada a mostrar que los MCT podrían inducir cambios fisiológicos en el metabolismo cerebral. Solo se incluyó un subconjunto de los grupos de animales en el tratamiento porque la naturaleza de estas medidas dificultaba la obtención de una muestra de gran tamaño. Por ejemplo, si una arteria carótida no podía identificarse claramente en la imagen, no se podía usar una señal de control apropiada. Sin embargo, las observaciones de MRI

ES 2 665 744 T3

proporcionaban evidencias de cambios fisiológicos en el cerebro solamente después de 1,5 meses de tratamiento con los MCT.

Tabla 2. Sujeto y Grupos de MRI

Animal	ID	Población Base	Grupo (Análisis de MRI solo)
Ani	2439	2	0 g/kg/día
Billy	38290	2	0 g/kg/día
Chris	38379	2	0 g/kg/día
Cindy	54301	3	0 g/kg/día
Clifford	36948	1	0 g/kg/día
Courtney	37853	3	0 g/kg/día
Curly	61079	3	0 g/kg/día
Dave	38037	2	0 g/kg/día
Eddie	38448	2	0 g/kg/día
Elmer	61101	1	0 g/kg/día
Janet	54299	3	0 g/kg/día
Kelly	2446	2	0 g/kg/día
Kurt	39007	2	0 g/kg/día
Larry	61078	1	0 g/kg/día
Lionel	54445	3	0 g/kg/día
Liz	20097	3	0 g/kg/día
Madonna	54446	3	0 g/kg/día
Marilyn	38266	3	0 g/kg/día
Olivia	38180	2	0 g/kg/día
Paula	54362	3	0 g/kg/día
Pebbles	60669	1	0 g/kg/día
P.J.	2506	3	0 g/kg/día
Reggie	38302	1	0 g/kg/día
Sarah	2505	2	0 g/kg/día
Scott	38107	2	0 g/kg/día
Sheri	39033	3	0 g/kg/día
Smeagol	37838	1	0 g/kg/día
Tiffany	54430	3	0 g/kg/día
Tina	39001	1	0 g/kg/día
Bear	61040	1	1 g/kg/día
Buddha	60951	1	1 g/kg/día
Elmo	38465	1	1 g/kg/día
Hitchcock	38524	1	1 g/kg/día
Louise	61099	1	1 g/kg/día
Mia	38165	1	1 g/kg/día
Potsie	39006	1	1 g/kg/día
Shadow	38999	1	1 g/kg/día
Speckles	61098	1	1 g/kg/día
Boris	38175	1	2 g/kg/día
Fonzie	38474	1	2 g/kg/día
Genie	38190	1	2 g/kg/día

Animal	ID	Población Base	Grupo (Análisis de MRI solo)
Jay Lo	61076	1	2 g/kg/día
Linos	38210	1	2 g/kg/día
Lucy	2636549	1	2 g/kg/día
Moe	61077	1	2 g/kg/día
Pippin	60870	1	2 g/kg/día
Sealia	2056	1	2 g/kg/día
Spinner	38542	1	2 g/kg/día
Suzy Q	38518	1	2 g/kg/día
Thelma	61075	1	2 g/kg/día

Índice de Volumen en Sangre. El índice de volumen en sangre (BVI) midió el volumen de sangre en una estructura cerebral usando una MRI dinámica para T1 y agente de contraste (Gd DTPA-BMA, Omniscan®). Los BVI se midieron para las cuatro regiones siguientes: (1) región prefrontal-frontal, (2) tálamo, (3) hipocampo, y (4) cerebelo.

5 Los BVI se analizaron usando un ANOVA de medidas repetidas con región (corteza prefrontal-frontal con respecto a Tálamo con respecto a hipocampo con respecto a cerebelo) que sirve como la variable dentro del sujeto y grupo (0 g/kg/día con respecto a 1 g/kg/día con respecto a 2 g/kg/día) que sirve como la variable entre sujetos.

10 En el volumen de sangre se observaron diferencias específicas de la región. La corteza prefrontal-frontal presentaba el índice más elevado (el mayor volumen de sangre) mientras que el tálamo presentaba el volumen de sangre más pequeño. El BVI también difería entre grupos. El grupo de 2 g/kg/día presentaba un volumen de sangre significativamente menor que el del grupo 0 g/kg/día (Figura 26).

15 Índice de Pérdida de Sangre. El índice de pérdida de sangre (BLI) midió la pérdida de sangre fuera del cerebro. El BLI se determinó adquiriendo imágenes repetidas usando una MRI dinámica para T1 y agente de contraste (Gd DTPA-BMA, Omniscan®) para determinar la cantidad del agente de contraste en el sistema cerebrovascular como una función de la cantidad total administrada. Los BLI se midieron para las cuatro regiones siguientes: (1) región prefrontal-frontal, (2) tálamo, (3) hipocampo, y (4) cerebelo.

20 Los BVI se analizaron usando un ANOVA de medidas repetidas con región (corteza prefrontal-frontal con respecto a Tálamo con respecto a hipocampo con respecto a cerebelo) que sirve como la variable dentro del sujeto y grupo (0 g/kg/día con respecto a 1 g/kg/día con respecto a 2 g/kg/día) que sirve como la variable entre sujetos.

25 Al igual que con el BVI, se observó un efecto específico de la región, con la corteza prefrontal-frontal presentando la pérdida mayor y el tálamo teniendo la pérdida menor. Los efectos del tratamiento también eran evidentes en la medida de la pérdida de sangre. El grupo de 2 g/kg/día presentaba una pérdida significativamente menor que el grupo de control (Figura 27). Estos hallazgos sugieren que la sangre en los cerebros de los animales de dosis elevada no se está perdiendo en áreas inapropiadas del centro.

30 Índice de Barrera Hematoencefálica. El índice de barrera hematoencefálica (BBBI) midió la capacidad de pérdida de la barrera hematoencefálica en una estructura cerebral. Las puntuaciones más elevadas son indicativas de más pérdida a través de la barrera hematoencefálica en el cerebro. El BBBI se midió usando una MRI dinámica para T1 y agente de contraste (Gd DTPA-BMA, Omniscan®). Los BBBI se midieron para las cuatro regiones siguientes: (1) región prefrontal-frontal, (2) tálamo, (3) hipocampo, y (4) cerebelo.

35 Los BBBI se analizaron usando un ANOVA de medidas repetidas con región (corteza prefrontal-frontal con respecto a Tálamo con respecto a hipocampo con respecto a cerebelo) que sirve como la variable dentro del sujeto y grupo (0 g/kg/día con respecto a 1 g/kg/día con respecto a 2 g/kg/día) que sirve como la variable entre sujetos.

40 Aunque no se observaron diferencias regionales, había un efecto del tratamiento ligeramente significativo. El grupo de 2 g/kg/día presenta una capacidad de pérdida de BBB menor que en los animales de los grupos tanto de 1 g/kg/día como de 0 g/kg/día (Figura 28).

45 Volumen de Sangre Cerebral Regional. El índice de volumen de sangre cerebral regional (rCBVI) midió el volumen de sangre cerebral regional en una estructura cerebral usando una MRI de perfusión para T2 y agente de contraste (Gd DTPA-BMA, Omniscan®). El rCBVI se midió para la materia tanto gris como blanca.

50 Los rCBVI se analizaron usando un ANOVA de medidas respectivas con tipo de tejido (de color gris con respecto a blanco) que sirve como la variable dentro del sujeto del grupo (0 g/kg/día con respecto a 1 g/kg/día con respecto a 2 g/kg/día) que sirve como la variable entre sujetos.

Se observó un efecto del tratamiento ligeramente significativo, con los animales de 2 g/kg/día teniendo un rCBV mayor que los animales de 0 g/kg/día (Figura 29).

Ejemplo 6

Metabonomía Nutricional Basada en RMN de cambios Metabólicos Inducidos por MCT

Las muestras de los estudios con perros usando dieta de control, y aquellos con los MCT a cualquiera de 1 g o 2 g por kg de peso corporal al día se analizaron usando RMN para evaluar los cambios metabólicos. La metabonomía (también denominada en ocasiones metabólica) es el estudio de la medición cuantitativa de la respuesta metabólica dinámica de múltiples parámetros de los sistemas vivos a cambios tales como estímulos fisiológicos o manipulación genética. El perfil metabólico de cualquier célula, líquido, tejido, órgano u organismo dado en cualquier punto en el tiempo, o con el tiempo, se puede realizar con esta tecnología. Se usan métodos potentes de análisis estadístico para ayudar a descubrir las diferencias y los efectos del tratamiento. Los análisis estadísticos realizados generalmente y puestos en práctica en el presente documento incluyen tanto análisis no supervisados, como análisis de componentes principales (PCA) y análisis supervisados, tales como análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) y el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales ortogonales (O-PLS-DA). El PCA se usó por primera vez para identificar valores atípicos. El PLS-DA se usó para filtrar la información metabólica no correlacionada con las clases definidas a la vez que permitía una agrupación útil para interpretación metabólica. El O-PLS-DA se usó para un mayor refinamiento de modo que la matriz X (espectro de RMN) y la matriz Y (clase de tratamiento o punto de tiempo que se está sometiendo ensayo) se separan en tres partes, la primera de las cuales es común a X e Y, la segunda de las cuales contiene la variación de X específica ("ruido estructural"), y la tercera parte de las cuales contiene la varianza residual. La carga de O-PLS-DA de los datos permite mejores interpretaciones predictivas e interpretaciones más precisas de los efectos metabólicos que se están estudiando.

Se construyeron representaciones de carga para identificar los compuestos responsables de la separación de agrupaciones/grupos y similares. El software usado incluía Matlab y Simca P+11.

Las muestras de plasma se midieron usando RMN ^1H convencional a 660,22 MHz en un espectrómetro Avance-600 de Bruker. Las muestras se midieron en un orden aleatorio.

Se usaron los siguientes parámetros de adquisición:

NOESY-presaturación: $D-90^\circ-t_1-90^\circ$ - adquirir desintegración de inducción libre (FID); en la que D1 es la desintegración de la relajación (2,0 s) durante la cual la resonancia del agua se irradia de forma selectiva, y t_1 es un intervalo fijo de 3 ms. La resonancia del agua se irradia una segunda vez durante el tiempo de mezcla (t_m , 100 ms).

Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG): $D_1[-90^\circ-(\tau-180^\circ-\tau)_n\text{-FID}]$. El tiempo de bucle de eco de espín ($2n \tau$) se estableció en 64 ms. Se aplicó un tiempo de relajación de 2,0 s.

Para el procesamiento de los espectros, las FID se multiplicaron por una función exponencial correspondiente a un ensanchamiento de línea (LB) de 0,3 Hz antes de transformación de Fourier para el conjunto de datos de presaturación NOESY, y 1,0 Hz para el conjunto de datos de CPMG. Cada espectro adquirido se comprobó visualmente para corregir la compatibilidad y la supresión de agua seguido de corrección para distorsiones de fase y de valor inicial usando TOPSPIN (versión 1.3., Bruker, Karlsruhe, Alemania). La calibración para el desplazamiento químico se preformó usando la señal de duplete del protón alfa anomérico de la glucosa a 5,23 ppm.

La asignación del pico se realizó usando un visualizado AMIX (Versión 3.6.8, Bruker). Los espectros se procesaron mediante operaciones de toma de fases, valor inicial y calibración antes de ser sometidos al análisis estadístico que se ha descrito anteriormente.

Los resultados seleccionados del análisis de O-PLS-DA se muestran en las Figuras 30, 31, y 32. Como se puede observar en las Figuras, cada animal se identifica por el nombre, los grupos se pueden visualizar mejor en color. Cada una de las Figuras 30 y 31 muestra el mismo análisis del componente principal, sin embargo la Figura 30 Tiene los datos para cada animal en cada grupo o del tratamiento con la dosis de 0, 1, y 2 g de los MCT, mientras que la Figura 31 se simplifica mostrando solamente los datos para los tratamientos con las dosis de 0 y de 2 g de los MCT. La separación es más fácil de observar en la representación con menor cantidad de datos. La Figura 32 muestran los datos para el grupo de control (0 g de los MCT) y la dosis elevada (2 g de los MCT) para un conjunto diferente de componentes principales.

Los datos permitieron deducir las siguientes conclusiones para el estudio metabólico:

El suplemento con los MCT en la dieta da como resultado una disminución de las concentraciones de alanina, aminoácidos de cadena ramificada, lipoproteínas, ácidos grasos insaturados, y urea. El suplemento con los MCT dio como resultado un aumento esperado de cuerpos cetónicos (β -hidroxi butirato, acetoacetato, y acetona).

También dio como resultado un aumento de glutamina, y fenilalanina. También se observó una disminución de lipoproteínas, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones, y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y citrato. En el periodo de tiempo del estudio se observaron cambios adicionales. Con el tiempo aumentaban los metabolitos ácido isobutírico, ácido acético, ácido fórmico, y una señal a 339 ppm. Por otro lado, el lactato disminuía con el tiempo.

En conclusión, los datos metabólicos tanto como una función del grupo de tratamiento como una función del tiempo eran valiosos para ganar una comprensión más profunda de los cambios metabólicos en animales que recibían los MCT en la dieta durante un periodo de tiempo prolongado. Junto con el comportamiento, los datos de función motora y cognitiva, y los análisis de química de sangre básicos, se puede observar una representación detallada de los cambios que se pueden conseguir a través de un suplemento a largo plazo de este tipo.

Ejemplo 7

Los Gatos Muestran Deterioro Cognitivo relacionado con la Edad

También era de interés determinar si un modelo útil de función/deterioro cognitivo se podría desarrollar en otros animales. En gatos se informa cambios relacionados con la edad en los signos de comportamiento y patología cerebral. Sin embargo, hay evidencias limitadas de que los gatos sufren deterioro cognitivo relacionado con la edad. Tanto en perros como en seres humanos, la función ejecutiva se ve perjudicada al comienzo del envejecimiento. En el presente estudio, el rendimiento de los gatos de tres grupos de diferentes edades en un ensayo de laberinto en forma de T se investigó para examinar los cambios cognitivos relacionados con la edad. La hipótesis de trabajo era que el rendimiento en el aprendizaje inverso, una medida de la función ejecutiva, podría deteriorarse al aumentar la edad en los gatos.

Materiales y Métodos:

Los sujetos fueron 25 gatos domésticos divididos en tres grupos basándose en la edad. El grupo de adultos consistía en 10 sujetos entre las edades de 3,04 y 4,17 años de edad, el grupo de mayor edad consistía en 7 gatos entre las edades de 7,69 y 9,03, y el grupo senior consistía en 8 gatos entre las edades de 10,91 y 15,05. El laberinto en forma de T era un aparato de madera con cuatro áreas distintas; una casilla de salida, un pasillo y dos casillas de objetivos. Al comienzo de un ensayo, se permitía que el sujeto abandonara el área de salida y entrada en un pasillo que se bifurcaba tanto a la izquierda como a la derecha. Un sujeto hizo una elección (izquierda o derecha) cuando entraba en cualquiera de una de las dos casillas de objetivos ubicadas después del pasillo.

En el presente estudio, los sujetos se sometieron al ensayo en tres fases. La primera fase fue de un solo día en el que la preferencia de un sujeto se determinó basándose en la casilla de objetivo en la que entraba con más frecuencia. Durante la segunda fase, la fase de discriminación, era necesario que los sujetos realizaran el laberinto y solo se les recompensaba por elegir su lado preferido. Una vez que los sujetos alcanzaban un criterio de aprendizaje de más de un 80 % de elecciones correctas, los sujetos pasaban a la tercera fase, la fase de inversión. En esta fase, el lado recompensado se cambiaba de modo que la elección correcta era el lado no preferido del sujeto. Los gatos fueron sometidos a ensayo hasta que alcanzaron los criterios de aprendizaje. Los errores en la discriminación y la inversión se analizaron usando un ANOVA de medidas repetidas con grupo de edades como una variable entre sujetos y la fase de ensayo como una variable dentro del sujeto.

Resultados:

Los resultados se muestran en la Tabla 7.1. Los resultados mostrados en el número de errores cometidos por el animal en cada fase indicada (por ejemplo, discriminación (DISC), inversión (REV), etc) el estudio. La fase y los efectos de la edad significativos se encontraron en el análisis inicial. Tal como se esperaba, los gatos cometieron más errores en la inversión, en la discriminación. El efecto de la edad conservador mostraba un aumento de los errores totales en los grupos de edad avanzada y senior en comparación con el grupo joven. Además, se encontró una interacción ligeramente significativa entre edad-grupo y fase de ensayo, como se pone en evidencia por el aumento de los errores en la inversión por los datos de edad avanzada y senior en comparación con los animales jóvenes. No se encontraron diferencias en los errores de discriminación. La Figura 33 muestra el análisis de datos Adultos con respecto a Senior para la tarea de Laberinto en forma de T. Los "Gatos Senior" en el gráfico son los resultados combinados para los gatos de "Edad Avanzada" y "Senior" en la Tabla 7.1.

Discusión y Conclusión:

El estudio demostró que, al igual que otras especies, la función ejecutiva se ve alterada por la edad en los gatos. Además, esta alteración se produce relativamente pronto en el envejecimiento de los felinos. El estudio apoya la hipótesis de que los gatos demuestran un deterioro cognitivo dependiente de la edad con el envejecimiento y que los cambios de comportamiento observados en gatos de edades avanzadas se pueden deber a cambios en la función cognitiva y en el envejecimiento cerebral.

Tabla 7.1 Datos de Error para Modelo de Gato de Función Cognitiva Relacionada con la Edad

Efecto de la edad en la función cognitiva en gatos

N.º de Estudio: CCT7-86-7871; Actualización del estudio

Datos de Cognición

Aprendizaje e Inversión en laberinto en forma de T - Errores

GATO ADULTO	EDAD	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Nº TOTAL DE RR
Angel	3,04	0,00	20,00	14,00	9,00	8,00	2,00	5,00	3,00	8
Audrey	4,77	4,00	25,00	18,50	22,00	7,00	3,50			4
Cindy	3,30	18,00	8,00	11,00	9,00	7,00	0,00			4
Daffy	3,40	1,00	18,00	18,00	30,00	14,00	3,00			4
General Tao	3,62	8,00	15,00	22,50	8,00	1,00	7,00	5,00		5
Ginger	3,71	3,00	19,00	14,00	12,00	18,00	3,00	4,00		5
KikiKa	3,15	12,00	11,00	3,00	16,00	11,00	10,00			4
Panther	3,78	4,50	14,00	24,00	18,00	7,00	4,00			4
Patches	3,18	0,00	21,00	24,00	12,50	8,00	1,00	1,00		3
Tigre	3,40	28,00	44,50	16,00						1
PROMEDIO	3,50	8,55	22,95	16,45	14,50	8,33	5,56	4,00	3,00	4,20
ETM	0,11	2,62	3,75	2,85	2,71	1,53	1,87	1,00		0,42
GATO ANCIANO	EDAD	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Nº TOTAL DE RR
Alma	9,53	17,50	43,50	24,00	17,00					2
Happy	10,91	0,00	55,00							
Makenzie	7,09	0,00	101,00	70,00	5,00					2
Melissans	8,79	3,00	71,00							
Twinkles	7,76	8,00	40,00	30,00						
Sianna	7,88	24,00	0,50	9,00	3,00	4,00	4,00	3,00	0,00	6
Sirra	7,86	10,60	14,80	7,00	8,00	5,00	5,00	8,00		5
Two-Face	8,72	9,00	38,00	23,00	20,00	3,00				3
PROMEDIO	8,68	8,75	48,19	19,67	9,00	4,33	4,50	6,00	0,00	3,60
ETM	0,38	3,04	18,82	4,86	3,01	0,88	0,50	3,00		0,81
GATO SENIOR	EDAD	DISC	REV	RR1	RR2	RR3	RR4	RR5	RR6	Nº TOTAL DE RR
Bufter	12,83	24,00	12,00							
Catharina	12,18	9,50	44,50	24,00	28,00					2
India	12,88	0,00	58,00							
Jasmine	12,72	0,00	67,00	45,00						
Kington	10,05	0,00								
Safari	12,95	0,50								
Sassy	12,08	0,00	70,00	21,00						
PROMEDIO	12,87	4,80	41,50	30,00	28,00					2,00
ETM	0,37	3,46	16,10	7,55						

Referencias:

- 5 1. Adams B, Chan ADF, Callahan H, Siwak CT, Tapp D, Ikeda-Douglas C, Atkinson P, Head E, Cotman CW, y Milgram NW (2000a) Spatial learning and memory in the dog as a model of cognitive aging. Behavioural Brain Res. 108: 47-56.
- 10 2. Adams B, Chan A, Callahan H, y Milgram NW (2000b) The canine as a model of aging and dementia: recent developments. Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 5: 675-692.
3. Chan ADF, Nippak P, Murphey H, Ikeda-Douglas C, Muggenburg B, Head E, Cotman CW, Milgram NW (2002) Visuospatial impairments in aged canines: the role of cognitive-behavioral flexibility. Behavioral Neurosci. 116: 443-454.
- 15 4. Cotman CW y Berchtold NC (2002) Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci. 25: 295-301.
- 20 5. Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, y Cotman CW. (1996) The canine as an animal model of human aging and dementia. Neurobiol. Aging 17: 259-268.
- 25 6. Dimakopoulos AC y Mayer RJ (2002) Aspects of neurodegeneration in the canine brain. J. Nutr. 132: 1579S-82S.

7. Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, Wagenpfeil S, Minoshima S, Schwaiger M, y Kurz A. (2005) Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology*. 64: 102-7.
- 5 8. Finch CE, y Cohen DM (1997) Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses. *Exp. Neurol.* 143: 82-102.
9. Hoyer S (1990) Brain glucosa and energy metabolism during normal aging. *Aging (Milano)* 2:245-58.
- 10 10. London ED, Ohata M, Takei H, French AW, Rapoport SI (1983): Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiol Aging* 4: 121-126
11. Munch G, Schinzel R, Loske C, Wong A, Durany N, Li JJ, Vlassara H, Smith MA, Perry G, y Riederer P. (1998) Alzheimer's disease - - synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J. Neural. Transm.* 105: 439-61.
- 15 12. Petrells JR, DeCarli C. Dagli M, Grandin CB, Duyn JH, Frank JA, Hoffman EA, Theodore WH (1998) Age-related vasodilatory response to acetazolamide challenge in healthy adults: a dynamic contrast-enhanced MR study. *Am. J. Neuroradiol.* 19: 39-44.
- 20 13. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, y Craft S. (2004) Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*. 25: 311-4.
14. Siwak CT, Tapp PD, y Milgram NW (2001) Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviors in the beagle dog. *Learning & Memory*. 8: 317-25.
- 25 15. Siwak CT, Tapp PD, Zicker SC, Murphey HL, Muggenburg BA, Head E, Cotman CW, y Milgram NW (2003) Locomotor activity rhythms in dogs vary with age and cognitive status. *Behavioral Neurosci.* 117: 813-24.
- 30 16. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, Mazziotta JC, Saxena S, Wu HM, Mega MS, Cummings JL, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Borrio JR, y Phelps ME. (2000) Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 6037-42.
- 35 17. Spilt A, Weverling-Rijnsburger A.W, Middelkoop HA, van Der Flier WM, Gissekloo J, de Craen AJ, Bollen EL, Blauw GJ, van Buchom MA, Westendorp RG (2005) Late-onset dementia: structural brain damage and total cerebral blood flow. *Radiology* 236: 990-995.
- 40 18. Su M-Y, Head E, Brooks WM, Wang Z, Muggenburg BA, Adam GE, Sutherly RJ, Cotman CW y Nalcioglu O. (1998) MR imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol. Aging* 19: 479-485.
19. Swaab DF, Lucassen PJ, Salehi A, Scherder EJ, van Someren EJ, y Verwer RW. - (1998) Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.* 117: 343-77.
- 45 20. Tapp PD, Chu Y, Araujo JA, Chiou JY, Head E, Milgram NW, Su MY (2005) Effects of scopolamine challenge on regional cerebral blood volume. A pharmacological model to validate the use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to assess cerebral blood volume in a canine model of aging. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 399-406.
- 50 21. Tapp PD, Siwak CT, Estrada J, Muggenburg BA, Head E, Cotman CW, y Milgram NW (2003) Size and reversal learning in the Beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learning and Memory* 10: 64-73.
- 55 22. VanItallie TB y Nufert TH (2003) Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutr. Rev.* 61: 327-41.
23. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J (2003) Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for Lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 34: 806-812.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a una cadena principal de glicerol, para uso en una base regular prolongada para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de una o más de función cognitiva, función motora y función cerebrovascular en un mamífero de edad avanzada que ha superado un 50 % de la esperanza de vida media para su especie en particular,
10 en la que la composición se usa al menos una vez al día durante periodos de más de dos meses y en la que el mamífero es un perro o un gato.
- 15 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que más de un 95 % de los ácidos grasos tienen 8 carbonos de longitud.
- 20 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que los ácidos grasos restantes son ácidos grasos de 6 carbonos o 10 carbonos.
- 25 4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es una composición alimentaria, que comprende adicionalmente en una base de peso seco un 15-50 % de proteína, un 5-40 % de grasa, un 5-1,0% de contenido de cenizas, y que tiene un contenido de humedad de un 5-20 %.
- 30 5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos de un 1 % a un 30 % de los MCT en una base de peso seco.
- 35 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un alimento o suplemento dietético para mascotas.
7. Uso de una composición que comprende triglicéridos de cadena media (MCT) formados por ácidos grasos, cada uno independientemente con 5-12 carbonos, esterificados a una cadena principal de glicerol, para la preparación de un medicamento para prevenir, reducir, o retrasar el deterioro de al menos una de función cognitiva, función motora y función cerebrovascular en un mamífero de edad avanzada que ha superado un 50 % de la esperanza de vida media para su especie en particular, y en la que el medicamento es para administración en una base regular prolongada,
en el que la administración en una base regular prolongada es al menos una vez al día durante periodos de más de dos meses y en el que el mamífero es un perro o un gato.

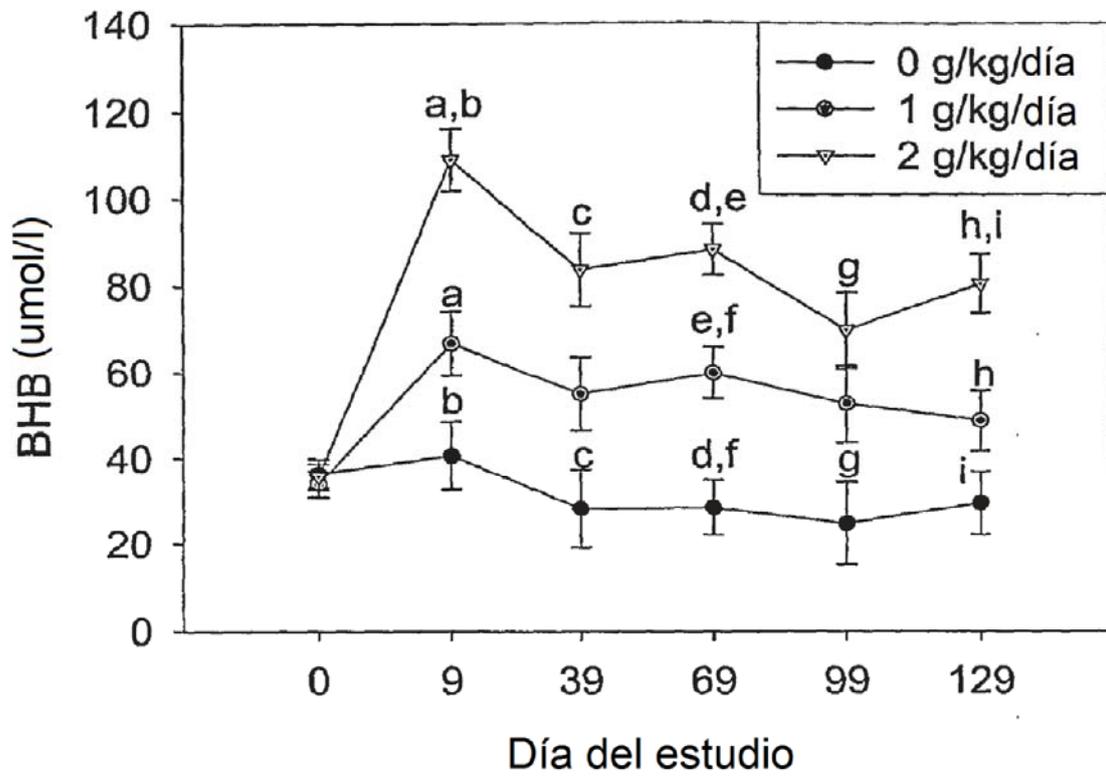


Figura 1

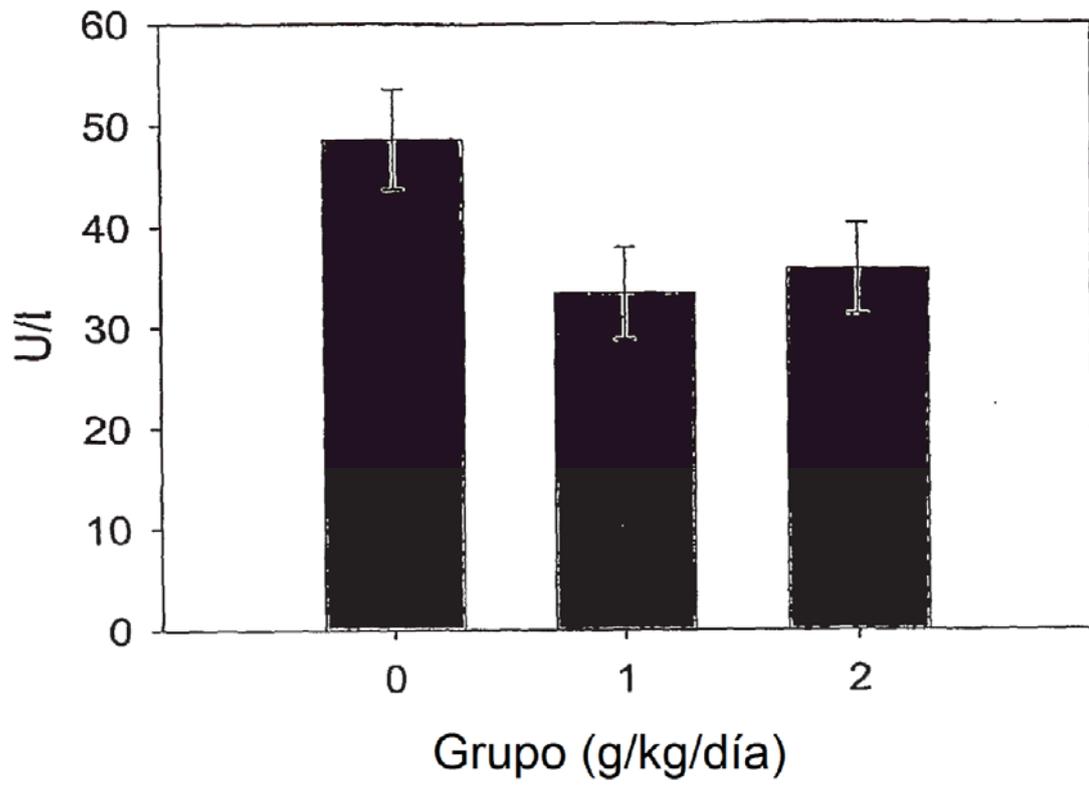


Figura 2

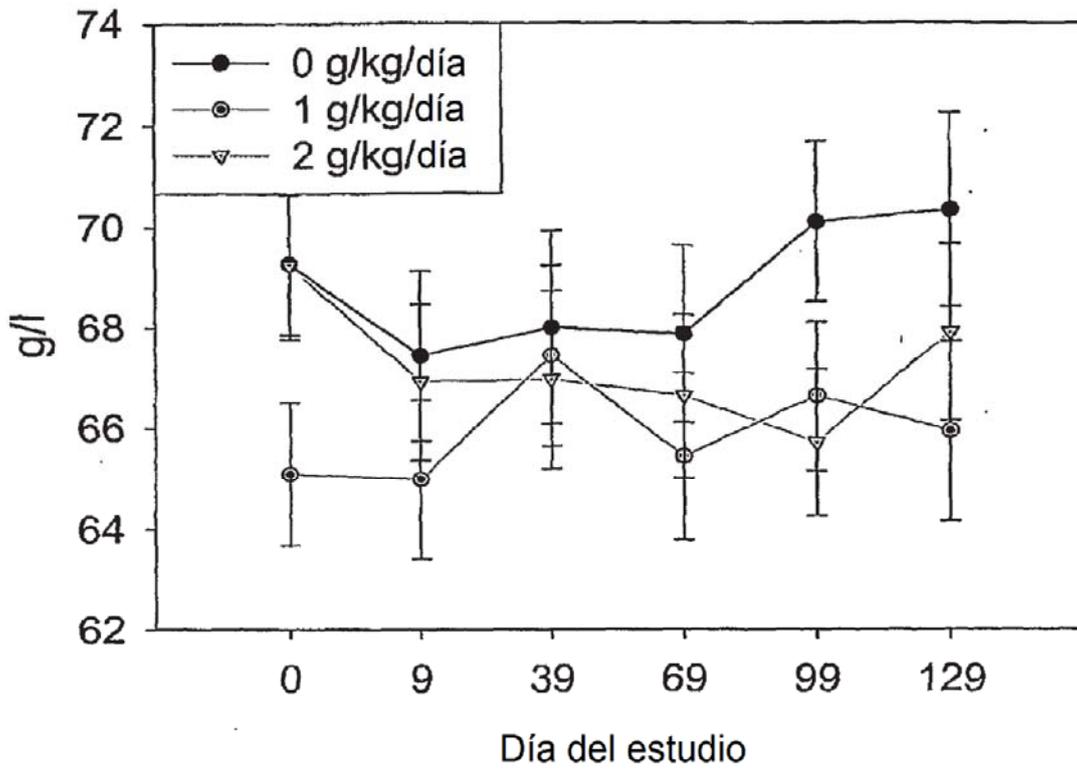


Figura 3

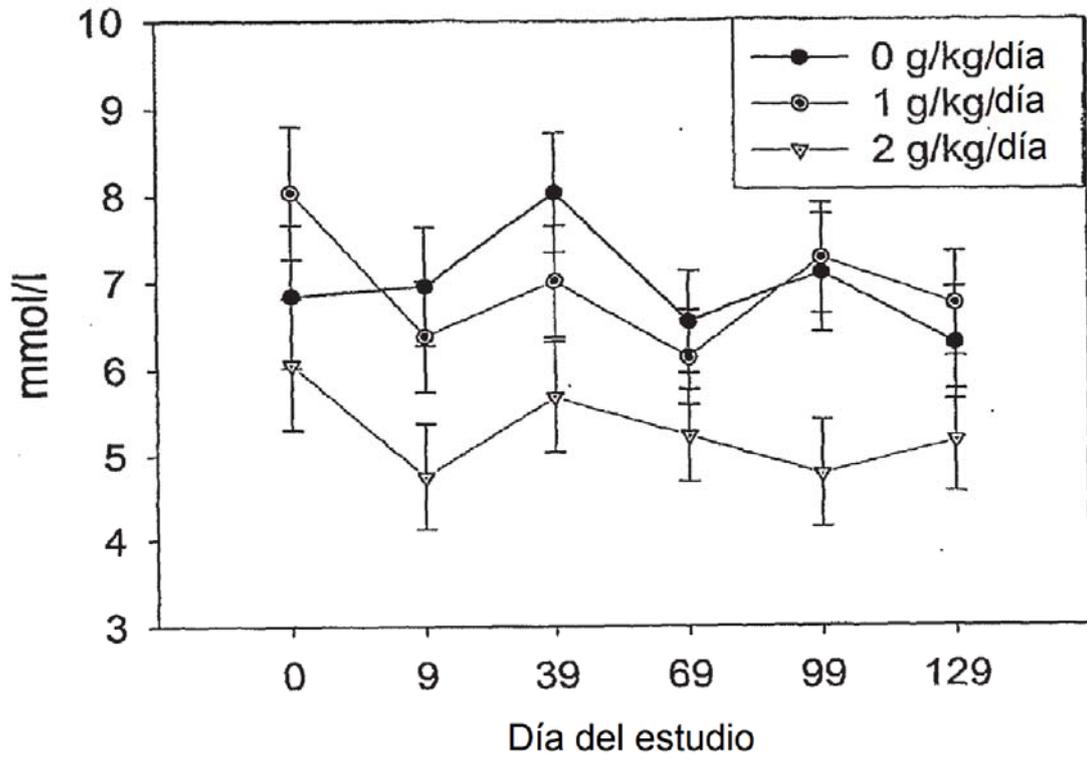


Figura 4

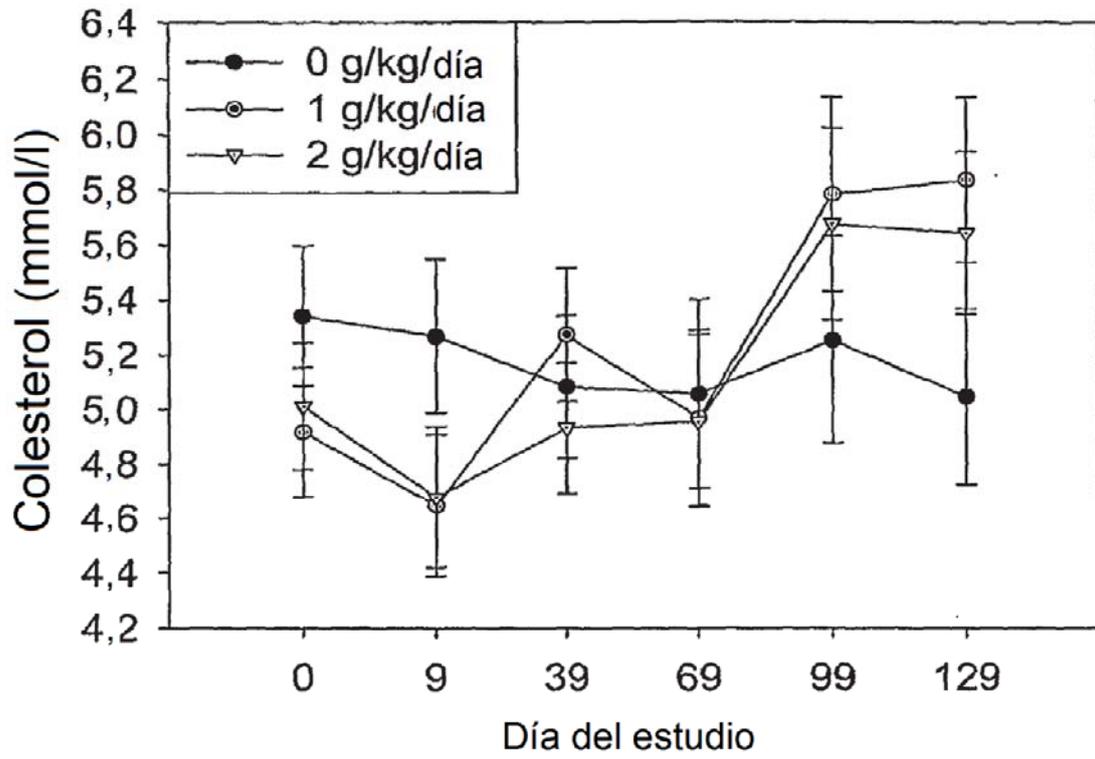


Figura 5

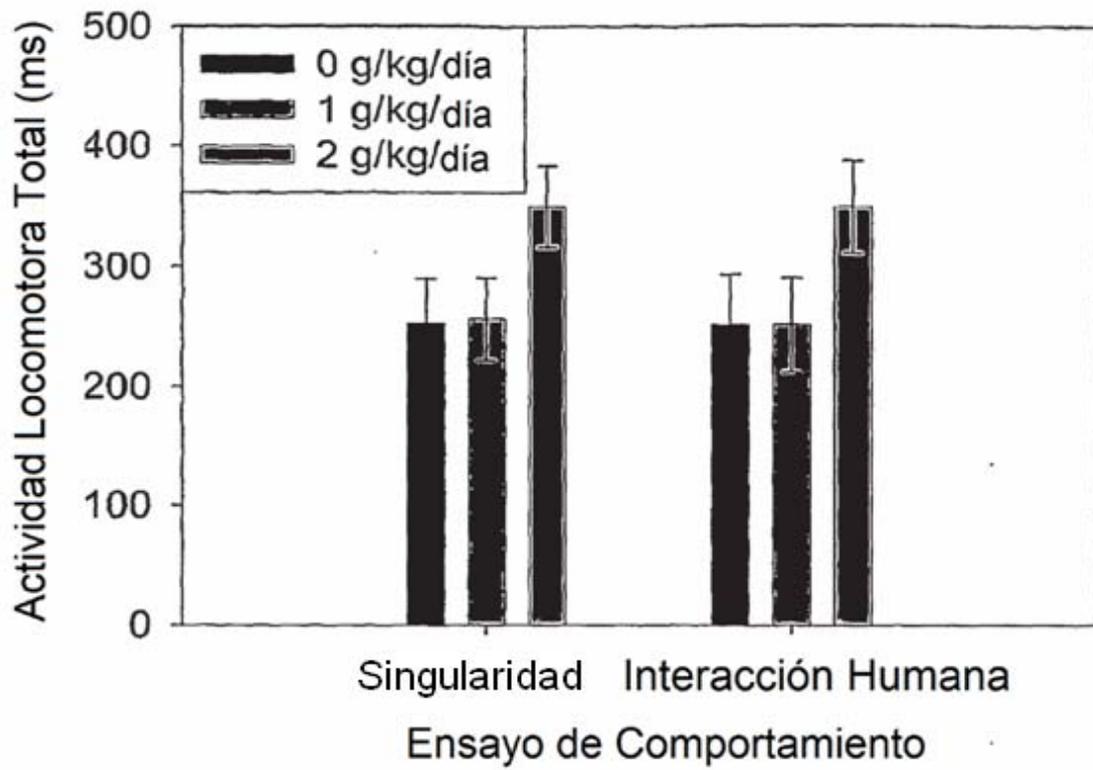


Figura 6

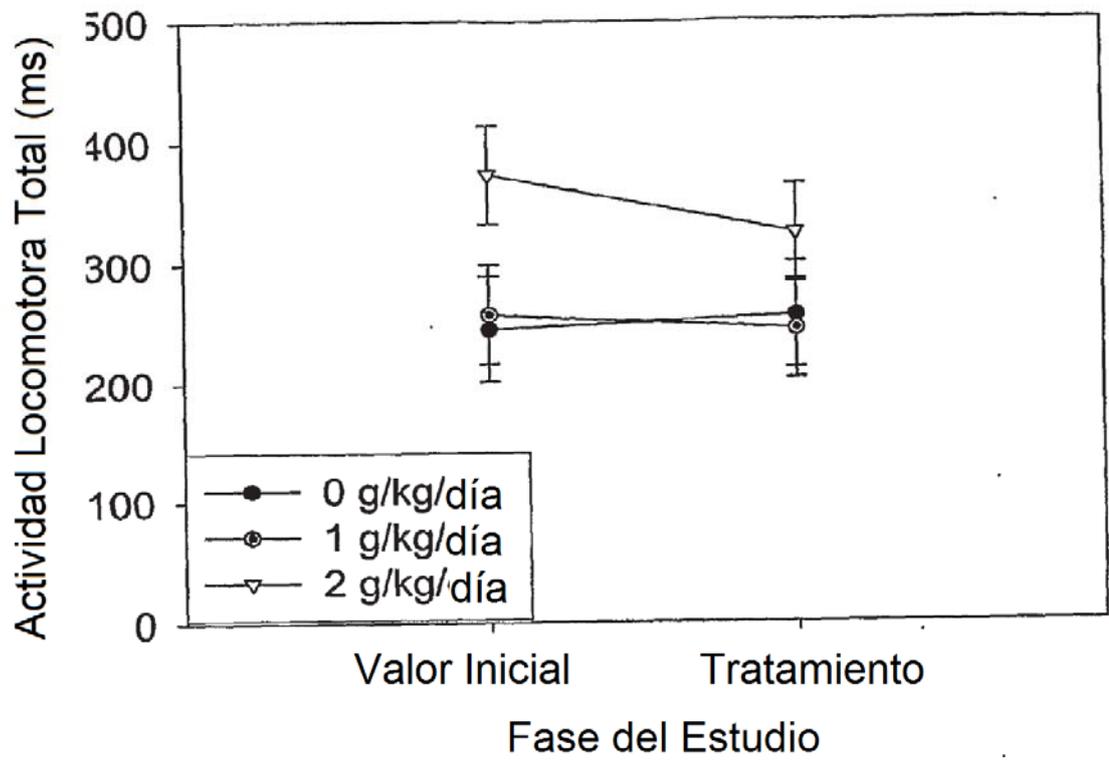


Figura 7

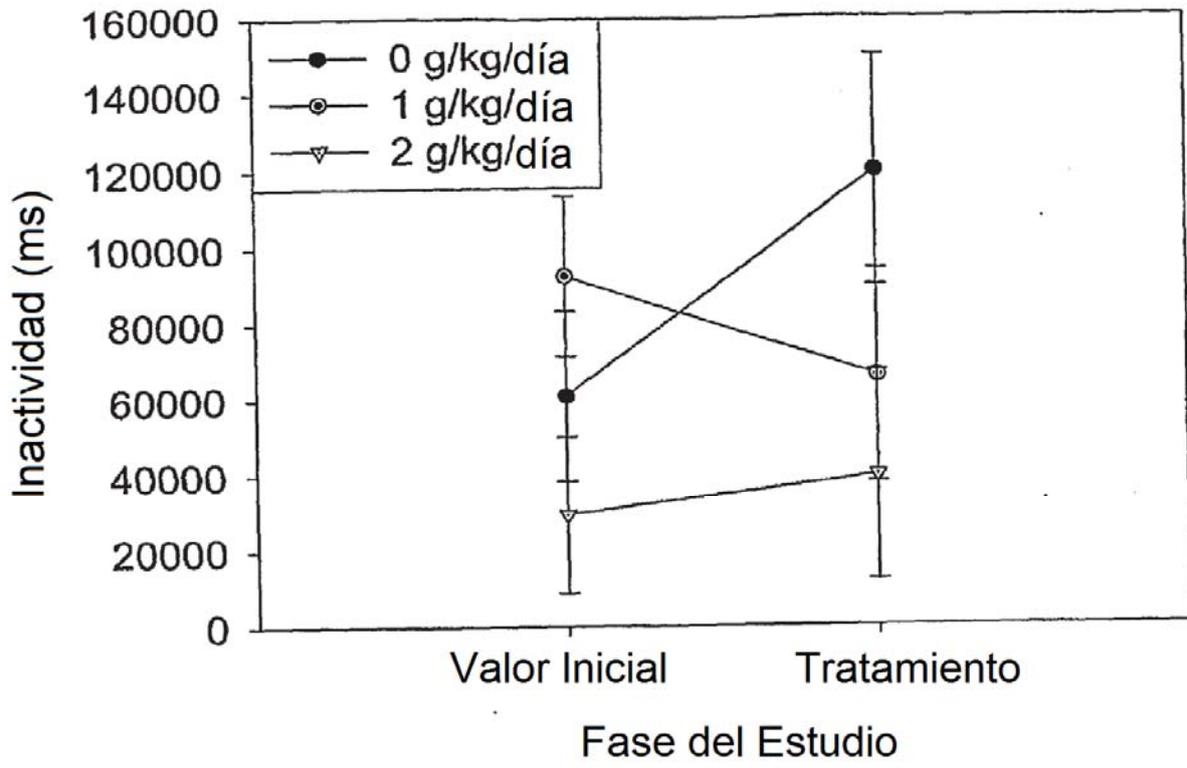


Figura 8

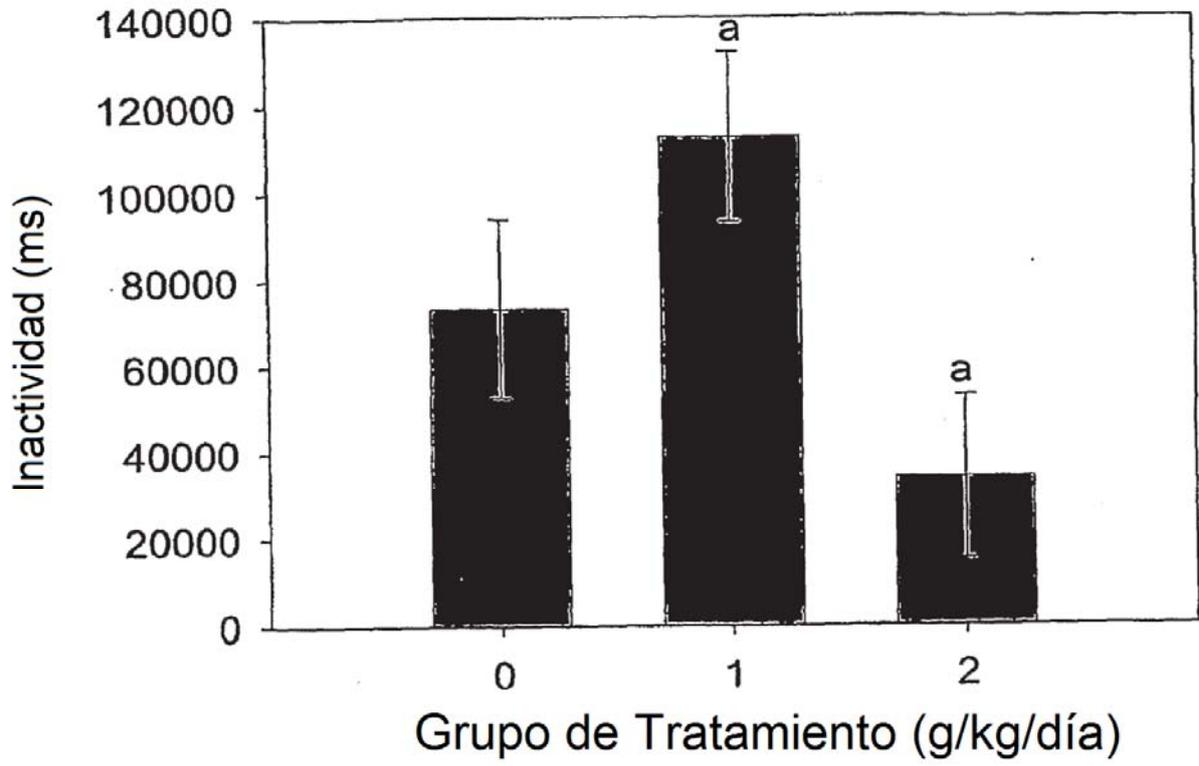


Figura 9

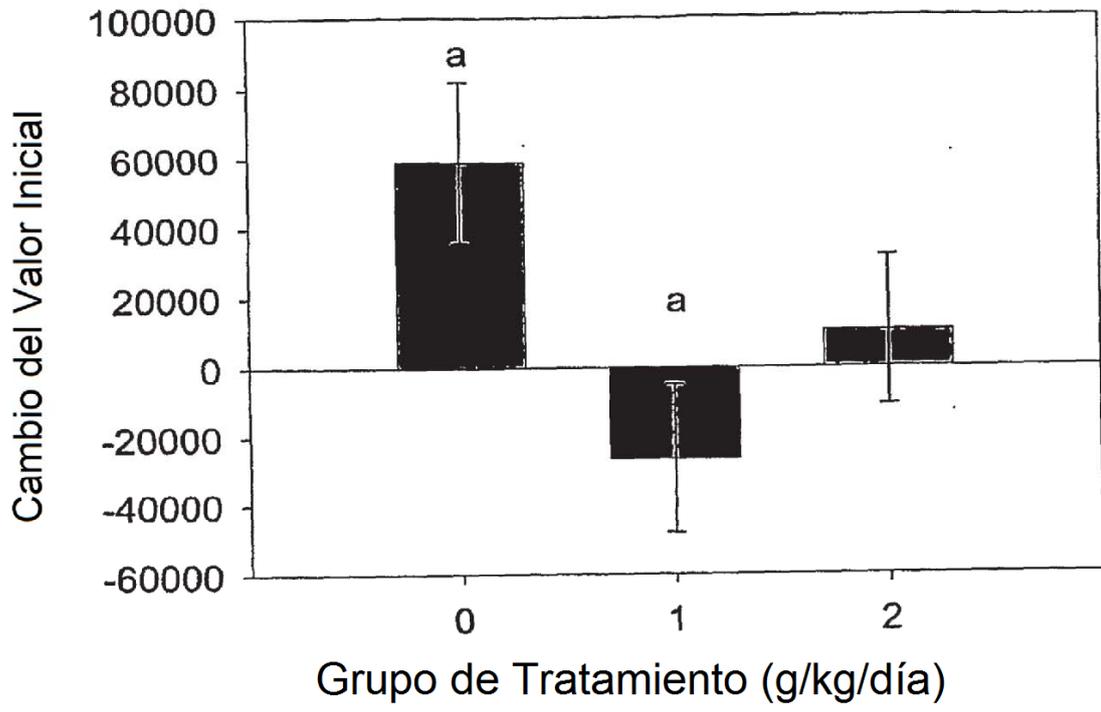


Figura 10

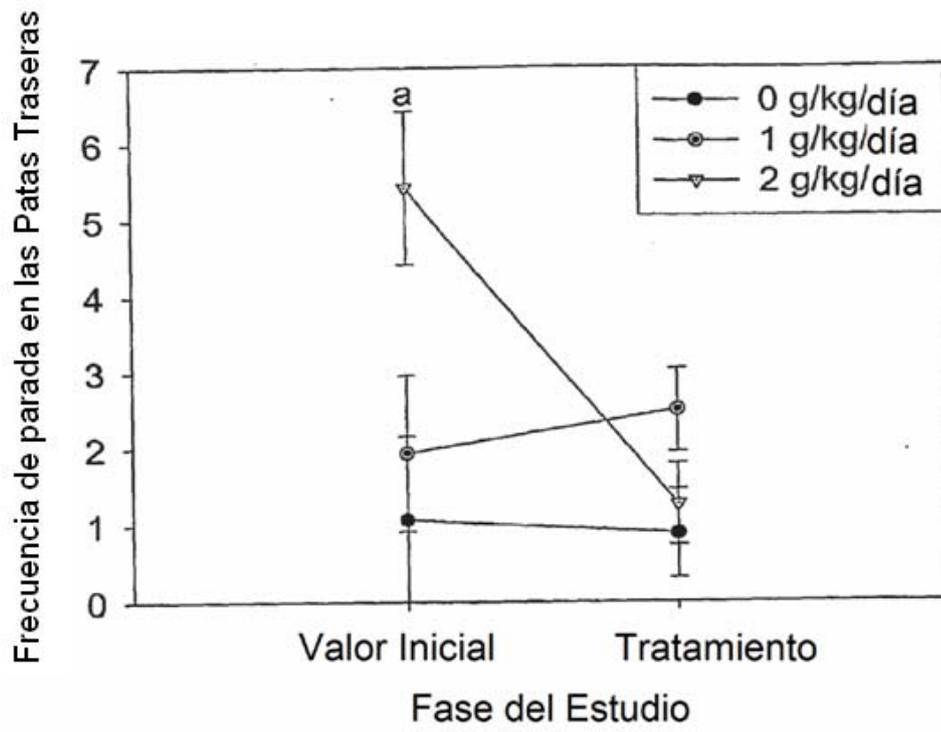


Figura 11

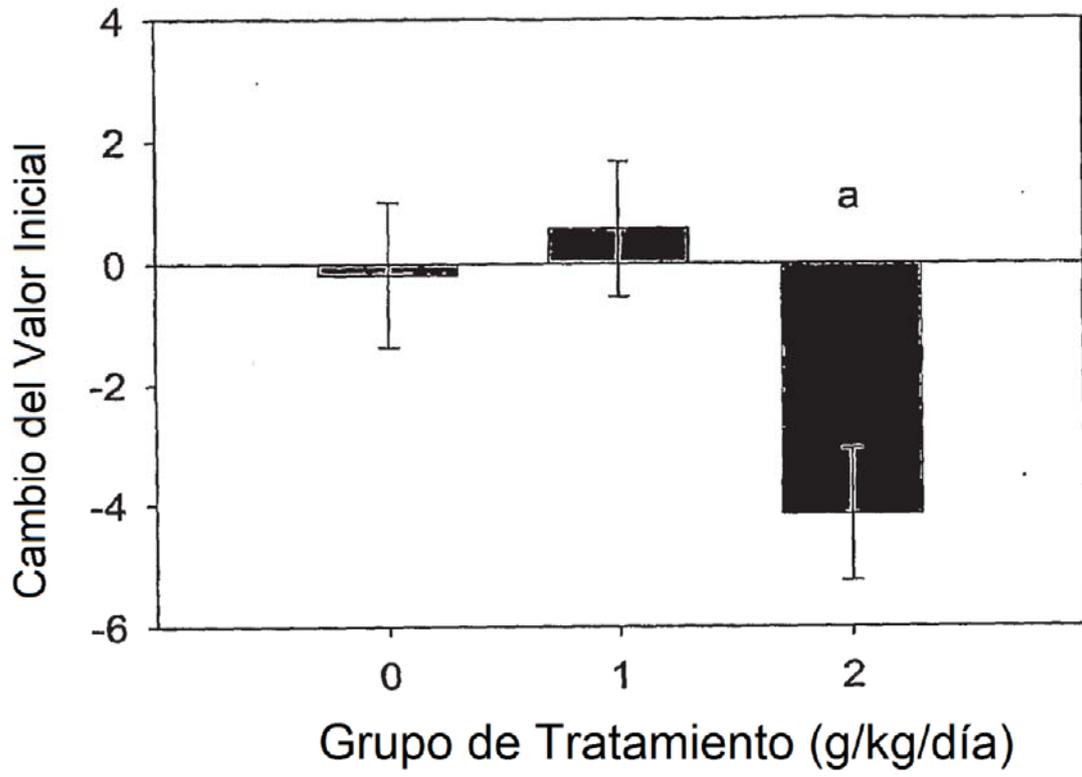


Figura 12

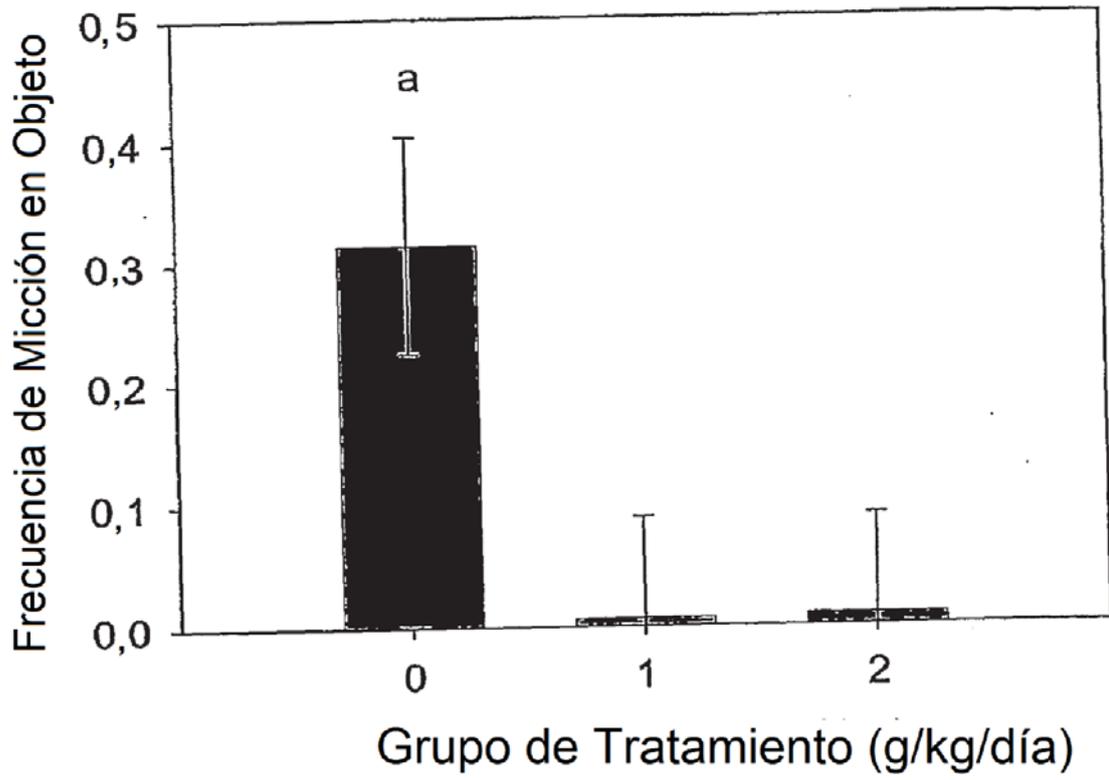


Figura 13

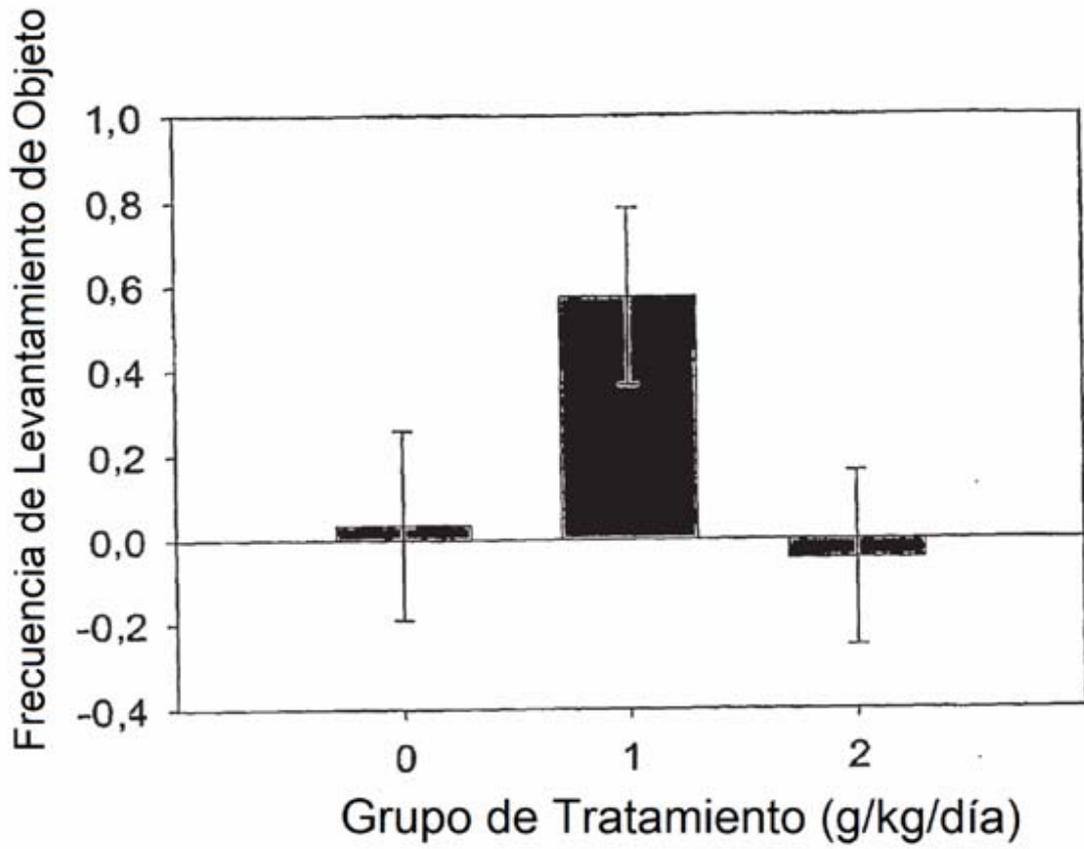


Figura 14

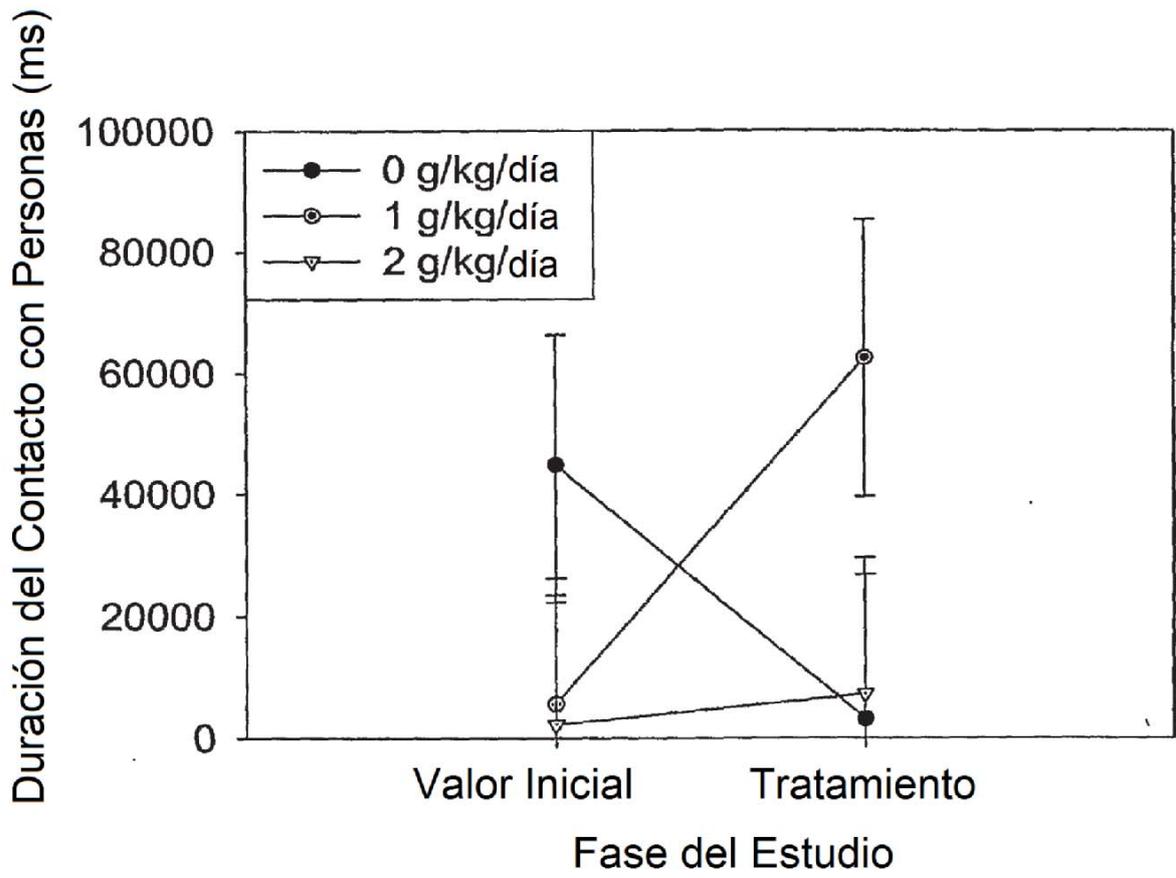


Figura 15

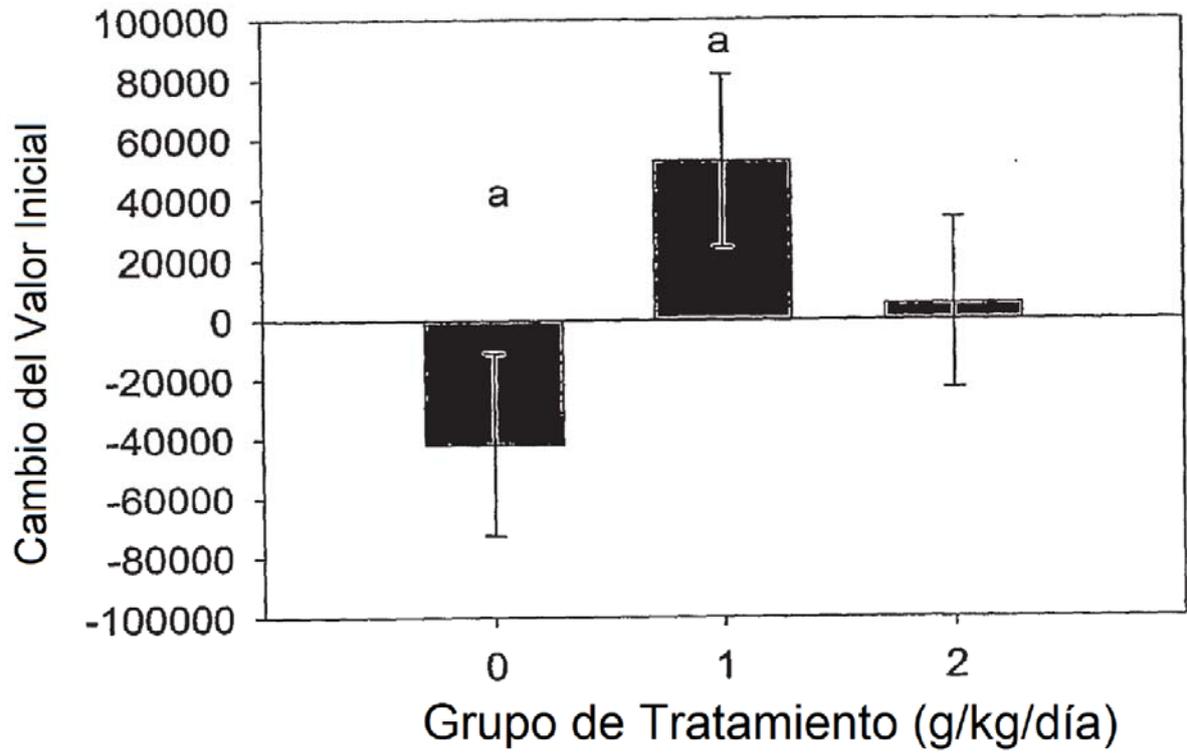


Figura 16

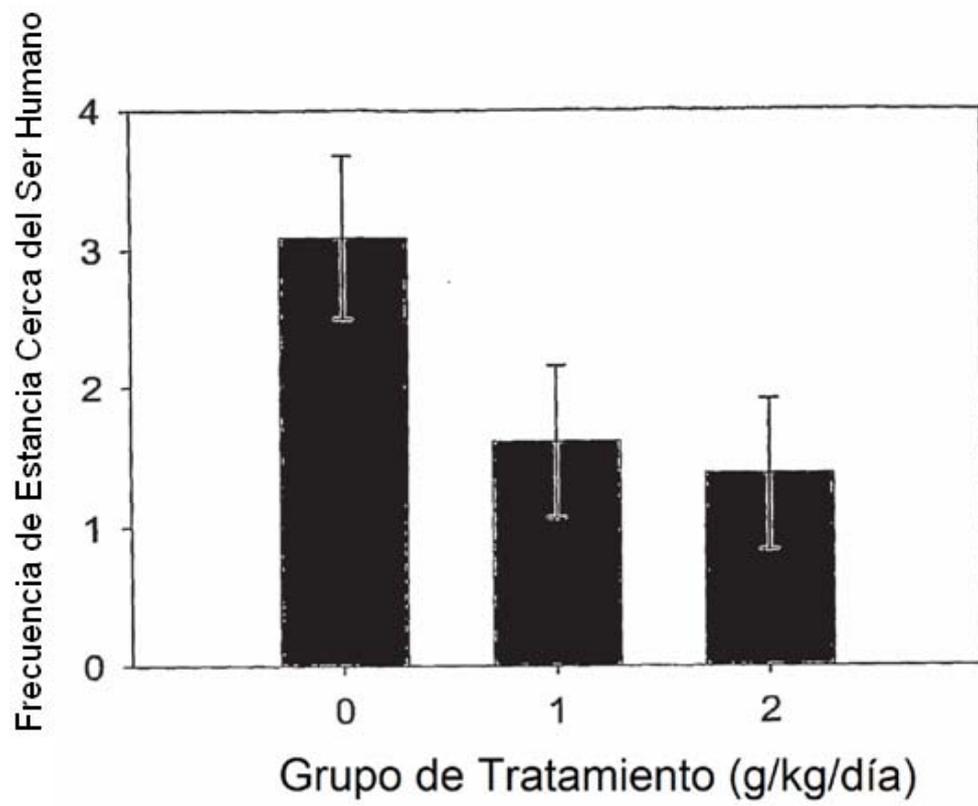


Figura 17

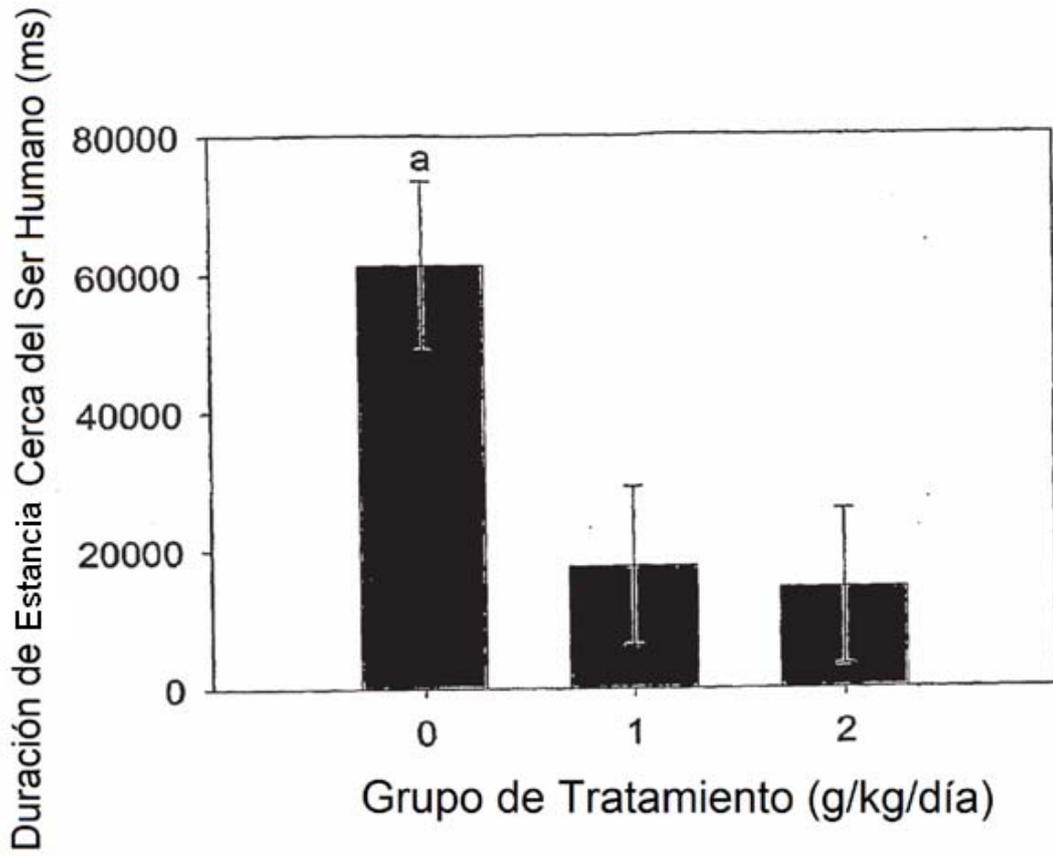


Figura 18

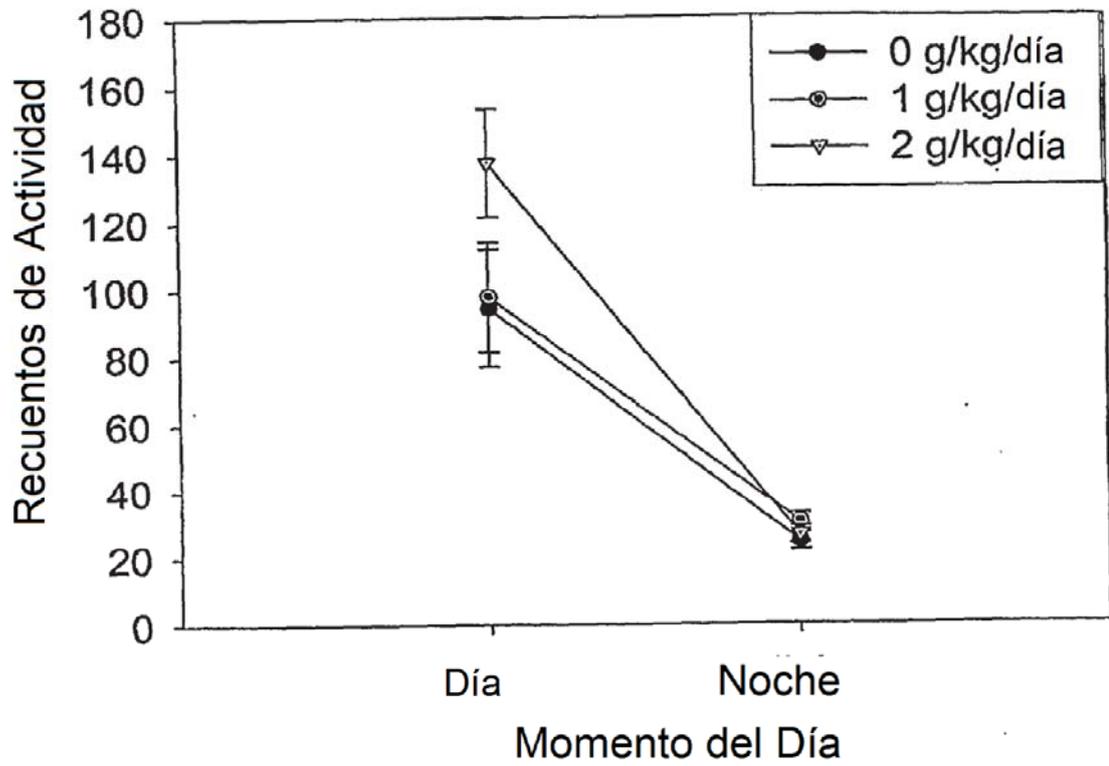


Figura 19

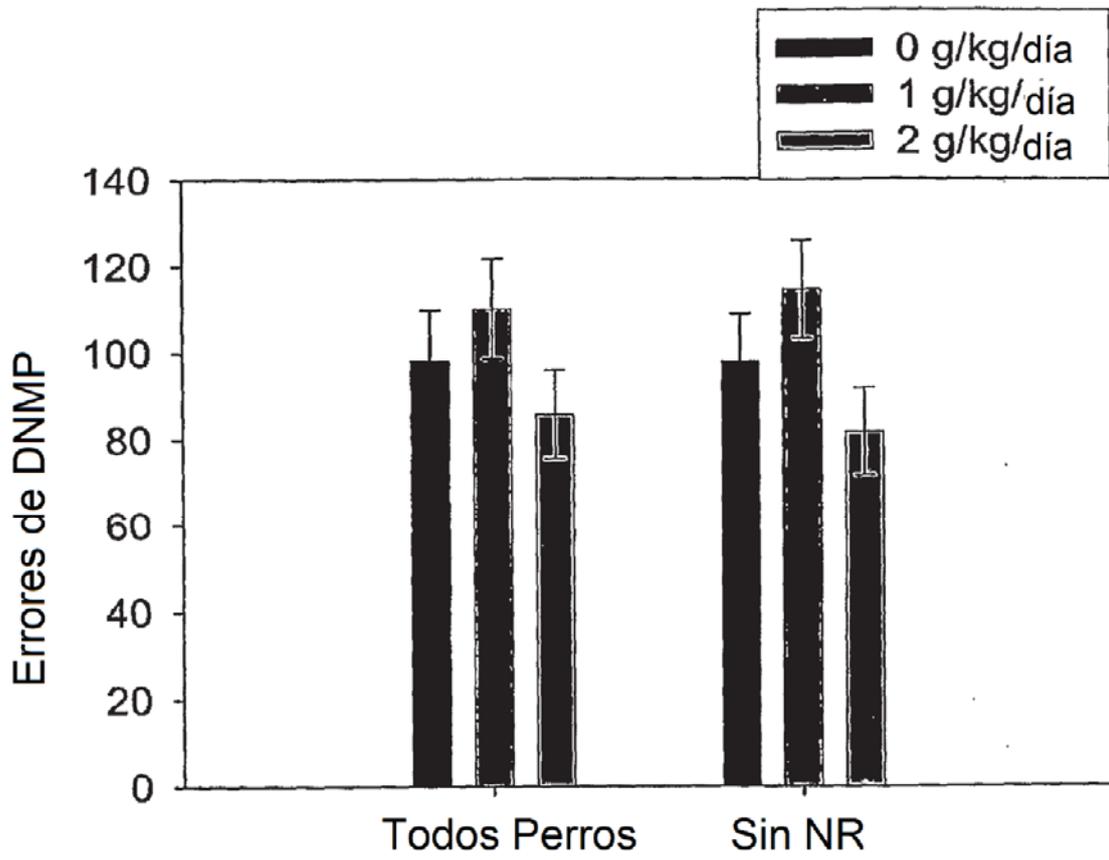


Figura 20

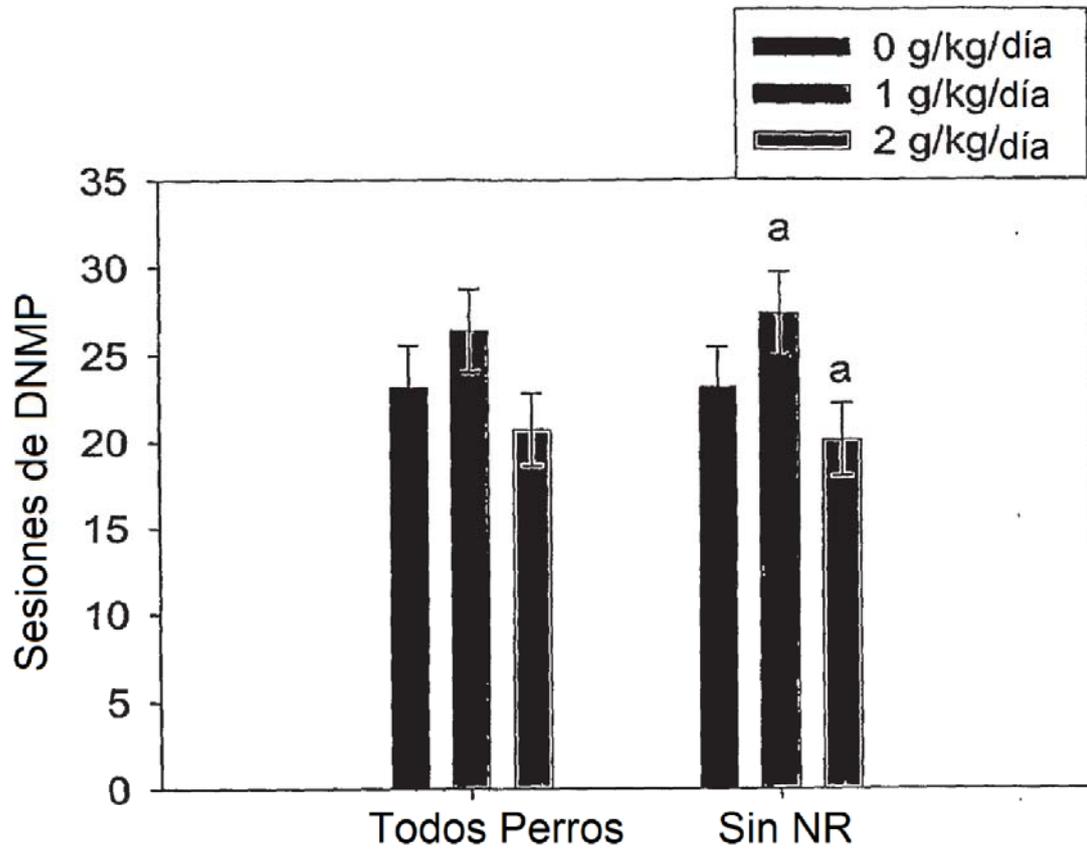


Figura 21

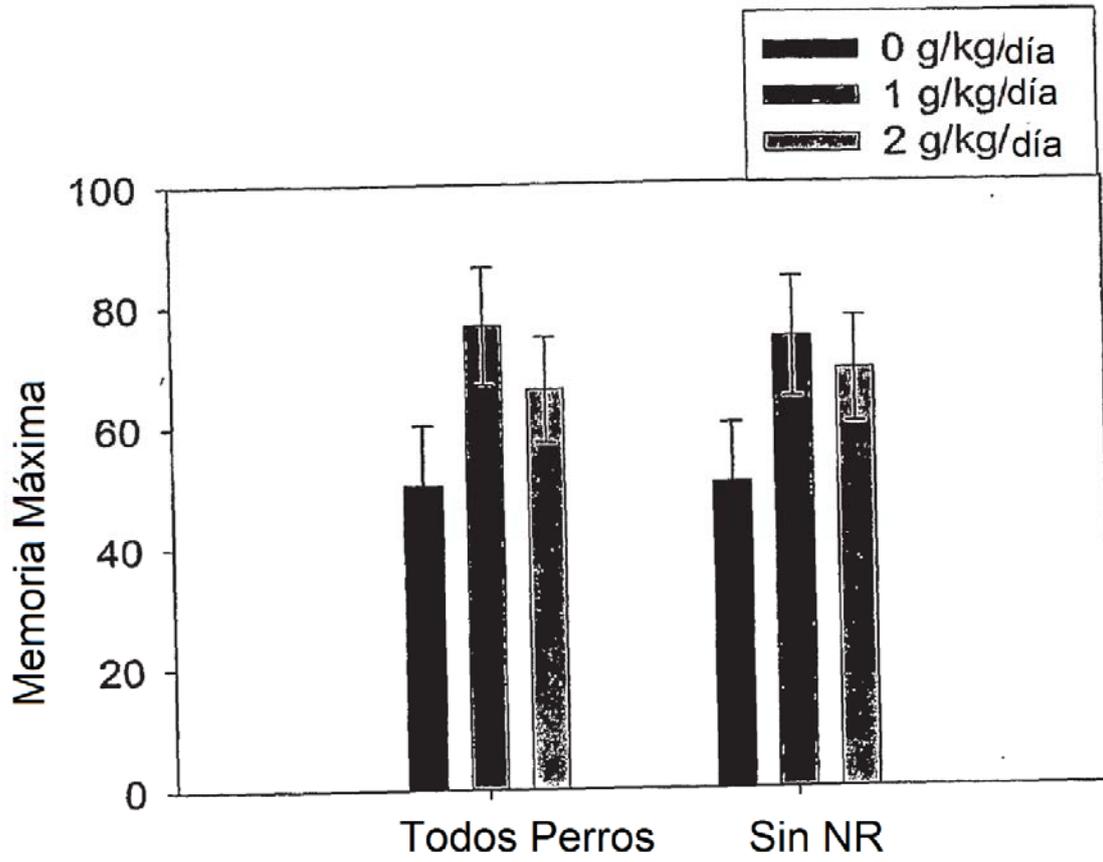


Figura 22

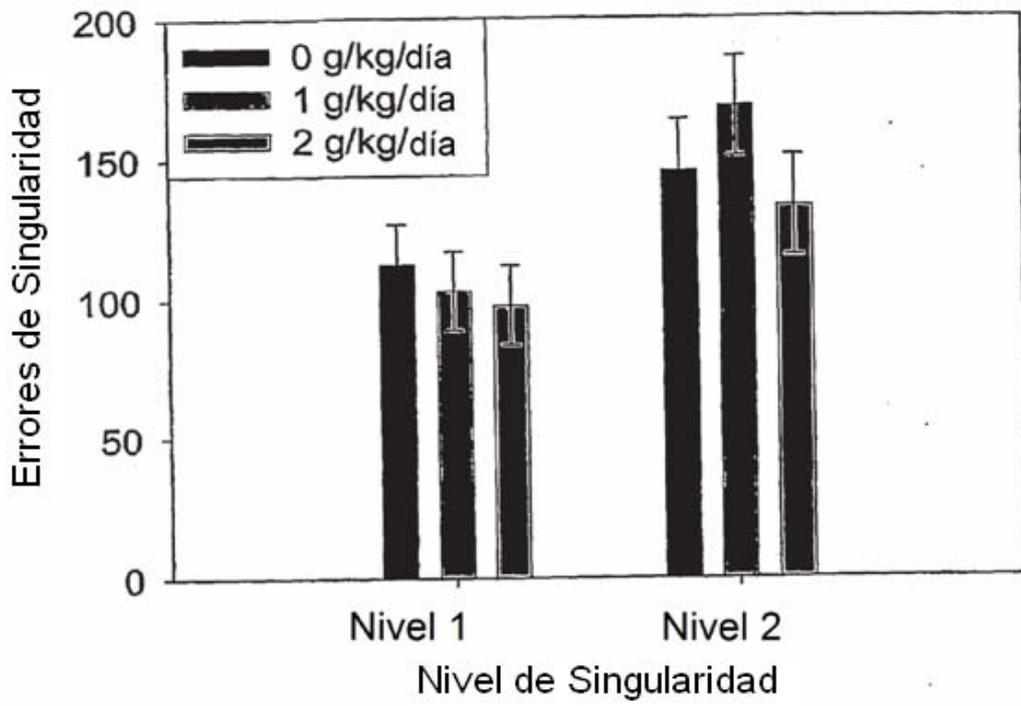


Figura 23

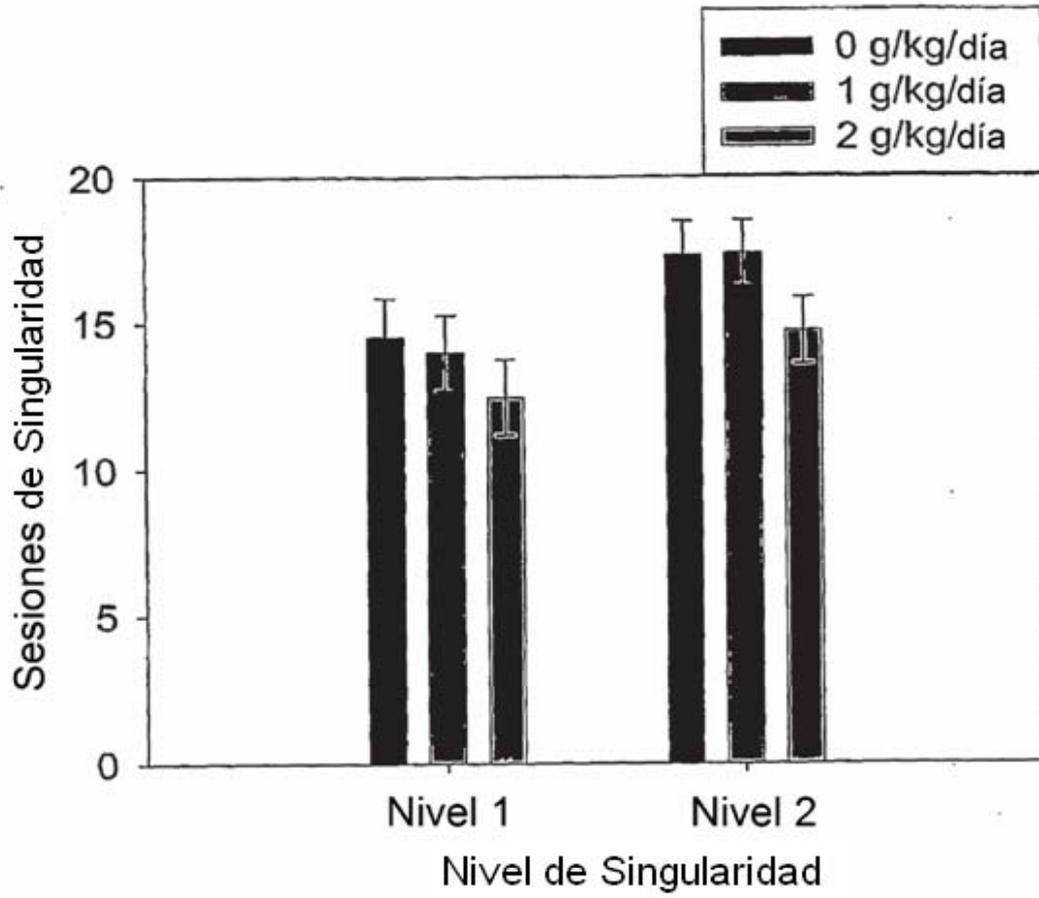


Figura 24

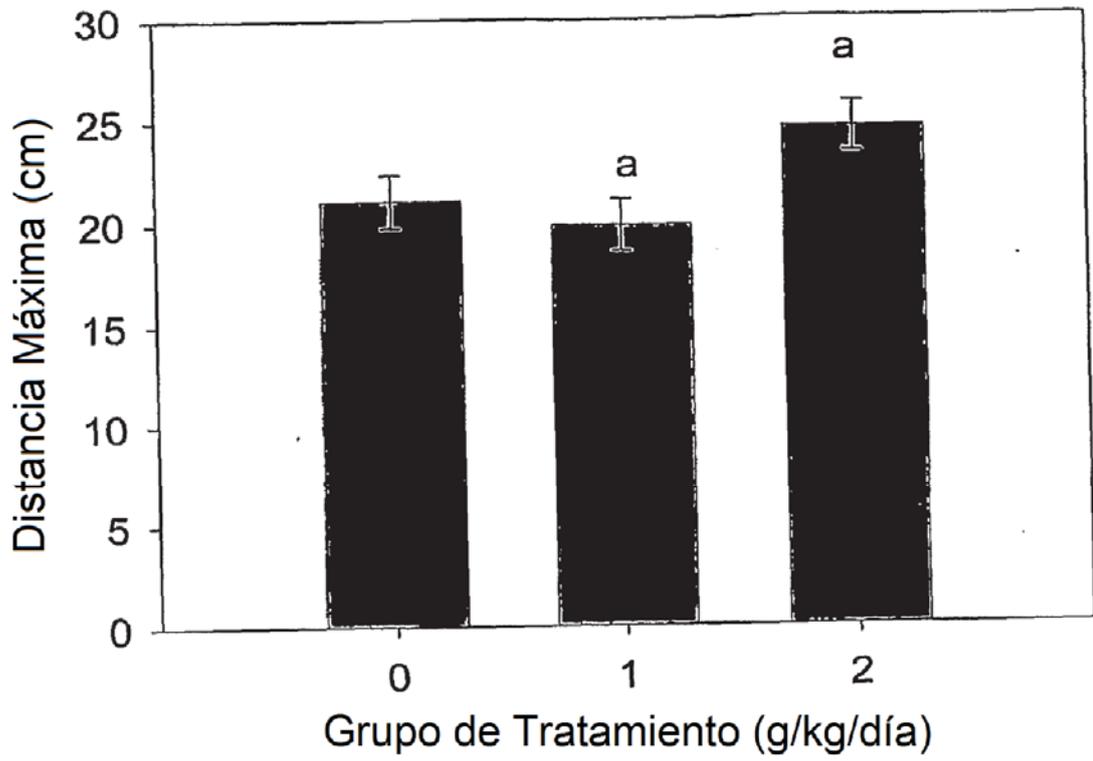


Figura 25

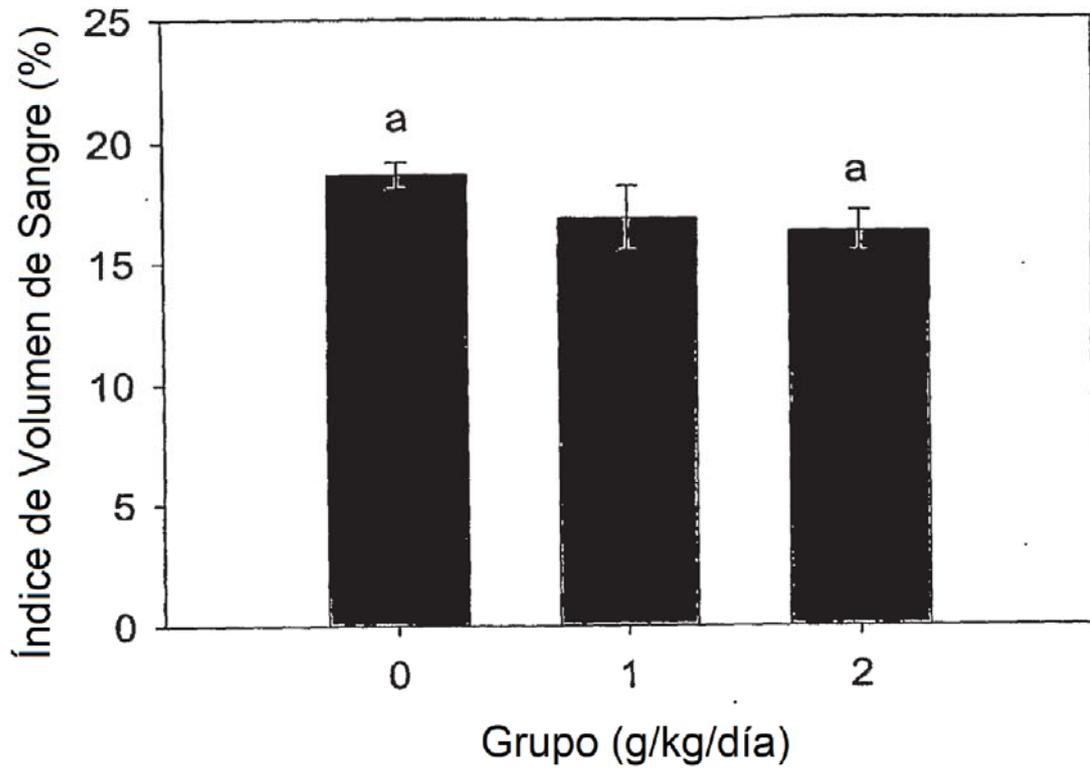


Figura 26

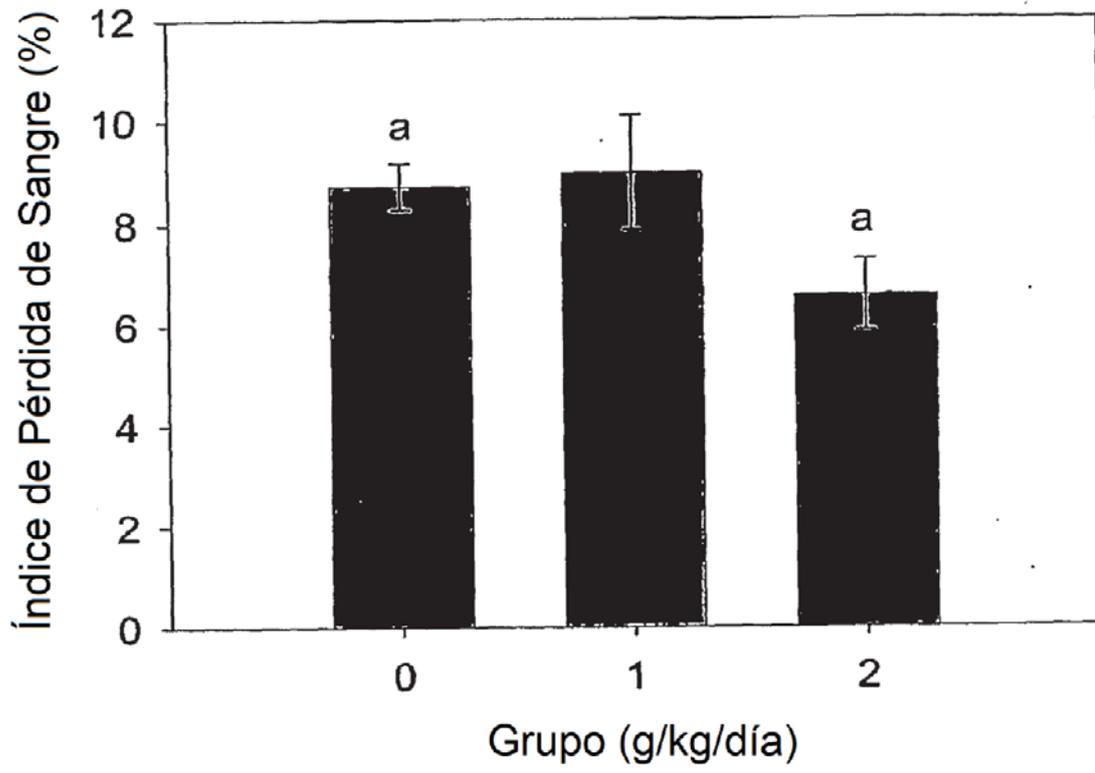


Figura 27

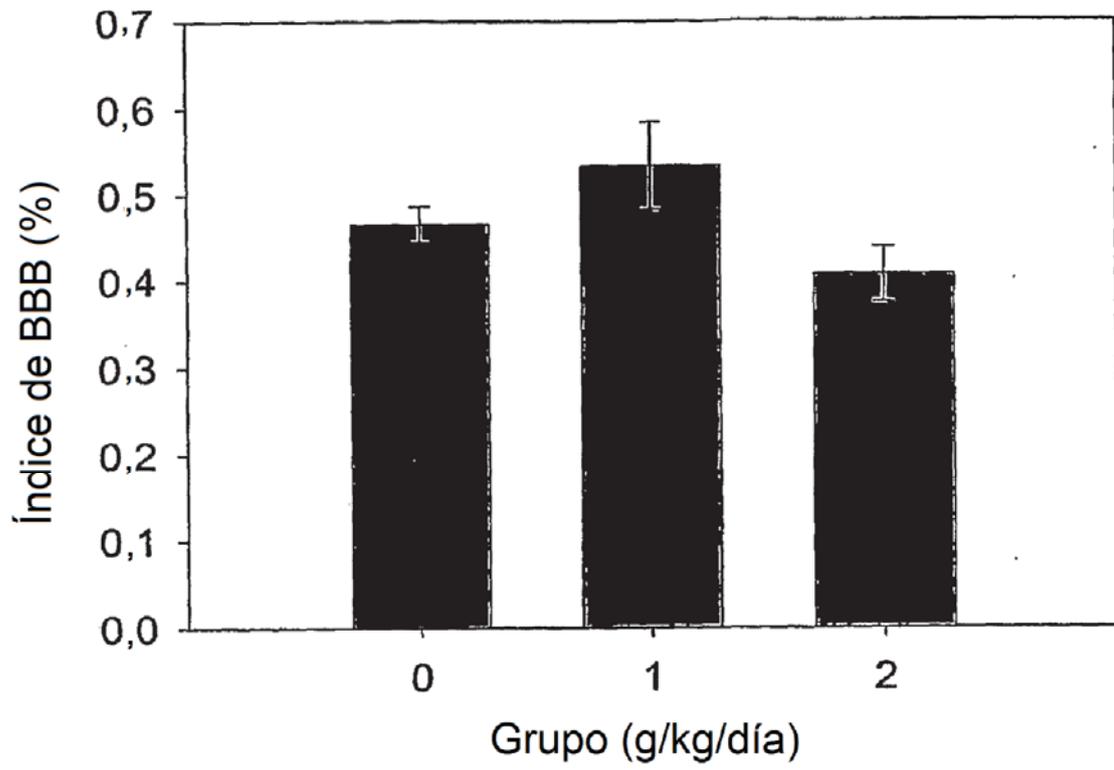


Figura 28

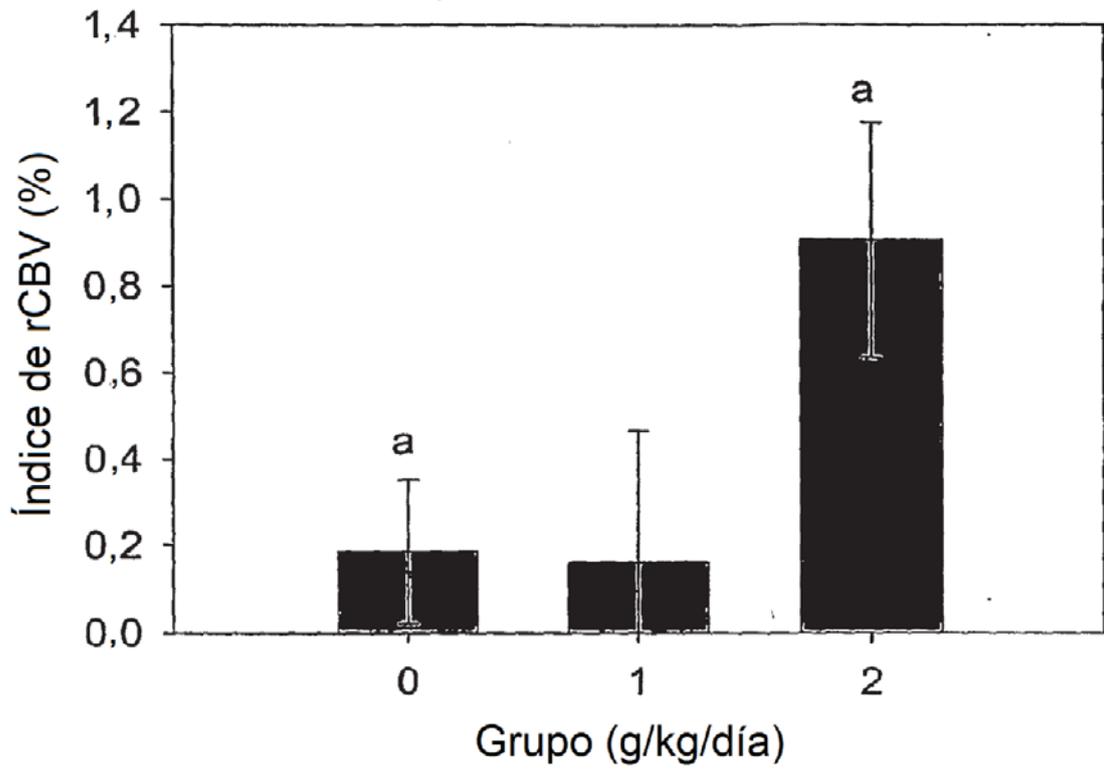
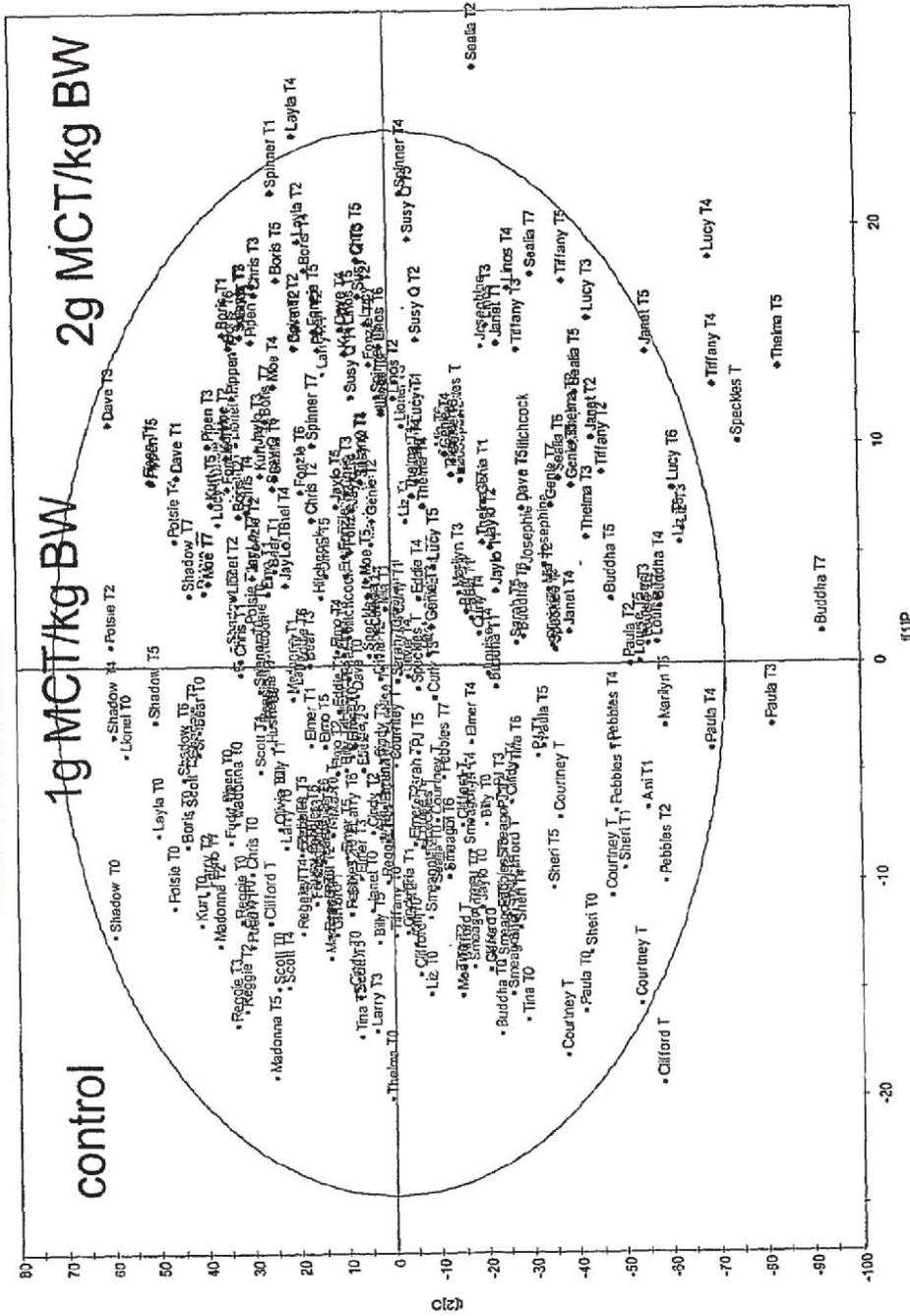


Figura 29

incldatacompromiss_new_n.M7 (OPLS), OPLS UV clase 1-2-3
 (Comp. 1)/(Comp. 2)
 Coloreado de acuerdo con las clases en M7

- Class 1
- Class 2
- Class 3



R2X(1) = 0, 0128747
 R2X(2) = 0, 113755
 Ellipse: T2 de Hotelling (0, 95)

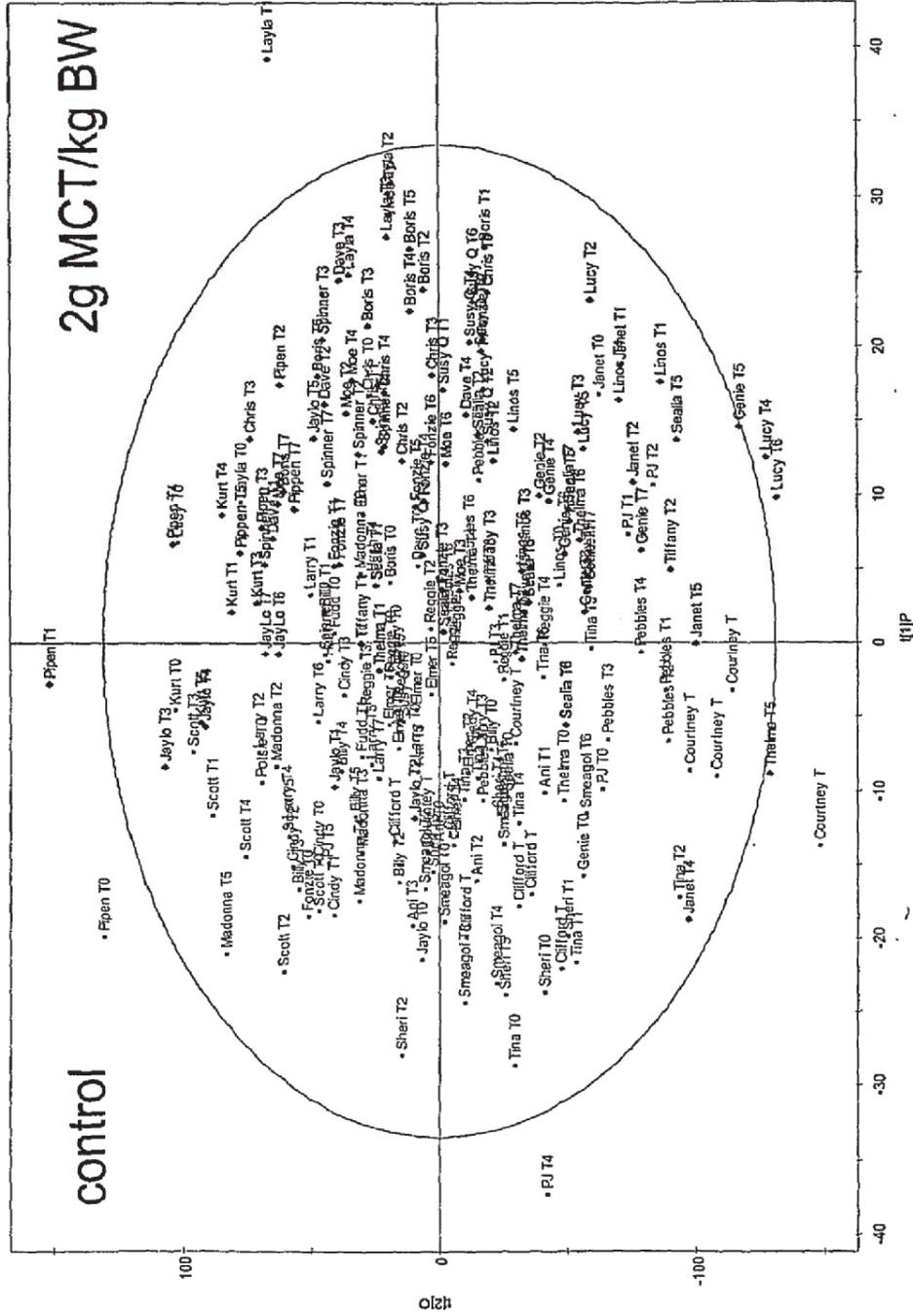
SIMCA-P+ (1 - 15-09-2006 16:31:41)

Figura 30

Class 1
Class 3

mcl\data\noes\process_new.M15 (OPLS), OPLS UV class 1-3
(Comp. 1)/(Comp. 2)

Coloreado de acuerdo con las clases en M15



R2X[1] = 0,0397575 R2X[2] = 0,290331 Ellipse: T2 de Hotelling (0,95) SIMCA-P+11 - 16/03/2006 15:35:10

Figura 32

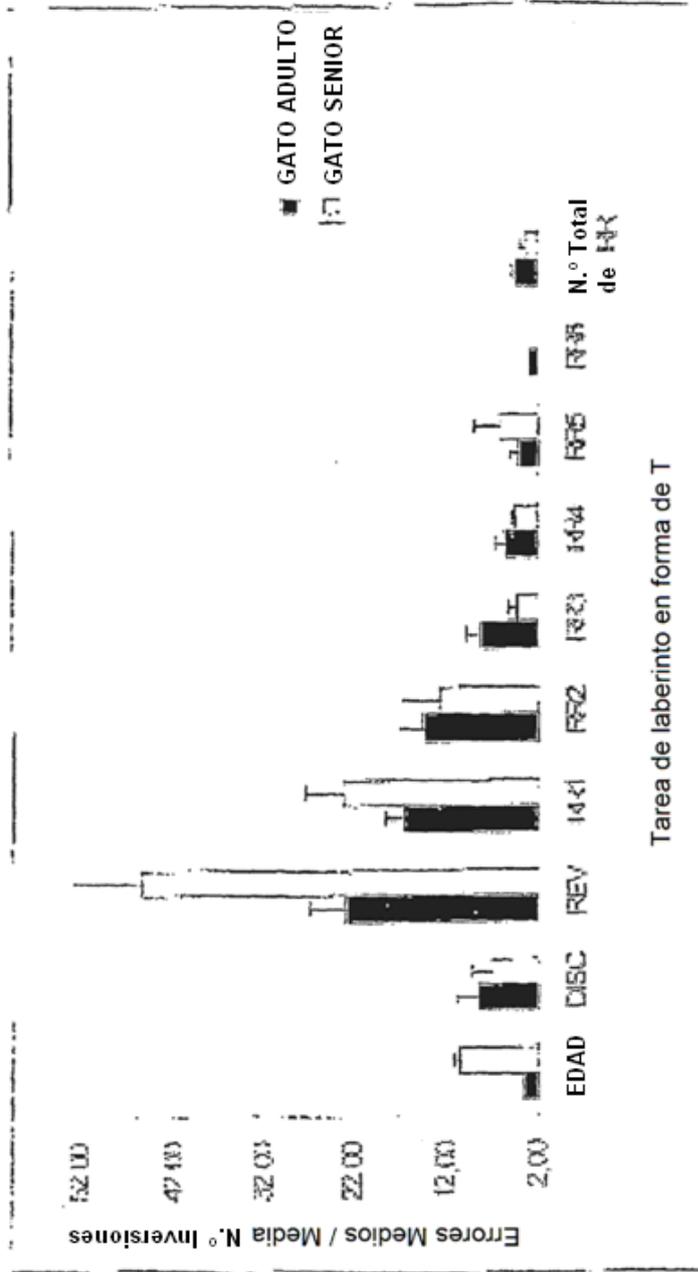


Figura 33