



(51) МПК

A23L 1/29 (2006.01)

A23C 9/20 (2006.01)

A61K 31/7032 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010119925/10, 20.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

19.10.2007 NZ 562706;

19.10.2007 NZ 562708

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2011 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 20.07.2014 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO2006041316 A1, 20.04.2006. JP 10101568 A, 21.04.1998. WO2006114790 A2, 02.11.2006. AU 9332004 A, 07.10.1993. JP 62166841 A, 23.07.1987. RU 2274460 C2, 20.04.2006. RU 2005135122 A, 10.03.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.05.2010

(86) Заявка РСТ:  
NZ 2008/000274 (20.10.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/051502 (23.04.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц, рег. N 364

(72) Автор(ы):

ХОДЖКИНСОН Стивен Чарльз (NZ),

МАКДЖАРРОУ Кристофер Пол (NZ),

МИТЧЕЛЛ Мюррей Д (NZ),

РОУАН Анджела Мари (NZ),

ТОДД Джоанн Маргарет (NZ),

ВИКЕРЗ Марк Хедли (NZ)

(73) Патентообладатель(и):

ФОНТЕРРА КО-ОПЕРЭЙТИВ ГРУП

ЛИМИТЕД (NZ)

## (54) СПОСОБЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ИЛИ УВЕЛИЧЕНИЯ РОСТА ИЛИ КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям для поддержания или увеличения роста и когнитивного развития плода, младенца или ребенка, содержащие один или более комплексных липидов, где один или более комплексных липидов включают, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества. Также изобретение относится к применению одного или более комплексных липидов для изготовления указанных композиций, в которых указанные

липиды включают, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества. Кроме этого изобретение относится к способам поддержания или увеличения роста и когнитивного развития плода, младенца или ребенка, где способы включают введение вышеуказанных композиций плоду, младенцу или ребенку, нуждающемуся в ней. Изобретение также предусматривает обеспечение беременной матери вышеуказанными композициями, и её информирование, что

композиция поддержит или увеличит рост или поддержит или увеличит когнитивное развитие плода. Изобретение обеспечивает расширение арсенала средств поддержания или увеличения

роста и когнитивного развития плода, младенца или ребенка. 7 н. и 45 з.п. ф-лы, 6 ил., 5 табл., 4 пр.

**RU 2 5 2 3 6 0 1 C 2**

**RU 2 5 2 3 6 0 1 C 2**



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A23L* 1/29 (2006.01)  
*A23C* 9/20 (2006.01)  
*A61K* 31/7032 (2006.01)  
*A61P* 25/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010119925/10, 20.10.2008

(24) Effective date for property rights:  
20.10.2008

Priority:

(30) Convention priority:  
19.10.2007 NZ 562706;  
19.10.2007 NZ 562708

(43) Application published: 27.11.2011 Bull. № 33

(45) Date of publication: 20.07.2014 Bull. № 20

(85) Commencement of national phase: 19.05.2010

(86) PCT application:  
NZ 2008/000274 (20.10.2008)

(87) PCT publication:  
WO 2009/051502 (23.04.2009)

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, stroenie 3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. A.V.Mits, reg.N 364

(72) Inventor(s):

**KhODZhKINSON Stiven Charl'z (NZ),  
MAKDZhARROU Kristofer Pol (NZ),  
MITChELL Mjurrej D (NZ),  
ROUAN Andzhela Mari (NZ),  
TODD Dzhhoann Margaret (NZ),  
VIKERZ Mark Khedli (NZ)**

(73) Proprietor(s):

**FONTERRA KO-OPEREhJTIV GRUP  
LIMITED (NZ)**

(54) **METHODS FOR MAINTENANCE OR INCREASE OF GROWTH OR COGNITIVE DEVELOPMENT**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to compositions for maintenance or increase of growth and cognitive development of a foetus, baby or child; the compositions contain one or more complex lipid(s) where the complex lipid(s) include(s) at least approximately 0.1% of gangliosides of dry substance weight. Additionally, the invention relates to application of the complex lipid(s) for production of the said compositions wherein the said lipids include at least approximately 0.1% of gangliosides of dry substance weight. Additionally, the invention relates to methods for maintenance or increase

of growth and cognitive development of a foetus, baby or child; the methods involve the said compositions administration to a foetus, baby or child in need thereof. Additionally, the invention envisages providing a pregnant woman with the said compositions and informing her that the composition will maintain or increase growth or maintain or increase cognitive development of the foetus.

EFFECT: invention ensures expansion of the range of means for maintenance or increase of growth and cognitive development of a foetus, baby or child.

52 cl, 6 dwg, 5 tbl, 4 ex

### Область изобретения

Данное изобретение касается применения одного или более комплексных липидов, включая ганглиозиды, для достижения особой пользы для здоровья, включая поддержание или увеличение когнитивного развития или поддержание или увеличение роста плода, младенца или ребенка.

Данная заявка основана на предварительных описаниях NZ 562706 и NZ 562708, оба включены как ссылки в их полном объеме.

### Предпосылки изобретения

Композиция молока млекопитающего специфично направлена на поддержание нормального роста и развития младенца или ребенка (International Code of Marketing Breastmilk Substitutes, World Health Organisation, Geneva, 1981).

Смеси для беременных и кормящих, смеси для младенца, усовершенствованные смеси, смеси для растущих, диетические продукты и другие композиции, содержащие молоко, обычно изготавливают, применяя нечеловеческое молоко. Тем не менее, питательная композиция человеческого молока отличается в некоторых отношениях от композиции нечеловеческого молока. Нечеловеческое цельное молоко, такое как коровье, козье или овечье молоко, содержит более высокое соотношение насыщенных жирных кислот, чем человеческое молоко, и имеет более низкие уровни линолевой кислоты и альфа-линолевой кислоты, и полиненасыщенных жирных кислот, что является жизненно важным для нормального роста и развития (Fox & McSweeney, 2006).

Стандартные смеси для беременных и кормящих, смеси для младенца, усовершенствованные смеси, смеси для растущих среди других продуктов обычно изготавливают, применяя маложирные молочные продукты, такие как снятое молоко. Применение обезжиренного молочного продукта означает, что предположительно нежелательные компоненты молочного жира не включены в конечный продукт, но это также означает, что уровень комплексных липидов, таких как фосфолипид, и уровни (глико)сфинголипида значительно ниже, чем в человеческом молоке (Sanchez-Diaz et al 1997; Pan и Imuzi 2000).

Оптимальное когнитивное развитие и рост являются ключевой частью развития младенца и ребенка. Очевидно, что ухудшение когнитивного развития имеет значительное влияние на качество жизни. Кроме того, ограниченный рост показал пагубное влияние на продолжительное здоровье. Таким образом, любое средство, показывающее увеличение когнитивного развития или поддержание здорового роста, имеет большую пользу для младенцев и детей (Bryan et al 2004).

Комплексные липиды, такие как ганглиозиды, как сообщается, имеют диапазон потенциальных функций, так как ганглиозидные профили меняются от одной ткани к другой (Rueda et al., 1998). Профиль отдельных видов ганглиозида, как сообщается, изменяется сильно в течение развития (Rösner, 2003) и ганглиозиды, как сообщается, имеют полезное влияние на развитие нервной системы (Rahmann, 1995) и, как сообщается, являются существенными синаптическими компонентами и раздражителями нейронной миграции и отростка нейрита (Mendez-Otero & Santiago, 2003).

Ганглиозид GM1a, как сообщается, пересекает плаценту у крыс (Hungund et al, 1993), но явного доказательства, что ганглиозид проходит через плаценту человека, нет. Разновидность ганглиозидов в человеческом и бычьем молоке, и смеси для младенца, как сообщается, потенциально имеет некоторое биологическое значение для развития мозга новорожденных, аллергий и роста младенца (Pan et al, 2000; Rueda, 2007; Tram et al 1997).

В связи с этим, объектом данного изобретения является обеспечение средств для

поддержания или увеличения когнитивного развития или роста субъекта или, по меньшей мере, обеспечение общественности полезным выбором.

#### **Краткое описание изобретения**

5 В первом аспекте данное изобретение касается одного или более комплексных липидов для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, младенца или ребенка.

В другом аспекте данное изобретение касается применения одного или более комплексных липидов, таких как:

- (i) один или более чистых ганглиозидов, или
- 10 (ii) композиция, включающая один или более ганглиозидов (такая как экстракт молочного жира),

для изготовления состава для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, младенца или ребенка, где состав орально вводят матери в течение беременности.

15 В другом аспекте данное изобретение касается применения одного или более комплексных липидов в изготовлении состава для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, младенца или ребенка.

В другом аспекте данное изобретение касается способа для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, 20 младенца или ребенка с помощью введения композиции, включающей один или более комплексных липидов, плоду, младенцу или ребенку, нуждающемуся в ней.

В другом аспекте данное изобретение касается способа применения одного или более комплексных липидов, таких как один или более ганглиозидов, для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, 25 способа, включающего обеспечение беременной матери композицией, включающей один или более комплексных липидов, таких как один или более ганглиозидов, и информирование матери, что композиция поддержит или увеличит рост или поддержит или увеличит когнитивное развитие плода.

В другом аспекте данное изобретение касается способа применения одного или более 30 комплексных липидов, таких как один или более ганглиозидов, для поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития субъекта, способа, включающего обеспечение субъекта композицией, включающей один или более комплексных липидов, таких как один или более ганглиозидов, и информирование субъекта, что композиция поддержит или увеличит рост или поддержит или увеличит 35 когнитивное развитие субъекта.

Следующие варианты осуществления могут относиться к любому из аспектов выше.

В одном варианте осуществления, один или более комплексных липидов вводится матери в течение беременности и увеличивается вес мозга плода или содержание ганглиозида в мозге плода.

40 В одном варианте осуществления, один или более комплексных липидов вводится младенцу или ребенку, и увеличивается одно или более из массы тела, длины тела и костной минеральной плотности.

Предпочтительно ганглиозид представляет собой GM3. Альтернативно, ганглиозид представляет собой GD3. Более предпочтительно ганглиозид включает GM3 и GD3. В 45 других вариантах осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает один или более ганглиозидов, выбранных из GM1, GM2, GM3, GM4, GD1, GD2, GD3, GT1, GT2, GT3, GQ1, и GP1, и любое одно или более из “a”, “b” или “c” производных, если они существуют, и любую комбинацию любых двух или

более.

Предпочтительно композиция, включающая один или более комплексных липидов, включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества. Более предпочтительно композиция, включающая один или более комплексных липидов, включает, по меньшей мере, 0,2% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.

Альтернативно, применяемый состав включает, по меньшей мере, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 5 мг или, по меньшей мере, приблизительно 10 мг ганглиозидов/100 г состава, и, применяемые диапазоны можно выбрать между любой из этих величин (например, от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 2 до приблизительно 20, от приблизительно 3 до приблизительно 20, от приблизительно 1 до приблизительно 10, от приблизительно 2 до приблизительно 10 или от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг). Предпочтительно состав включает от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг ганглиозидов/100 г состава.

Альтернативно состав составлен для обеспечения, по меньшей мере, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 7,5 мг ганглиозидов в день матери, и применяемые диапазоны можно выбрать между любой из этих величин (например, от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 2 до приблизительно 20, от приблизительно 3 до приблизительно 20, от приблизительно 1 до приблизительно 10, от приблизительно 2 до приблизительно 10 или от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг).

Предпочтительно состав составлен для обеспечения от приблизительно 7,5 мг до приблизительно 10 мг ганглиозидов в день матери.

В одном варианте осуществления, состав, применяемый здесь, может включать:

(a) 80-99,9% сухого молока, выбранного из цельного сухого молока, снятого сухого молока, молочного белкового концентрата (MPC), молочного белкового изолята (MPI), и белка молочной сыворотки, такого как белковый концентрат молочной сыворотки (WPC) или белковый изолят молочной сыворотки (WPI);

(b) 0-20% липида, такого как молочный жир или одно или более растительное масло;

(c) 0-25% сахаров или углеводного ингредиента;

(d) 0,1-0,5% витамина и минеральной смеси;

(e) 0-5% вкусовых ингредиентов, и

(f) 0-5% ганглиозидного ингредиента.

Предпочтительно комплексный липид включает один или более фосфолипидов, или один или более сфинголипидов, или один или более сфингомиелинов или их производных, или один или более керамидов, или один или более ганглиозидов, или комбинацию любых двух или более их. Предпочтительно ганглиозид представляет собой GM3. Альтернативно, ганглиозид представляет собой GD3. Альтернативно ганглиозид включает смесь, по меньшей мере, GM3 и GD3.

В предпочтительных вариантах осуществления, состав представляет собой жидкость (концентрат или готовую к употреблению) или порошкообразную смесь для беременных и кормящих, смесь для младенца, усовершенствованную смесь, смесь для растущих или диетический продукт.

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов (таких как экстракт молочного жира), включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99

или 99,5% по весу общего липида, и применяемые диапазоны можно выбрать между любой из этих величин (например, от приблизительно 5 до приблизительно 95%, от приблизительно 10 до приблизительно 95%, от приблизительно 15 до приблизительно 95%, от приблизительно 20 до приблизительно 95%, от приблизительно 25 до приблизительно 95%, от приблизительно 30 до приблизительно 95%, от приблизительно 35 до приблизительно 95%, от приблизительно 40 до приблизительно 95%, от приблизительно 45 до приблизительно 95%, от приблизительно 50 до приблизительно 95%, от приблизительно 5 до приблизительно 99%, от приблизительно 10 до приблизительно 99%, от приблизительно 15 до приблизительно 99%, от приблизительно 20 до приблизительно 99%, от приблизительно 25 до приблизительно 99%, от приблизительно 30 до приблизительно 99%, от приблизительно 35 до приблизительно 99%, от приблизительно 40 до приблизительно 99%, от приблизительно 45 до приблизительно 99%, от приблизительно 50 до приблизительно 99%, от приблизительно 5 до приблизительно 70%, от приблизительно 10 до приблизительно 70%, от приблизительно 15 до приблизительно 70%, от приблизительно 20 до приблизительно 70%, от приблизительно 25 до приблизительно 70%, от приблизительно 30 до приблизительно 70%, от приблизительно 35 до приблизительно 70%, от приблизительно 40 до приблизительно 70%, от приблизительно 45 до приблизительно 70% и от приблизительно 50 до приблизительно 70% по весу общего липида).

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов (таких как экстракт молочного жира), включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 или 99,5% по весу фосфолипида, и применяемые диапазоны выбирают между любой из этих величин (например, от приблизительно 5 до приблизительно 95%, от приблизительно 10 до приблизительно 95%, от приблизительно 15 до приблизительно 95%, от приблизительно 20 до приблизительно 95%, от приблизительно 25 до приблизительно 95%, от приблизительно 30 до приблизительно 95%, от приблизительно 35 до приблизительно 95%, от приблизительно 40 до приблизительно 95%, от приблизительно 45 до приблизительно 95%, от приблизительно 50 до приблизительно 95%, от приблизительно 5 до приблизительно 99%, от приблизительно 10 до приблизительно 99%, от приблизительно 15 до приблизительно 99%, от приблизительно 20 до приблизительно 99%, от приблизительно 25 до приблизительно 99%, от приблизительно 30 до приблизительно 99%, от приблизительно 35 до приблизительно 99%, от приблизительно 40 до приблизительно 99%, от приблизительно 45 до приблизительно 99%, от приблизительно 50 до приблизительно 99%, от приблизительно 5 до приблизительно 70%, от приблизительно 10 до приблизительно 70%, от приблизительно 15 до приблизительно 70%, от приблизительно 20 до приблизительно 70%, от приблизительно 25 до приблизительно 70%, от приблизительно 30 до приблизительно 70%, от приблизительно 35 до приблизительно 70%, от приблизительно 40 до приблизительно 70%, от приблизительно 45 до приблизительно 70% и от приблизительно 50 до приблизительно 70% по весу фосфолипида).

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов (таких как экстракт молочного жира), включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30% по весу одного или более фосфолипидов, выбранных независимо из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола, и применяемые диапазоны выбирают

между любой из этих величин (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30%, от приблизительно 1 до приблизительно 30%, от приблизительно 2 до приблизительно 30%, от приблизительно 3 до приблизительно 30%, от приблизительно 4 до приблизительно 30%, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 30%, от приблизительно 15 до приблизительно 30%, от приблизительно 20 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5%, от приблизительно 1 до приблизительно 5%, от приблизительно 2 до приблизительно 5%, от приблизительно 3 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10%, от приблизительно 1 до приблизительно 10%, от приблизительно 2 до приблизительно 10%, от приблизительно 3 до приблизительно 10%, от приблизительно 4 до приблизительно 10%, от приблизительно 5 до приблизительно 10%, от приблизительно 6 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20%, от приблизительно 1 до приблизительно 20%, от приблизительно 2 до приблизительно 20%, от приблизительно 3 до приблизительно 20%, от приблизительно 4 до приблизительно 20%, от приблизительно 5 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 15 до приблизительно 20% по весу одного или более фосфолипидов, выбранных независимо из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола).

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов (таких как экстракт молочного жира), включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99,5% по весу ганглиозида, и применяемые диапазоны выбирают между любой из этих величин (например, от приблизительно 5 до приблизительно 95%, от приблизительно 10 до приблизительно 95%, от приблизительно 15 до приблизительно 95%, от приблизительно 20 до приблизительно 95%, от приблизительно 25 до приблизительно 95%, от приблизительно 30 до приблизительно 95%, от приблизительно 35 до приблизительно 95%, от приблизительно 40 до приблизительно 95%, от приблизительно 45 до приблизительно 95%, от приблизительно 50 до приблизительно 95%, от приблизительно 10 до приблизительно 70%, от приблизительно 15 до приблизительно 70%, от приблизительно 20 до приблизительно 70%, от приблизительно 25 до приблизительно 70%, от приблизительно 30 до приблизительно 70%, от приблизительно 35 до приблизительно 70%, от приблизительно 40 до приблизительно 70%, от приблизительно 45 до приблизительно 70% и от приблизительно 50 до приблизительно 70% по весу фосфолипида). В одном варианте осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает GD3 или GM3 или комбинацию их. В одном варианте осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает один или более ганглиозидов, выбранных из GM1, GM2, GM3, GM4, GD1, GD2, GD3, GT1, GT2, GT3, GQ1 и GP1, и любого одного или более из "a", "b" или "c" производных, если они существуют, и любую комбинацию любых двух или более их.

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов (таких как экстракт молочного жира), включает, по меньшей мере, приблизительно 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, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30% по весу одного или более ганглиозидов, выбранных независимо из GD3 и



GM3, и применяемые диапазоны можно выбрать между любой из этих величин (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30%, от приблизительно 1 до приблизительно 30%, от приблизительно 2 до приблизительно 30%, от приблизительно 3 до приблизительно 30%, от приблизительно 4 до приблизительно 30%, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 30%, от приблизительно 15 до приблизительно 30%, от приблизительно 20 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5%, от приблизительно 1 до приблизительно 5%, от приблизительно 2 до приблизительно 5%, от приблизительно 3 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10%, от приблизительно 1 до приблизительно 10%, от приблизительно 2 до приблизительно 10%, от приблизительно 3 до приблизительно 10%, от приблизительно 4 до приблизительно 10%, от приблизительно 5 до приблизительно 10%, от приблизительно 6 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20%, от приблизительно 1 до приблизительно 20%, от приблизительно 2 до приблизительно 20%, от приблизительно 3 до приблизительно 20%, от приблизительно 4 до приблизительно 20%, от приблизительно 5 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 15 до приблизительно 20% по весу одного или более ганглиозидов, выбранных независимо из GD3 и GM3.

В одном варианте осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 15% до приблизительно 99% по весу общего липида, от приблизительно 1% до приблизительно 80% по весу фосфолипида, от приблизительно 1% до приблизительно 25% по весу фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по весу фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по весу фосфатидилсерина, от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по весу сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по весу ганглиозида. В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 1% до приблизительно 60% по весу лактозы, от приблизительно 1% до приблизительно 15% по весу лактозы или от приблизительно 50% до приблизительно 65% по весу лактозы.

В альтернативных вариантах осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 20% до приблизительно 40% по весу общего липида, от приблизительно 5% до приблизительно 25% по весу фосфолипида, и количества одного или более фосфолипидов, как описано выше. В других альтернативных вариантах осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 70% до приблизительно 99% по весу общего липида, от приблизительно 25% до приблизительно 80% по весу фосфолипида, и количества одного или более фосфолипидов, как описано выше.

В следующих альтернативных вариантах осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% или от приблизительно 3% до приблизительно 10% по весу одного или более ганглиозидов, предпочтительно независимо выбранных из GD3 и GM3.

В другом варианте осуществления, композиция, включающая один или более

ганглиозидов, включает от приблизительно 15 до 40% общего липида, от приблизительно 10 до 25% фосфолипида, от приблизительно 1% до приблизительно 6% фосфатидилхолина, от приблизительно 1% до приблизительно 6% фосфатидилинозитола, от приблизительно 1% до приблизительно 6% фосфатидилсерина, от приблизительно 1% до приблизительно 6% фосфатидилэтаноламина и от приблизительно 1% до приблизительно 3% сфингомиелина. В предпочтительном варианте осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает, по меньшей мере, от приблизительно 3% до приблизительно 6% миристиновой кислоты (14:0), по меньшей мере, от приблизительно 12% до приблизительно 20% пальмитиновой кислоты (16:0), по меньшей мере, от приблизительно 0,5% до приблизительно 3% пальмитолеиновой кислоты (16:1), по меньшей мере, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1,5% маргариновой кислоты (17:0), по меньшей мере, от приблизительно 13% до приблизительно 20% стеариновой кислоты (18:0), по меньшей мере, от приблизительно 28% до приблизительно 35% олеиновой кислоты (18:1), по меньшей мере, от приблизительно 3% до приблизительно 5% линолевой кислоты (18:2) и, по меньшей мере, от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,5% линоленовой кислоты (18:3). В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5% ганглиозида GD3, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% ганглиозида GM3, или оба.

В одном варианте осуществления композиция, включающая один или более ганглиозидов, включает один или более фосфатидилэтаноламинов, один или более фосфатидилинозитолов, один или более фосфатидилсеринов, один или более фосфатидилхолинов, один или более сфинголипидов (включая один или более сфингомиелинов, один или более дигидросфингомиелинов, один или более керамидов, один или более цереброзидов или один или более ганглиозидов или любую комбинацию любых двух или более их), один или более лизофосфолипидов (фосфолипидов, лишенных одной жирной кислоты) или любую комбинацию любых двух или более их.

В некоторых вариантах осуществления экстракт молочного жира включает от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1 до 2% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 1,5 до приблизительно 6% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1 до 2% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 1,5 до приблизительно 6% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес



фосфатидилсерина, от приблизительно 1 до приблизительно 20% вес/вес  
фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес  
сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.

В одном варианте осуществления, состав, применяемый здесь, включает, по меньшей  
5 мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75,  
80, 85, 90, 95, 99, 99,5, 99,8 или 99,9% по весу композиции, включающей один или более  
ганглиозидов, и применяемые диапазоны выбирают между любой из нижеперечисленных  
величин (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50%, от приблизительно  
0,2 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 50%, от  
10 приблизительно 1 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно  
50%, от приблизительно 10 до приблизительно 50%, от приблизительно 15 до  
приблизительно 50%, от приблизительно 20 до приблизительно 50%, от приблизительно  
25 до приблизительно 50%, от приблизительно 30 до приблизительно 50%, от  
приблизительно 35 до приблизительно 50%, от приблизительно 40 до приблизительно  
15 50%, от приблизительно 45 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,1 до  
приблизительно 60%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 60%, от приблизительно  
0,5 до приблизительно 60%, от приблизительно 1 до приблизительно 60%, от  
приблизительно 5 до приблизительно 60%, от приблизительно 10 до приблизительно  
60%, от приблизительно 15 до приблизительно 60%, от приблизительно 20 до  
20 приблизительно 60%, от приблизительно 25 до приблизительно 60%, от приблизительно  
30 до приблизительно 60%, от приблизительно 35 до приблизительно 60%, от  
приблизительно 40 до приблизительно 60%, от приблизительно 45 до приблизительно  
60%, от приблизительно 51 до приблизительно 60%, от приблизительно 51 до  
приблизительно 60%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 70%, от приблизительно  
25 0,2 до приблизительно 70%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 70%, от  
приблизительно 1 до приблизительно 70%, от приблизительно 5 до приблизительно  
70%, от приблизительно 10 до приблизительно 70%, от приблизительно 15 до  
приблизительно 70%, от приблизительно 20 до приблизительно 70%, от приблизительно  
30 25 до приблизительно 70%, от приблизительно 30 до приблизительно 70%, от  
приблизительно 35 до приблизительно 70%, от приблизительно 40 до приблизительно  
70%, от приблизительно 45 до приблизительно 70%, от приблизительно 51 до  
приблизительно 70%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 80%, от приблизительно  
0,2 до приблизительно 80%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 80%, от  
приблизительно 1 до приблизительно 80%, от приблизительно 5 до приблизительно  
35 80%, от приблизительно 10 до приблизительно 80%, от приблизительно 15 до  
приблизительно 80%, от приблизительно 20 до приблизительно 80%, от приблизительно  
25 до приблизительно 80%, от приблизительно 30 до приблизительно 80%, от  
приблизительно 35 до приблизительно 80%, от приблизительно 40 до приблизительно  
80%, от приблизительно 45 до приблизительно 80%, от приблизительно 51 до  
40 приблизительно 80%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 90%, от приблизительно  
0,2 до приблизительно 90%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 90%, от  
приблизительно 1 до приблизительно 90%, от приблизительно 5 до приблизительно  
90%, от приблизительно 10 до приблизительно 90%, от приблизительно 15 до  
приблизительно 90%, от приблизительно 20 до приблизительно 90%, от приблизительно  
45 25 до приблизительно 90%, от приблизительно 30 до приблизительно 90%, от  
приблизительно 35 до приблизительно 90%, от приблизительно 40 до приблизительно  
90%, от приблизительно 45 до приблизительно 90%, от приблизительно 51 до  
приблизительно 90%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 99%, от приблизительно

0,2 до приблизительно 99%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 99%, от приблизительно 1 до приблизительно 99%, от приблизительно 5 до приблизительно 99%, от приблизительно 10 до приблизительно 99%, от приблизительно 15 до приблизительно 99%, от приблизительно 20 до приблизительно 99%, от приблизительно 25 до приблизительно 99%, от приблизительно 30 до приблизительно 99%, от приблизительно 35 до приблизительно 99%, от приблизительно 40 до приблизительно 99%, от приблизительно 45 до приблизительно 99% и от приблизительно 51 до приблизительно 99%). Можно применять гидролизованные формы композиции, включающей один или более ганглиозидов, где гидролиз выполняют, применяя известные способы для желаемой степени гидролиза.

В одном варианте осуществления состав, применяемый здесь, включает, по меньшей мере, приблизительно 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 г композиции, включающей один или более ганглиозидов, как описано выше, и применяемые диапазоны выбирают между любой из нижеперечисленных величин (например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 г, от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 г, от приблизительно 0,01 до приблизительно 19 г, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 г, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 г, от приблизительно 0,1 до приблизительно 19 г, от приблизительно 1 до приблизительно 5 г, от приблизительно 1 до приблизительно 10 г, от приблизительно 1 до приблизительно 19 г, от приблизительно 5 до приблизительно 10 г, и от приблизительно 5 до приблизительно 19 г).

Имеется в виду, что ссылка на диапазон чисел, раскрытый здесь (например, 1-10), также включает ссылку на все рациональные числа в пределах этого диапазона (например, 1, 1,1, 2, 3, 3,9, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 и 10) и также любого диапазона рациональных чисел в пределах этого диапазона (например, 2-8, 1,5-5,5 и 3,1-4,7) и, таким образом, все суб-диапазоны всех диапазонов, определенно раскрытых здесь, определенно здесь раскрыты. Это только примеры того, что специфично имеется в виду, и все возможные перечисленные комбинации численных величин между самой низкой величиной и самой высокой величиной должны рассматриваться как определенно указанные в данной заявке подобным образом.

В данном описании сделана ссылка на патентные описания, другие внешние документы или другие источники информации в основном с целью обеспечения контекста для обсуждения признаков изобретения. Если не указано другое, ссылка на такие внешние документы не должна толковаться как признание того, что такие документы или такие источники информации, в любой юрисдикции, являются известным уровнем техники или являются частью общих знаний уровня техники.

Для специалиста области техники, которой данное изобретение касается, будут напрашиваться сами собой много изменений в конструкции и различные варианты осуществления и применения изобретения, не отступая от сферы изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения. Раскрытия и описания здесь только иллюстративны и не предназначены для ограничения в любом смысле.

#### **Краткое описание чертежей**

Фигуры 1-3 показывают результаты различных испытываемых параметров из задания водного лабиринта Морриса примера 1. Данные представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартная средняя ошибка (SEM), n=16 на контрольную (Гель-пустышка) и низкой дозы геля группы, n=15 в обрабатываемой группе высокой дозы геля.

Фигура 4 показывает результаты из испытания узнавания нового объекта примера 1.

Фигура 5 представляет собой график, показывающий постнатальный рост крыс в примере 2. N=16 на группу, данные представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM.

Фигура 6 представляет собой график, показывающий изменения в ганглиозидной композиции у детенышей крысы в примере 4. Ганглиозиды GM1a, GD1a, GD1b и GT1b  
5 значительно увеличены ( $p < 0,05$ ).

#### **Подробное описание изобретения**

##### *Определения*

Выражение “бета-сыворожка” означает водный молочный ингредиент, отделенный от молочных потоков, включающих более чем 60% жира, который прошел инверсию  
10 фазы из эмульсии масло-в-воде до вода-в-масле, как описано ниже. Сливки представляют собой предпочтительный исходный материал для изготовления бета-сыворожки.

Например, бета-сыворотку производят при производстве масла (также известного как безводный молочный жир или AMF) из сливок, как показано на фигуре 2 WO 2006/  
041316, включенной здесь как ссылка. Предпочтительно бета-сыворотка сухая;  
15 предпочтительно сухая бета-сыворотка представляет собой порошок.

Выражение “включающий”, применяемое в данном описании и формуле изобретения, означает “состоит, по меньшей мере, отчасти”. При объяснении утверждений данного описания и формулы изобретения, которая включает это выражение, должны присутствовать все признаки, начинающиеся с этого выражения в каждом утверждении,  
20 но также могут присутствовать другие признаки. Родственные выражения такие как “включать” и “включающий” должны истолковываться таким же образом.

Выражение “уровни в плодном кровообращении”, означает уровни плодной крови и/или уровни плодной лимфы и/или уровни плодной ткани.

Выражение “комплексный липид”, применяемое в данном описании, означает, что  
25 липид выбран группы, включающей фосфолипиды и сфинголипиды, включая гликофинголипиды (цереброзиды и ганглиозиды), керамиды и сфингомиелины. Различные типы комплексных липидов описаны более детально ниже. Комплексные липиды находятся в молоке и других молочных источниках. Другие источники некоторых комплексных липидов включают любые животные ткани, но особенно  
30 мозговую и нервную ткань, яйца, рыбу, покров пантов оленя и растительные липиды. Предпочтительно комплексные липиды, применяемые в данном изобретении, получены из молочного ингредиента. Подходящие молочные ингредиенты включают молозиво, молоко, фракции молозива или фракции молока. Предпочтительно молочный ингредиент получают от коров, буйволов, коз, овец или людей. Более предпочтительно молочный  
35 ингредиент получают от коровы. Предпочтительно комплексный липид находится в форме экстракта молочного жира.

“Эффективное количество” представляет собой количество, необходимое для получения терапевтического эффекта. Соотношение дозировок для животных и людей (на основе мЛг на м<sup>2</sup> поверхности тела) описано Freireich, et al. (1966). Площадь  
40 поверхности тела можно приблизительно определить с помощью высоты и веса субъекта. См., например, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537. Эффективные дозы также меняются, насколько известно специалисту данной области техники, в зависимости от пути введения, используемого носителя и подобного.

Выражения “увеличение когнитивного развития” или “увеличивать когнитивное развитие” применяются взаимозаменяемо и относятся к увеличению степени, способности, интереса, готовности или открытости для изучения, запоминания или  
45 применения знания. В некоторых вариантах осуществления, “когнитивное развитие” относится к весу мозга и содержанию ганглиозида в мозге.

Выражения “увеличение или поддержание роста” или “увеличивать или поддерживать рост” применяются здесь взаимозаменяемо и относятся к увеличению или поддержанию здорового роста, который относится к увеличению или поддержанию абсолютного роста или темпа роста касательно веса, длины или высоты, без увеличения ожирения или уменьшения плотности кости.

Выражение “смесь для беременных”, применяемое в данном описании, означает композицию для беременной женщины, принимаемую во время беременности. Выражение “смесь для младенца”, применяемое в данном описании, означает композицию для младенцев в возрасте от 0 дней до 6 месяцев. Выражение “усовершенствованная смесь”, применяемое в данном описании, означает композицию для младенцев в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Выражение “смесь для растущих”, применяемое в данном описании, означает композиции, вводимые младенцам и детям в возрасте от 1 года и старше. Смесь для растущих включает сухое молоко для растущих или GUMP.

Специалист данной области техники оценит, что возрастные диапазоны для различных композиций: “смесь для младенца”, “усовершенствованная смесь” и “смесь для растущих”, могут меняться от ребенка к ребенку в зависимости от индивидуального развития. Эти продукты могут быть в жидкой форме как концентраты или готовые к употреблению жидкости, или обеспечены как порошковые концентраты.

Выражение “диетический продукт” означает, что продукт специально обработан или создан для удовлетворения особых пищевых потребностей, существующих из-за особого физического или физиологического состояния и/или специфических заболеваний и нарушений, и присутствует как таковой.

Выражение “экстракт молочного жира” означает отделенный экстракт нечеловеческого молочного жира млекопитающего, в котором концентрация фосфолипида и ганглиозида экстракта выше концентрации фосфолипида и ганглиозида нечеловеческого молочного жира млекопитающего натурального происхождения. Предпочтительно концентрация, по меньшей мере, одного фосфолипида и, по меньшей мере, одного ганглиозида в экстракте, применяемом здесь, по меньшей мере, на приблизительно 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% выше, чем концентрация в нечеловеческом молочном жире млекопитающего натурального происхождения, и применяемые диапазоны выбирают между этими значениями. В альтернативных вариантах осуществления концентрация в экстракте выше, чем концентрация в цельном молоке или в цельном молозиве, или в сливках от молока, или в сливках от молозива, или в безводном молочном жире (AMF) от молока, или AMF от молозива.

В составе, применяемом здесь, состав включает, состоит в основном из или состоит из приблизительно 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 или 100% по весу свежего, воссоединенного или порошкообразного цельного молока или производной молока, и применяемые диапазоны выбирают между любой из нижеперечисленных величин (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 50%, от приблизительно 1 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 10 до приблизительно 50%, от приблизительно 15 до приблизительно 50%, от приблизительно 20 до приблизительно 50%, от приблизительно 25 до приблизительно 50%, от приблизительно 30 до приблизительно 50%, от приблизительно 35 до приблизительно 50%, от приблизительно 40 до приблизительно 50%, и от приблизительно 45 до приблизительно 50%).

Производная молока предпочтительно выбрана из воссоединенного, порошкообразного или свежего снятого молока, восстановленного цельного или снятого сухого молока, концентрата снятого молока, ретентата снятого молока, концентрированного молока, ретентата ультрафильтрованного молока, белкового концентрата молока (MPC),  
5 белкового изолята молока (MPI), белкового концентрата молока, обедненного на кальций (MPC), молока с низким содержанием жира, белкового концентрата молока с низким содержанием жира (MPC), казеина, казеината, молочного жира, сливок, масла, ги, безводного молочного жира (AMF), пахты, масляной сыворотки, твердых фракций молочного жира, мягких фракций молочного жира, фракций сфинголипида, мембранных  
10 фракций жировых шариков молока, фракций фосфолипида, фракций комплексного липида, молозива, фракции молозива, белкового концентрата молозива (CPC), сыворотки молозива, иммуноглобулиновой фракции от молозива, сыворотки, изолята белка молочной сыворотки (WPI), концентрата белка молочной сыворотки (WPC), сладкой сыворотки, сыворотки молочной кислоты, сыворотки минеральной кислоты, порошка  
15 восстановленной сыворотки, композиции, полученной из любого обрабатываемого потока молока или молозива, композиции, полученной из ретентата или пермеата, полученного с помощью ультрафильтрации или микрофильтрации любого обрабатываемого потока молока или молозива, композиции, полученной из проскока или адсорбированной фракции, полученной с помощью хроматографического (включая,  
20 но не ограничиваясь этим, ионную и гель проникающую хроматографию) отделения любого обрабатываемого потока молока или молозива, экстрактов любой из этих производных молока, включая экстракты, полученные с помощью многостадийного фракционирования, дифференциальной кристаллизации, разделения с селективным растворителем, сверхкритического фракционирования, близкого сверхкритическому  
25 фракционирования, дистилляции, центробежного фракционирования или фракционирования с модификатором (например, мылами или эмульгаторами), гидролизатов любой из этих производных, фракций гидролизатов и комбинаций этих производных, включая комбинации гидролизованных и/или негидролизованных фракций. Должно быть понятным, что источником этих производных может быть молоко или  
30 молозиво или их комбинация. Также должно быть понятным, что молочный жир обеспечивают как свежее, воссоединенное или порошкообразное цельное молоко, одну или более производных молока, как описано выше, или их комбинации.

В одном варианте осуществления состав, применяемый здесь, кроме того, включает фармацевтически пригодный носитель. В другом варианте осуществления состав  
35 является или составлен как пищевой продукт, напиток, пищевая добавка, добавка к напитку, диетическая добавка, питательный продукт, медицинский пищевой продукт, энтеральный или парэнтеральный продукт питания, заменитель пищи, нутрицевтик, медикамент или фармацевтический продукт. В одном варианте осуществления состав находится в форме таблетки, капли, пилюли, твердой или мягкой капсулы или  
40 лепешки. В одном варианте осуществления состав находится в форме капсулы для приема лекарств, разового порошка, гранул, суспензии, эликсира, жидкости или любой другой форме, которую можно добавить к пищевому продукту или напитку, включая, например, воду, молоко или фруктовый сок. В одном варианте осуществления состав, кроме того, включает одну или более составляющих (таких как антиоксиданты), которые  
45 предотвращают или уменьшают ухудшение состава при хранении или после введения. Эти составы могут включать любой употребляемый в пищу продукт, способный переносить липид. Примеры подходящих употребляемых в пищу продуктов включают водные продукты, хлебобулочные изделия, кондитерские продукты, включая шоколад,



гели, мороженое, восстановленные фруктовые продукты, закусочные батончики, пищевые батончики, батончики дробленых пшеничных зерен с сухофруктами и орехами, пасты, соусы, составы для соусирования, молочные продукты, включая йогурты и сыры, напитки, включая напитки на молочной и немолочной основе, молоко, сухое молоко, спортивные добавки, включая спортивные добавки на молочной и немолочной основе, фруктовый сок, пищевые добавки, такие как белковые спринклеры и продукты диетической добавки, включая ежедневную добавку таблеток. Подходящие нутрицевтические композиции, применяемые здесь, обеспечивают в подобных формах.

Выражение “оральное введение” включает оральное, внутриворотное, энтеральное и внутрижелудочное введение.

Выражение “фармацевтически пригодный носитель” предназначено относиться к носителю, включая, но, не ограничиваясь этим, наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию, который вводят субъекту как компонент композиции изобретения, который не уменьшает активность композиции и не токсичен при введении в дозах, достаточных для доставки эффективного количества активного ингредиента. Составы вводят орально или назально.

«Субъект» представляет собой животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно млекопитающее животное-компаньон, или человека. Предпочтительно животные-компаньоны включают кошек, собак и лошадей.

#### 20 *Комплексные липиды*

Фосфолипиды являются классом липидов и основным компонентом клеточных мембран. Сфинголипиды также являются классом липидов, наиболее структурно отличным от класса мембранных липидов. Сфинголипиды представляют собой липиды, в основном, включающие 18-углеродный сфингозин (обнаружены некоторые другие длины основы), которые имеют ацильную группу, присоединенную амидной связью для формирования керамида (Newburg, 1996). Существует три основных типа сфинголипидов:

(1) Гликофинголипиды (сфинголипиды, содержащие сахар), которые могут быть дополнительно подразделены на цереброзиды и ганглиозиды.

30 (2) Керамиды (включают только цепочку жирной кислоты, присоединенную с помощью амидной связи к сфингозину).

(3) Сфингомиелины (молекула фосфорилхолина или фосфорэтаноламина, этерифицированная до 1-гидрокси группы керамида). Сфингомиелины также являются фосфолипидами.

35 Комплексные липиды, полученные от молочного продукта, описаны всесторонне Fox и McSweeney, включенном в описание как ссылка.

#### *Структура ганглиозида*

Отличает ганглиозиды от других гликофинголипидов то, что они включают сахар - сиаловую кислоту, которая негативно заряжена при физиологическом pH.

40 Широкое разнообразие ганглиозид гликанов сформировано комбинацией глюкозы (Glc), галактозы (Gal), N-ацетил галактозамина (GalNAc) и сиаловой кислоты вместе. Так как размер гликана увеличивается, часть гликана становится гидрофильной. Часть керамида гидрофобная, что делает молекулу в целом амфифильной.

Чаще всего используют номенклатуру, из-за ее простоты в сравнении с номенклатурой IUPAC Svennerholm (Svennerholm, 1963), которая касается части гликана ганглиозида. Все ганглиозиды начинаются с G, и следующая буква описывает число остатков сиаловой кислоты, присутствующих в молекуле (M = моно, D = ди, T = три, Q = четыре и т.д.). Следующая часть номенклатуры представляет собой число, которое описывает

количество сахаров несиальной кислоты в молекуле (1 указывает на четыре сахара, отличных от связанной сиаловой кислоты/кислот, Gal-GalNAc-Gal-Glc-керамид; 2 указывает на три сахара, GalNAc-Gal-Glc-керамид; и 3 указывает на два сахара, Gal-Glc-керамид). Иногда используют строчную букву, присоединенную в конце, для указания места присоединения сиаловых кислот, обычно к галактозе или другой сиаловой кислоте. Для добавления к уже комплексному гликану дальнейшую комплексность получают с помощью возможного добавления фукозы или модификации гидроксильных групп сиаловой кислоты с добавками ацетата (или другими группами). Ацетилирование (4-, 7- или 9-О-ацетилирование) имеет основное влияние на биоактивность или опознавание другими молекулами, такими как белки. Даже дальнейшую комплексность осуществляют с сиаловыми кислотами, так как, несмотря на то, что чаще всего сиаловые кислоты представляют собой N-ацетил нейраминовою кислоту (NANA) и N-гликолил нейраминовою кислоту (NGNA), показано, что более чем 30 существует в природе (Schauer, 2004).

Небольшими структурными изменениями в ганглиозидах можно объяснить заметно отличающиеся биологические активности. Примером этого является связывание холерного экзотоксина с ганглиозидами, токсин является специфическим для одного ганглиозида, ганглиозида GM1. Добавление дальнейшей молекулы NANA (GD1a) или потеря галактозы (GM2) приводит к незначительному связыванию. Как указано выше, О-ацетилирование влияет на биологическую активность, например, различие во влиянии между GD3 и 9-О-ацетил GD3 на нейрональный рост, где последний ускоряет, а первый из двух нет. Примеры первого из двух отличаются структурой гликана, последняя работа предполагает, что даже изменения в жирной кислоте связаны с активностью влияния сфингозина. Таким образом, специалист данной области техники не будет предполагать, что биологическая активность, относящаяся к одному ганглиозиду, будет относиться к другому, давая специфичность активности специфическим структурам ганглиозида.

Ганглиозиды измеряют большим количеством методов. Измерение ганглиозида можно сделать с помощью измерения липид-связывающей сиаловой кислоты (LBSA) или отдельных видов, количественно определенных с помощью тонкослойной хроматографии (TLC), высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ определением (HPLC-UV) или с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Используют большое количество методов для экстрагирования ганглиозидов из различных материалов, и они хорошо известны специалисту данной области техники.

Ганглиозиды, применяемые здесь, включают любой один или более из GM1, GM2, GM3, GM4, GD1, GD2, GD3, GT1, GT2, GT3, GQ1 и GP1, и любую из “a”, “b” или “c” производных, если они существуют, и любую комбинацию любых двух или более их. Структура и синтез ганглиозидов рассмотрены Rosner, 2003, представленном здесь как ссылка.

#### *Увеличение когнитивного развития*

Оптимальное когнитивное развитие является ключевой частью развития младенца и ребенка. Таким образом, любое средство, показывающее увеличение когнитивного развития, имеет большую пользу для младенцев и детей.

Как отмечалось ранее, выражения “увеличение когнитивного развития” или “увеличивать когнитивное развитие” применяются взаимозаменяемо и относятся к увеличению степени, способности, интереса, готовности или открытости для изучения, запоминания или применения знания.

Широкое разнообразие способов оценки когнитивного развития хорошо известно специалисту данной области техники. Будет очевидно, что могут быть предпочтительными особые способы в зависимости от природы оцениваемого познания, идентичности или характеристик (таких как, но не ограничиваясь этим, виды, возраст, здоровье или благополучие) субъекта или других факторов, как может быть применено. Например, методология, применяемая для оценки когнитивного развития нечеловеческого субъекта, включает испытание Водный лабиринт Морриса и испытание заданием Узнавание нового объекта, как описано в примере 1. Методология, применяемая для оценки когнитивного развития субъектов людей, включает инструменты, сведенные в таблицу 1.

Таблица 1 Способы для оценки развития человека					
Параметр	Применяемый инструмент	ин-Возрастная группа	Компоненты инструмента	Ссылка	
15 Когнитивное развитие и развитие моторики	Шкалы развития младенца Bayley, Версия 2	0-3 года	Общая оценка когнитивного развития и развития моторики оценивает развитие моторики (мелкой и крупной), речевое (рецептивное и экспрессивное) и когнитивное развитие	The Essentials of Bayley Scales of Infant Development II Оценка, Maureen M. Black, Kathleen Matula. New York: John Wiley, 1999. ISBN: 978-0-471-32651-9	
20 Показатель умственного развития	Weschler Preschool & основная шкала	2,6-7,3 года	Устное восприятие	WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition, 2002) published: Harcourt Оценка, David Wechsler	
25 Память	Детская шкала памяти	5-8 лет	1. Внимание и кратковременная память 2. Вербальная и зрительная память 3. Короткая задержка и длительная задержка 4. Воспроизведение и узнавание 5. Характеристики обучения	Children's Memory Scale (CMS) 1997, Morris Cohen	
Развитие	Материалы развития Denver	0-6 лет	Общее развитие детского возраста	www.denverii.com	
30 Исполнительное функционирование	Тест на сортировку карточек Wisconsin	5+ лет	1. Защитное мышление 2. Оценка абстрактного мышления	Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 4 (WCST: CV4), Robert K. Heaton.	
Учебное достижение	Школьные таблицы успеваемости	4-7 лет	Школьная успеваемость	Report Cards (Academic Performance in School Setting), Young Children Achievement Test, Wayne P. Hresko	

### *Повышение роста*

Оптимальный рост является ключевой частью развития младенца и ребенка. Ограниченный рост показал пагубное влияние на длительное здоровье и когнитивное развитие. Таким образом, любое средство, показывающее увеличение или поддержание здорового роста, имеет большую пользу для младенцев и детей.

Как отмечалось ранее, выражения “увеличение или поддержание роста” или “увеличить или поддержать рост” применяются здесь взаимозаменяемо и относятся к увеличению или поддержанию здорового роста, что может относиться к увеличению или поддержанию абсолютного роста или темпа роста касательно веса, длины или высоты, без увеличения тучности или уменьшения плотности кости. Эти выражения также относятся к увеличению костной минеральной плотности и/или веса мозга.

### *Отделение комплексных липидов*

Экстракты или фракции, включающие более высокие уровни комплексных липидов, чем натуральное молоко, могут быть получены различными путями. Они включают экстракцию молока или сухого молока со смесями хлороформа/метанола (например, см. Martin et al., 2001) или Tetrahydrofuran (Neeser et al., 1991) или докритическую

экстракцию с диметиловым эфиром (WO 2006/041316A). Экстракция комплексных липидов из других тканей, таких как млекопитающие, морские и растительные источники, включая мозговую, нервную ткань, печень, кровь рыбы, яйцо и растительные материалы, достигается с помощью широкого диапазона методологий, известных специалисту данной области техники (один такой пример приводится в Svennerholm et al., 1994). Ганглиозиды также изготавливают синтетически или полусинтетически. Ганглиозиды, применяемые здесь, включают любой один или более из GM1, GM2, GM3, GM4, GD1, GD2, GD3, GT1, GT2, GT3, GQ1 и GP1, и любую из “a”, “b” или “c” производных, если они существуют, и любую комбинацию любых двух или более их. Структура и синтез ганглиозидов рассмотрены Rosner, 2003, включенным здесь как ссылка.

Примеры экстрактов, применяемых согласно данному изобретению, включают любую фракцию “высокожирного” молока, например: сливки, масло, ги, безводный молочный жир (AMF), пахту, масляную сыворотку, бета сыворотку, твердые фракции молочного жира, мягкие фракции молочного жира, мембранные фракции жировых шариков молока и их комбинации, и их гидролизаты.

Молочный жир всесторонне рассмотрен Fox и McSweeney (2006), включенном здесь как ссылка. В дополнение к липидам, молочный жир включает витамины, стерины и второстепенные компоненты. См. Chapter 1, Composition and Structure of Bovine Milk Lipids, Fox and McSweeney, для описания коровьего молочного жира натурального происхождения. Фракционирование молочного жира рассмотрено в Bylund, 1995, Illingworth, 2002, и Rombaut et al, 2006(b), включенными здесь как ссылка. Сезонные изменения молочного жира рассмотрены Fox и McSweeney (2006).

Примеры источников комплексных липидов, применяемых здесь, включают сливки (типично от приблизительно 20 до приблизительно 40% жира по весу, предпочтительно приблизительно 40% жира по весу), масло, ги, безводный молочный жир (AMF) (типично, изготавливаемый с помощью фазовой инверсии сливок или дегидратации масла), пахту, масляную сыворотку, бета сыворотку, твердые экстракты молочного жира, мягкие экстракты молочного жира, экстракты сфинголипида, мембранные экстракты жирового шарика молока, липидные мембранные экстракты жирового шарика молока, экстракты фосфолипида и экстракты комплексных липидов (липиды, которые вырабатывают 3 или более типов гидролитического продукта на молекулу) и их комбинации, и их гидролизаты.

Пахта, масляная сыворотка и бета сыворотка описаны в Bylund, 1995, Rombaut et al, 2005, Rombaut et al, 2006(a), Rombaut et al, 2006(b), и опубликованной международной заявке WO 2006/041316, для примера включенных здесь как ссылка. Пахта представляет собой выражение, применяемое для описания водной жидкой фазы, полученной из традиционного производства масла, применяя процесс производства масла, который может быть периодическим процессом (сбивание) или непрерывным процессом (Fritz). Пахта также представляет собой выражение, применяемое для описания водного субпродукта, изготавливаемого с помощью этапа концентрирования сливок традиционного метода изготовления AMF из сливок. Этот традиционный метод включает концентрирование и затем фазовую инверсию сливок для изготовления масла, которое затем концентрируют и фильтруют для изготовления AMF. Наконец, пахта также представляет собой выражение, применяемое для описания комбинации вторичного обезжиренного молока и бета-сыворотки субпродуктов двойной обработки сыворотки для изготовления AMF - см., например, Bylund (1995) и опубликованную международную заявку WO 2006/041316 (см. Фигура 2), которые описывают данный процесс детально.

В этой двойной обработке сыворотки, субпродукт из этапа концентрирования сливок далее отделяют для изготовления вторичного обезжиренного молока, и субпродукт из этапа концентрирования масла далее отделяют для изготовления бета-сыворотки. В первых двух случаях, пахту производят до проведения любой фазовой инверсии. В третьем случае, пахта представляет собой комбинацию вторичного обезжиренного молока, изготавливаемого до фазовой инверсии, и бета-сыворотку, изготавливаемую после фазовой инверсии. Концентрирования и фильтрования в этих процессах обычно добиваются с помощью центрифугирования. Фазовой инверсии обычно добиваются с помощью гомогенизации. Должно быть понятным, что источником этих молочных липидных экстрактов может быть молоко или молозиво или их комбинация. Исходные материалы, применяемые для фракционирования, включают сливки, АМФ, пахту, масляную сыворотку или бета-сыворотку от молока или молозива или их комбинацию.

Многостадийное фракционирование молочного жира проводят с помощью дифференциальной кристаллизации. Экстракты молочного жира нагревают до установленной температуры и кристаллизованные или твердые (“стеарин” - твердая фракция) и жидкие (“олеин” - мягкая фракция) фракции отделяют. Многоэтапное фракционирование относится к повторному фракционированию продукта на последующем этапе предварительного этапа фракционирования. Последующие мягкие фракции изготавливают с помощью фракционирования исходных мягких фракций в мягкие и твердые субфракции.

Другие способы фракционирования включают фазовую инверсию, переэтерификацию, гидролиз, разделение с селективным растворителем (таким как этанол, вода или ацетон, применяемые отдельно или последовательно), сверхкритическое фракционирование (см. Astaire, et al, 2003, например), близкое к критическому фракционирование (см. WO 2004/066744, например), дистилляцию, центробежное фракционирование, суспензионную кристаллизацию, сухую кристаллизацию, фракционирование с модификатором (например, мылами или эмульгаторами), ультрафильтрацию, микрофильтрацию и любой процесс для фракционирования липида, известный в технике, и комбинации всех этих способов, известных в технике. В одном варианте осуществления, метод фракционирования выбран из разделения с селективным растворителем сливок, АМФ, пахты, масляной сыворотки или бета сыворотки, применяя этанол, воду или ацетон отдельно или последовательно.

Липиды, присутствующие в композициях изобретения, могут быть полностью или частично видоизменены или натурально, химически, с помощью ферментов, или с помощью любых других способов, известных в технике, включая, например, гликозилирование, силилирование, этерифицирование, фосфорилирование или гидролизирование. Гидролизаты липида получают, применяя известные методы, включая, но не ограничиваясь этим, кислотный гидролиз, основной гидролиз, ферментный гидролиз с применением липазы, например, как описано в Fox and Mc-Sweeney ((2006), Chapter 15 by HC Deeth и CH Fitz-Gerald), и микробиологическую ферментацию. Один способ основного гидролиза включает добавление 1% КОН (в этаноле) и нагревание в течение 10 минут. Гидролизированный материал нейтрализуют уксусной кислотой или соляной кислотой.

Мембранный материал жирового шарика молока отделяют согласно способу окисления по Kanno & Dong-Hyun, 1990, и, кроме того, фракционируют на липидные и белковые фракции с помощью добавления метанола, как описано в Kanno et al, 1975. Фосфолипидный экстракт отделяют с помощью экстрагирования липидной смеси ацетоном согласно процедуре Purthi et al, 1970. Липидный остаток могут дополнительно

обогащать в мембранных липидах жирового шарика молока с помощью селективной экстракции неполярных липидов пентаном.

Способы фракционирования, применяемые для изготовления экстрактов молочного жира, применяемых здесь, также описаны в опубликованных международных патентных заявках WO 2006/041316, WO 2007/123424 и WO 2007/123425, включенных здесь как ссылка в полном объеме.

Особо предпочтительные экстракты молочного жира, применяемые здесь, включают описанные в примерах ниже и сведенные в следующих таблицах 1a и 1b. Эти экстракты сушат, и измельчают в порошок, необязательно с добавлением компонентов, включая текущие вспомогательные средства, такие как лактоза для улучшения текучести. Фракция 1 представляет собой бета-сыворотку. Фракции 2, 3, 4 и 6 получают с помощью экстракции этанолом порошка бета-сыворотки. Бета-сыворотка представляет собой жидкую фазу, изготавливаемую при изготовлении АМФ. Фракции, включая бета-сыворотку, предшественник молочного жира G600™ (партия 1 представляет собой эмульсию, партия 2 и партия 3 представляют собой лиофилизированные порошки; все изготовленные предшественники для G600™ экстракта молочного жира), G500™ экстракт молочного жира, и G600™ экстракт молочного жира, полученный от Fonterra Co-operative Группа Limited, Новая Зеландия. Фракции 7 - 11, описанные в таблице 2b ниже, изготавливают согласно способам, описанным в опубликованной международной заявке на патент WO 2006/041316 (см. примеры 3-6). Фракцию 11 изготавливают с помощью суперкритической экстракции двуокисью углерода фракции 9.

Таблица 2a Экстракты молочного жира, применяемые здесь						
Компонент (% вес/вес)	Фракция					
	1	2	3	4	5	6
	Бета-сыворотка	G600™ предшественник (Партия 1)	G600™ предшественник (Партия 2)	G600™ предшественник (Партия 3)	G500™ экс-тракт	G600™ экс-тракт
Белок	30,2	ND	10	7,3	<2%	10,2
MFGM	7,5	ND	ND	ND	ND	ND
Жир	20,6	ND	73	80	35,5	27,9
Фосфолипид	9,7	27,6	44	46	17,6	15,1
PC	2,5	3,2	5,8	5,9	3,1	2,0
PI	0,8	6,0	8,4	8,6	2,8	2,9
PS	1,1	7,3	11,6	12,4	3,5	4,0
PE	2,8	6,4	12,7	12,4	4,9	4,4
SM	2,4	3,5	4,6	6,3	2,8	1,6
Ганглиозиды	0,4	4,5	5,8	5,8	1,3	2,0
GD3	0,4	4,0	5,2	5,2	0,6	1,8
Лактоза	ND	8,3	14	3	54,9	58,0
Зола	ND	7,0	10	7,7	5,0	8,3
Влажность	1,9	3,7	3	2	3,2	2,8

ND = не определено;  
% вес/вес = % по весу.

Таблица 2b Экстракты молочного жира, применяемые здесь					
Компонент (% вес/вес)	Фракция				
	7	8	9	10	11
Белок	49,7	60,2	<0,01	<0,01	12,4
MFGM	11,9	14,4	0,2	ND	ND
Жир	35,6	23,1	94,2	86,8	90,2
Фосфолипид	14,9	16,0	31,0	65,7	66,8
PC	3,8	4,9	8,1	16,8	15,0

PI	1,1	1,5	2,8	5,8	6,0
PS	1,6	2,1	4,3	8,7	7,6
PE	4,3	5,4	11,3	23,6	21,8
SM	3,6	4,5	7,5	16,5	13,6
Ганглиозиды	0,7	1,0	1,2	2,0	2,0
GD3	0,6	0,9	1,1	1,8	1,8
Лактоза	7,8	11,7	2,6	6,4	4,0
Зола	5,2	5,9	3,1	12,1	9,1
Влажность	2,7	2,9	2,6	4,6	2,3
ND = не определено; <0,01 = незначительные количества.					

G500™ экстракт молочного жира представляет собой высушенный распылением концентрат ганглиозида молока, к которому добавляют лактозу для улучшения сыпучести порошка. G500™ экстракт молочного жира имеет типичную композицию жирных кислот из: миристиновой кислоты (14:0) 5,6%, пальмитиновой кислоты (16:0) 18,4%, пальмитолеиновой кислоты (16:1) 1,2%, маргариновой кислоты (17:0) 0,5%, стеариновой кислоты (18:0) 14,9%, олеиновой кислоты (18:1) 31,0%, линолевой кислоты (18:2) 3,8%, линоленовой кислоты (18:3) 1,5% и арахидоновой кислоты (20:4) 0,5%. G600™ экстракт молочного жира представляет собой высушенный распылением концентрат ганглиозида молока, к которому добавляют лактозу для улучшения сыпучести порошка. G600™ экстракт молочного жира имеет типичную композицию жирных кислот из: миристиновой кислоты (14:0) 4,7%, пальмитиновой кислоты (16:0) 16,4%, пальмитолеиновой кислоты (16:1) 1,2%, маргариновой кислоты (17:0) 0,5%, стеариновой кислоты (18:0) 17,0%, олеиновой кислоты (18:1) 33,4%, линолевой кислоты (18:2) 4,2%, линоленовой кислоты (18:3) 1,4% и арахидоновой кислоты (20:4) 0,6%. Перед добавлением лактозы, G500™ экстракт молочного жира и G600™ экстракт молочного жира применяют как предшественники, с или без сушки, такой как лиофилизация или сушка распылением и без добавления лактозы.

Во фракциях, описанных выше, уровни белка определяют с помощью увеличения общего азота в 6,38 раз. Уровни фосфолипида определяют с помощью <sup>31</sup>P NMR. Уровни ганглиозида определяют следующим образом. В трех экземплярах, приблизительно 0,1 г порошка взвесили в 16 мл кимаксной трубке и записали вес. бмл метанола добавили и перемешали встряхиванием в течение 1 минуты. Раствор выдерживали при 50°C в течение 10 минут, затем добавили 6 мл воды и перемешали встряхиванием. Раствору позволили отстояться в течение 2 часов при 4°C для оседания, и взяли образец и пропустили через 0,45 мкм фильтр. Образец анализировали с помощью HPLC. Cosmosil™ 5NH2-MS водяную колонку (Nacalai Tesque Inc, USA) применяли с NH2 средством защиты (Phenomenex™ AJO-4302 в Phenomenex™ КДЖО-4282 держателе). Защитный патрон меняли каждый день анализа. Инъекции образца ввели на колонку и элюировали при расходе 2 мл/мин, применяя растворитель А (90% ацетонитрил, 5% вода и 5% 5 мМ фосфатный буфер pH 5,6) и растворитель В (50% ацетонитрил, 45% вода и 5% 200 мМ фосфатный буфер pH 5,6). Применяли следующий градиент: 100% А 3,5 минуты, затем 100% А - 55% А на протяжении 26,5 минут, затем 55% А - 100% А на протяжении 1 минуту и затем 100% А на протяжении 5 минут (Wagener et al. (1996), Journal of Lipid Research 37, 1823-1829). Кривую внешнего стандарта 0-2 ug GD3 получили, применяя пахту GD3 (Matreya #1504). Элюирование наблюдали при 203 нм.

#### *Композиции, применяемые согласно данному изобретению*

Композиции, применяемые здесь, составляют как пищевой продукт, напиток, пищевую добавку, добавку к напитку, диетическую добавку, питательный продукт, медицинский пищевой продукт, энтеральный или парэнтеральный продукт питания, заменитель

пищи, лечебную косметику или фармацевтический продукт. Подходящие составы получают с помощью работника данной области техники, принимая во внимание его квалификацию и изучение этого описания.

5 Как будет оценено, доза вводимой композиции, период введения и общий режим введения могут отличаться у субъектов в зависимости от таких параметров как выбранный тип введения и возраст, пол и/или общее здоровье субъекта.

В одном варианте осуществления, композиции, применяемые здесь, включают смеси для беременных и кормящих, смеси для младенца, усовершенствованные смеси и смеси для растущих, в жидкой (концентрат или готовые к употреблению) или  
10 порошкообразной форме. Такие продукты созданы для доставки питательных веществ к плоду, младенцу и ребенку. Это оценивают на первых этапах жизни (плода, младенца и растущего ребенка), включая значительный рост и развитие. Любая поддержка, которая усиливает развитие, может оказать значительное влияние на развитие личности.

15 В другом варианте осуществления композиции, применяемые здесь, включают диетические продукты.

Примеры смесей, таких как смесь для беременных и кормящих, смесь для младенца, усовершенствованная смесь или смесь для растущих, в порошкообразной или жидкой форме, включают следующие. Один пример смеси для младенца, усовершенствованной смеси или смеси для растущих, применяемых здесь, включает (вес/вес):

- 20 (a) 30-60 % лактозы
- (b) 15-35% растительных жиров
- (c) 0-40% снятого сухого молока
- (d) 0-40% белка молочной сыворотки, такого как WPC или WPI, предпочтительно 80% WPC (WPC80), и
- 25 (e) 1-50% одного или более комплексных липидов, применяемых здесь.

Другой пример смеси для младенца, усовершенствованной смеси или смеси для растущих, применяемых здесь, включает (вес/вес):

- (a) 40-60 % лактозы
- (b) 20-30% растительных жиров
- 30 (c) 10-15% снятого сухого молока
- (d) 6-8% белка молочной сыворотки, предпочтительно WPC80, и
- (e) 1-10% одного или более комплексных липидов, применяемых здесь.

Один пример смеси для беременных и кормящих, применяемой здесь, включает (вес/вес)

- 35 (a) 80-99,9% сухого молока, выбранного из цельного сухого молока, снятого сухого молока, молочного белкового концентрата (MPC), молочного белкового изолята (MPI), и белка молочной сыворотки, такой как WPC или WPI
- (b) 0-20% липида, такого как молочный жир или один или более растительный жир
- (c) 0-25% сахаров или углеводного ингредиента
- 40 (d) 0,1-0,5% витамина и минеральной смеси
- (e) 0-5% вкусовых ингредиентов и
- (f) 0-5% одного или более комплексных липидов, применяемых здесь.

Любая из этих смесей также может включать 0,1-4% вес/вес, предпочтительно 2-4% вес/вес одного или более из витаминной предварительной смеси, минеральной  
45 предварительной смеси, лецитина, одного или более антиоксидантов, одного или более стабилизаторов или одного или более нуклеотидов или комбинации любых двух или более их. В некоторых вариантах осуществления, эти смеси составляют для обеспечения от приблизительно 2700 до приблизительно 3000 кДж/л.



В альтернативных вариантах осуществления, композиции, применяемые здесь, составляют для возможности введения субъекту любым выбранным способом, включая, но не ограничиваясь этим, оральное введение.

Следующие неограничивающие примеры представлены для иллюстрирования данного изобретения и никаким образом не ограничивают его сферу.

## ПРИМЕРЫ

### *Испытуемый материал*

G600™ предшественник (Fonterra Co-operative Группа Limited) представляет собой полученный из молока ингредиент комплексного липида, имеющий композицию, показанную в следующей таблице (энергия 2730 кДж/100 г).

Таблица 3 Композиция предшественника G600™	
Компонент	% вес/вес
Белок	7,3
Жир	80
Фосфолипид	46
PC	5,9
PI	8,6
PS	12,4
PE	12,4
SM	6,3
Ганглиозиды	5,8
GD3	5,2
Докозагексаеновая кислота (DHA)	0,034
Холин	0,45
Лактоза	3
Зола	7,7
Влажность	2

Измерение ганглиозидов в G600™ предшественнике проводили с помощью растворения 0,1 г в 12,5 мл метанола с последующим выдерживанием при 50°C в течение 10 минут с последующим добавлением 12,5 мл воды и выдерживанием при 4°C в течение 2 часов, затем анализировали с помощью HPLC-UV (Wagner et al., 1996).

## ПРИМЕР 1

### **Влияние на познание и учение**

#### *Регулируемые во времени скрещивания*

Регулируемое во времени скрещивание Wistar крыс выполнили на 100 день возраста, применяя индикатор эстрального цикла (EC-40, Fine Science Tools, San Francisco, USA). Подтверждение скрещивания было через вагинальный лаваж со стерильным физиологическим раствором и наблюдением сперматозоида под микроскопом. Доля успешных попыток забеременеть была 100% у 28 скрещенных самок.

#### *Питательные добавки*

Самок кормили стандартным пищевым рационом крысы (Diet 2018, Harlan Teklad, Oxn, UK) в течение беременности и лактации, которое не включает комплексных липидов молока. Самкам добавляли ганглиозиды, применяя гель, описанный ниже.

Новорожденным добавляли ганглиозиды с послеродового 10 дня до 22 дня (ранее отнятие от груди) при концентрации от 0,02% (низкая) до 1% (высокая) вес/вес тела (вес/вес) относительно измеренного потреблению пищи.

Гели для самок и детенышей получали, применяя гелевый состав, включающий 10% вес/объем желатина, 10% вес/объем сахарозы, 5% объем/объем вкусового концентрата (Hansells™ Raspberry средство для придания вкуса) и 0 (пусто), 0,384% вес/объем (низкая)

или 1,92% вес/объем (высокая) G600™ предшественника. Эквивалентно 0, 48 и 240 мг на 12,5 мл геля в день.

*Добавление перед отнятием от груди*

5 Добавки вводили с помощью орального искусственного кормления, применяя кормовые трубки, специфически сконструированные для применения у детенышей крысы/отъемышей (Instech Laboratories, номер продукта FTP 20-30, 20 размер, (9 мм OD×0,5 мм ID)×30 мм)). Доза составляла 0,1 мл в стерильной воде. Контрольным животным вводили ложное искусственное питание, включающее стерильную воду.

*Добавление геля после отнятия от груди*

10 При отнятии от груди (постнатальный день 22) животных подбирали по весу в пределах обрабатываемой группы и размещали по двое в клетке при стандартных условиях. Диетической пищей (описанной выше) кормили детенышей и добавляли гель, содержащий ганглиозид, описанный выше в дозах, указанных выше.

15 Диетическую пищу добавляли с гелями в дозах, определенных выше, на основе потребления пищи и регулировали в соответствии с изменениями в потреблении пищи. Гели поместили на любом конце кормовой платформы в каждой клетке, и предпочтительно потребление гелей было выше питания. Не было никаких значительных остатков геля у любого из животных при применении этого метод.

*Испытание водный лабиринт Морриса*

20 Водный лабиринт Морриса широко применяют у Wistar крыс. Водный лабиринт Морриса основан на предположении, что животные развивали оптимальную стратегию для изучения их окружающей среды и убегали из воды с минимумом усилий. Протокол взяли из Current Protocols in Neuroscience (Vol 3, Section 8.5A.5) и выполнили в течение 5 дней. В своей основной форме, водный лабиринт оценивает пространственное обучение и память (Brandeis et al, 1989). Все данные автоматически собрали с помощью  
25 компьютера, применяя автоматическую систему слежения (AnyMaze, Stoelting, USA).

*Результаты испытания водный лабиринт Морриса*

30 Фигура 1 показывает время каждой группы крыс, необходимое для достижения затопленной платформы в течение 4 дней испытания. Все группы имели подобные данные в начале испытания. Влияние обучения через время составляло  $p < 0,0001$  для всех групп. На день 2, животные, обрабатываемые высокой дозой геля, обучались значительно ( $p < 0,05$ ) быстрее, чем группы, обрабатываемые гелем-пустышкой или низкой дозой геля. Тем не менее, на день 4, все группы имели подобные способности в достижении платформы.

35 Фигура 2 показывает среднюю скорость плавания через 4 дня накопления данных испытания в водном лабиринте, а фигура 3 показывает среднее расстояние плавания. Не было значительных отличий в скорости плавания между любой из обрабатываемых групп. Тенденция к изменению в скорости плавания через время составляла  $p < 0,0001$  для всех обрабатываемых групп. Существовала тенденция к снижению скорости  
40 плавания у животных, обрабатываемых высокой дозой геля ( $p = 0,09$ ). С расстоянием плавания, было значительное изменение в общей длине плавания у животных, обрабатываемых высокой дозой геля, в сравнении с гелем-пустышкой (контрольные) на день 2 испытания, что параллельно уменьшению времени до платформы в этой группе ( $p < 0,05$ ). Тенденция к изменению в расстоянии плавания через время составила  
45  $p < 0,0001$  для всех обрабатываемых групп.

*Выводы по водному лабиринту Морриса*

Было улучшение скорости обучения и параметров плавания дистанции и скорости на 2 день фазы приобретения у животных, обрабатываемых высокой дозой геля. Но

на 4 день не было значительного различия между группами. Результаты показали, что животные с высокой дозой обучались заданию быстрее, чем контрольные животные. Анализ указывает, что животные делали его на более коротком расстоянии плавания и не плыли быстрее. Наоборот, не наблюдалось пагубного влияния G600™ предшественника на испытываемые параметры. Поэтому данные показали, что G600™ предшественник поддерживает обучение.

#### *Испытание заданием узнавания нового объекта*

Задание узнавания нового объекта также широко применяют у Wistar крыс. Исследование представляет собой типичное обучение поведению крыс, когда они помещены в новую окружающую среду (Ennaceur and Delacour, 1988).

#### *Результаты задания узнавания нового объекта*

Общая исследовательская активность, измеренная по времени, затраченному на исследование 4 различных объектов, постепенно уменьшалась от приблизительно 120 секунд до 80 секунд в соответствии с опытом изобретателей данной модели. Спады обучения были подобными между группами (данные не показаны). В частности, увеличения исследуемой активности были более выдающимися у групп, обрабатываемых низкой дозой геля или высокой дозой геля в сравнении с группой, обрабатываемой гелем-пустышкой, при представлении нового объекта в течение второго испытания 4 дня испытания.

Следующий 1 из 4 близких объектов заменили новым объектом, наблюдалось приблизительно 3-4 кратное увеличение в исследовательской активности в группах, обрабатываемых низкой дозой геля или высокой дозой геля, в особенности в группе высокой дозы ( $31,14 \pm 9,34$ ) в сравнении с группой, обрабатываемой пустышкой (контрольная) ( $8,28 \pm 10,22$ ,  $p=0,011$ , двусторонний t-тест). Эти данные предполагают, что обработка комплексными липидами улучшает познание изменяющейся окружающей среды (фигура 4).

#### *Выводы по заданию узнавания нового объекта*

Представление нового объекта привело к значительному ( $p=0,011$ ) 3-4 кратному увеличению исследовательской активности в группах, обрабатываемых G600™ предшественником. Эти данные предполагают лучшее познание изменяющейся окружающей среды с помощью добавления комплексного липида. Наоборот, не наблюдалось пагубного влияния добавления в этой системе.

## **ПРИМЕР 2**

### **Влияние на рост**

#### *Регулируемые во времени скрещивания и питательное добавление*

Регулируемое во времени скрещивание Wistar крыс и питательное добавление выполнили как описано в примере 1.

#### *Сканирование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией (DEXA)*

Композицию организма оценили, применяя двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA). Прибор DEXA дифференцирует массу тела на компоненты безжировой мягкой ткани, жировой мягкой ткани и кости на основе ослабления дифференциала тканями двух уровней рентгеновских лучей. Данный метод позволяет определить или рост включает, или не зависит от увеличения плотности композиции жира в организме или плотности костного минерала.

#### *Результаты*

Двадцать восемь самок подвергали регулируемому во времени скрещиванию, применяя индикатор эстрального цикла, и все 28 беременностей были успешными. Помет одной самки исключили из исследований из-за небольшого размера помета и

макросомии детенышей. Размер помета, вес детеныша и соотношение полов самец: самка были в пределах нормального диапазона (средний размер помета  $14 \pm 2$ , средний вес детеныша  $6,2 \pm 0,2$  г). Пометы доводили до 8 детенышей для нормирования питания до отлучения от груди. Самцов применяли в балансе с самками, где необходимо.

5 На неонатальный 10 день животных случайным образом распределили в пределах помета для получения пустышки, низкой дозы или высокой дозы с помощью искусственного вскармливания как указано в примере 1 выше. Например, в помете, включающем 6 самцов и 2 самки, обработали 2 самцов на обрабатываемую группу и самок не обрабатывали. Всех обрабатываемых детенышей обрабатывали одинаково.  
10 Не наблюдалось гибели или нежелательных явлений у никого из животных ( $n=156$  детенышей, принявших лекарство). Прием лекарства новорожденными с помощью искусственного вскармливания был прекращен при отлучении от груди (22 день) и заменен оральным добавлением геля, как описано выше.

Отъемная масса была в нормальном диапазоне, не смотря на то, что было небольшое, 15 но значительное увеличение ( $p < 0,05$ ) отъемной массы у животных, обрабатываемых высокой дозой геля в сравнении с контрольными: гель-пустышка  $61,49 \pm 0,43$  г, низкая доза геля  $62,33 \pm 0,42$  г, высокая доза геля  $63,22 \pm 0,48$  г.

#### *Постнатальный рост*

Постнатальный рост значительно увеличился у потомства, которому добавляли 20 G600™ предшественник (или низкую дозу геля или высокую дозу геля). Это показано на фигуре 5. Этот эффект не зависит от дозы и также не зависит от предельной калорийности от добавления геля. При отлучении от груди (22 день) было небольшое, но значительное увеличение массы тела у группы высокой дозы в сравнении с контрольной. На постнатальный день 80 было значительное увеличение массы тела в 25 обеих обрабатываемых группах ( $p < 0,05$ ).

#### *Композиция организма*

Не было значительных различий в маркерах плотности композиции организма или костной минеральной плотности между любой из обрабатываемых групп. Таким образом, увеличение прироста массы, наблюдаемое у животных, которым добавляли 30 G600™ предшественник (или низкую дозу геля или высокую дозу геля), не отображает увеличение тучности. Наблюдалась небольшая тенденция к увеличению соотношения жирный:худой у животных, обрабатываемых низкой дозой геля в сравнении с контрольными ( $p=0,1$ ). Животные, обрабатываемые высокой дозой геля, были немного, но значительно длиннее ( $p < 0,05$ , длина от носа до ануса), чем контрольные животные.  
35 Эти результаты показаны в таблице 4 ниже. Наблюдалось небольшое, но значительное увеличение плотности массы кости BMD у животных, обрабатываемых высокой дозой геля, в сравнении с контрольными ( $p < 0,05$ ).

40 Таблица 4  
Общий жир организма, соотношение жирный:худой, плотность костной ткани и длина тела. Данные представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM,  $n=16$  на группу.

Группа	% Жира	Соотношение жирный:худой	BMD	Длина (мм)
Контрольная	$20,9 \pm 0,7$	$0,266 \pm 0,01$	$0,147 \pm 0,001$	$245,3 \pm 1,5$
Низкой дозы геля	$22,2 \pm 0,8$	$0,297 \pm 0,02^{**}$	$0,148 \pm 0,001$	$247,5 \pm 1,56$
Высокой дозой геля	$21,1 \pm 0,8$	$0,270 \pm 0,01$	$0,150 \pm 0,001^*$	$249,7 \pm 1,38^*$

45 \*:  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной;  
\*\*\*:  $p < 0,1$  в сравнении с контрольной

#### *Обнаружение*

Изобретатели, таким образом, обнаружили, что добавление комплексного липида приводит к неожиданному, но значительному увеличению прироста массы тела (обе

группы низкой и высокой дозы геля) и длины (группа высокой дозы). Этот рост не объясняется увеличением тучности, как оценивали с помощью сканирования DEXA.

### ПРИМЕР 3

#### Испытание перехода через плаценту

5 Двойные обрызнутые человеческие дольки взяли из шести плацент при неосложненных беременностях (нормальных выбранных пациентов с Кесаревым сечением). Материнские и плодные артериальные и венозные снабжения отделили, катетеризовали и плаценту поддерживали с помощью обрызгивания стерильным  
10 буфером Кребса (который также включает сывороточный альбумин для возможности переноса липофильных веществ) при комнатной температуре в обрызгивающей камере стерильного воздуха при постоянном низком расходе и давлении. Применяемый метод обрызгивания видоизменили из Glance et al (1984) согласно Collier et al (2004).

Уравновешивание выполняли в течение 60 минут для оценки физической целостности ткани и кругов кровообращения (артериальное давление плода < 40 мм рт. ст. и утечка  
15 перфузата от плода к материнскому кругу кровообращения < 2 мл/час), затем материнский и плодный резервуары заменили свежей средой, включающей дозы испытуемых веществ. Приняли момент отсчета времени, и затем каждый час образцы собирали со всех кругов кровообращения и хранили замороженными для анализа. Метаболическую жизнеспособность препарата оценивали с образцами, собранными  
20 каждый час из материнских и плодных артерий и анализировали на насыщение кислородом и двуокисью углерода, электролиты и потребления глюкозы (Bayer 865 Blood Gas Analyzer, Bayer Diagnostics and lactate production (Hitachi 917, Roche Diagnostics). 10 мкг/мл смеси ганглиозида, полученного из молока (GM3+GD3 - отделенный от G600™ предшественника, описанного выше), добавили к материнскому резервуару.

25 Обрызгивание проводили не больше 3 часов, применяя систему с замкнутым контуром. Образцы взяли из двух резервуаров на этой точке (t=0) и в обычный момент времени, быстро заморозили в жидком азоте, и впоследствии испытывали на GM3, GD3 и жизнеспособность дольки.

Содержание GM3 и GD3 в перфузатах измеряли с помощью LC-MS, применяя Hypersil  
30 APS2 колонку, нормальную фазу градиента ацетонирила и определяли на LTQ орбитрэпе при полном сканировании отрицательных ионов, как описано ниже. Образцы перфузата были «разрушены белком» при добавлении в метанол, отстаивались в течение 60 минут при 4°C перед центрифугированием (20,000×g). Аликвоту (10-50 мкл) загрузили в текущий C18 улавливатель, промыли (50% MeOH), перед элюированием на Hypersil APS2 колонке  
35 (Thermo Finnigan, MA, USA). Ганглиозиды отделили на нормальной фазе градиента, и определили на LTQ орбитрэп масс-спектрометре (ThermoFinnigan, Ma, USA) в режиме определения отрицательных ионов. Систему LC-MS калибровали, применяя GD3 и GM3 стандарты, закупленные у Matreya (Pa, USA). Жизнеспособность дольки оценили с помощью поглощения глюкозы и производства лактата, измеренного автоанализатором.

40 Изобретатели обнаружили, что во всех экспериментах был очевидным переход GM3. Концентрации плодного перфусата GM3 увеличились приблизительно 6-кратно через время и на фоне значительного количества. Концентрации материнского перфусата GM3 уменьшились в среднем на половину от приблизительно 300 нг/мл. Изобретатели также обнаружили, что во всех случаях было очевидным значительное снижение  
45 концентраций материнского GD3 в среднем на 25-30%, но концентрации плодного перфусата были ниже оцениваемой чувствительности.

Изобретатели, таким образом, заключили, что ганглиозиды могут проходить через плаценту человека. Несмотря на присутствие поглощения двух GD3 и GM3 из

материнского перфусата, возникает предпочтение в поглощении GM3 и высвобождении в сторону плода.

#### ПРИМЕР 4

##### Оценка ганглиозидов мозга

5 HPLC-MS способ применяли для измерения изменений в относительной концентрации 8 классов ганглиозидов мозга (GM1, GM2, GM3, GD3, GD1a, GD1b, GT1b и GQ1b). Полученный спектр масс отфильтровали после анализа на известные массы каждого вида ганглиозида. Способ затем применяли для сравнения уровней ганглиозида в мозге детенышей крысы в возрасте 2 дня.

10 Беременных крыс кормили пищевым рационом, к которому добавляли или комплексный липид, полученный из молока (G600™ предшественник, описанный выше) или контрольный энергетический эквивалент. Через два дня после рождения детенышей принесли в жертву, и липиды мозга экстрагировали, применяя экстракцию, описанную Svennerholm и Fredman (1980). Способ Svennerholm & Fredman был уменьшен для  
15 экстракции мозга крысы, применяя начальные пропорции растворителя 2 мл воды (включая 0,25 г образца), 5,4 мл CH<sub>3</sub>OH и 2,7 мл CHCl<sub>3</sub>. Полученный экстракт высшей фазы, включающий ганглиозиды, довели до конечного объема 20 мл в CH<sub>3</sub>OH: вода (50:50). Хлороформ, включающий этанол, применяли как стабилизатор.

20 Высшую фазу применяли для LC-MS анализа ганглиозида. HPLC анализ выполнили на HPLC системе серии Agilent 1100, состоящей из насоса для четырехкомпонентных смесей, двойного насоса, дегазатора, нагревательного прибора колонки (60°C) и охлаждающего автодозатора (5°C). Образцы или стандарты (10 мкл) вначале загрузили (0,5 мл/мин; 50% MeOH) на широкую пору, улавливатель обратной фазы (C18, 4×2,0  
25 мм, 5 μ, Phenomenex, CA, USA) для предварительного концентрирования/деминерализации. После 2 минут, улавливатель переключили в линию с APS-2 Hypersil гидрофильной колонкой (150 мм×2,1 мм, 3 мкм, Thermo), присоединенной к APS-2 предохранительной колонке (10 мм×2,1 мм id). Ганглиозиды отделили градиентом ацетонитрила (ACN)/буфера ацетата аммония, описанным в таблице 5, где растворитель  
30 А включает 95% ацетонитрила, 5% 50 мМ буфера ацетата аммония, pH 5,6, растворитель В включает 50:50 ацетонитрил: 50 мМ буфер ацетата аммония, pH 5,6 и растворитель С включает 50:50 MeOH: вода. Расход: 0,5 мл/мин.

35

Время (мин.)	Запорный клапан	96A	96B	96C
0		95	5	0
2	Отклонение на потери	95	5	0
4		95	5	0
8	Отклонение на определитель			
15		10	90	0
16		0	0	100
18		0	0	100
19	Отклонение на потери	95	5	0
25		95	5	0

40

Ионизацию распылением отрицательной полярности, в полном режиме сканирования (700-1650 m/z), с разрешением 30000 применяли для анализа 8 классов ганглиозидов,  
45 названных выше. Полученный спектр отфильтровали после анализа на известные массы каждого вида ганглиозида. Время анализа составило 25 минут.

Стандарты ганглиозида (Matreya, Pleasant Gap, PA, USA), получили при 1 мг/мл или 0,5 мг/мл в метанол: вода (50:50), и периодически разжижали для получения 7-значной

стандартной кривой для каждого класса ганглиозида, которую применяли для сравнения сходства и различия композиции, и обнаружили относительное количество этих классов ганглиозидов в экстрактах контрольной и обрабатываемой групп (Brugger et al, 1997; Koivusalo M et al, 2001).

5 Общее количество ганглиозида было значительно увеличено в обрабатываемой группе ( $p=0,013$  в сравнении с контрольной). Так как распределение основных ганглиозидов мозга значительно не отличалось, количества GM1, GD1a, GD1b и GT1b были значительно увеличены (фигура 6;  $p<0,05$ ). Вес мозга обрабатываемой группы также был значительно выше ( $p=0,003$ ).

#### 10 **Промышленное применение**

Данное изобретение имеет значимость в достижении особой пользы для здоровья, включая поддержание или увеличение когнитивного развития и поддержание или увеличение роста. Описанные составы и композиции можно использовать различными способами, включая смеси для беременных и кормящих, смеси для младенца,

15 усовершенствованные смеси, смеси для растущих или диетические продукты.

Специалист данной области техники поймет, что вышеприведенное описание предоставлено только для иллюстрации, и что данное изобретение не ограничивается ним.

#### **ССЫЛКИ**

20 Astaire J. C., Ward R., German J. B., and Jimenez-Flores R. (2003) Concentration of Polar MFGM Lipids from Buttermilk by Microfiltration and Supercritical Fluid Extraction J. Dairy Sci. 86, 2297-2307.

Bode, L., C. Beermann, et al. (2004). Human and bovine milk gangliosides differ in their fatty acid composition. Journal of Nutrition 134(11): 3016-3020.

25 Bremer, E.G., Hakomori, S., Bowen-Pope, D.F., Raines, E., Ross, R. (1984) Ganglioside-mediated Modulation of Cell Growth, Growth Factor Binding, and Receptor Phosphorylation The Journal of Biological Chemistry, 259(11): 6818-6825.

Brandeis et al 1989, The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning, Int J NeuroSci 48; 29-69.

30 Brugger B, Erben G, Sandhoff R, Wieland F T & Lehmann W D (1997) Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. Proc. Natl. Acad. Sci, 94, 2339-2344.

Bryan J, Osendarp S, Hughes D, et al (2004). Nutrients for Cognitive development in school-aged children. Nutr Rev 62: 295-306.

35 Bylund, G. (Ed.) Dairy processing handbook. (1995) Tetra Pak Processing Systems AB, S-221 86 Lund, Sweden.

Collier, A.C. et al., (2004), Human Placental Glucuronidation and Transport of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine and Uridine Diphosphate Glucuronic Acid. Drug Metabolism and Disposition. 32 (8), 813-820.

40 Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav Brain Res. 1988 Nov 1;31(1):47-59.

Fox PF, McSweeney PLH (eds), Advanced Dairy Chemistry, Volume 2 - Lipids, 3rd Ed, Springer Science + Business Media, Inc., 2006).

45 Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE (1966) Quantitative comparison of toxicity to anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemother Rep 50: 219-244.

Glance D.G. et al., (1984), The effects of the components of the renin-angiotensin system on the isolated perfused human placental cotyledon. American Journal of Obstetrics & Gynecology.

149 (4), 450-454.

Hungund B.L. et al., (1993), Placental transfer of (3H)-GM1 and its distribution to maternal and fetal tissues of the rat. *Life Sciences*. 53, 113-119.

Illingworth, D., Fractionation of fats. In *Physical Properties of Lipids* (Marangoni A G & Narine S S, Eds), pp. 411-448. Marcel Dekker, New York (2002).

Kanno C & Dong-Hyun K (1990). A simple procedure for the preparation of bovine milk fat globule membrane and a comparison of its composition, enzymatic activity, and electrophoretic properties with these prepared by other methods. *Agric. Biol. Chem.*, 54(11):2845-2854.

Kanno C, Shimizu M & Yamachi K (1975). Isolation and physiochemical properties of a soluble glycoprotein fraction of milk fat globule membrane. *Agric. Biol. Chem.*, 39(9):1835-1842.

Koivusalo M, Haimi P, Heikinheimo L, Kostianen R & Somerharju P(2001). Quantitative determination of phospholipids compositions by ESI-MS: effects of acyl chain length, unsaturation, and lipid concentration on instrument response. *Journal of Lipid Research*, 42, 663-672.

Martin, M. J., S. Martin-Sosa, et al. (2001). Distribution of bovine milk sialoglycoconjugates during lactation. *Journal of Dairy Science* 84(5): 995-1000.

Mendez-Otero R & Santiago MF (2003), Functional role of a specific ganglioside in neuronal migration and neurite outgrowth, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 36, 1003-1013

Neeser, J. R., M. Golliard, et al. (1991). Quantitative determination of complex carbohydrates in bovine milk and in milk-based infant formulas. *J Dairy Sci* 74(9): 2860-2871.

XL Pan, T Izumi, Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk and infant formulas, *Early Hum Dev*, 2000 57(1):25-31

Pruthi T D, Narayanan K M & Bhaleerao V R (1970). The role of milk phospholipids in the autoxidation of butterfat - I. *Indian Journal of Dairy Science*, 23:248-251.

Rahmann H (1995), Brain Gangliosides and Memory Formation, *Behavioural Brain Research* 66, 105-116.

Rombaut R, Camp JV, Dewettinck K., Analysis of phospho- and sphingolipids in dairy products by a new HPLC method. *J Dairy Sci.* (2005) 88(2):482-8.

Rombaut R, Dejonckheere V, Dewettinck K., Microfiltration of butter serum upon casein micelle destabilization. *J Dairy Sci.* (2006)(a) 89(6):1915-25.

Rombaut R., Van Camp J. & Dewettinck K., Phospho- and sphingolipid distribution during processing of milk, butter and whey, *International Journal of Food Science & Technology*, (2006) (b) 41(4):435-443.

H Rosner, Developmental expression and possible roles of gangliosides in brain development, *Prog Mol Subcell Biol*, 2003;32:49-73.

R Rueda, The role of dietary gangliosides on immunity and the prevention of infection, *British Journal of Nutrition*, 2007 98 Suppl 1:S68-73.

Rueda, R., Gil, A. (1998). Roles. *Lipids in Infant Nutrition*. Y. S. Huang, and Sinclair, A.J. Champaign, IL, AOCS Press: 213-234.

Sanchez-Dial A, Ruano MJ, Lorente F, Hueso P. (1997). A critical analysis of total sialic acid and sialoglycoconjugate contents in bovine milk-based infant formulas. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*, 24:405-10.

Schauer, R, Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man, *Zoology* 2004 107(1): 49-64.

L Svennerholm, Chromatographic Separation Of Human Brain Gangliosides, *Journal of Neurochemistry*, 1963, 10:613-23. Svennerholm, L., K. Bostrom, et al. (1994). Membrane lipids of adult human brain: lipid composition of frontal and temporal lobe in subjects of age 20 to 100 years. *J Neurochem* 63(5): 1802-11.





приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

d) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 75% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

5 e) от приблизительно 90 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 40% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

f) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 60 до приблизительно 80% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до  
10 приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

g) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

h) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно  
15 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.

12. Композиция по п.10, где экстракт молочного жира включает:

от приблизительно 15 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно  
1 до приблизительно 80% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно  
20 25% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% вес/вес  
фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% вес/вес  
фосфатидилсерина, от приблизительно 1 до приблизительно 30% вес/вес  
фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5 до приблизительно 25% вес/вес  
сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.

25 13. Композиция по п.12, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 8 мг экстракта молочного жира на 100 г.

14. Композиция по п.12, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 10 мг экстракта молочного жира на 100 г.

15. Композиция по п.1 или 4, где композиция включает:

- 30 (a) 80-99,9% сухого молока,  
(b) 0-20% липидного ингредиента,  
(c) 0-25% сахаров или углеводного ингредиента,  
(d) 0,1-0,5% витамина и минеральной смеси,  
(e) 0-5% вкусовых ингредиентов, и  
35 (f) 0-5% ганглиозида.

16. Композиция по п.1 или 4, где композиция включает:

- (a) 30-60% лактозы,  
(b) 15-35% растительных жиров,  
(c) 0-40% снятого сухого молока,  
40 (d) 0-40% белка молочной сыворотки и  
(e) 1-50% одного или более комплексных липидов.

17. Композиция по любому из пп.1 или 4, где один или более комплексных липидов включает:

(a) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно  
45 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до  
приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

(b) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно



(l) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(m) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида, или

(n) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 1 до приблизительно 15% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 1 до приблизительно 20% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 1 до приблизительно 20% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.

18. Применение одного или более комплексных липидов для изготовления композиции для поддержания или увеличения роста плода, младенца или ребенка, где один или более комплексных липидов включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.

19. Применение по п.18, где композиция вводится матери в течение беременности, и рост означает увеличение веса мозга плода или содержание ганглиозида в мозге плода.

20. Применение по п.18, где композиция вводится младенцу или ребенку, и рост означает рост одного или более из массы тела, длины тела и костной минеральной плотности.

21. Применение одного или более комплексных липидов для изготовления композиции для поддержания или увеличения когнитивного развития плода, младенца или ребенка, где один или более комплексных липидов включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.

22. Применение по п.21, где композиция вводится матери в течение беременности и вес мозга плода или содержание ганглиозида в мозге плода поддерживается или увеличивается.

23. Применение по п.18 или 21, где один или более комплексных липидов включает один или более фосфолипидов, один или более сфинголипидов, один или более сфингомиелинов или их производных, один или более церамидов, один или более цереброзидов, один или более ганглиозидов или любую комбинацию любых двух или более из них.

24. Применение по п.23, где один или более ганглиозидов включает GM3, GD3 или смесь, по меньшей мере, GM3 и GD3.

25. Применение по п.18 или 21, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 8 мг ганглиозидов на 100 г.

26. Применение по п.25, где композиция включает от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг ганглиозидов на 100 г.

27. Применение по п.18 или 21, где один или более комплексных липидов включает экстракт молочного жира.

28. Применение по п.27, где экстракт молочного жира включает:

(a) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

5 (b) от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

(c) от приблизительно 12 до приблизительно 32% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

10 (d) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 75% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(e) от приблизительно 90 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 40% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до

15 приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или  
(f) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 60 до приблизительно 80% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(g) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до

20 приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или  
(h) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 1 до

25 29. Применение по п.27, где экстракт молочного жира включает от приблизительно 15% до приблизительно 99% по весу общего липида, от приблизительно 1% до

приблизительно 80% по весу фосфолипида, от приблизительно 1% до приблизительно 25% по весу фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по

30 весу фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по весу фосфатидилсерина, от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу

фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по весу сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по весу ганглиозида.

30. Применение по п.29, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 8 мг экстракта молочного жира на 100 г.

35 31. Применение по п.29, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 10 мг экстракта молочного жира на 100 г.

32. Применение по п.18 или 21, где композиция включает:

- 40 (a) 80-99,9% сухого молока,  
(b) 0-20% липидного ингредиента,  
(c) 0-25% сахаров или углеводного ингредиента,  
(d) 0,1-0,5% витамина и минеральной смеси,  
(e) 0-5% вкусовых ингредиентов, и  
(f) 0-5% ганглиозида.

33. Применение по п.18 или 21, где композиция включает:

- 45 (a) 30-60% лактозы,  
(b) 15-35% растительных жиров,  
(c) 0-40% снятого сухого молока,  
(d) 0-40% белка молочной сыворотки, и



приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(j) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 60 до приблизительно 80% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

5 (k) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(l) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида,  
15 или

(m) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида, или

(n) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 1 до приблизительно 15% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 1 до приблизительно 20% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 1 до приблизительно 20% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.  
20  
25

35. Способ поддержания или увеличения роста плода, младенца или ребенка, где способ включает введение композиции, включающей один или более комплексных липидов, плоду, младенцу или ребенку, нуждающемуся в ней, где один или более комплексных липидов включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.  
30

36. Способ по п.35, где композицию вводят матери в течение беременности, и рост означает вес мозга плода или содержание ганглиозида в мозге плода.

37. Способ по п.35, где композицию вводят младенцу или ребенку, и увеличивают одно или более из массы тела, длины тела и костной минеральной плотности.

35 38. Способ поддержания или увеличения когнитивного развития плода, младенца или ребенка, включающий введение композиции, включающей один или более комплексных липидов, плоду, младенцу или ребенку, нуждающемуся в ней, где один или более комплексных липидов включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.

40 39. Способ по п.38, где композицию вводят матери в течение беременности и вес мозга плода или содержание ганглиозида в мозге плода поддерживается или увеличивается.

40. Способ поддержания или увеличения роста или поддержания или увеличения когнитивного развития плода, включающий обеспечение беременной матери композицией, включающей один или более комплексных липидов, и информирование матери, что композиция поддержит или увеличит рост или поддержит или увеличит когнитивное развитие плода, где один или более комплексных липидов включает, по меньшей мере, приблизительно 0,1% ганглиозидов вес/вес на основе сухого вещества.

41. Способ по любому из пп. 35, 38 или 40, где один или более комплексных липидов включает один или более фосфолипидов, один или более сфинголипидов, один или более сфингомиелинов или их производных, один или более церамидов, один или более цереброзидов, один или более ганглиозидов или любую комбинацию любых двух или  
5 более из них.

42. Способ по п.41, где один или более ганглиозидов включает GM3, GD3 или смесь, по меньшей мере, GM3 и GD3.

43. Способ по любому из пп.35, 38 или 40, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 8 мг ганглиозидов на 100 г.

10 44. Способ по п.43, где композиция включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг ганглиозидов на 100 г.

45. Способ по любому из пп.35, 38 или 40, где один или более комплексных липидов включает экстракт молочного жира.

46. Способ по п.45, где экстракт молочного жира включает:

15 (a) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

(b) от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до  
20 приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

(c) от приблизительно 12 до приблизительно 32% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

25 (d) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 75% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(e) от приблизительно 90 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 20 до приблизительно 40% вес/вес  
30 фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(f) от приблизительно 80 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 60 до приблизительно 80% вес/вес

35 фосфолипида и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

(g) от приблизительно 15 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 8 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес ганглиозида, или

40 (h) от приблизительно 50 до приблизительно 99% вес/вес липида, от приблизительно 15 до приблизительно 60% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес/вес ганглиозида.

47. Способ по п.45, где экстракт молочного жира включает от приблизительно 15% до приблизительно 99% по весу общего липида, от приблизительно 1% до  
45 приблизительно 80% по весу фосфолипида, от приблизительно 1% до приблизительно 25% по весу фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по весу фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по весу фосфатидилсерина, от приблизительно 1% до приблизительно 30% по весу



фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по весу сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по весу ганглиозида.

48. Способ по п.47, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 8 мг экстракта молочного жира на 100 г.

5 49. Способ по п.47, где композиция включает, по меньшей мере, приблизительно 10 мг экстракта молочного жира на 100 г.

50. Способ по любому из пп.35, 38 или 40, где композиция включает:

- (a) 80-99,9% сухого молока,
- (b) 0-20% липидного ингредиента,
- 10 (c) 0-25% сахаров или углеводного ингредиента,
- (d) 0,1-0,5% витамина и минеральной смеси,
- (e) 0-5% вкусовых ингредиентов и
- (f) 0-5% ганглиозида.

51. Способ по любому из пп.35, 38 или 40, где композиция включает:

- 15 (a) 30-60% лактозы,
- (b) 15-35% растительных жиров,
- (c) 0-40% снятого сухого молока,
- (d) 0-40% белка молочной сыворотки и
- (e) 1-50% одного или более комплексных липидов.

20 52. Способ по любому из пп.35, 38 или 40, где один или более комплексных липидов включают:

(a) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

25 (b) от приблизительно 15 до приблизительно 25% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 15% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1 до 2% вес/вес фосфатидилинозитола, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес фосфатидилсерина, от приблизительно 1,5 до приблизительно 6% вес/вес  
30 фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес ганглиозида, или

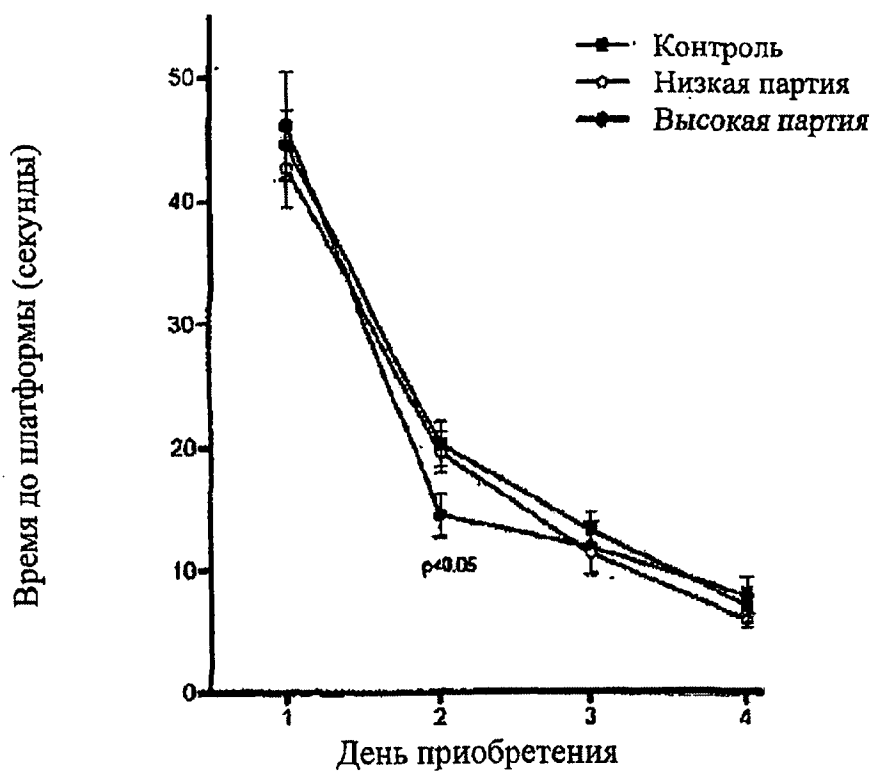
(c) от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до  
35 приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

(d) от приблизительно 25 до приблизительно 45% вес/вес липида, от приблизительно 10 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес фосфатидилхолина, от приблизительно 0,1 до 2% вес/вес фосфатидилинозитола, приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес  
40 фосфатидилсерина, от приблизительно 1,5 до приблизительно 6% вес/вес фосфатидилэтаноламина, от приблизительно 1 до приблизительно 5% вес/вес сфингомиелина и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

(e) от приблизительно 12 до приблизительно 32% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида и от приблизительно 0,1 до  
45 приблизительно 2,0% вес/вес ганглиозида, или

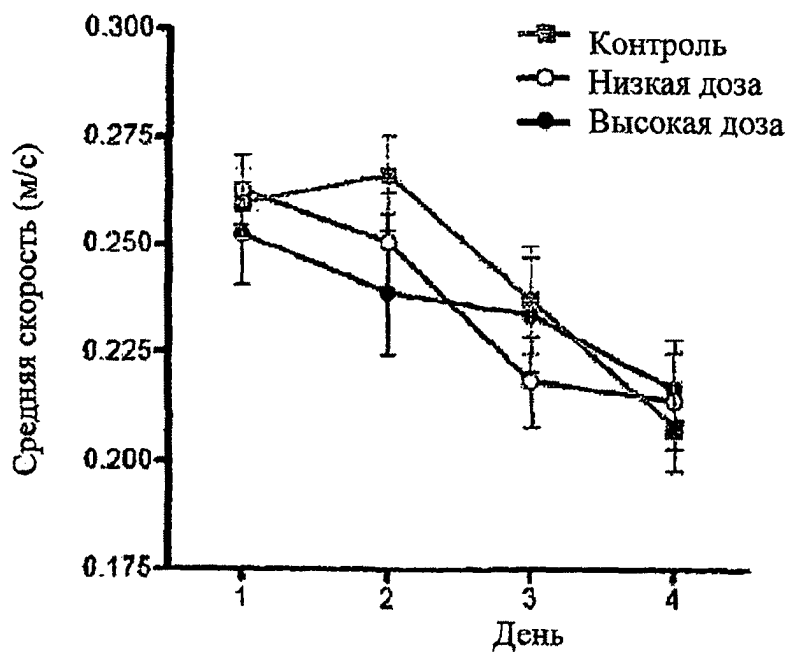
(f) от приблизительно 12 до приблизительно 32% вес/вес липида, от приблизительно 5 до приблизительно 25% вес/вес фосфолипида, от приблизительно 2 до приблизительно





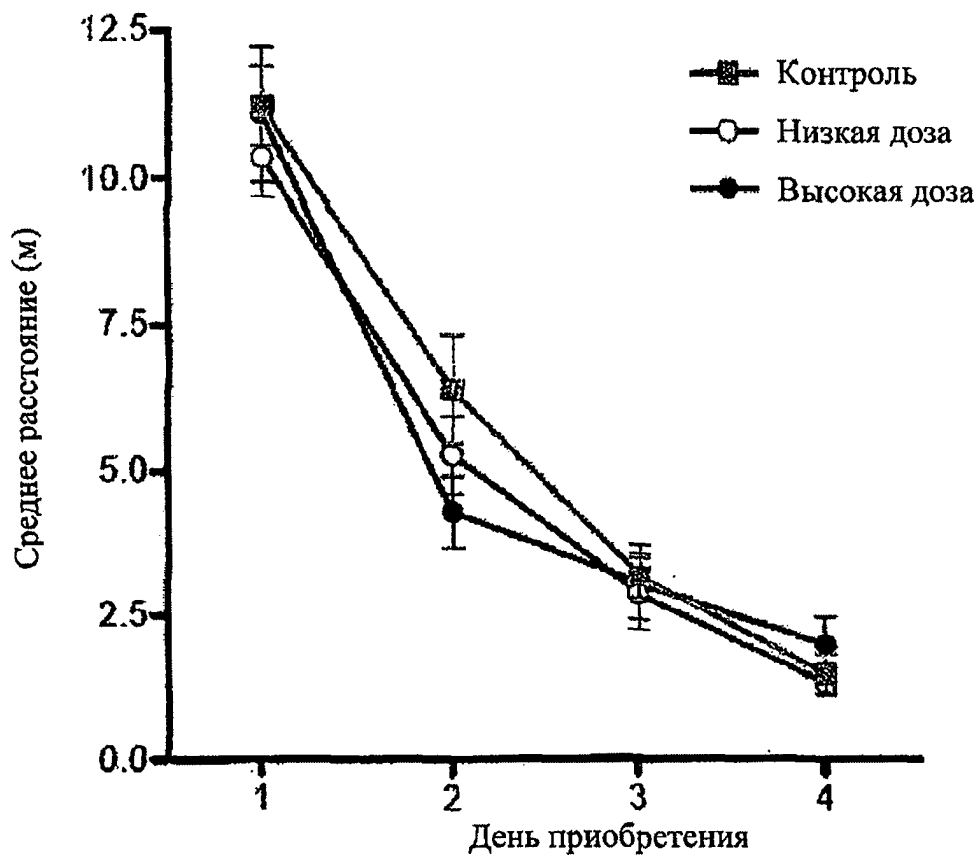
ФИГ.1

Скорость плавания



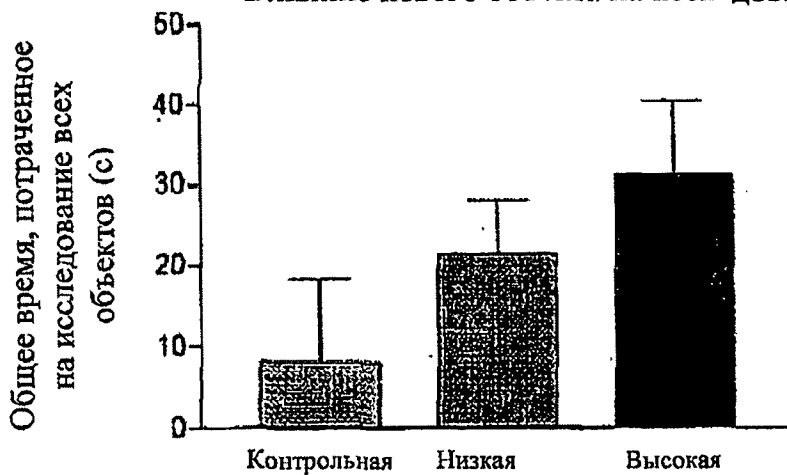
ФИГ.2

Расстояние плавания



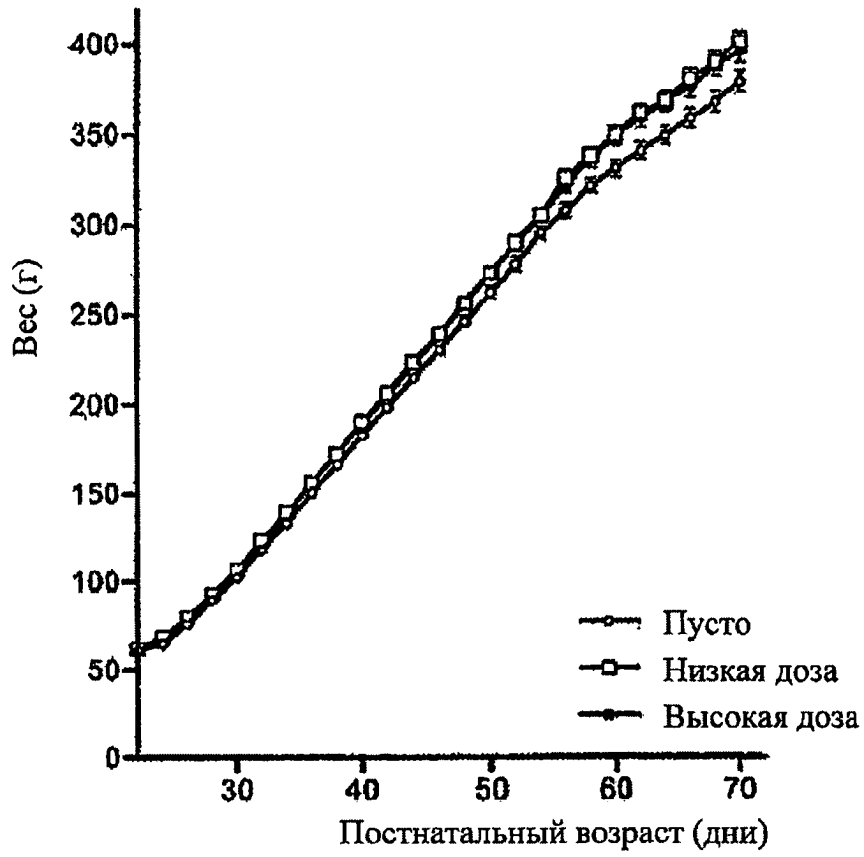
ФИГ.3

Влияние нового объекта на исследование

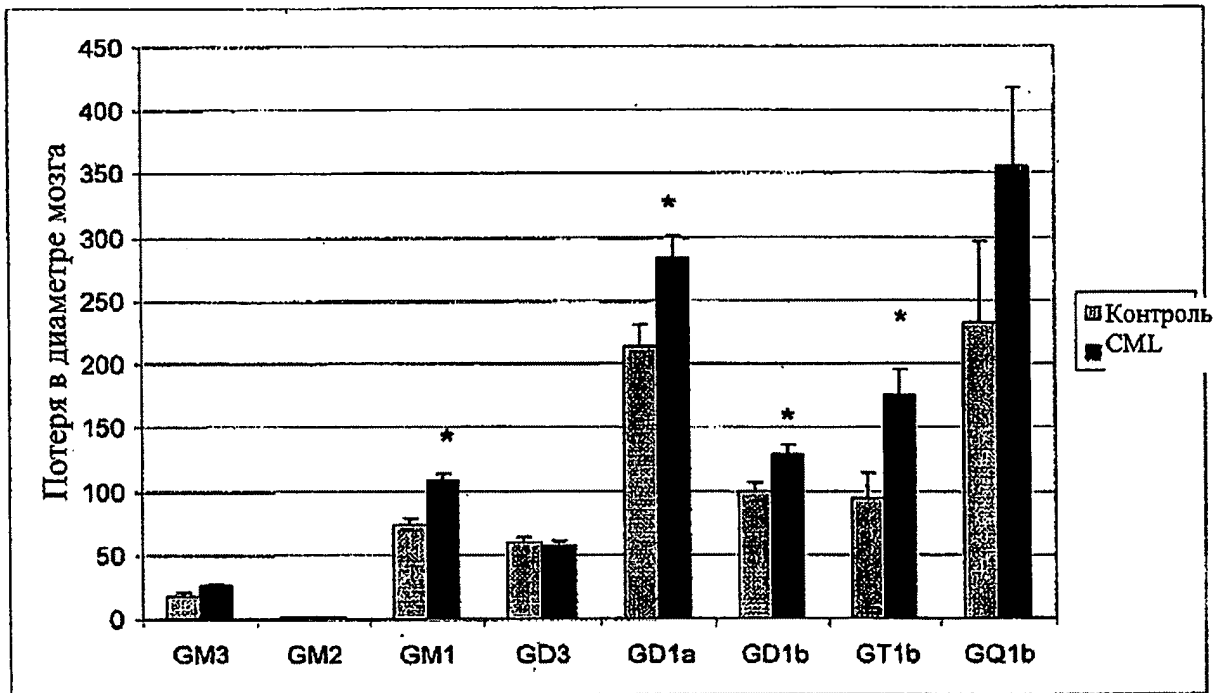


Доза ганглиозида

ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6