

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 928**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)	A61K 31/683	(2006.01)		
A61K 31/54	(2006.01)	A61K 36/16	(2006.01)		
A61K 31/202	(2006.01)	A61K 35/60	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)	A23L 33/115	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)	A23L 33/12	(2006.01)		
A61K 31/522	(2006.01)	A23L 33/175	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)	A23K 10/18	(2006.01)		
A61K 31/56	(2006.01)	A23K 20/158	(2006.01)		
A61K 31/663	(2006.01)	A23K 50/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 16163261 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3058942**

54 Título: **Composiciones que comprenden ácidos grasos insaturados y compuestos de liberación de óxido nítrico y uso de las mismas para la intensificación de las funciones cognitivas y relacionadas**

30 Prioridad:

04.01.2008 US 10097 P
30.07.2008 US 137382 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2020

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

PAN, YUANLONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 773 928 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 que comprenden ácidos grasos insaturados y compuestos de liberación de óxido nítrico y uso de las mismas para la intensificación de las funciones cognitivas y relacionadas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense que tiene el número de serie 61/010.097, presentada el 04 de enero de 2008, y la solicitud provisional estadounidense que tiene el número de serie 61/137.382, presentada el 30 de julio de 2008.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones para su uso en la intensificación de la función cognitiva en un animal y, en particular, a composiciones que comprenden ácidos grasos insaturados y compuestos de liberación de óxido nítrico.

Descripción de la técnica relacionada

Los animales de edad avanzada o en fase de envejecimiento padecen a menudo un cierto grado de deterioro cognitivo. Se observan habitualmente cambios, incluyendo la disminución de la función cognitiva que evoluciona con la edad, y cambios de la morfología cerebral y de la función cerebrovascular relacionados con la edad, por ejemplo, el envejecimiento del cerebro. El deterioro cognitivo relacionado con la edad o asociado a la edad puede manifestarse por sí mismo de muchas maneras, por ejemplo, la pérdida de la memoria a corto plazo, la disminución de la capacidad de aprendizaje, la disminución de la velocidad de aprendizaje, la disminución de la concentración, la disminución del rendimiento motor y/o la demencia, entre otros indicios. En algunos casos, se desconoce la etiología específica de tal disminución cognitiva. En otros casos, el deterioro cognitivo es el resultado de la aparición o de la evolución de enfermedades, de trastornos o de síndromes reconocidos, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (AD en inglés). Se sabe que la disminución cognitiva asociada a la edad es distinta y puede surgir con independencia de la AD.

Los modelos animales de deterioro cognitivo facilitan en gran medida el estudio de tales afecciones, incluyendo su fisiología, neurología, anatomía y patología. Los perros son animales modelo útiles, que ponen de manifiesto la disminución cognitiva de aprendizaje y de memoria asociada a la edad, que varía según sea la función de la tarea cognitiva (Adams B y col., 2000a, Chan ADF y col., 2002, Su M-Y y col., 1998 y Tapp PD y col., 2003). Aunque el estudio de tal disminución en perros es útil de por sí, debido a su rol de animales de compañía, el hecho de que la disminución observada refleje las disminuciones cognitivas relacionadas con la edad observadas en los seres humanos (Adams B y col., 2000b) hace que los estudios sean aún más valiosos. Los perros de edad avanzada desarrollan neuropatologías afines a las observadas tanto en los seres humanos en fase de envejecimiento con éxito como en los pacientes de AD, tales como la proteína beta-amiloide (Cotman CW y Berchtold, 2002, y Cummings BJ y col., 1996). Sin embargo, los perros no manifiestan todas las características distintivas de la AD, en particular, no se han observado ovillos neurofibrilares que contengan tau (Dimakopoulos AC y col., 2002). Por lo tanto, la afección de los perros es distinta y se denomina síndrome de disfunción cognitiva canina (CCDS en inglés).

Tanto los perros sanos como los perros que no lo están, tales como aquellos a los que se ha diagnosticado un CCDS, pueden presentar, desde el punto de vista clínico, un deterioro cognitivo progresivo y cambios neuropatológicos (London ED y col., 1983). Además, los perros en fase de envejecimiento y aquellos a los que se ha diagnosticado un CCDS presentan diversos trastornos de conducta. Por ejemplo, resulta posible que estos no respondan cuando se les llame por su nombre o no obedezcan las órdenes familiares, pueden perderse o estar desorientados incluso en el entorno familiar, pueden dejar de manifestar alborozo o no responder a sus dueños o visitantes, pueden presentar una menor actividad durante el día, pueden deambular en círculos, pueden rechazar las muestras de afecto y pueden perder el control de la vejiga de la orina o del intestino.

A pesar de los avances que se han realizado, sigue existiendo la necesidad de desarrollar composiciones y métodos que mejoren la cognición, en particular, en los seres humanos en fase de envejecimiento y otros animales. Asimismo, se necesitan composiciones y métodos para el tratamiento y/o la prevención del deterioro cognitivo, las afecciones neurodegenerativas, el accidente cerebrovascular y la demencia. Tales tratamientos podrían ser útiles para mejorar la calidad de vida general de todos los afectados. En cuanto a los animales de compañía, estos tratamientos podrían conducir a una mayor satisfacción de los dueños y podrían mejorar el vínculo entre el dueño y el animal de compañía.

El documento US 2007/0060651 A1 se refiere a la nutrición de los mamíferos y los efectos de la misma en la intensificación de la integridad vascular y la protección contra el daño celular asociado a la isquemia.

El documento US 2006/0166935 A1 se refiere a una composición de ácidos grasos para su uso en productos

medicinales, así como en productos alimenticios y complementos alimenticios, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con los amiloides, tales como el Alzheimer y/o la disfunción cognitiva.

El documento US 7.135.498 B1 se refiere a un método y un compuesto para el favorecimiento de la neurogénesis y el favorecimiento de la recuperación después de una lesión neurológica y la neurodegeneración.

Sumario de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones para su uso en la intensificación de la función cognitiva en un animal, en donde la disminución cognitiva está causada por el daño de una enfermedad o los cambios en la función del cerebro.

En el presente documento, también se describen métodos para la reducción o la prevención de una disminución de la interacción social, la reducción o la prevención de los cambios de conducta relacionados con la edad, el aumento de la capacidad de adiestramiento, el mantenimiento de una función del cerebro óptima, la facilitación del aprendizaje y la memoria, la reducción de la pérdida de memoria, el retardo del envejecimiento cerebral, la prevención o el tratamiento de accidentes cerebrovasculares y la prevención o el tratamiento de la demencia en un animal.

En el presente documento, también se describen artículos de fabricación en la forma de kits que contienen uno o más de los compuestos útiles para producir la composición de la presente invención en combinación con alimentos u otros ingredientes y dispositivos útiles para la intensificación de la función cognitiva en un animal.

En el presente documento, también se describe un paquete que comprende una composición de la presente invención y una etiqueta pegada al paquete, que indica el contenido del paquete y/o los beneficios de la administración de la composición a un animal.

Esto se logra mediante el uso de composiciones novedosas para su uso en la intensificación de la función cognitiva, en donde la disminución cognitiva está causada por el daño de una enfermedad o los cambios en la función del cerebro. Las composiciones comprenden uno o más ácidos grasos insaturados (UFA en inglés) y compuestos de liberación de óxido nítrico (NORC en inglés) en una cantidad eficaz para la intensificación de la función cognitiva y relacionadas en un animal. Las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de UFA y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de NORC. Las composiciones se administran sobre una base regular o regular prolongada, opcionalmente, las composiciones se administran al animal sobre una base diaria.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

En el presente documento, se pueden usar las siguientes abreviaturas: AA, ácido araquidónico, ALA, ácido alfa-linolénico, ANOVA, análisis de variación, DHA, ácido docosahexaenoico, DPA, ácido docosapentaenoico, EPA, ácido eicosapentaenoico, LA, ácido linoleico, UFA, ácidos grasos insaturados (tal como se usa en el presente documento, UFA se refiere a uno o más de tales ácidos grasos), NO, óxido nítrico, NORC, compuesto o compuestos de liberación de óxido nítrico, y L-Arg, L-arginina.

El término "animal" significa cualquier animal que pueda beneficiarse de la composición de la presente invención, incluyendo la intensificación de la función cognitiva, la alteración de la función cognitiva, motora o de conducta, la reducción o prevención de la disminución de la interacción social, la reducción o prevención de los cambios de conducta relacionados con la edad, el aumento de la capacidad de adiestramiento, el mantenimiento de una función del cerebro óptima, la facilitación del aprendizaje y de la memoria, la reducción de la pérdida de memoria, el retardo del envejecimiento cerebral, la prevención o el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, la prevención o el tratamiento de la demencia y/o el mantenimiento de la claridad mental y el estado de alerta. En general, el animal es un animal humano, aviar, bovino, canino, equino, felino, hircino, lupino, murino, ovino y porcino. Preferentemente, el término "animal" significa un animal para el que se desea una intensificación de la función cognitiva o que podría beneficiarse de una mejora de la función cognitiva. Un "animal de compañía" es cualquier animal domesticado e incluye, sin limitación, gatos, perros, conejos, cobayas, hurones, hámsteres, ratones, jerbos, caballos, vacas, cabras, ovejas, asnos, cerdos y similares. Preferentemente, el animal es un ser humano o un animal de compañía, tal como un perro o un gato.

La expresión "intensificación de la función cognitiva" significa uno o más de intensificación de la función cognitiva, motora o de conducta de un animal o la prevención, la reducción o el retraso de la disminución de la función cognitiva, motora o de conducta de un animal.

La expresión "ácidos grasos insaturados" o "UFA" significa ácidos grasos poliinsaturados o ácidos grasos monoinsaturados, incluyendo los ácidos monocarboxílicos que tienen al menos un doble enlace. Los UFA incluyen

los ácidos grasos (n-6), tales como el ácido linoleico (LA) y ácido araquidónico (AA), y los ácidos grasos (n-3), tales como el ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido alfa-linolénico (ALA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Los UFA incluyen también el ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido cis-vaccénico y ácido erúico.

La expresión “aceite de pescado” significa un extracto graso u oleoso, relativamente rico en UFA, ya sea en estado bruto o purificado, obtenido a partir de un animal marino, preferentemente un pez de agua fría, tal como, pero sin limitación, el salmón, el atún, la caballa, el arenque, la lubina, la lubina rayada, el mero, el barbo y las sardinas, así como el tiburón, el camarón y las almejas o cualquier combinación de los mismos. El aceite de pescado es, en general, un término de la técnica usado por los proveedores de ingredientes y abarca una gama de productos de contenidos de UFA y de pureza variables.

La expresión “compuestos de liberación de óxido nítrico” o “NORC” significa cualquier compuesto o compuestos que provoquen o puedan dar como resultado la liberación de óxido nítrico en un animal. Los ejemplos de tales compuestos incluyen la L-arginina, los péptidos y las proteínas que contienen L-arginina y los análogos o derivados de los mismos, de los que se sabe o se determina que liberan óxido nítrico, tales como el alfa-cetoglutarato de arginina, el GEA 3175, el nitroprusiato sódico, el trinitrato de glicerilo, la S-nitroso-N-acetil-penicilamina, la nitroglicerina, el S-NO-glutatión, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos conjugados con NO (por ejemplo, NO- naproxeno, NO-aspirina, NO-ibuprofeno, NO-diclofenaco, NO-flurbiprofeno y NO-ketoprofeno), el compuesto-7 de liberación de NO, el compuesto-5 de liberación de NO, el compuesto-12 de liberación de NO, el compuesto-18 de liberación de NO, los diolatos de diazenio y derivados de los mismos, el NONOato de dietilamina y cualquier compuesto orgánico o inorgánico, biomolécula o análogo, homólogo, conjugado o derivado de los mismos que produzca la liberación de óxido nítrico, en particular, de NO “libre”, en un animal. El NORC se define también en el sentido de incluir complementos que pueden convertirse en compuestos de liberación de óxido nítrico cuando se metabolizan en el organismo, por ejemplo, la citrulina y la ornitina.

El término “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto, un material, una composición, un medicamento u otro material que sea eficaz para lograr un resultado biológico particular. Tales resultados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: intensificación de la función cognitiva, aumento de la actividad diaria, mejora del aprendizaje (ya sea la velocidad o la facilidad de aprendizaje), mejora de la concentración, mejora de la conducta social, mejora del rendimiento motor y/o mejora de la función cerebrovascular, en especial en animales en fase de envejecimiento. En varias realizaciones, la “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad adecuada para prevenir la disminución de una cualquiera o más de las cualidades anteriores o, en determinadas realizaciones, para mejorar una cualquiera o más de las propiedades anteriores, por ejemplo, la función o el rendimiento cognitivos, la velocidad o capacidad de aprendizaje, la capacidad para solucionar problemas, la capacidad de concentración y la capacidad para centrarse en una tarea o problema, la función o el rendimiento motor, la conducta social y similares. En otras realizaciones, la cantidad eficaz es adecuada para reducir la extensión o la velocidad de disminución de las capacidades o el funcionamiento cognitivos de un animal y/o la cantidad eficaz es adecuada para retrasar la aparición de tal disminución. Tal eficacia se puede lograr, por ejemplo, mediante la administración de las composiciones de la presente invención a un animal o a una población de animales. Preferentemente, la prevención, la reducción o el retraso de tal disminución o la mejora de un individuo o de una población se refieren a una cohorte, por ejemplo, un animal de control o una población de cohorte que no ha recibido el tratamiento o no se le ha administrado la composición o el medicamento.

El término “función cognitiva” se refiere a la actividad fisiológica especial, normal o correcta del cerebro, incluyendo una o más de las siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdo, capacidades para solucionar problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensar, capacidades de juzgar, capacidad de discriminar o elegir entre opciones, capacidad de aprendizaje, facilidad de aprendizaje, percepción, intuición, concentración y conciencia. La “función cognitiva intensificada” o la “función cognitiva mejorada” se refiere a cualquier mejora de la actividad fisiológica especial, normal o correcta del cerebro, incluyendo una o más de las siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdo, capacidades para solucionar problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensar, capacidades de juzgar, capacidad de discriminar o elegir entre opciones, capacidad de aprendizaje, facilidad de aprendizaje, percepción, intuición, concentración y conciencia, tal como se mide mediante cualquier medio adecuado de la técnica.

El término “conducta” significa cualquier cosa que un animal hace en respuesta o reacción a un estímulo determinado o a un conjunto de condiciones. La “conducta intensificada” o la “conducta mejorada” significa cualquier mejora en cualquier cosa que un animal hace en respuesta o reacción a un estímulo determinado o a un conjunto de condiciones. En el presente documento, el término “conducta” se usa como sinónimo de “función de conducta”.

El término “función motora” o “rendimiento motor” significa la actividad biológica de los tejidos que influyen o producen el movimiento de un animal. Tales tejidos incluyen, sin limitación, los músculos y las neuronas motoras. “El rendimiento (o la función) motor potenciado” o “el rendimiento (o la función) motor mejorado” se refiere a cualquier mejora de la actividad biológica de los tejidos que influyen o producen el movimiento de un animal.

El término “disminución” de cualquiera de las categorías precedentes o de los tipos específicos de cualidades o

funciones de un individuo (fenotipos) indica, en general, lo opuesto a una mejora o intensificación de dichas cualidades o funciones. Una “cantidad eficaz” de una composición puede ser la cantidad requerida para prevenir la disminución en conjunto o para prevenir sustancialmente la disminución (“prevenir” la disminución), para reducir la extensión o la velocidad de la disminución (“reducir” la disminución) durante cualquier período de tiempo o en cualquier momento temporal o para retrasar la aparición, la extensión o la evolución de una disminución (“retrasar” la disminución). La prevención, la reducción o el retraso de la “disminución” tienen a menudo una base comparativa más útil cuando se trabaja con animales en fase de envejecimiento no enfermos (por ejemplo, “animales sanos en fase de envejecimiento”). La prevención, la reducción o el retraso pueden considerarse con respecto a un animal de control o una cohorte que no recibe el tratamiento, por ejemplo, la dieta o el complemento de interés. La prevención, la reducción o el retraso de la aparición de una cualidad o afección perjudicial o de la velocidad de disminución de una función particular pueden medirse y considerarse sobre una base individual o, en algunas realizaciones, sobre una base de población. El efecto neto de la prevención, la reducción o el retraso de la disminución consiste en tener menos disminución del funcionamiento cognitivo, motor o de conducta por unidad de tiempo o en un punto final determinado. En otras palabras, de una manera ideal, para un individuo o una población, el funcionamiento cognitivo, motor y de conducta se mantiene en el máximo nivel posible durante el mayor tiempo posible. Por tanto, no es necesario que haya un aumento neto de las funciones cognitiva, motora o de conducta en cada realización. Para los fines en el presente documento, un individuo se puede comparar con un individuo, grupo o población de control. De igual manera, una población se puede comparar con un individuo real, con mediciones normalizadas para un individuo, o con un grupo o una población, tal como sea útil.

La expresión “en fase de envejecimiento” significa que está en una edad avanzada, de tal manera que un animal ha superado el 50 % de la esperanza de vida promedia de su especie particular y/o de su raza dentro de una especie. Por ejemplo, si la esperanza de vida promedia de una raza determinada de perro es de 10 años, entonces un perro de esta raza que tenga más de 5 años se consideraría que está “en fase de envejecimiento” para los fines del presente documento. Los “animales sanos en fase de envejecimiento” son aquellos que no presentan enfermedades conocidas, en particular, enfermedades relacionadas con la pérdida o el deterioro cognitivo, tales como los que pudieran confundir los resultados. En los estudios que usan animales sanos en fase de envejecimiento, los animales de cohorte son también preferentemente animales sanos en fase de envejecimiento, aunque también pueden ser adecuados para su uso como muestras comparativas otros animales sanos que tengan un funcionamiento cognitivo, motor o de conducta adecuado. Si se usan animales con diagnóstico de enfermedades específicas o con limitaciones cognitivas, motoras o de conducta, entonces los animales de la cohorte deberían incluir animales que tengan diagnósticos similares o que presenten indicios similares de la enfermedad o de la limitación cognitiva, motora o de conducta.

El término “alimento”, “producto alimenticio” o “composición alimenticia” significa un producto o una composición que está destinada a la ingestión por parte de un animal, incluyendo los seres humanos, y que proporciona nutrición al animal.

Tal como se usa en el presente documento, un “producto alimenticio formulado para el consumo humano” es cualquier composición destinada específicamente a ser ingerida por parte de un ser humano. La expresión “alimento para mascotas” o “composición alimenticia para mascotas” significa una composición destinada al consumo por parte de animales, preferentemente por parte de animales de compañía. Un “alimento completo y nutritivamente equilibrado para mascotas” es aquel que contiene todos los nutrientes conocidos requeridos para el receptor o consumidor del alimento al que se destinan, en cantidades y proporciones adecuadas, basadas, por ejemplo, en las recomendaciones de autoridades reconocidas en el ámbito de la nutrición de animales de compañía. Tales alimentos son, por lo tanto, capaces de servir como fuente única de ingestión dietética para mantener la vida o para promover la producción, sin la adición de fuentes nutritivas complementarias. Las composiciones de alimento nutritivamente equilibrado para mascotas son ampliamente conocidas y usadas en la técnica. Esta expresión incluye cualquier alimento, pienso, tentempié, complemento alimenticio, golosina, sustitutivo de comida o sucedáneo de comida, ya sea destinado a un ser humano u otro animal. El alimento para animales incluye el alimento o pienso destinado a cualquier especie domesticada o salvaje. En las realizaciones preferidas, un alimento para un animal representa una composición alimenticia nutritivamente completa, por ejemplo, un alimento en forma de pellas, extruido o seco. Los ejemplos de tales alimentos para animales incluyen los alimentos extruidos para mascotas, tales como los alimentos para perros o gatos.

El término “complemento dietético” significa un producto destinado a la ingestión además de la dieta animal normal. Los complementos dietéticos pueden adoptar cualquier forma, por ejemplo, sólido, líquido, gel, comprimidos, cápsulas, polvos y similares. Preferentemente, estos se proporcionan en formas de dosificación convenientes. En algunas realizaciones, estos se proporcionan en paquetes de consumo a granel, tales como polvos, líquidos, geles o aceites a granel. En otras realizaciones, los complementos se proporcionan en cantidades a granel para incluirse en otros productos alimenticios, tales como tentempiés, golosinas, barras de complemento, bebidas y similares.

La expresión “administración a largo plazo” significa períodos de administración repetida o el consumo durante más de un mes. En determinadas realizaciones, se prefieren los períodos superiores a dos, tres o cuatro meses. También se prefieren los períodos más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 meses. También se prefieren los períodos superiores a 11 meses o 1 año. El uso a mayor plazo que se extiende durante más de 1, 2, 3 o más años

se incluye en la invención. En determinados animales en fase de envejecimiento, el animal continuará el consumo sobre una base regular durante el resto de su vida. Algunas veces, esto se denomina consumo durante períodos “prolongados”.

El término “base regular” significa la dosificación al menos mensual de las composiciones o el consumo de las composiciones, más preferentemente la dosificación semanal. En determinadas realizaciones, se prefiere la dosificación o el consumo más frecuente, tales como dos, tres o siete veces a la semana. Se prefieren todavía más las pautas posológicas que comprenden el consumo al menos una vez al día. Los expertos en la materia apreciarán que el nivel en sangre de un compuesto o de determinados metabolitos de ese compuesto o que resulta después del consumo de ese compuesto puede ser una herramienta útil para evaluar o determinar la frecuencia de dosificación. En el presente documento, resulta útil la frecuencia, con independencia de si se ejemplifica de manera expresa en el presente documento, que permite el mantenimiento de un nivel en sangre deseado del compuesto medido dentro de intervalos aceptables. Los expertos en la materia apreciarán que la frecuencia de dosificación será en función de la composición que se consuma o administra y que algunas composiciones pueden requerir una administración más o menos frecuente para mantener un nivel en sangre deseado del compuesto medido.

La expresión “administración oral” o “administración por vía oral” significa que el animal ingiere o que a un ser humano se le indica la administración de o que un ser humano administra al animal una o más de las composiciones descritas en el presente documento. En los casos en los que a un ser humano se le indica que se alimente de la composición, tal indicación puede ser aquella que instruye y/o informa al ser humano de que el uso de la composición puede proporcionar y/o proporcionará el beneficio referido, por ejemplo, la intensificación de la función cognitiva, la mejora de la función hepática, el aumento de la actividad diaria, la mejora del aprendizaje, la mejora de la concentración, la mejora de la conducta social, la mejora del rendimiento motor y/o la mejora de la función cerebrovascular o la prevención, la reducción o el retraso de la disminución de tales funciones o cualidades anteriores. Tales indicaciones pueden ser indicaciones orales (por ejemplo, mediante indicaciones orales de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional sanitario) o medios de radiodifusión o televisión (es decir, publicidad) o instrucciones escritas (por ejemplo, mediante instrucciones por escrito de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional sanitario (por ejemplo, recetas médicas), profesional comercial u organización (por ejemplo, mediante, por ejemplo, prospectos comerciales, panfletos u otros artículos instructivos)), medios escritos (por ejemplo, Internet, correo electrónico, página web u otro medio relacionado con la informática) y/o material de empaquetado asociado a la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición o una combinación de los mismos (por ejemplo, una etiqueta o prospecto con instrucciones para consultar una página web para más información)).

El término “fármacos cognitivos” significa cualquier compuesto, composición o fármaco útil para influir en la función cognitiva, por ejemplo, los inhibidores de la monoamina-oxidasa B, por ejemplo, la selegilina, los vasodilatadores, tales como la nicergolina y la vinpocetina, la fosfatidilserina, la propentofina, las anticolinesterasas (inhibidores de colinesterasa), tales como la tacrina, la galantamina, la rivastigmina, la vinpocetina, el donepezilo (ARICEPT® (clorhidrato de donepezilo)), el metrifonato y la fisostigmina, la lecitina, la colina, los colinomiméticos, tales como la milamelina y la xanomelina, los antagonistas ionotrópicos de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA en inglés), tales como la memantina, los fármacos antiinflamatorios, tales como la prednisolona, el diclofenaco, la indometacina, la propentofina, el naproxeno, la rofecoxina, el ibuprofeno y el sulindac, los agentes quelantes de metales, tales como el cliquinol, la *Ginkgo biloba*, los bisfosfonatos, los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como el raloxifeno y el estrógeno, un fitoestrógeno, los inhibidores de beta y gama secretasa, los fármacos de reducción de la concentración de colesterol, tales como las estatinas, la calcitonina, el risedronato, el alendronato y las combinaciones de los mismos.

El término “en combinación” significa que una composición que comprende UFA, NORC, una composición alimenticia, un fármaco cognitivo u otro compuesto o composición de la presente invención se administran a un animal (1) en conjunto en una composición alimenticia o (2) por separado con la misma frecuencia o con una frecuencia diferente usando las mismas vías de administración o vías diferentes aproximadamente al mismo tiempo o de manera periódica. La expresión “de manera periódica” significa que el agente se administra en un régimen de dosificación aceptable para un agente específico y que el alimento se administra al animal de manera rutinaria, según sea adecuado para el animal particular. La expresión “aproximadamente al mismo tiempo” significa, en general, que el alimento y el agente se administran al mismo tiempo o dentro de un intervalo de separación entre sí de aproximadamente 72 horas. La expresión “en combinación” incluye de manera específica los esquemas de administración, en donde se administra un fármaco cognitivo durante un período prescrito y las composiciones que comprenden UFA y NORC se administran de manera indefinida.

El término “individuo” cuando hace referencia a un animal significa un animal individual de cualquier especie o tipo.

El término “microorganismo” abarca al menos las bacterias, los mohos y otros hongos y las levaduras. Los probióticos son microorganismos beneficiosos que pueden sobrevivir o incluso multiplicarse y medrar en el tubo gastrointestinal de un animal. Los probióticos pueden contribuir al estado general de salud de un animal, en general y en particular, a la salud gastrointestinal del animal.

El término “paquete individual” significa que los componentes de un kit están asociados físicamente, en o con uno o más recipientes, y se consideran una unidad a efectos de fabricación, distribución, venta o uso. Los recipientes incluyen, pero sin limitación, bolsas, cajas, cajas de cartón, botellas, paquetes de todo tipo, diseño o material, componentes sobreenvueltos, empaquetados con una lámina retráctil, pegados (por ejemplo, apilados, adheridos o similares) o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, un kit de paquete individual puede proporcionar recipientes de composiciones individuales y/o composiciones alimenticias asociadas físicamente, de tal manera que se consideran una unidad a efectos de fabricación, distribución, venta o uso.

El término “paquete virtual” significa que los componentes de un kit llevan asociadas direcciones con uno o más componentes de kit físicos o virtuales que instruyen al usuario el modo de obtener los otros componentes, por ejemplo, en una bolsa u otro recipiente que contenga un componente e instrucciones que indiquen al usuario que debe visitar un sitio web, ponerse en contacto con el servicio de asistencia mediante un mensaje grabado o mediante un fax, visualizar un mensaje visual o ponerse en contacto con el asistente sanitario o instructor para obtener, por ejemplo, las instrucciones de uso del kit o la información técnica o de seguridad relativa a uno o más de los componentes de un kit. Los ejemplos de información que se pueden proporcionar como parte de un kit virtual incluyen las instrucciones de uso, la información de seguridad, tal como las hojas de datos de seguridad del material, la información de control de tóxicos, la información sobre posibles reacciones adversas, los resultados de los estudios clínicos, la información dietética, tal como la composición del alimento o la composición en calorías, la información general sobre la función cognitiva, de conducta o motora, las enfermedades que afectan a la función cognitiva, de conducta o motora, el tratamiento de la función cognitiva, de conducta o motora, o la información general sobre el tratamiento y la conservación de la función cognitiva, de conducta o motora, la autoayuda relativa a la función cognitiva, de conducta o motora, la información del asistente sanitario que se ocupa de animales con retos de tipo cognitivo, de conducta o motor, y el uso, los beneficios y los posibles efectos secundarios o contraindicaciones de los fármacos cognitivos.

La expresión “estado de salud y bienestar de un animal” significa el bienestar completo del animal físico, mental y social, no la mera ausencia de enfermedad o debilidad.

La expresión “prolongación de la flor de la vida” significa la prolongación del número de años que un animal vive una vida sana y no meramente la prolongación del número de años de la vida que un animal vive, por ejemplo, un animal podría estar sano en la flor de su vida durante un período de tiempo relativamente mayor.

Todos los porcentajes expresados en el presente documento son en peso de la composición sobre una base de materia en seco, a menos que se indique de manera específica otra cosa. El experto en la materia apreciará que la expresión “base de materia en seco” significa que una concentración o porcentaje del ingrediente en una composición se mide o determina después de haber retirado cualquier resto de humedad libre en la composición.

Tal como se usa a lo largo de esta descripción, los intervalos se usan en el presente documento de manera abreviada para evitar tener que exponer en detalle y describir todos y cada uno de los valores comprendidos dentro del intervalo. Se puede seleccionar cualquier valor adecuado dentro del intervalo, si procede, como valor superior, valor inferior o final del intervalo.

Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular de un término incluye la plural y viceversa, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por tanto, las referencias “un”, “una”, “el” y “la” incluyen, en general, los plurales de los términos en cuestión. Por ejemplo, la referencia a “un cachorro”, “un método” o “un alimento” incluye también una pluralidad de tales “cachorros”, “métodos” o “alimentos”. La referencia en el presente documento a, por ejemplo, “un antioxidante” incluye una pluralidad de tales antioxidantes, mientras que la referencia a “piezas” incluye una pieza individual. De igual manera, las expresiones “comprender”, “comprende” y “que comprende/n” deberán interpretarse en sentido inclusivo y no en el exclusivo. De igual manera, los términos “incluyen”, “incluyendo” y “o” deberán entenderse en todos los casos en sentido incluso, a menos que tal construcción quede claramente prohibida por el contexto. El uso en el presente documento del término “ejemplos”, en particular, cuando va seguido de una lista de términos, es meramente ejemplar e ilustrativo y no debería interpretarse en sentido exclusivo o exhaustivo.

Los métodos, las composiciones y otros adelantos desvelados en el presente documento no se limitan a una metodología, protocolos y reactivos particulares descritos en el presente documento porque, tal como los expertos en la materia apreciarán, estos pueden variar. Además, la finalidad de la terminología usada en el presente documento se centra en describir solamente realizaciones particulares y no pretende limitar ni limita el alcance de lo que se desvela o se reivindica.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos científicos y técnicos, los términos de la técnica y los acrónimos usados en el presente documento tienen los significados entendidos habitualmente por un experto habitual en la materia en el/los campo/s de la invención o en el/los campo/s donde se usa el término. Aunque en la práctica de la presente invención se puede usar cualquier composición, método, artículo de fabricación u otro medio o material similar o equivalente a aquellos descritos en el presente documento, las composiciones, los métodos, los

artículos de fabricación u otros medios o materiales preferidos se describen en el presente documento.

Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, artículos técnicos y/o académicos y otras referencias citadas o referidas en el presente documento se incorporan en su totalidad a modo de referencia en la medida en que lo permita la ley. El análisis de esas referencias pretende simplemente resumir las afirmaciones hechas en las mismas. No se admite que ninguna de tales patentes, solicitudes de patentes, publicaciones o referencias, o cualquier parte de las mismas, sea un material o una técnica anterior relevante. Se reserva específicamente el derecho a cuestionar la precisión y pertinencia de cualquier afirmación de tales patentes, solicitudes de patentes, publicaciones y otras referencias como material o técnica anterior relevante. Las citas completas de las publicaciones no citadas completamente dentro de la memoria descriptiva se exponen al final de la memoria descriptiva.

La invención

En un aspecto, la invención proporciona composiciones para su uso en la intensificación de la función cognitiva en un animal, en donde la disminución cognitiva está causada por el daño de una enfermedad o los cambios en la función del cerebro. Las composiciones comprenden uno o más ácidos grasos insaturados (UFA) y uno o más compuestos de liberación de óxido nítrico (NORC) en una cantidad eficaz para la intensificación de las funciones cognitivas y relacionadas en un animal, en donde las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de UFA y en donde las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % al 20 % de NORC. Las composiciones se administran sobre una base regular o regular prolongada, opcionalmente las composiciones se administran al animal sobre una base diaria. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o combinaciones de los mismos. La invención se basa en el descubrimiento de que las composiciones que comprenden UFA y NORC, con o sin vitaminas B y/o antioxidantes, son eficaces para la intensificación de la función cognitiva en los animales. Las composiciones son útiles para la influencia en una o más funciones cognitivas, motoras o de conducta en los animales, independientemente del estado de salud o la edad, por ejemplo, los animales jóvenes, adultos o mayores. Las composiciones aumentan una o más funciones cognitivas, motoras o de conducta en los animales, incluyendo los animales sanos de todas las edades o los animales que son susceptibles a o que padecen una disminución de la función cognitiva provocada por el proceso de envejecimiento o por una enfermedad. De manera similar, las composiciones previenen, reducen o retrasan una disminución de la función cognitiva en los animales, en particular, los animales en fase de envejecimiento susceptibles a o que padecen una disminución de la función cognitiva provocada por el proceso de envejecimiento o por una enfermedad. Las composiciones son particularmente eficaces para la reducción o el retraso de los efectos de la disminución cognitiva relacionada con la edad o relacionada con la enfermedad en los seres humanos y los animales de compañía, en particular, los perros y los gatos. Las composiciones también son útiles para la intensificación de la función cognitiva cuando la disminución cognitiva está causada por los cambios en la función del cerebro, en particular, el envejecimiento del cerebro, o el daño de una enfermedad, en particular, los accidentes cerebrovasculares.

Los UFA pueden ser cualquier UFA adecuado para la administración a un animal. Los UFA pueden obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada, sintética o natural. Las fuentes de UFA preferidas son las fuentes naturales de tales ácidos grasos e incluyen, sin limitación, la primula, las verduras de color verde oscuro, tales como las espinacas, las algas y las algas de color verde azulado, tales como la espirulina, la semillas y aceites de plantas, tales como el lino, la colza canadiense, la soja, la nuez, la calabaza, el cártamo, el sésamo, el trigo germinado, el girasol, el maíz y el cáñamo, y el pescado, tal como el salmón, el atún, la caballa, el arenque, la lubina, la lubina rayada, el mero, el barbo, las sardinas, el tiburón, el camarón y las almejas y los aceites extraídos de uno cualquiera o más de los anteriores. Los UFA pueden ser también sintéticos y como tales producirse de acuerdo con cualquier medio adecuado en la técnica, a partir de cualquier material de partida adecuado. Los UFA pueden comprender una mezcla de uno cualquiera o más UFA de una cualquiera o más fuentes, tales como aquellas ejemplificadas anteriormente, ya sean naturales o sintéticas. En realizaciones preferidas, los UFA son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA en inglés), que comprenden uno o más ácidos monocarboxílicos que tienen al menos 20 átomos de carbono y al menos dos dobles enlaces. Preferentemente, los UFA son ácidos grasos (n-6) o ácidos grasos (n-3), lo más preferentemente LCPUFA n-3.

Los NORC pueden ser cualquier NORC adecuado para la administración a un animal. Los NORC pueden obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada, sintética o natural. En varias realizaciones, el NORC comprende arginina. Las fuentes de arginina actualmente preferidas incluyen, sin limitación, las proteínas animales y vegetales. Los ejemplos de plantas consideradas ricas en contenido de arginina y adecuadas para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, legumbres, tales como la soja, los altramuces y las algarrobas, los cereales, tales como el trigo y el arroz, y las frutas, tales como las uvas. Las semillas y los frutos secos de plantas, tales como el cacao y el cacahuete, se consideran también ricas en contenido de arginina y, por lo tanto, son útiles en el presente documento. Algunos ejemplos de proteínas animales adecuadas, consideradas ricas en contenido de arginina, son los productos aviares y de pescado. Los NORC también se pueden producir de manera sintética, de acuerdo con cualquier medio adecuado en la técnica. Al igual que los UFA, el contenido de NORC de cualquier composición desvelada en el presente documento puede incluir una mezcla de cualquier NORC natural o sintético. Tanto los UFA como los NORC, ya sean naturales o sintéticos, pueden obtenerse directamente o adquirirse mediante una fuente

comercial.

En una realización preferida, el NORC es arginina o un derivado de liberación de óxido nítrico de la misma, o citrulina u ornitina.

En un aspecto, las composiciones comprenden, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o combinaciones de los mismos. Las vitaminas B pueden ser cualquier vitamina B adecuada para la administración a un animal. Las vitaminas B incluyen las vitaminas B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (también conocida como P o PP) (niacina, incluyendo el ácido nicotínico y/o la nicotinamida), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7 (también conocida como H) (biotina), B8 (mioinositol), B9 (también conocida como M o B-c) (ácido fólico), B12 (cobalamina) o sales, conjugados o derivados de las mismas reconocidos de los que se ha comprobado que tienen actividad de vitamina B. Las combinaciones de cualquiera de los anteriores también son útiles en el presente documento y algunas veces se denominan en el presente documento "mezclas" de vitaminas B. Dado que los requisitos de vitaminas varían en diferentes especies, no todos los compuestos enumerados se consideran vitaminas para todas las especies. Por ejemplo, dado que ya se sabe que el mioinositol puede sintetizarse en los humanos, ya no se considera que sea una vitamina, por lo que no se requiere para una nutrición humana adecuada.

Los antioxidantes pueden ser cualquier antioxidante adecuado para la administración a un animal. Los antioxidantes son bien conocidos en la técnica, en particular, la técnica de la tecnología alimentaria y la formulación de alimentos. Los compuestos antioxidantes naturales incluyen las vitaminas (tales como A, C y E y derivados, conjugados o análogos de las mismas), así como los extractos vegetales, incluyendo los extractos de frutas, verduras, hierbas, semillas y otros tipos y/o partes de plantas. Se sabe que son excelentes antioxidantes los compuestos, tales como el ácido α -lipoico, la clorofila y los derivados de los mismos, el glutatión, los ubiquinoles (por ejemplo, la coenzima Q10), los carotenoides (por ejemplo, el licopeno), los flavonoides, los ácidos fenólicos y los polifenoles y el picnogenol. Algunos ejemplos de fuentes vegetales de antioxidantes incluyen los de frutas, tales como la baya (la cereza, la zarzamora, la fresa, la frambuesa, la murtilla, el arándano azul, el arándano silvestre, la grosella negra), la granada, la uva, la naranja, la ciruela, la piña, el kiwi y el pomelo, los de verduras, incluyendo la col rizada, la guindilla, la col roja, las pimientas, el perejil, la alcachofa, la col de Bruselas, las espinacas, el limón, el jengibre, el ajo y la remolacha roja, los de las frutas secas, tales como los albaricoques, las ciruelas y los dátiles, de las legumbres, incluyendo las alubias gordas, las alubias pintas y la soja. También los frutos secos y las semillas, tales como la nuez pacana, las nueces, las avellanas, la nuez molida y las semillas de girasol, los cereales, tales como la cebada, el mijo, la avena y el maíz. Muchos antioxidantes naturales también están disponibles a partir de una gran diversidad de especias, incluyendo el clavo, la canela, el romero y el orégano. Las fuentes menos conocidas ampliamente de antioxidantes incluyen el *Ginkgo biloba* y las plantas tropicales, tales como el uyaku y la papaya (*Carica papaya*). Las propiedades antioxidantes de diversos téis y el té negro, así como los productos fermentados, tales como el vino tinto, se han convertido en un gran interés en los últimos años y, como tales, resultarían adecuadas para su uso en el presente documento. El selenio es un excelente eliminador de oxígeno y funciona bien, en especial con vitaminas o compuestos relacionados de tocoferol. Los antioxidantes dietéticos sintéticos incluyen el hidroxianisol butilado (BHA en inglés) y el hidroxitolueno butilado (BHT en inglés), que se usan habitualmente en los productos alimenticios. Cualquiera de los anteriores, solo o en combinación, es adecuado para su uso en el presente documento, así como las combinaciones de antioxidantes naturales y sintéticos. En una realización, los antioxidantes comprenden la astaxantina sola o en combinación con otros antioxidantes.

Las composiciones comprenden los UFA y NORC y las vitaminas B y los antioxidantes, si se incluyen en la composición, en una cantidad eficaz para la intensificación de la función cognitiva. En general, las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de UFA y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de NORC. Cuando se incluyen en la composición, la composición comprende de aproximadamente 0,1 a 40 veces el requisito diario comendado (RDA en inglés) de vitaminas B y de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 25 % de antioxidantes. En diversas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 % de UFA, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 % de UFA, y de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 % de NORC, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % de NORC. En diversas realizaciones, las vitaminas B comprenden de aproximadamente 1 a 20 veces el RDA, preferentemente de aproximadamente 1 a 10 veces el RDA, y los antioxidantes comprenden de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 15 %, lo más preferentemente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 5 %, lo más preferentemente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 2 %. En una realización, las composiciones comprenden UFA, NORC y una mezcla de una o más vitaminas B y uno o más antioxidantes en tales cantidades. En una realización, la composición comprende de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de UFA y de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de NORC, con o sin el RDA de las vitaminas y los antioxidantes.

Las composiciones pueden comprender, además, sustancias, tales como minerales, otras vitaminas, sales, aditivos funcionales, que incluyen, por ejemplo, saborizantes, colorantes, emulsionantes, agentes antimicrobianos y otros conservantes. Los minerales que pueden ser útiles en tales composiciones incluyen, por ejemplo, calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, zinc, magnesio, manganeso, yodo, selenio y similares. Los ejemplos de vitaminas adicionales útiles en el presente documento incluyen vitaminas solubles en grasas, tales como las A, D, E

y K. La inulina, los aminoácidos, las enzimas, las coenzimas y similares pueden ser útiles para incluirse en diversas realizaciones.

En una realización, las composiciones son composiciones alimenticias, incluyendo las composiciones alimenticias para seres humanos y para mascotas. Tales composiciones incluyen los alimentos destinados a suministrar los requisitos dietéticos necesarios para un animal, las golosinas para animales (por ejemplo, galletitas) o los complementos dietéticos. Las composiciones pueden presentarse en forma de composición seca (por ejemplo, galleta desmenuzada), composición semihúmeda, composición húmeda o cualquier mezcla de las mismas. En otra realización, la composición es un complemento dietético, tal como salsa de carne, agua de beber, bebida, yogur, polvo, granulado, pasta, suspensión, masa masticable, bocadillo, golosina, tentempié, gránulo, píldora, cápsula, comprimido o cualquier otra forma adecuada de administración. El complemento dietético puede comprender una concentración elevada de los UFA y NORC y, opcionalmente, las vitaminas B y los antioxidantes. Esto permite que se administre el complemento al animal en cantidades pequeñas o, como alternativa, que se pueda diluir antes de la administración a un animal. El complemento dietético puede requerir un mezclado o, preferentemente, el mezclado con agua o con otro diluyente antes de la administración al animal.

En una realización, las composiciones son composiciones refrigeradas o congeladas. En otra realización, los UFA y NORC se mezclan previamente con los demás componentes para proporcionar las cantidades beneficiosas que se necesitan. En otras realizaciones más, los UFA y NORC se usan para recubrir el alimento, el tentempié, la composición de alimento para mascotas o la golosina para mascotas. En una realización, los UFA y NORC se añaden a la composición inmediatamente antes de ofrecerse al animal, por ejemplo, usando un polvo rociado o una mezcla. Tales composiciones pueden comprender, además, vitaminas B y/o antioxidantes.

Las composiciones pueden comprender, opcionalmente, una o más sustancias complementarias para favorecer o mantener el estado de salud general. Las sustancias preferidas se pueden asociar a una salud mental mejorada o una función cognitiva intensificada o pueden ser sustancias que inhiban, retrasen o reduzcan la pérdida de la función cognitiva, por ejemplo, las hierbas o plantas que intensifiquen la función cognitiva.

En diversas realizaciones, las composiciones de alimento para mascotas o golosina para mascotas comprenden de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % de proteína en bruto. El material de la proteína en bruto puede comprender proteínas vegetales, tales como harina de soja, concentrado de proteínas de soja, harina de gluten de maíz, gluten de trigo, semilla de algodón y harina de cacahuete, o proteínas animales, tales como la caseína, la albúmina y las proteínas de la carne. Los ejemplos de proteínas de la carne útiles en el presente documento incluyen cerdo, cordero, caballo, pollo, pescado y mezclas de los mismos.

Las composiciones pueden comprender, además, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de grasas. Las composiciones pueden comprender, además, una fuente de hidratos de carbono. Las composiciones pueden comprender de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 % de hidratos de carbono. Los ejemplos de tales hidratos de carbonos incluyen granos o cereales, tales como el arroz, el maíz, el mijo, el sorgo, la alfalfa, la cebada, la soja, la colza canadiense, la avena, el trigo y las mezclas de los mismos. Las composiciones pueden también comprender, opcionalmente, otros materiales, tales como suero desecado y otros subproductos lácteos.

En algunas realizaciones, el contenido de ceniza de la composición varía de menos del 1 % a aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %.

El contenido de humedad puede variar en función de la naturaleza de la composición. En una realización preferida, la composición es un alimento completo y nutritivamente equilibrado para mascotas. En esta realización, el alimento para mascotas puede ser un "alimento húmedo", un "alimento seco" o un alimento con un contenido intermedio de humedad. El "alimento húmedo" describe un alimento para mascotas que se comercializa normalmente en latas o en bolsas de láminas y tiene un contenido de humedad normalmente en el intervalo de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %. El "alimento seco" describe un alimento para mascotas que tiene una composición similar al alimento húmedo, pero contiene un contenido limitado de humedad, normalmente en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % o el 20 % y, por lo tanto, se presenta, por ejemplo, en forma de galletas desmenuzadas de tipo galletita. En una realización actualmente preferida, las composiciones tienen un contenido de humedad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 %. Los productos alimenticios secos incluyen una diversidad de alimentos de diversos contenidos de humedad, de tal manera que estos son relativamente estables en el almacenamiento y resistentes al deterioro microbiano o fúngico o a la contaminación. Son también preferidas las composiciones alimenticias secas que se presentan en forma de productos alimenticios extruidos, tales como los alimentos para mascotas o los alimentos de tipo tentempié tanto para seres humanos como para animales de compañía.

Las composiciones pueden comprender también una o más fuentes de fibras. El término "fibra" incluye todas las fuentes de masa del alimento, ya sean digeribles o no digeribles, solubles o insolubles, fermentables o no fermentables. Las fibras preferidas son de fuentes vegetales, tales como de plantas marinas, pero también se pueden usar fuentes microbianas de fibras. Puede utilizarse una diversidad de fibras solubles e insolubles, tal como conocerán aquellos expertos habituales en la materia. La fuente de fibras puede ser la pulpa de remolacha (de la

remolacha azucarera), la goma arábica, la goma talha, el psilio, el salvado de arroz, la goma de algarrobo, la pulpa de cítricos, los fructooligosacáridos, la pectina, la oligofructosa de cadena corta, la mananoligofructosa, las fibras de soja, el arabinogalactano, los galactooligosacáridos, el arabinoxilano o mezclas de los mismos.

5 Como alternativa, la fuente de fibras puede ser una fibra fermentable. Se ha descrito previamente que las fibras fermentables proporcionan un beneficio al sistema inmunitario de un animal de compañía. Las fibras fermentables u otras composiciones conocidas por aquellos expertos que proporcionan un prebiótico para intensificar el crecimiento de los probióticos dentro del intestino pueden incorporarse también a la composición para ayudar en la intensificación del beneficio que aporta la presente invención al sistema inmunitario de un animal.

10 En otras realizaciones, las composiciones comprenden, además, prebióticos, probióticos o una combinación de los mismos. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se ingieren, tienen un efecto beneficioso en la prevención y el tratamiento de afecciones médicas específicas. Se cree que los probióticos ejercen sus efectos biológicos a través de un fenómeno conocido como resistencia a la colonización. Los probióticos facilitan un proceso, en el que la flora anaeróbica indígena limita la concentración de las bacterias potencialmente nocivas (en su mayor parte, aeróbicas) del tubo digestivo. Otros modos de acción, tales como el suministro de enzimas o la influencia de la actividad enzimática en el tubo gastrointestinal, también pueden explicar algunas de las funciones restantes que se han atribuido a los probióticos. Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles, que influyen de manera beneficiosa en el estado de salud del hospedante estimulando de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de las bacterias del colon. Los prebióticos incluyen los fructooligosacáridos (FOS en inglés), los xilooligosacáridos (XOS en inglés), los galactooligosacáridos (GOS en inglés) y los manooligosacáridos (normalmente para alimentos no humanos, tales como los alimentos para mascotas). El prebiótico fructooligosacárido (FOS en inglés) se halla de forma natural en muchos alimentos, tales como el trigo, las cebollas, los plátanos, la miel, el ajo y el puerro. Los FOS pueden aislarse también a partir de raíces de achicoria o sintetizarse por acción enzimática a partir de la sacarosa. La fermentación del FOS en el colon da como resultado un gran número de efectos fisiológicos, incluyendo el aumento del número de las bifidobacterias del colon, el aumento de la absorción del calcio, el aumento del peso fecal, la disminución del tiempo de tránsito gastrointestinal y, posiblemente, la reducción de los niveles de lípidos en sangre. El aumento de las bifidobacterias se supone que beneficia al estado de salud humano produciendo compuestos que inhiben los posibles patógenos, reduciendo los niveles de amoníaco en sangre y produciendo vitaminas y enzimas digestivas. Se cree que las bacterias probióticas, tales como los lactobacilos o las bifidobacterias, influyen positivamente en la respuesta inmunitaria mejorando el equilibrio microbiano en intestino, lo que conduce a una intensificación de la producción de anticuerpos y de la actividad fagocítica de los leucocitos de la sangre (devorando o matando). El *Bifidobacterium lactis* podría ser un complemento dietético probiótico eficaz para intensificar algunos aspectos de la inmunidad celular en las personas mayores. Los probióticos intensifican las respuestas del sistema inmunitario celular y pueden ser útiles como complemento dietético para reforzar la inmunidad natural en los adultos que por lo demás están sanos. Los probióticos incluyen muchos tipos de bacterias, pero, en general, se seleccionan de cuatro géneros de bacterias el *Lactobacillus acidophilus*, las bifidobacterias, el *Lactococcus* y el *Pediococcus*. Las especies beneficiosas incluyen al *Enterococcus* y *Saccharomyces*. El experto en la materia determina la cantidad de probióticos y prebióticos a administrar al animal basándose en el tipo y la naturaleza del prebiótico y probiótico y el tipo y la naturaleza del animal, por ejemplo, la edad, el peso, el estado general de salud, el sexo, el grado de agotamiento microbiano, la presencia de bacterias nocivas y la dieta del animal. En general, los probióticos se administran al animal en cantidades de aproximadamente una a aproximadamente veinte miles de millones de unidades formadoras de colonias (CFU en inglés) al día para el mantenimiento sano de la microflora intestinal, preferentemente de aproximadamente 5 miles de millones a aproximadamente 10 miles de millones de bacterias vivas al día. En general, los prebióticos se administran en cantidades suficientes para estimular positivamente la microflora sana del intestino y provocar la reproducción de estas bacterias "buenas". Las cantidades típicas son de aproximadamente uno a aproximadamente 10 gramos por ración o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de la fibra dietética diaria recomendada para un animal. Los probióticos y prebióticos pueden formar parte de la composición mediante cualquier medio adecuado. En general, los agentes se mezclan con la composición o se aplican a la superficie de la composición, por ejemplo, mediante rociado o pulverización. Cuando los agentes forman parte de un kit, los agentes se pueden mezclar con otros materiales o presentarse dentro de su propio paquete.

55 Las composiciones y los complementos dietéticos pueden formularse de modo especial para los receptores o consumidores previstos, tales como para animales adultos o animales de mayor edad o jóvenes. Por ejemplo, se puede preparar una composición adaptada a los cachorros o a los gatitos o adaptada a los animales activos, gestantes, lactantes o en fase de envejecimiento. En general, las composiciones especializadas comprenderán los requisitos energéticos y nutritivos adecuados para los animales en diferentes fases de desarrollo o de edad.

60 En una realización preferida, el animal es un animal en fase de envejecimiento. El animal también puede tener un fenotipo asociado a un deterioro cognitivo relacionado con la edad. Por ejemplo, en comparación con un animal de control que no tiene el fenotipo, el animal puede tener un fenotipo que incluya uno o más de disminución de la capacidad para recordar, pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la velocidad de aprendizaje, disminución de la capacidad para aprender, disminución de las capacidades para solucionar problemas, disminución de la capacidad de concentración, disminución del rendimiento motor, aumento de la confusión o demencia.

Determinados aspectos de la invención se usan preferentemente en combinación con un alimento completo y equilibrado. De acuerdo con determinadas realizaciones proporcionadas en el presente documento, las composiciones que comprenden los UFA y NORC se usan preferentemente con un alimento comercial de alta calidad. Tal como se usa en el presente documento, el "alimento comercial de alta calidad" se refiere a una dieta fabricada para producir la digestibilidad de los nutrientes clave del 80 % o más, tal como se expone en, por ejemplo, las recomendaciones del National Research Council anteriores para los perros o en las directrices expuestas por la Association of American Feed Control Officials. Otros estándares muy nutritivos similares podrían usarse para otros animales.

En una realización, las composiciones alimenticias comprenden cualquiera de una diversidad de ingredientes o combinaciones de los mismos seleccionados por sus contribuciones a la composición global. Por tanto, un tecnólogo experto en alimentación puede elegir entre ingredientes o componentes naturales (por ejemplo, plantas o derivados vegetales, animales o derivados de animales y microbios o derivados de microbios) y sintéticos. En realizaciones particulares, los ingredientes pueden incluir cualquiera de los granos de cereales y/o fracciones o componentes de los mismos, la carne y los subproductos cárnicos, el pescado, los crustáceos u otros alimentos marinos, otros productos o subproductos animales, los huevos de cualquier fuente, las vitaminas, los minerales, las sales, los edulcorantes, las fibras, los aromas y otros saborizantes, los colorantes y los ingredientes funcionales, tales como emulsionantes, estabilizantes, suavizantes, recubrimientos funcionales y similares. Los cereales útiles en la invención incluyen todas las plantas reconocidas como cultivos de "cereal", ya sea que actualmente se usen en la agricultura comercial o que simplemente se conozcan en sentido práctico o botánico como "cereales". Por ejemplo, los "cereales" incluyen el maíz, el trigo, el arroz, la cebada, el sorgo, el mijo, la avena, el centeno, el trigo de la variedad "tritcale", el trigo sarraceno, el fonio y la quinoa. El experto en la materia apreciará que en una composición alimenticia determinada no es raro usar uno o más de tales productos de cereales. Las carnes útiles en la invención incluyen los productos de cualquier animal, preferentemente del tejido muscular, tal como el pollo y otras aves, el cordero, la oveja, la ternera, el buey o el cerdo. Otros productos y subproductos animales útiles en la invención incluyen los productos y subproductos lácteos derivados de la leche de cualquier especie. Otros componentes e ingredientes importantes incluyen las grasas y el experto en la materia apreciará que se dispone de muchas fuentes de grasas vegetales, animales o microbianas para formular las composiciones alimenticias. En una realización, la fuente de las grasas es la grasa vegetal, tal como del maíz, la soja o el aceite de colza canadiense, preferentemente la que sea más fácilmente accesible. En otra realización, una grasa animal, por ejemplo el sebo, es útil para aportar las calorías de la grasa así como aroma atractivo para los animales que ingieren carne. Obviamente, las combinaciones de cualquiera de los ingredientes anteriores, tales como las grasas, se conocen en la técnica y son útiles para optimizar las composiciones alimenticias en base a sus propiedades funcionales, así como el precio y la disponibilidad.

Los expertos en la materia también apreciarán que, en la formulación de las composiciones alimenticias de la invención, la formulación puede variar ligeramente de tal manera que el formulador pueda tomar en consideración el precio y/o la disponibilidad de determinados ingredientes en las composiciones, así como la variación de un lote a otro lote en el análisis de determinados ingredientes. Por tanto, una composición o formulación alimenticia determinada puede variar ligeramente de un lote a otro lote, de una planta a otra planta o incluso de una temporada a otra temporada, en función de tales factores. A pesar de tal variación de los ingredientes específicos seleccionados para fabricar un lote particular de una composición alimenticia, la composición en su conjunto (por ejemplo, el análisis de las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas, las fibras y otros componentes) puede mantenerse constante o al menos sustancialmente constante, por ejemplo, de acuerdo con la reivindicación de la etiqueta, tal como la reivindicación o la garantía de un porcentaje mínimo o máximo de un componente particular.

En otras realizaciones, las composiciones de la invención comprenden los UFA y NORC y, si se incluyen en la composición, las vitaminas B y los antioxidantes en una cantidad eficaz para uno o más de la reducción o la prevención de una disminución de la interacción social, la reducción o la prevención de los cambios de conducta relacionados con la edad, el aumento de la capacidad de adiestramiento, el mantenimiento de una función del cerebro óptima, la facilitación del aprendizaje y la memoria, la reducción de la pérdida de memoria, el retardo del envejecimiento cerebral, la prevención o el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, la prevención o el tratamiento de la demencia y el mantenimiento de la claridad mental y el estado de alerta en un animal.

Los expertos en la materia comprenderán el modo de determinar la cantidad adecuada de los UFA, los NORC, las vitaminas B, los antioxidantes y cualquier otro ingrediente que se añada a una composición dada. El formulador experto puede considerar importante la especie del animal, su edad, tamaño, peso, estado de salud y similares para determinar el mejor modo de formular una composición, un alimento o una composición farmacéutica particular que comprenda los UFA, los NORC y otros componentes. Otros factores que pueden tomarse en consideración para la formulación incluyen el tipo de composición (por ejemplo, la composición de alimento para mascotas frente a un complemento dietético), la dosificación deseada de cada componente (UFA, NORC), el consumo promedio de los tipos específicos de composiciones por parte de los diferentes animales (por ejemplo, en base a la especie, el peso corporal, las necesidades de actividad/energéticas y similares) y las condiciones de fabricación, en las que se prepara la composición. Preferentemente, las concentraciones de UFA y NORC a añadir a la composición se calculan sobre la base de los requisitos de energía y nutrientes del animal. Cuando se formulan las composiciones de la presente invención, los expertos pueden determinar las cantidades de los UFA, los NORC y otros

componentes de las composiciones y de otros compuestos o ingredientes, por ejemplo, en una composición alimenticia en base a las dosificaciones deseadas y las características del animal.

En los alimentos para mascotas y los productos alimenticios formulados para el consumo humano, la cantidad de los UFA en porcentaje de la composición está preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 13 % de la composición, aunque se puede suministrar un porcentaje mayor. En diversas realizaciones, la cantidad de los UFA es de aproximadamente el 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 % o más, por ejemplo, del 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 % o más, de la composición. En determinadas realizaciones, se puede usar hasta el 30, 40 o 50 % de UFA.

En los alimentos para mascotas y los productos alimenticios formulados para el consumo humano, la cantidad de los NORC en porcentaje de la composición está preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 12 % de la composición, aunque se puede suministrar un porcentaje mayor. En diversas realizaciones, la cantidad de los NORC es de aproximadamente el 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 % o más, por ejemplo, del 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más, hasta aproximadamente el 15 % o incluso el 20 % de la composición. En realizaciones específicas, se usa el 2-2,5 % de UFA y el 2-2,5 % de NORC. En tales realizaciones, la L-arginina pura es un compuesto NORC preferido. Los complementos dietéticos pueden formularse para que contengan concentraciones varias veces superiores de los UFA y NORC, para hacerlos adecuados para la administración a un animal en forma de comprimidos, cápsulas, concentrados líquidos, emulsiones, suspensiones, geles u otras formas de dosificación, o para diluirse antes de la administración, tal como mediante dilución en agua o adición a un alimento para mascotas (por ejemplo, mediante pulverización o rociado sobre los mismos) y otros modos de administración adecuados para la administración de tales complementos dietéticos.

En una realización alternativa, la cantidad de los UFA y NORC en la composición es en función de la cantidad requerida para establecer las concentraciones especificadas o un intervalo deseado de las concentraciones de UFA y/o NORC o un metabolito de los mismos, en el suero en sangre del animal. Las concentraciones especificadas o los intervalos deseados de los UFA y/o NORC en el suero en sangre pueden calcularse determinando los niveles de suero en sangre de los animales, a los que se han administrado las cantidades recomendadas de los UFA y NORC especificadas anteriormente, tal como podría apreciar un experto en la materia.

En una realización preferida, las composiciones alimenticias comprenden una composición de macronutriente, adecuada para el tipo de alimento que se diseña. En una realización, la composición alimenticia tiene de aproximadamente el 20 al 32 % de proteínas, de aproximadamente el 30 al 50 % de hidratos de carbono, de aproximadamente el 5 % al 20 % de grasas y de aproximadamente el 15 % al 25 % de humedad. En otra realización, la composición alimenticia es una composición de alimento para mascotas, tal como una composición de alimento para mascotas de calidad "premium" o "súper premium". En una realización, el alimento para mascotas se formula para los caninos y tiene un contenido de proteínas de aproximadamente el 20-30 %, preferentemente de aproximadamente el 24-28 % y más preferentemente de aproximadamente el 25-27 %. En una realización, el contenido de proteínas de una composición de alimento para mascotas para perros de aproximadamente el 26 % en peso. En otra realización, la formulación es para felinos y tiene un contenido de proteínas de aproximadamente el 35-45 %, preferentemente de aproximadamente el 37-42 % y más preferentemente de aproximadamente el 39-41 %. En una realización, el contenido de proteínas de una composición de alimento para gatos es de aproximadamente el 40 %. En una realización preferida, la composición es un producto alimenticio que comprende UFA y NORC y que comprende, además, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % de proteínas, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de grasas, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % de contenido de cenizas y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 %.

En una realización, la composición alimenticia es un alimento húmedo, tal como un alimento enlatado, un alimento congelado o un producto alimenticio fresco. En una realización, la composición alimenticia es estable en el almacenamiento. En otra, esta tiene que refrigerarse. En otras realizaciones, la composición alimenticia es un producto de humedad intermedia o un producto alimenticio seco, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización preferida, el UFA es un aceite de pescado y el NORC es la arginina o un derivado de liberación de óxido nítrico de la misma. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de aceite de pescado y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de arginina. En las realizaciones preferidas, tanto los UFA como los NORC se encuentran dentro de los intervalos preferidos proporcionados en el presente documento, cuando la composición es un producto alimenticio. Tales intervalos ofrecen una mejor palatabilidad y unas propiedades funcionales que potenciarán la aceptación del producto alimenticio.

En diversas realizaciones, la composición es una composición alimenticia para seres humanos, una composición alimenticia para mascotas o un complemento dietético. La composición que es un complemento dietético puede contener concentraciones o cantidades muy diferentes de los UFA y NORC a las que contiene un producto alimenticio o un alimento para mascotas. En general, la palatabilidad y factores sensoriales similares no se consideran importantes para determinados complementos dietéticos, por ejemplo, los que se degluten.

En una realización, el UFA comprende uno o más de un aceite de pescado natural, ALA, EPA, DPA, DHA u otro ácido grado n-3 de cualquier fuente. Obviamente, las combinaciones de fuentes de UFA se contemplan para su uso en el presente documento. Los UFA con n-3 o n-6 se contemplan también para su uso en diversas realizaciones.

Preferentemente, la composición se formula para un animal de compañía, por ejemplo, un perro o un gato. En otras realizaciones, el animal es un ser humano, con o sin disminución cognitiva relacionada con la edad.

En una realización, la composición se formula para proporcionar de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de cada uno de los UFA y NORC al día, en una o más partes de un tamaño de ración recomendado. Por ejemplo, si la composición se destina al consumo de dos veces al día, se puede proporcionar una dosis de 10 g mediante la formulación de la composición de tal manera que cada parte recomendada (por ejemplo, 2 cucharadas o una parte de 20 g o similares) proporcione 5 g de cada uno de los UFA y NORC.

En una realización preferida, las composiciones comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de aceite de pescado y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de arginina. Preferentemente, las composiciones comprenden, además, de aproximadamente 0,1 a 40 veces el requisito diario recomendado de las vitaminas B, de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 25 % de antioxidantes o ambos. En una realización, la composición usada en los métodos comprende de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de UFA y de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de NORC, con o sin vitaminas B y antioxidantes.

En una realización preferida, la dosis diaria de la composición varía de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 20.000 mg/día.

En una realización preferida, la dosis diaria de UFA y NORC varía de 0,001 g/kg a aproximadamente 50 g/kg de peso corporal del animal.

En otro aspecto, las composiciones comprenden, además, uno o más fármacos cognitivos en una cantidad eficaz para intensificar la función cognitiva. Los expertos en la materia pueden determinar la cantidad de fármaco cognitivo a añadir a la composición en base a la dosificación recomendada para el fármaco establecida por su fabricante o en función del peso del animal, su especie, edad, estado de salud y similares.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una composición de la presente invención y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mezclando un compuesto o una composición con excipientes, tampones, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, saborizantes, agentes humectantes y similares, incluyendo otros ingredientes que los expertos saben que son útiles para la producción de productos farmacéuticos y para formular composiciones que sean adecuadas para la administración a un animal en calidad de productos farmacéuticos. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas comprenden, además, uno o ambos de una vitamina B y un antioxidante.

En el presente documento, se describen también métodos para intensificar la función cognitiva de un animal. Los métodos comprenden, en general, administrar a un animal una composición que comprenda uno o más ácidos grasos insaturados (UFA) y uno o más compuestos de liberación de óxido nítrico (NORC) en una cantidad eficaz para intensificar la función cognitiva del animal. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o combinaciones de los mismos.

Los UFA, los NORC, las vitaminas B y los antioxidantes pueden administrarse al animal en cantidades dadas en el presente documento cuando se describen las composiciones. La composición se puede administrar en una cantidad eficaz para aumentar una o más funciones cognitivas, motoras o de conducta de los animales, incluyendo los animales de todas las edades que están sanos o los animales que son susceptibles a o que padecen una disminución de la función cognitiva provocada por el proceso de envejecimiento o por una enfermedad. La composición se puede administrar en una cantidad eficaz para prevenir, reducir o retrasar la disminución de una función cognitiva en animales, en particular, los animales en fase de envejecimiento susceptibles a o que padecen una disminución de la función cognitiva provocada por el proceso de envejecimiento o por una enfermedad. La dosis diaria de las composiciones puede variar de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 5.000 mg/día, 10.000 mg/día o 20.000 o más por animal. Preferentemente, la dosis diaria varía de aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 10.000 mg/día por animal y más preferentemente de aproximadamente 750 mg/día a aproximadamente 7.500 mg/día por animal. La dosis diaria de UFA y NORC puede medirse en términos de gramos de UFA y NORC por kg de peso corporal (BW en inglés) del animal. La dosis diaria de UFA y NORC puede variar,

por lo tanto, de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 50 g/kg de BW del animal, aunque se pueden proporcionar dosis mayores o menores. Preferentemente, la dosis diaria de UFA y NORC es de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 25 g/kg de BW del animal. Más preferentemente, la dosis diaria de UFA y NORC es de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 10 g/kg de BW del animal. Más preferentemente, la dosis diaria de UFA y NORC es de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 5 g/kg de BW del animal. Más preferentemente, la dosis diaria de UFA y NORC es de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 1 g/kg de BW del animal. Más preferentemente, la dosis diaria de UFA y NORC es de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 0,5 g/kg de BW del animal.

En el presente documento, también se describen métodos para intensificar la función cognitiva de un animal. Los métodos comprenden, en general, administrar a un animal una composición que comprenda uno o más ácidos grasos insaturados (UFA) y uno o más complementos que puedan metabolizarse para producir compuestos de liberación de óxido nítrico (NORC) al animal en una cantidad eficaz para intensificar la función cognitiva en el animal. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o combinaciones de los mismos. Los complementos se convierten en los NORC mediante los procesos metabólicos de los animales y los NORC intervienen en la intensificación de la función cognitiva, tal como se ha descrito en el presente documento. Los complementos pueden ser la citrulina o la citrulina y la ornitina. Los complementos pueden administrarse en cualquier cantidad suficiente para obtener las cantidades de NORC requeridas en el presente documento después del metabolismo. Normalmente, los complementos se administran en una composición que comprende los UFA y complementos, preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de UFA y del 0,1 % a aproximadamente el 20 % de complementos.

Solo una parte de la arginina consumida por un individuo queda disponible para la metabolización en NO. La arginina se metaboliza en citrulina y NO mediante la enzima sintasa de óxido nítrico (NOS en inglés). Hasta el 60 % de la arginina ingerida se metaboliza en el hígado mediante la arginasa antes de entrar en la circulación, donde cualquier resto de arginina puede metabolizarse en citrulina y NO. Una fuente alternativa de arginina es la producción endógena de arginina a partir del aminoácido citrulina. Esta vía contribuye en aproximadamente el 20 % en la producción total de arginina en el organismo. La citrulina se produce en el intestino y entra en la circulación sin metabolizarse en el hígado, realizándose la conversión casi completa en arginina en los riñones. La citrulina pasa por el hígado con poca o ninguna metabolización y se convierte en arginina en las mitocondrias. La mayoría de la citrulina en circulación se convierte en los riñones, que están formados por un tejido metabólicamente muy activo. La citrulina en circulación en el torrente circulatorio se convierte, en primer lugar, en arginina y, después, en las células en citrulina y NO. La citrulina puede administrarse a través del tubo gastrointestinal (GI en inglés) mediante productos orales y entéricos. La citrulina, en sentido endógeno, es un producto del metabolismo de la glutamina en el intestino, generada a partir de la ornitina como parte del ciclo de la urea y formada por las sintasas de óxido nítrico distribuidas en el organismo. La arginina se genera a partir de la citrulina, principalmente en los riñones, a través de su metabolismo mediante la argininosuccinato sintasa (EC 6.3.4.5) y la argininosuccinato liasa (EC 4.3.2.1). De manera significativa, la conversión de la citrulina en arginina se produce de manera continua, siempre y cuando la citrulina circule en el torrente circulatorio. Como resultado, la circulación de la citrulina hace posible que se mantengan concentraciones elevadas de arginina a lo largo del tiempo, lo que, a su vez, hace posible que se mantenga una liberación continua de NO en las células. Dado que el aminoácido citrulina es un precursor de la L-arginina, la citrulina puede sustituir a la L-arginina en las composiciones nutritivas. A diferencia de la arginina, la citrulina no se metaboliza en el hígado después de entrar en el torrente circulatorio a través de la absorción a partir de la dieta o la producción intestinal *de novo*. La citrulina se convierte enzimáticamente en arginina en las mitocondrias mediante una parte del ciclo de la urea.

De manera similar, la ornitina es un precursor de la L-arginina. Como resultado, la ornitina puede sustituir a la L-arginina en las composiciones nutritivas. A diferencia de la arginina, la ornitina no se metaboliza en el hígado después de entrar en el torrente circulatorio a través de la absorción de la dieta o la producción intestinal *de novo*. La ornitina se convierte enzimáticamente en arginina en las mitocondrias mediante una parte del ciclo de la urea.

La administración de acuerdo con los métodos puede ser sobre una base según la necesidad o según se desee de una frecuencia variable o regular. Un objetivo de la ingestión regular consiste en proporcionar al animal una dosis regular y consistente de la composición o de los metabolitos directos o indirectos que resultan de tal ingestión. Tal dosificación regular y consistente tenderá a crear niveles constantes de los componentes de las composiciones o de sus metabolitos directos o indirectos en sangre. Por tanto, la administración regular puede ser una vez al mes, una vez a la semana, una vez al día o más de una vez al día. De manera similar, la administración puede ser en días, semanas o meses alternos, cada tres días, semanas o meses, cada cuatro días, semanas o meses y similares. La administración puede ser múltiples veces al día. Cuando se utiliza como complemento de los requisitos dietéticos habituales, la composición puede administrarse directamente al animal, por ejemplo, por vía oral o por otras vías. Como alternativa, las composiciones pueden ponerse en contacto con o mezclarse con el pienso o alimento diario, incluyendo los líquidos, tales como agua de beber, o una conexión intravenosa para un animal que reciba tal tratamiento. Cuando se utiliza como pienso o alimento diario, la administración será bien conocida por parte de aquellos expertos habituales.

La administración puede llevarse también a cabo como parte de un régimen dietético del animal. Por ejemplo, un

régimen dietético puede comprender producir la ingestión regular de una composición descrita en el presente documento por parte del animal, en una cantidad eficaz para prevenir, reducir o retrasar una disminución en una o más funciones cognitivas, motoras o de conducta del animal.

De acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, la administración de las composiciones, incluyendo la administración como parte de un régimen dietético, puede extenderse un período de tiempo que varía desde el parto hasta la vida adulta del animal. El animal puede ser un ser humano o un animal de compañía, tal como un perro o un gato. El animal puede ser un animal joven o en crecimiento. El animal puede ser un animal en fase de envejecimiento. En general, se prefiere un animal que haya alcanzado aproximadamente el 35 % de su esperanza de vida proyectada. La administración puede empezar, por ejemplo, sobre una base regular o regular prolongada, cuando el animal ha alcanzado más de aproximadamente el 30 %, 40 % o 50 % de su esperanza de vida proyectada o anticipada. El animal puede haber alcanzado el 40, 45 o 50 % de su esperanza de vida anticipada. El animal puede ser uno mayor que haya alcanzado el 60, 66, 70, 75 u 80 % de su esperanza de vida previsible. La determinación de la esperanza de vida puede basarse en tablas estadísticas, cálculos, estimaciones o similares y puede tomar en consideración las influencias o factores pasados, presentes y futuros, de los que se sabe que influyen positiva o negativamente en la esperanza de vida. La consideración de la especie, el género, el tamaño, los factores genéticos, los factores ambientales y los factores de estrés, el estado de salud presente y pasado, el estado nutritivo pasado y presente, los factores de estrés y similares también puede influir o tomarse en consideración para determinar la esperanza de vida.

Una composición o un método para intensificar la función cognitiva tiene muchos efectos en un animal. Muchas de las funciones de la vida diaria dependen de o guardan relación con la función cognitiva. Por ejemplo, la intensificación de la función cognitiva guarda relación con la prevención de la disminución de la interacción social, con la reducción o la prevención los cambios de conducta relacionados con la edad, con el aumento de la capacidad de adiestramiento, con el mantenimiento de una función del cerebro óptima, con la facilitación del aprendizaje y la memoria, con la reducción de la pérdida de memoria, con el retraso del envejecimiento cerebral, con la prevención o el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares y con la prevención o el tratamiento de la demencia de un animal. De manera similar, la intensificación de la función cognitiva fomenta el estado de salud general y el bienestar del animal. Además, la intensificación de la función cognitiva es integral para prolongar la flor de la vida de un animal. Por lo tanto, la intensificación de la función cognitiva da como resultado un beneficio para el animal en una o más de estas funciones, por ejemplo, una función cognitiva intensificada permite al animal interactuar de manera más deseable con otros animales, permite al animal tener una memoria mejor y contrarrestar los efectos de la demencia. Básicamente, la intensificación de la función cognitiva da como resultado una mejora de estas funciones y de otras similares.

De acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, la composición puede ser una composición alimenticia para seres humanos, una composición alimenticia para mascotas o un complemento dietético. La composición puede ser una composición alimenticia, que comprende, además, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % de proteínas, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de grasas, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % de contenido de ceniza y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 %.

El UFA puede ser un aceite de pescado y el NORC puede ser arginina o un derivado de liberación de óxido nítrico de la misma.

La composición que se administra puede comprender de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % de aceite de pescado y de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de arginina. En las realizaciones de los métodos, al igual que en las composiciones anteriores, el UFA comprende uno o más de un aceite de pescado natural, ALA, EPA, DPA, DHA, otro ácido graso poliinsaturado de cualquier fuente o combinaciones de los mismos.

La composición usada en los métodos se puede formular para proporcionar de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g de cada uno de UFA y NORC al día mediante una o más partes de un tamaño de ración recomendado. La composición puede comprender, además, una o más vitaminas B y uno o más antioxidantes. La vitamina B comprende preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 veces el RDA y el antioxidante de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 25 % de la composición. Preferentemente, la composición comprende una mezcla de vitaminas B.

La composición se puede administrar al animal en combinación con uno o más fármacos cognitivos en una cantidad eficaz para intensificar las funciones cognitivas y relacionadas, tal como se define en el presente documento. En una realización particular, la composición administrada es la composición farmacéutica que incluye un fármaco cognitivo junto con UFA y NORC. La composición se puede administrar al animal sobre una base diaria, preferentemente en una dosis unitaria.

El animal puede ser un animal en fase de envejecimiento sano. El animal también puede tener un fenotipo asociado al deterioro cognitivo relacionado con la edad. Por ejemplo, cuando se compara con un animal de control que no tiene el fenotipo, el animal puede tener un fenotipo que incluya uno o más de disminución de la capacidad para

recordar, pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la velocidad de aprendizaje, disminución de la capacidad para aprender, disminución de las capacidades para solucionar problemas, disminución de la capacidad de concentración, disminución del rendimiento motor, aumento de la confusión o demencia (la enfermedad de Alzheimer en los seres humanos o su equivalente en otros animales).

La composición puede comprender los UFA y NORC en una cantidad eficaz para mejorar una o más conductas sociales. El animal puede ser un animal de compañía.

Se cree que las composiciones, después de haberse administrado a un animal, aumentan las concentraciones de UFA y NORC en circulación en la sangre o en el plasma en sangre del animal. La concentración en sangre de un metabolito directo o indirecto, que resulta del consumo de UFA y/o NORC, aumenta y es útil como indicador de la dosis. Una disminución de la concentración de uno o más compuestos en el torrente circulatorio de un animal que haya recibido las composiciones también se puede producir en el transcurso normal. Tal disminución puede ser también una herramienta útil para el control y la determinación de las dosis. Preferentemente, el cambio de la cantidad del componente a medir en el torrente circulatorio es dependiente de la dosis. El método puede dar como resultado un aumento de uno o más cuerpos de cetona en la sangre del animal. Cuando se incluyen compuestos adicionales en las composiciones, por ejemplo, las vitaminas B o los antioxidantes, la administración da como resultado un aumento de las concentraciones de estos compuestos en el torrente circulatorio y es útil como indicación de la dosis.

En el presente documento, también se describen otros métodos para influir en diversas funciones cognitivas, motoras o de conducta afines y para influir en diversas funciones fisiológicas, que guardan relación con las funciones cognitivas, motoras o de conducta, por ejemplo, la interacción social y el envejecimiento del cerebro. En general, los métodos comprenden administrar las composiciones de la presente invención a un animal en las cantidades definidas en el presente documento de las composiciones y los métodos.

En el presente documento, también se describen métodos para reducir o prevenir una disminución de la interacción social de un animal, que comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para reducir o prevenir una disminución de la interacción social. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para reducir o prevenir la disminución de la interacción social en un animal. Los métodos aseguran que un animal en fase de envejecimiento permanezca motivado en el tiempo de actividad, participe en las actividades del grupo e interactúe con los asistentes sanitarios y similares.

En el presente documento, también se describen métodos para reducir o prevenir una disminución de la interacción social de un animal, que comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para reducir o prevenir una disminución de la interacción social. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para reducir o prevenir la disminución de la interacción social de un animal. Los métodos aseguran que un animal en fase de envejecimiento permanezca motivado en el tiempo de actividad, participe en las actividades del grupo e interactúe con los asistentes sanitarios y similares.

En el presente documento, también se describen métodos para reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad en un animal, que comprenden administrar los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad en el animal. Preferentemente, los cambios de conducta relacionados con la edad son uno o más de tendencia olvidadiza, desorientación, interacción social reducida, cambios en los hábitos de sueño y vigilia (en particular, un aumento de la actividad nocturna), pérdida del "adiestramiento doméstico", que da como resultado cambios en los hábitos y los sitios elegidos para la micción y la defecación, confusión, frustración, cambio de temperamento, tal como agitación y agresión, ejecución de los pasos al andar y deambulación. Tales cambios se han observado en respuesta a las disminuciones cognitivas de los seres humanos y de otros animales. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad en un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para aumentar la capacidad de adiestramiento de un animal, que comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para aumentar la capacidad de adiestramiento. Por ejemplo, administrar la composición en el "período de adaptación para dejar de orinar descontroladamente" de los bebés, los cachorros y los gatitos permite al animal aprender la tarea de manera más rápida que si el período de adaptación se produjera sin usar la composición. De manera similar, el adiestramiento a un perro o gato para que obedezca órdenes verbales, señales o de otro tipo permite al animal aprender la tarea de manera más rápida que si el adiestramiento se produjera sin usar la composición. De manera similar, las composiciones podrían ser útiles para adiestrar a los animales salvajes o asilvestrados, tales como los animales usados en el circo o las mascotas que han crecido en estado salvaje. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para aumentar la capacidad de adiestramiento de un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para mantener la función del cerebro óptima de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para prevenir o retrasar la disminución de la función cerebral, en particular, a lo largo del tiempo. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para mantener la función del cerebro óptima en un animal. En general, los métodos aseguran que un animal en fase de envejecimiento mantenga sana la función del cerebro óptima durante toda su vida y tenga una mejor calidad de vida, en particular, en el caso de los animales mayores. Los métodos ralentizan también la evolución de la disminución mental en los perros en fase de envejecimiento.

En el presente documento, también se describen métodos para facilitar el aprendizaje y la memoria de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para facilitar el aprendizaje y la memoria. El animal puede haber alcanzado al menos aproximadamente el 50 % de su esperanza de vida. Los métodos ayudan a un animal en fase de envejecimiento a recordar los hechos y comprender las órdenes. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para facilitar el aprendizaje y la memoria en un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para reducir la pérdida de memoria en un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para reducir la pérdida de memoria a lo largo del tiempo. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para reducir la pérdida de memoria en un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para retrasar el envejecimiento cerebral de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para retrasar su envejecimiento cerebral. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para retrasar el envejecimiento cerebral de un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares de un animal. Los métodos se basan en el descubrimiento de que la reducción de la lesión que resulta de los accidentes cerebrovasculares guarda relación con determinados aspectos de la intensificación de la función cognitiva, por ejemplo, la reducción de la pérdida de memoria.

En el presente documento, también se describen métodos para prevenir o tratar la demencia de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la demencia. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para prevenir o tratar la demencia de un animal. La demencia puede ser la enfermedad de Alzheimer (AD) en los seres humanos, el síndrome de disfunción cognitiva canina (CCDS) en los caninos o enfermedades similares en otros animales. Los métodos se basan en el descubrimiento de que las composiciones de la presente invención y los métodos también descritos en el presente documento previenen o reducen la demencia reduciendo los efectos de la lesión que derivan de las causas de la demencia, por ejemplo, los depósitos de amiloides o el deterioro de la función arterial.

En el presente documento, también se describen métodos para mantener la claridad mental y el estado de alerta de un animal. Los métodos comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para mantener la claridad mental y el estado de alerta. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para mantener la claridad mental y el estado de alerta de un animal.

En el presente documento, también se describen métodos para fomentar el estado de salud y el bienestar de un animal, que comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para fomentar el estado de salud y el bienestar. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para fomentar el estado de salud y el bienestar.

En el presente documento, también se describen métodos para prolongar la flor de la vida de un animal, que comprenden administrar una composición que comprende los UFA y NORC al animal en una cantidad eficaz para prolongar la flor de la vida de dicho animal. Las composiciones pueden comprender, además, una o más vitaminas B, uno o más antioxidantes o ambos, en cantidades eficaces para prolongar la flor de la vida del animal.

En los métodos para reducir o prevenir la disminución de interacción social, reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad, aumentar la capacidad de adiestramiento, mantener la función del cerebro óptima, facilitar el aprendizaje y la memoria, reducir la pérdida de memoria, retrasar el envejecimiento del cerebro,

prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares, prevenir o tratar la demencia, mantener la claridad mental y el estado de alerta, fomentar el estado de salud y el bienestar y prolongar la flor de la vida, el animal es preferentemente un ser humano o un animal de compañía, lo más preferentemente un perro o un gato. Las cantidades de los UFA, los NORC, las vitaminas B, los antioxidantes y otros ingredientes usados en estos métodos son las mismas cantidades o se encuentran dentro de los mismos intervalos indicados para intensificar la función cognitiva.

En el presente documento, también se describen kits adecuados para administrar una composición que comprende uno o más UFA y NORC a un animal. Los kits comprenden en recipientes separados, en un solo envase o en recipientes separados en un paquete virtual, según sea adecuado para el componente del kit, (a) uno o más UFA, (b) uno o más NORC y uno o más de (1) uno o más ingredientes diferentes adecuados para el consumo por parte de un animal, (2) una o más vitaminas B, (3) uno o más antioxidantes, (4) uno o más fármacos cognitivos, (5) uno o más prebióticos, (6) uno o más probióticos, (7) uno o más dispositivos de diagnóstico adecuados para determinar si un animal se podría beneficiar de las composiciones y los métodos para intensificar la función cognitiva y las funciones afines, (8) instrucciones para combinar o preparar los UFA y NORC y cualquier otro ingrediente proporcionado en el kit para la administración a un animal, (9) instrucciones para usar los componentes combinados del kit, los componentes preparados del kit u otros componentes del kit para el beneficio de un animal y (10) un dispositivo para administrar los componentes combinados o preparados del kit a un animal. Los componentes se proporcionan en cada caso en recipientes separados en un paquete individual o en mezclas de diversos componentes en diferentes paquetes. Los kits pueden comprender los UFA, los NORC, las vitaminas B y los antioxidantes. Los kits pueden comprender los ingredientes en diversas combinaciones. Por ejemplo, el kit podría comprender una mezcla de una o más vitaminas B y uno o más antioxidantes en un recipiente y uno o más ingredientes diferentes en uno o más recipientes diferentes. De manera similar, el kit podría comprender una mezcla de UFA y NORC en un recipiente y uno o más ingredientes diferentes en uno o más recipientes diferentes. Otras de tales combinaciones se pueden producir por parte del experto en la materia basándose en las características de los ingredientes y sus propiedades físicas y químicas y sus compatibilidades.

En el presente documento, también se describe un medio para comunicar información sobre o instrucciones para uno o más de (1) usar composiciones de la invención presente para intensificar la función cognoscitiva, (2) mezclar los UFA, los NORC, las vitaminas B, los antioxidantes u otros componentes de la invención para producir una composición adecuada para intensificar la función cognitiva, (3) usar los kits descritos en el presente documento para intensificar la función cognoscitiva y (4) administrar las composiciones a un animal. El medio comprende uno o más de un documento físico o electrónico, un medio de almacenamiento digital, un medio de almacenamiento óptico, una presentación de audio, una proyección audiovisual o una proyección visual que contenga la información o las instrucciones. Preferentemente, el medio se selecciona del grupo que consiste en un sitio web expuesto, un quiosco de presentación visual, un folleto, una etiqueta de producto, un prospecto, un anuncio publicitario, un folleto, un anuncio público, una cinta de audio, una cinta de vídeo, un DVD, un CD-ROM, un chip legible por ordenador, una tarjeta legible por ordenador, un disco legible por ordenador, un dispositivo USB, un dispositivo FireWire, una memoria de ordenador y cualquier combinación de los mismos.

En el presente documento, también se describen métodos de fabricación de una composición alimenticia que comprende los UFA, los NORC y uno o más ingredientes diferentes adecuado para el consumo por parte de un animal, por ejemplo, proteínas, grasas, hidratos de carbono, fibras, vitaminas B y antioxidantes. Los métodos comprenden mezclar uno o más ingredientes adecuados para el consumo por parte de un animal con los UFA y NORC y, posiblemente, otros ingredientes, tales como vitaminas B y/o antioxidantes. Como alternativa, los métodos comprenden aplicar los UFA y NORC y otros ingredientes, si se desea, por separado o en cualquier combinación a la composición alimenticia, por ejemplo, en forma de recubrimiento o de revestimiento. Los UFA y NORC pueden añadirse en cualquier momento durante la fabricación y/o el procesamiento de la composición alimenticia. Esto incluye, por ejemplo, mezclar los UFA y NORC como parte de la formulación de núcleo del "cuerpo" de la composición alimenticia o aplicarlos en forma de recubrimiento, principalmente sobre la superficie de la composición alimenticia después de su fabricación. Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con cualquier método adecuado de la técnica.

En el presente documento, también se describe un paquete que comprende una composición de la presente invención y una etiqueta pegada al paquete que contiene una palabra o palabras, una imagen, un diseño, una sigla, un eslogan, una frase u otro dispositivo, o una combinación de los mismos, que indica que el contenido del paquete contiene una composición adecuada para intensificar la función cognitiva, reducir o prevenir una disminución de la interacción social, reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad, aumentar la capacidad de adiestramiento, mantener una función del cerebro óptima, facilitar el aprendizaje y la memoria, reducir la pérdida de memoria, retrasar el envejecimiento del cerebro, prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares, prevenir o tratar la demencia, o mantener la claridad mental y el estado de alerta en un animal, en particular, en un animal en fase de envejecimiento. Normalmente, tal dispositivo comprende las palabras "mejora la función cognitiva", "mejora la memoria", "reduce la pérdida de memoria en los animales en fase de envejecimiento", "mantiene la claridad mental y el estado de alerta" o una expresión equivalente impresa sobre el paquete. Cualquier paquete o material de empaquetado adecuado para la contención de la composición resulta útil, por ejemplo, una bolsa, una caja, una botella, una lata, una bolsita y similares fabricados a partir de papel, plástico, papel de aluminio, metal y similares. El

paquete puede contener una composición alimenticia adaptada a un animal particular, tal como un ser humano, un canino o un felino, según sea adecuado para la etiqueta, preferentemente una composición alimenticia para animales de compañía.

En el presente documento, también se describe el uso de los UFA y NORC para preparar un medicamento para intensificar la función cognitiva, reducir o prevenir la disminución de interacción social, reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad, aumentar la capacidad de adiestramiento, mantener la función del cerebro óptima, facilitar el aprendizaje y la memoria, reducir la pérdida de memoria, retrasar el envejecimiento del cerebro, prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares, prevenir o tratar la demencia y mantener la claridad mental y el estado de alerta de un animal. El medicamento puede comprender, además, vitaminas B, antioxidantes o combinaciones de los mismos. En general, los medicamentos se preparan mezclando un compuesto o una composición con excipientes, tampones, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, saborizantes, agentes humectantes y otros ingredientes que los expertos en la materia saben que son útiles para la producción de medicamentos y la formulación de medicamentos adecuados para la administración a un animal.

El animal puede ser un animal joven, adulto, sénior o anciano. Normalmente, el animal es un animal en fase de envejecimiento. En general, los animales se consideran sénior en los años de la segunda mitad de su esperanza de vida proyectada y ancianos en los años del último cuarto de su esperanza de vida proyectada. Las definiciones de la esperanza de vida varían en diversos animales y son conocidas por parte de aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, un animal se considera que es joven hasta aproximadamente los 16 años de edad. En el caso de un perro o un gato, el animal se considera que es joven hasta 1 año de edad.

Las composiciones de la invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas y los medicamentos, se administran al animal usando una diversidad de vías de administración. Tales vías incluyen la oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, intragástrica, transpilórica, subcutánea, rectal y similares. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral.

Las composiciones de la invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas y los medicamentos, se administran al animal durante un período de tiempo requerido para conseguir uno o más objetivos de la invención, por ejemplo, intensificar la función cognitiva, reducir o prevenir la disminución de interacción social, reducir o prevenir los cambios de conducta relacionados con la edad, aumentar la capacidad de adiestramiento, mantener la función del cerebro óptima, facilitar el aprendizaje y la memoria, reducir la pérdida de memoria, retrasar el envejecimiento del cerebro, prevenir o tratar los accidentes cerebrovasculares, prevenir o tratar la demencia y mantener la claridad mental y el estado de alerta de un animal. Las composiciones son adecuadas para una administración a largo plazo o para la administración en cualquier régimen compatible con la composición y el objetivo.

En diversas realizaciones de las composiciones de la invención, los antioxidantes comprenden la astaxantina sola o en combinación con otros antioxidantes.

Ejemplos

La invención puede ilustrarse con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, aunque se entenderá que los ejemplos se incluyen con fines meramente ilustrativos y no se pretende con ellos limitar el alcance de la invención, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Ejemplo 1

Animales y grupos de ensayo

Se sometieron a ensayo perros beagle experimentados en el ámbito cognitivo (machos y hembras de edad comprendida entre los 7,5 y los 11,6 años). La edad promedio de los perros era de 9,38 años. Para la cualificación, los perros deben haber tenido al menos 6 meses de experiencia previa con ensayos cognitivos, incluyendo el haber sido adiestrados en la tarea de posición retardada de no apareo (DNMP en inglés) y en la tarea de la singularidad.

Durante la fase de línea base inicial, todos los perros se sometieron a ensayo en una versión de retardo variable de la tarea DNMP (o a los 5 s, si previamente fueron incapaces de aprender la tarea), que proporcionaba un medio de evaluación de la memoria de trabajo visual-espacial, y a la tarea de discriminación de tamaños e inversa. El rendimiento en estas tareas se usó para distribuir los perros en cuatro grupos de tratamiento cognitivamente equivalentes (doce perros por grupo) (1) el 2 % de aceite de pescado, el 2,5 % de arginina, de 1 a 40 veces el RDA de vitaminas B, 150 mg/kg de vitamina C, 900 mg/kg de vitamina E y 0,5 mg/kg de selenio ("grupo SPB") y (2) el grupo de control.

Alimentación y agua

Los perros tenían libre acceso al agua aportada mediante sistemas de fuente automática de agua montados en la

pared y/o en cuencos de agua. Se proporcionó a los animales una vez al día uno de cinco alimentos de mantenimiento para adultos, que contenía aproximadamente el 32 % de proteínas, el 20 % de grasas y el 3 % de fibras. Se calcularon las cantidades de alimento individual iniciales usando la fórmula "kcal requeridas = 110 kcal/día x (peso corporal x 0,75)". La fórmula pretendía mantener un peso corporal constante en un estado adecuado del organismo.

Se pesaron los perros cada semana al inicio del tratamiento y dos veces al mes después de la ingesta de alimento y de la estabilización del estado del organismo; se ajustó la ingesta de alimento según convenía para mantener un peso corporal relativamente constante. Se concedió a los animales un tiempo aproximado de 30 minutos para que ingirieran el alimento proporcionado. Se registró la cantidad aproximada de alimento sobrante en una hoja de seguimiento de la ingesta de alimento de cada animal.

Condiciones de alojamiento

Batería de ensayos cognitivos

Aprendizaje de discriminación de puntos de referencia (días 7-99). Aprendizaje egocéntrico e inverso (días 100-163).

Tarea de discriminación de puntos de referencia

En esta tarea, se adiestraron a los perros para acercarse a uno de dos objetos, en base a su proximidad a un punto de referencia externo. La tarea pretendía evaluar la capacidad espacial allocéntrica, que implica la utilización de puntos de referencia externos para localizar objetos en el espacio. Los perros se sometieron a ensayo en versiones cada vez más difíciles del mismo problema general.

Procedimientos generales de ensayo: se sometieron los perros a diez (10) pruebas por día, con un intervalo entre pruebas de 30 segundos. Los ensayos se realizaron una vez al día, aproximadamente seis días a la semana, de tal manera que se realizaron un total de 80 sesiones. Se usó un procedimiento de corrección parcial. En este procedimiento, se permite a los perros, una vez en cada sesión, que corrijan su respuesta después de haber cometido un error. Cada perro se sometió a ensayo para que afronte hasta cuatro problemas, en función del éxito que tenga el perro en el momento de solucionar los problemas. Para pasar del primer y el segundo problemas, el perro tenía que completar un criterio de dos fases. Para superar la primera fase, el perro tenía que responder correctamente en al menos 9 de las 10 pruebas o en 8 de las 10 pruebas durante 2 días consecutivos. Los perros tenían que responder en todas las pruebas para superar la primera fase. La segunda fase de criterio se completó cuando el perro respondió correctamente en al menos el 70 % de las 30 pruebas siguientes durante tres sesiones consecutivas. A los perros que no respondían en ninguna de las pruebas se les asignó una puntuación de 0,5, que se suponía que era la respuesta en base a la elección aleatoria, y se les concedió un día adicional de ensayo para completar las 30 pruebas. Se requirió una puntuación promedia del 70 % a lo largo de todos los días de ensayo para pasar a la segunda fase.

Los objetos a discriminar eran tapetes blancos idénticos y una pinza amarilla de madera, de 2 cm x 2 cm x 9 cm, que servían como punto de referencia. Los tapetes circulares blancos se colocaron sobre los dos hoyos laterales de alimento en la bandeja de presentación. Las lengüetas de velcro de 2 cm de diámetro para sujetar el punto de referencia en su sitio se pegaron en la parte central superior de los tapetes y en los lugares adecuados de la bandeja de alimento.

Ensayo inicial del punto de referencia (punto de referencia-0): en el ensayo inicial (L0), el punto de referencia se fijó en el centro de uno de los dos tapetes blancos. En cada prueba, el encargado del ensayo colocó el alimento de recompensa en el hoyo de alimento izquierdo o derecho y posicionó el punto de referencia en consecuencia. Se levantó la puerta y se movió la bandeja hasta aproximadamente 25 cm del perro para un breve intervalo de inspección que permitía al perro ver la disposición espacial sobre la bandeja. A continuación, se presentó la bandeja al perro y se dejó que el perro respondiera. En este nivel y en todos los posteriores, se requería la respuesta de los perros al tapete más próximo al punto de referencia para obtener la recompensa de alimento. El lado correcto se determinó de modo aleatorio con un ordenador con la condición de que cada lado fuera correcto en la mitad de las pruebas de cada sesión de ensayos. Se le permitió a cada perro un máximo de 30 sesiones de ensayo (300 pruebas) para aprender a responder al estímulo asociado al punto de referencia durante el L0.

Adiestramiento de corrección: a los perros que no superaban el ensayo inicial L0 se les concedió un programa de adiestramiento de corrección para ayudarles a aprender la tarea. El adiestramiento de corrección consistió en 5 días adicionales de adiestramiento, con 15 pruebas al día. Al principio del adiestramiento de corrección, se presentó a los animales un solo estímulo recompensado en la mayor parte de las pruebas. A medida que continuaban los ensayos, se les ofrecieron presentaciones adicionales con pares de estímulos. Una vez finalizada la fase de aprendizaje de corrección, los animales recibieron un adiestramiento adicional, hasta un máximo de 10 sesiones usando el protocolo original. Este protocolo se usó también para los perros que no superaron el L1. Los perros que no superaron el L0 se pasaron al L1. Los perros que no superaron el adiestramiento de corrección después del L1 se pasaron a la tarea siguiente, si no habían transcurrido 80 sesiones de ensayo. Si quedaban menos de 10 sesiones

de ensayo, los animales del L1 recibían sesiones adicionales de adiestramiento de corrección.

Punto de referencia-1 (L1): una vez que el perro aprendía la tarea de L0 (durante el adiestramiento inicial o después del adiestramiento de corrección), se desplazaba el punto de referencia 1 cm en sentido medial y diagonal, alejándose del borde del tapete, lo que constituía el punto de referencia 1 (L1). El punto de referencia se fijó sobre la bandeja de alimento con una pieza negra de velcro de 2 cm de ancho. Los perros que no aprendían en 30 sesiones recibían un adiestramiento de corrección, tal como se ha descrito anteriormente en el L0.

Protocolo del ensayo egocéntrico

Procedimiento general de ensayo: al principio de la prueba, se abrió la puerta de bisagra para presentar la bandeja de estímulo al perro y se concedió al perro un máximo de 30 s para dar su respuesta desplazando uno de los dos estímulos idénticos. Se contaba la respuesta como correcta cuando el perro desplazaba un objeto de estímulo que tapaba la recompensa en forma de alimento. Se contaba como error cuando el perro desplazaba el estímulo que no llevaba recompensa. Los animales recibieron 12 pruebas por sesión durante un período de 63 sesiones.

Fase de preferencia: el primer día de ensayo, se sometieron los perros a un ensayo de preferencia que consistía en 10 pruebas discretas con objetos que tapaban los dos hoyos laterales de alimento para determinar si tienen alguna preferencia lateral. El lado preferido se usó como lado positivo para la fase inicial de adquisición en los ensayos. Por tanto, si el animal elegía con mayor frecuencia el objeto de su izquierda, entonces el lado izquierdo del animal se consideraba como su lado preferido. En el caso de los animales que no mostraban preferencia por ningún lado (y respondían cinco veces a cada lado), entonces se lanzaba una moneda para decidir el lado de la recompensa.

Fase de adquisición: cada prueba consistía en una sola presentación de la bandeja del estímulo con un estímulo que tapaba una recompensa en el hoyo lateral del lado preferido o en el hoyo del centro. Un segundo objeto de estímulo sin recompensa tapaba un hoyo delante del lado no preferido por el perro. Por consiguiente, se recompensaba siempre el objeto más alejado del lado preferido de los animales. En todas las pruebas había tres posibles configuraciones espaciales (izquierda-centro, izquierda, derecha o derecha-centro). Cada configuración aparecía cuatro veces por sesión de ensayo.

Criterio: la fase de adquisición se completaba con éxito cuando un perro alcanzaba una puntuación como mínimo del 90 % correcta (33/36 pruebas correctas) a lo largo de tres sesiones consecutivas de ensayo. Para cumplir este criterio, se les concedieron como máximo 12 sesiones o 144 pruebas. A los animales que no aprendían en estas 12 sesiones se les concedieron otras 5 sesiones de adiestramiento de corrección, lo que iba seguido por un máximo de 10 sesiones adicionales.

Fase inversa: una vez el animal superaba la fase de adquisición, se trasladaba la posición de la recompensa al lado opuesto. De este modo, si el objeto más próximo a la derecha del perro se había recompensado en el ensayo de adquisición, el objeto más próximo a su izquierda se recompensaba en el ensayo inverso. En el primer ensayo inverso, el criterio de aprendizaje era el mismo que para la adquisición original. Se concedía un máximo de 15 sesiones o 180 pruebas para cumplir este criterio. Si un animal no cumplía el criterio en 15 sesiones, se le concedían 5 sesiones de adiestramiento de corrección. A continuación, los animales recibían 10 sesiones adicionales para cumplir el criterio de aprendizaje.

Fase inversa repetida (múltiple): una vez el animal había aprendido la inversa original, a continuación, se trasladaba el lado correcto y se sometía de nuevo a ensayo el animal hasta que aprendía de nuevo la tarea. Se repitió este procedimiento hasta que los animales habían completado un total de 52 sesiones con el protocolo egocéntrico. Los resultados se muestran en las Tablas de 1 a 5.

Resultados de los ensayos de los puntos de referencia

Tabla 1. Resultados del ensayo del punto de referencia-0

Grupo de ensayo	Errores respecto al criterio	
	Medias	SE
Control	45,42	12,85
SPB	29,38	8,10

En referencia a los datos, el grupo SPB tuvo un rendimiento mejor que el grupo de control.

Tabla 2. Resultados del ensayo del punto de referencia-1

Grupo de ensayo	Errores respecto al criterio	
	Medias	SE
Control	136,96	16,26
SPB	89,29	19,03

El grupo de control difería de modo significativo del grupo SPB.

Resultados del ensayo egocéntrico

5

Tabla 3. Resultados del ensayo de adquisición

Grupo de ensayo	Errores respecto al criterio	
	Medias	SEM
Control	25,58	2,96
SPB	20,41	2,71

En referencia a los datos, el grupo de control difería del grupo SPB.

Tabla 4. Resultados del ensayo inverso

Grupo de ensayo	Errores respecto al criterio	
	Medias	SEM
Control	68,29	6,22
SPB	47,09	5,58

10

En referencia a los datos, el grupo de control difería de modo significativo del grupo SPB.

Tabla 5. Resultados del ensayo inverso repetido

Grupo de ensayo	Aprendizaje inverso	
	Medias	SEM
Control	2,42	0,40
SPB	4,42	0,48

15 Ejemplo 2

Se aclimataron ratas machos Sprague-Dawley suministradas por Charles River (250 g, Wilmington, MA) en las instalaciones para animales 3 días antes de la cirugía con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Se les practicó una orquiectomía bilateral 2 semanas antes de iniciar la administración de la dieta. Cuatro semanas después de haber iniciado la administración de la dieta, se realizó con anestesia una oclusión transitoria de la arteria cerebral central (tMCA en inglés) después de una inyección intraperitoneal de cetamina (60 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg). Se asignaron aleatoriamente 15 ratas por grupo a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento.

- Grupo 1 - castrados + dieta de control
- Grupo 2 - castrados + dieta II
- Grupo 3 - intactos + dieta de control
- Grupo 4 - intactos + dieta II

La dieta de control era una dieta convencional para ratas que contenía 140 g/kg de caseína, 100 g/kg de sacarosa, 50 g/kg de fibra, 155 g/kg de dextrina, 466 g/kg de almidón de maíz, 35 g/kg de mezcla convencional de sal, 40 g/kg de aceite de soja, 10 g/kg de mezcla convencional de vitaminas, 1,8 g/kg de L-cistina y 2,5 g/kg de cloruro de colina. La dieta II era la dieta de control más un 2 % de arginina, un 2 % aceite de pescado Menhaden, 4X vitaminas B y antioxidantes (vitamina E a 500 mg/kg de dieta, vitamina C a 150 mg/kg de dieta, astaxantina a 100 mg/kg, selenio a 0,40 mg/kg).

Se anestesiaron los animales por inyección intraperitoneal de cetamina (60 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg). La oclusión tMCA se realizó tal como se ha descrito previamente (Simpkins y col., 1997) con una ligera modificación. En resumen, se expusieron la arteria carótida común izquierda, la arteria carótida externa y la arteria carótida interna por incisión cervical en la línea central. Se introdujo una sutura de monofilamento 3.0 en la luz de la arteria carótida interna y se desplazó suavemente hacia delante hasta que se encontraba resistencia. Se realizó el procedimiento quirúrgico en 20 minutos, con una hemorragia mínima. Se mantuvo la sutura en su sitio durante 60 minutos y, después, se retiró para permitir la reperusión. Se controló la temperatura rectal y se mantuvo entre 36,5 y 37 °C con una almohadilla de calentamiento a lo largo del procedimiento. A las 24 horas del inicio de la reperusión, se sacrificaron los animales y se les extirparon los cerebros. A continuación, se diseccionaron los cerebros en sentido coronal para obtener secciones de 2 mm usando una matriz metálica de cerebro (ASI Instruments Inc., Warren, MI) y se tiñeron por incubación en una solución de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC en inglés) al 2 % en solución salina fisiológica a 37 °C y, a continuación, se fijaron en formalina del 10 %. El análisis de fragmentación del DNA con oclusión de MCA y marcado del extremo libre por dUTP mediado por TdT (TUNEL en inglés) es un modelo de accidente cardiovascular focal ampliamente usado (Bederson y col., 1986). Este modelo *in vivo* de muerte neuronal puede inducir rápidamente un proceso apoptótico sincronizado en un gran número de neuronas y otras células (Li y col., 1997). Los efectos de la isquemia transitoria en la apoptosis se examinaron, por lo tanto, mediante el análisis de fragmentación del DNA con la prueba de TUNEL. La tinción de TUNEL se realizó de acuerdo con las instrucciones modificadas del fabricante (Gavrieli y col., 1992). Se desparafinaron con xileno las secciones de tejido fijadas en

formalina e impregnadas de parafina, se hidrataron de nuevo a través de un tratamiento gradual con etanol y recibieron un lavado final con PBS. Las secciones se fijaron después en paraformaldehído al 4 % durante 20 minutos. A continuación, se lavaron las secciones y se trataron durante 15 minutos con 100/pg/ml de proteinasa K en PBS, se equilibraron con un tampón de equilibrado durante 10 min y, después, se incubaron con un tampón que contenía la enzima TdT y el dUTP marcado con FITC (Promega, Madison, WI) a 37 °C en una cámara de humidificación. Se terminó la reacción por incubación en un tampón 2xSSC a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se montaron las secciones con reactivos antidecolorantes que contenían DAPI (Molecular Probes, Eugene, OR). Se sumergieron las secciones de control positivo en una solución de DNasa 1 a temperatura ambiente durante 10 min antes del equilibrado en tampón TdT. Se observaron las secciones en el microscopio fluorescente con parejas de filtros de excitación/emisión adecuadas. Después de la cirugía, algunos animales murieron antes de la necropsia. El número de animales cuantificados por volumen de lesión varió entre 12 y 15 por grupo. Los resultados se muestran en las Tablas 6 y 7.

Se analizaron los resultados con un análisis unidireccional de varianza (ANOVA en inglés) usando el soporte lógico Prism (Graphpad Inc., San Diego, CA). La importancia de las diferencias entre los grupos se determinó mediante un ANOVA unidireccional seguido de múltiples ensayos de comparación de Tukey. Todos los valores se expresaron en forma de media +/-SEM.

En referencia a las Tablas 6 y 7, los resultados muestran que una dieta que contiene uno o más de los ingredientes dados en la dieta II tiene un efecto beneficioso en la prevención o el tratamiento de la isquemia y, como tal, un efecto beneficioso en muchas funciones relacionadas del cerebro, por ejemplo, la función cognitiva, la interacción social, los cambios de conducta relacionados con la edad, la disminución de la función del cerebro, la intensificación de las funciones cerebrales, la prevención o el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, el retraso del envejecimiento del cerebro y la prevención o el tratamiento de la demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 6. Efecto de la dieta II en el volumen de la lesión (mm³) inducido por una isquemia cerebral focal transitoria

	Control + castración	Dieta II + castración*	Intactos + control	Intactos + dieta II
n	13	12	14	14
Media	284,9	133,6	244,5	163,1
Error típico	32,50	28,53	43,30	31,54

* p < 0,05 de dieta II + castración frente a control + castración

Tabla 7. Efecto de la dieta II en el índice de apoptosis (%) inducido por una isquemia cerebral

	Control + castración	Dieta II + castración*	Intactos + control	Intactos + dieta II
n	13	12	14	14
Media	85,55	46,67	75,15	57,69
Error típico	4,134	7,51	8,208	8,137

En la memoria descriptiva, se han desvelado las realizaciones preferidas típicas de la invención. Aunque se emplean términos específicos, estos se usan únicamente en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación. El alcance de la invención se expone en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la intensificación de la función cognitiva en un animal, en donde la disminución cognitiva está causada por el daño de una enfermedad o los cambios en la función cerebral, que comprende:
5 uno o más ácidos grasos insaturados (UFA) y
uno o más compuestos de liberación de óxido nítrico (NORC)
en una cantidad eficaz para la intensificación de las funciones cognitivas y relacionadas en un animal;
en donde la composición comprende del 0,1 % al 50 % de UFA y
10 en donde la composición comprende del 0,1 % al 20 % de NORC;
en donde la composición se administra sobre una base regular o regular prolongada,
opcionalmente, en donde la composición se administra al animal sobre una base diaria.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis diaria de la composición varía
15 de 5 mg/día a 20.000 mg/día.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se formula para proporcionar de 0,5 g a 10 g de cada uno de los UFA y NORC al día en una o más partes de un tamaño de ración recomendado.
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis diaria de UFA y NORC varía de 0,001 g/kg a 50 g/kg de peso corporal del animal.
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el animal es un animal en fase de envejecimiento.
25 6. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el UFA comprende uno o más de un aceite de pescado natural, ALA, EPA, DPA, DHA u otro ácido graso n-3 de cualquier fuente.
- 30 7. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición se administra al animal en combinación con uno o más fármacos cognitivos en una cantidad eficaz para la intensificación de la función cognitiva.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el fármaco cognitivo es uno o más de selegilina, nicerogolina, una fosfatidilserina, propentofilina, galantamina, vinpocetina, donepezilo, un extracto de *Ginkgo biloba*, un bisfosfonato, raloxifeno, un estrógeno, un fitoestrógeno, calcitonina, risedronato o alendronato.
35 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el animal tiene un fenotipo asociado a un deterioro cognitivo relacionado con la edad.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el fenotipo incluye uno o más de disminución de la capacidad para recordar, pérdida de la memoria a corto plazo, disminución de la velocidad de aprendizaje, disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución de las capacidades para solucionar problemas, disminución de la capacidad de concentración, disminución del rendimiento motor, aumento de la confusión o demencia, en comparación con los animales de control que no tienen el fenotipo.
- 45 11. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el NORC es arginina o un derivado de liberación de óxido nítrico de la misma, o citrulina u ornitina.
- 50 12. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición comprende, además, una o más vitaminas B en una cantidad eficaz para la intensificación de la función cognitiva, uno o más antioxidantes en una cantidad eficaz para la intensificación de la función cognitiva o ambos; opcionalmente, en donde la composición comprende de 0,1 a 40 veces el requisito diario recomendado de vitaminas B, del 0,0001 % al 25 % de antioxidantes o ambos.