

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 151**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009 E 09796916 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2367549**

54 Título: **Uso de ácido α -lipoico para el tratamiento o prevención de afecciones degenerativas de las articulaciones, osteoartritis, deterioro del cartílago y trastornos relacionados en animales de compañía**

30 Prioridad:

30.12.2008 US 141320 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**HILL'S PET NUTRITION, INC. (100.0%)
400 Southwest 8th Avenue
Topeka, KS 66605, US**

72 Inventor/es:

FRANTZ, NOLAN ZEBULON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 151 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido α -lipoico para el tratamiento o prevención de afecciones degenerativas de las articulaciones, osteoartritis, deterioro del cartílago y trastornos relacionados en animales de compañía

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones degenerativas de las articulaciones en animales de compañía, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de la osteoartritis, o deterioro del cartílago, en donde las composiciones incluyen ácido α -lipoico o una sal del mismo, en una cantidad de 100 ppm a 600 ppm.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Virtualmente todas las articulaciones tienen cartílago. El cartílago es importante en el cuerpo de los animales para proporcionar flexibilidad, compresibilidad bajo presión, almohadillado, resistencia a la tracción, campo de movimiento y suavidad del movimiento en las articulaciones. Ejemplos de articulaciones que tienen cartílago incluyen los dedos de las manos y los pies, el cuello, la rodilla, la cadera, los hombros y análogos. Los animales pueden sufrir numerosas afecciones en las cuales el cartílago se ve afectado negativamente, produciendo con ello una reducción
- 15 en la flexibilidad y compresibilidad de la articulación y dando como resultado a menudo una inflamación generalizada de la articulación y/o el tejido que rodea las articulaciones. Tales animales sufren entonces pérdida importante de la función de la articulación y experimentan dolor.

- Los perros de tamaño grande pueden desarrollar artritis a medida que envejecen. Las razas de perro de tamaño grande son más susceptibles a la artritis debido a su mayor masa y/o disposición genética. Los perros de tamaño grande no son los únicos animales que sufren riesgo de artritis y otras afecciones del cartílago. La artritis y otras enfermedades degenerativas de las articulaciones han sido reconocidas comúnmente en los perros y se ha demostrado que tales afecciones son prevalecientes en los gatos. Animales en riesgo de desarrollar afecciones que afectan al cartílago incluyen, pero sin carácter limitante, mamíferos tales como cánidos, felinos, equinos, caprinos, ovinos, porcinos, bovinos, especies de primates humanos y no humanos, así como aves, con inclusión de pavos y
- 20 pollos.

- Un indicador importante de la salud animal es la composición corporal del animal. Una dieta poco saludable y/o un estilo de vida poco saludable pueden dar como resultado que el animal posea una proporción poco saludable de grasa corporal, particularmente en relación con la musculatura magra del cuerpo. Se cree que una cantidad de grasa corporal en exceso de 30% en peso indica que el animal se encuentra en estado de salud poco saludable,
- 30 particularmente si la cantidad de grasa corporal excede de 35% en peso.

WO-A-2006/05310 expone el uso de composiciones que comprenden antioxidantes para modulación de la expresión génica y/o reducción del estrés por oxidación en un mamífero senescente.

- El documento WO-A-2010/009468 con derechos de prioridad da a conocer el uso de una composición que comprende proteína, grasa, ácidos grasos omega-3 y opcionalmente antioxidantes para mejora de la calidad de vida de un animal sénior o super-sénior. La composición tiene *inter alia* el efecto de protección del cartílago.
- 35

La invención abarca composiciones alimenticias para animales de compañía, para uso como se define en las reivindicaciones, que tienen eficacia terapéutica y profiláctica incrementada con respecto a los productos alimenticios para animales de compañía comercializados actualmente.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 40 Los inventores han desarrollado composiciones alimenticias y usos de las mismas para tratamiento o prevención de afecciones degenerativas de las articulaciones en animales de compañía.

La invención abarca el uso de una dieta para mascotas de compañía que cumple los requerimientos nutricionales ordinarios de un animal de compañía y que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de ácido α -lipoico.

- La invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de una condición degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal de compañía con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección degenerativa de las articulaciones, en donde la cantidad eficaz es de 100 a 600 ppm.
- 45

- Una realización abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la osteoartritis, como se ha especificado anteriormente.
- 50

Otra realización abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención del deterioro del cartílago en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el deterioro del cartílago, como se ha especificado arriba.

- 5 Otra realización abarca ácido α -lipoico para uso en la modulación de la degradación enzimática del cartílago articular en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para modular la degradación enzimática del cartílago articular, como se ha especificado arriba.

- 10 Otra realización abarca ácido α -lipoico para uso en la disminución de la liberación de glucosaminoglucano ("GAG") por el tejido cartilaginoso de un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para disminuir la liberación de GAG por el tejido cartilaginoso, como se ha especificado arriba.

Se expone también ácido α -lipoico para uso en el mantenimiento o aumento de la densidad mineral ósea y el contenido mineral en un animal de compañía que incluye alimentar el animal con una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para mantener o aumentar la densidad mineral ósea.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Descripción General

La invención abarca composiciones alimenticias que incluyen una cantidad eficaz de ácido α -lipoico o una sal del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía que se encuentra en necesidad de ello, como se especifica en las reivindicaciones.

- 20 Una realización abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en un animal de compañía, que comprende alimentar el animal con una composición que comprende ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la osteoartritis, como se ha especifica en las reivindicaciones.

La cantidad eficaz es 100 ppm a 600 ppm.

En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es 100 ppm a 200 ppm.

- 25 En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un perro.

En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un gato.

En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una proteína, grasa, carbohidrato, fibra, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, la composición es una comida para perros.

- 30 En ciertas realizaciones, la composición es una comida para gatos..

En ciertas realizaciones, la composición es una comida, una dieta nutricional, un suplemento, una chuchería para animales, o un juguete.

En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en forma de una comida húmeda.

En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en forma de una comida seca.

- 35 Otra realización abarca ácido α -lipoico para uso en la modulación de la degradación enzimática del cartílago articular en un animal de compañía, que comprende alimentar el animal con una composición que comprende ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para modular la degradación enzimática del cartílago articular, como se especifica en las reivindicaciones.

La cantidad eficaz es 100 ppm a 600 ppm.

- 40 En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es 100 ppm a 200 ppm.

En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una proteína, grasa, carbohidrato, fibra, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, la composición es una comida para perros.

En ciertas realizaciones, la composición es una comida para gatos.

45

- En ciertas realizaciones, la composición es una comida, una dieta nutricional, un suplemento, una chuchería para animales, o un juguete.
- En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida húmeda.
- En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida seca.
- 5 En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un perro.
- En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un gato.
- La invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición de la invención, que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección degenerativa de las articulaciones como se especifica en las reivindicaciones. En una realización, la afección degenerativa de las articulaciones es osteoartritis o deterioro del cartílago.
- 10 La cantidad eficaz es 100 ppm a 600 ppm.
- En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es 100 ppm a 200 ppm.
- En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una proteína, grasa, carbohidrato, fibra, y combinaciones de los mismos.
- 15 En ciertas realizaciones, la composición es una comida para perros.
- En ciertas realizaciones, la composición es una comida para gatos.
- En ciertas realizaciones, la composición es una comida, una dieta nutricional, un suplemento, una chuchería para animales, o un juguete.
- 20 En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida húmeda.
- En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida seca.
- En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un perro.
- En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un gato.
- Otra realización de la invención abarca ácido α -lipoico para uso en la disminución de la liberación de GAG por el tejido cartilaginoso de un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición de la invención, que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para disminuir la liberación de GAG por el tejido cartilaginoso, como se especifica en las reivindicaciones.
- 25 La cantidad eficaz es 100 ppm a 600 ppm.
- En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es 100 ppm a 200 ppm.
- 30 En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una proteína, grasa, carbohidrato, fibra, y combinaciones de los mismos.
- En ciertas realizaciones, la composición es una comida para perros.
- En ciertas realizaciones, la composición es una comida para gatos.
- En ciertas realizaciones, la composición es una comida, una dieta nutricional, un suplemento, una chuchería para animales, o un juguete.
- 35 En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida húmeda.
- En ciertas realizaciones, la composición se encuentra en la forma de una comida seca.
- En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un perro.
- En ciertas realizaciones, el animal de compañía es un gato.
- 40 Se describe también ácido α -lipoico para uso en el mantenimiento o aumento de la densidad mineral ósea en un animal de compañía que incluye alimentar el animal con una composición de la invención, que incluye ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para mantener o aumentar la densidad mineral ósea.

El término "animal de compañía" utilizado en la presente invención incluye cualquier animal no humano adecuado para ser mantenido como una mascota por humanos con inclusión de un perro, un gato, y un roedor. Todos los aspectos de la presente invención se refieren preferiblemente al tratamiento de gatos y/o perros.

5 El término "perro" incluye aquellos perros que son animales de compañía tales como *Canis familiaris*, y perros de trabajo. El término perro es sinónimo con el término canino.

El término "gato" incluye aquellos gatos que son animales de compañía conocidos como gatos domésticos o gatos caseros.

El término "roedor" incluye hámsters, ratones, ratas, cobayos, jerbos, conejos, erizos, hurones, chinchillas, etc.

10 Todos los porcentajes expresados en esta memoria se refieren a peso de la composición basado en materia seca, a no ser que se indique específicamente otra cosa.

Composiciones de la Invención

La invención abarca composiciones para animales de compañía que incluyen una cantidad eficaz de ácido α -lipoico para uso en la prevención o el tratamiento de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía, como se especifica en las reivindicaciones.

15 En diversas realizaciones, el ácido α -lipoico se puede administrar en una composición que comprende una composición alimenticia húmeda o seca, que puede encontrarse en forma de una comida húmeda, comida seca, suplemento o chuchería. El ácido α -lipoico puede incorporarse en el interior o en la superficie de cualquier composición alimenticia, tal como por pulverización o precipitación sobre la misma, o puede añadirse a la dieta a modo de un tentempié, suplemento, chuchería o en la porción líquida de la dieta tal como agua u otro líquido. El
20 ácido α -lipoico se puede administrar en forma de polvo, en forma sólida o como un líquido, con inclusión de un gel. Un aspecto importante es que se proporcione al animal una cantidad eficaz del ácido α -lipoico para conseguir un efecto positivo. Típicamente, la fuente de ácido α -lipoico está presente en la composición en una cantidad de hasta una magnitud que siga siendo no tóxica para el animal.

25 La cantidad de ácido α -lipoico puede variar desde 100 ppm a 600 ppm. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 200 ppm.

En diversas realizaciones, una composición alimenticia que comprende ácido α -lipoico proporciona una dieta sustancialmente completa desde el punto de vista nutricional para el animal receptor al que está destinada. Una "dieta nutricionalmente completa" es una dieta que incluye nutrientes suficientes para mantenimiento de la salud normal de un animal sometido a la dieta.

30 Las composiciones de la invención incluyen ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir una afección degenerativa de las articulaciones, que es de 100 a 600 ppm.

El ácido α -lipoico o la sal del mismo está presente en una concentración que no es perjudicial para la salud del animal al que está destinada. Así, por ejemplo, el ácido α -lipoico o una sal del mismo está presente en una concentración que no causa efectos indeseables o tóxicos.

35 La composición puede ser una comida líquido o sólido. Cuando la composición es un líquido, el ácido α -lipoico o sal del mismo puede mezclarse con otros componentes. Cuando la composición es un sólido, el ácido α -lipoico puede estar aplicado en forma de capa sobre la composición, incorporado en la composición, o de ambas maneras.

40 En diversas realizaciones, el ácido α -lipoico o sal del mismo puede añadirse a la comida del animal. En diversas realizaciones, el ácido α -lipoico o sal del mismo puede ser añadido a la comida del animal por un preparador o fabricante de las composiciones en una planta o por un cuidador del animal antes de proporcionar la comida al animal. En diversas realizaciones, el ácido α -lipoico o sal del mismo puede añadirse durante el procesamiento de una comida para animales, tal como durante y/o después de la mezcladura de otros componentes de la composición que se envasa luego y se pone a disposición de los consumidores. Dicho procesamiento puede incluir extrusión, enlatado, cocción, y análogos, o cualquier otro método o proceso de producción de comidas para mascotas que es
45 conocido en la técnica. En diversas realizaciones, el ácido α -lipoico o sal del mismo puede ser aportado por una fuente natural como un componente animal o vegetal, o el ácido α -lipoico o sal del mismo puede ser aportado por una fuente derivada de síntesis, o el ácido α -lipoico o sal del mismo puede ser aportado por una mezcla de fuentes naturales y sintéticas.

50 Las composiciones incluyen, además de ácido α -lipoico o una sal del mismo, al menos un componente adecuado para consumo por un animal de compañía que incluye grasas, carbohidratos, proteínas, fibras, agentes nutricionales de equilibrio tales como Vitaminas, minerales, y alimentos traza, y mezclas de los mismos. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede seleccionar la cantidad y tipo de ingredientes alimenticios para una comida típica basada en los requerimientos dietéticos del animal, por ejemplo, la especie, edad, tamaño, peso, estado de salud, y función del animal.

La parte de ingredientes alimenticios de la composición alimenticia puede incluir hasta aproximadamente 100% de cualquier ingrediente alimenticio particular, o puede incluir una mezcla de ingredientes alimenticios en diversas proporciones. En ciertas realizaciones, la composición alimenticia incluye una combinación de ingredientes alimenticios en cantidades de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 50% en peso de grasa, aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 75% en peso de carbohidrato, aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 95% en peso de proteína, aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 40% en peso de fibra dietética, y aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 15% en peso de uno o más agentes nutricionales de equilibrio.

En ciertas realizaciones, el ingrediente alimenticio de grasa y carbohidrato se obtiene de una diversidad de fuentes tales como grasa animal, aceite de pescado, aceite vegetal, carne, subproductos cárnicos, cereales, otras fuentes animales o vegetales, y mezclas de los mismos. Los cereales incluyen trigo, maíz, cebada, y arroz.

En ciertas realizaciones, el ingrediente alimenticio proteínico se obtiene a partir de una diversidad de fuentes tales como plantas, animales, o ambos. La proteína animal incluye carne, sub-productos cárnicos, productos lácteos, y huevos. Las carnes incluyen carne de aves de corral, de pescado, y de animales tales como ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras, y análogos. Subproductos cárnicos incluyen pulmones, riñones, cerebro, hígados, estómagos, e intestinos. El ingrediente alimenticio proteínico puede ser también aminoácidos y/o péptidos libres. Preferiblemente, el ingrediente alimenticio proteínico incluye carne, subproducto cárnico, productos lácteos, o huevos.

En ciertas realizaciones, el ingrediente alimenticio de fibra se obtiene de una diversidad de fuentes tales como fuentes de fibra vegetal, por ejemplo, celulosa, pulpa de remolacha, cáscaras de cacahuete, y fibra de soja.

En ciertas realizaciones los agentes nutricionales de equilibrio se obtienen de una diversidad de fuentes conocidas por los expertos, por ejemplo, Vitamina y suplementos minerales así como ingredientes alimenticios. Pueden incluirse Vitaminas y minerales en cantidades requeridas para evitar deficiencia y mantener el estado de salud. Estas cantidades están fácilmente disponibles en la técnica. El National Research Council (NRC) proporciona las cantidades recomendadas de tales nutrientes para animales de granja. Véase, v.g. Nutrient Requirements of Swine (10ª Edición Revisada, Nat'l Academy Press, Wash. D.C., 1998), Nutrient Requirements of Poultry (9ª Edición Revisada, Nat'l Academy Press, Wash. D.C., 1994), Nutrient Requirements of Horses (5ª Edición Revisada, Nat'l Academy Press, Wash. D.C., 1989). El American Feed Control Officials (AAFCO) proporciona las cantidades recomendadas de tales nutrientes para perros y gatos. Véase American Feed Control Officials Inc., Publicación Oficial, pp. 129-137 (2004). Vitaminas generalmente como aditivos alimenticios incluyen Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina D, biotina, Vitamina K, ácido fólico, inositol, niacina, y ácido pantoténico. Minerales y alimentos traza útiles como aditivos alimenticios incluyen calcio, fósforo, sodio, potasio, magnesio, cobre, cinc, cloruro, hierro, selenio, yodo, y hierro.

En ciertas realizaciones, las composiciones alimenticias pueden contener ingredientes adicionales tales como Vitaminas, minerales, cargas, mejoradores de la palatabilidad, agentes aglutinantes, sabores, estabilizadores, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, tampones, sales, recubrimientos, y análogos conocidos por los expertos. Los estabilizadores incluyen sustancias que tienden a aumentar la vida útil de la composición tales como conservantes, agentes sinérgicos y secuestrantes, gases de envasado, estabilizadores, emulsionantes, espesantes, agentes gelificantes, y humectantes. Ejemplos de emulsionantes y/o agentes espesantes incluyen gelatina, éteres de celulosa, almidón, ésteres de almidón, éteres de almidón, y almidones modificados. Las cantidades específicas para cada componente de la composición, ingrediente alimenticio y otros ingredientes dependerán de una diversidad de factores tales como los componentes e ingredientes particulares incluidos en la composición; la especie del animal, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del animal; la tasa de consumo del animal; tipo de enfermedad o afección que se esté tratando; y factores análogos. Por tanto, los componentes y las cantidades de ingredientes pueden variar ampliamente y pueden desviarse de las proporciones preferidas descritas en esta memoria.

En una realización ilustrativa, la composición puede, por ejemplo, además de ácido α -lipoico o una sal del mismo, incluir también al menos uno de los siguientes:

(a) aproximadamente 0% a aproximadamente 75% de carbohidrato,

(b) aproximadamente 2% a aproximadamente 50% de grasa,

(c) aproximadamente 0% a aproximadamente 40% de fibra dietética, y

(d) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de uno o más agentes nutricionales de equilibrio.

La dieta proporcionada como alimento al animal de compañía adulto, por ejemplo, canino y felino es la dieta estándar normal proporcionada como alimento a un animal de dicha edad. A continuación se presenta una dieta típica para un canino de 1 a 6 años de edad.

Tabla 1: Composición Alimenticia Ilustrativa para un Animal de Compañía Mascota

Ingrediente	Diana
Proteína (% de materia seca)	23
Grasa (% de materia seca)	15
Fósforo (% de materia seca)	0,6
Sodio (% de materia seca)	0,3

Las composiciones pueden contener ingredientes adicionales destinados a mantener o mejorar la salud del animal, por ejemplo, suplementos, medicaciones, hierbas, fármacos holísticos y composiciones.

- 5 La composición de la invención puede incluir uno o más ingredientes adicionales para prevenir o tratar una o más enfermedades o afecciones.

10 El componente en la dieta que realiza esto es un antioxidante o mezcla de los mismos. Un antioxidante es un material que inhibe un radical libre. Ejemplo de tales materiales incluyen alimentos tales como Ginkgo Biloba, pulpa de cítricos, orujo de uva, orujo de tomate, zanahoria y espinaca, todos ellos secados preferiblemente así como diversos otros materiales tales como beta-caroteno, selenio, coenzima Q10 (ubiquinona), luteína, tocotrienoles, isoflavonas de soja, S-adenosilmetionina, glutatión, taurina, N-acetilcisteína, Vitamina E, Vitamina C, ácido alfa-lipoico, l-carnitina y análogos. La Vitamina E se puede administrar como un tocoferol o una mezcla de tocoferoles y diversos derivados de los mismos tales como ésteres como acetato, succinato, palmitato, y análogos de Vitamina E. Es preferible la forma alfa, pero pueden incluirse formas beta, gamma y delta. Se prefiere la forma d, pero son 15 aceptables mezclas racémicas. Las formas y derivados funcionarán con una actividad semejante a la Vitamina E después de la ingestión por la mascota. La Vitamina C se puede administrar en esta dieta como ácido ascórbico y sus diversos derivados tales como sales fosfato de calcio, sal de colesterilo, 2-monofosfato, y análogas que funcionarán con una actividad semejante a Vitamina C después de ingestión por la mascota. Las mismas pueden encontrarse en cualquier forma tal como una forma líquida, semisólida, sólida y termoestable. El ácido alfa-lipoico se puede administrar en la dieta como ácido alfa-lipoico o como un derivado lipoato como en la Patente U.S. Núm. 20 5.621.117, mezclas racémicas, sales, ésteres o amidas de los mismos. La L-carnitina se puede administrar en la dieta y pueden utilizarse diversos derivados de carnitina tales como las sales tales como el hidrocloreto, fumarato y succinatos, así como carnitina acetilada, y análogos.

25 Las cantidades administradas en la dieta, todas ellas como % en peso (basado en materia seca) de la dieta, se calculan como el material activo, per se, que se mide como material libre. Las cantidades máximas empleadas no deben producir toxicidad. Pueden utilizarse al menos aproximadamente 100 ppm o al menos aproximadamente 150 ppm de Vitamina E. Se puede emplear un intervalo preferido de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 ppm. Aunque no es necesario, por regla general no se excederá de un máximo de aproximadamente 2000 ppm o aproximadamente 1500 ppm. Con respecto a Vitamina C se utilizan al menos aproximadamente 50 ppm, deseablemente al menos alrededor de 75 ppm y más deseablemente al menos alrededor de 100 ppm. Puede emplearse un máximo no tóxico. Para l-carnitina, un mínimo útil son aproximadamente 50 ppm, de modo deseable aproximadamente 200 ppm, y de modo más deseable aproximadamente 300 ppm para caninos. Para felinos, se pueden emplear mínimos ligeramente mayores de l-carnitina, tales como aproximadamente 100 ppm, 200 ppm, y 35 500 ppm. Puede emplearse una cantidad máxima no tóxica, por ejemplo, menos de aproximadamente 5000 ppm. Para caninos, se pueden emplear cantidades menores, por ejemplo, menos de aproximadamente 5000 ppm. Para caninos, un intervalo preferido es aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 400 ppm. Para felinos, un intervalo preferido es aproximadamente 400 ppm a aproximadamente 600 ppm. Puede emplearse beta-caroteno a aproximadamente 1-15 ppm. El selenio puede emplearse a aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 ppm. La luteína se puede emplear en cantidad de al menos aproximadamente 5 ppm. Los tocotrienoles pueden emplearse en proporción de al menos aproximadamente 25 ppm. La coenzima Q10 se puede emplear en proporción de al menos aproximadamente 25 ppm. La S-adenosilmetionina se puede emplear en proporción de al menos aproximadamente 50 ppm. La taurina se puede emplear en proporción de al menos aproximadamente 1000 ppm. Las isoflavonas de soja se pueden emplear en proporción de al menos aproximadamente 25 ppm. La N-acetilcisteína se puede emplear en proporción de al menos aproximadamente 50 ppm. El glutatión se puede emplear en proporción de al menos 40 aproximadamente 50 ppm. El Ginkgo Biloba puede utilizarse en proporción de al menos 50 ppm de extracto. 45

Los siguientes son ingredientes brutos que son ricos en contenido de ORAC (capacidad absorbente de radicales oxígeno): orujo de espinaca, orujo de tomate, pulpa de cítricos, orujo de uva, gránulos de zanahoria, brécol, té verde, Ginkgo Biloba y harina de gluten de maíz.

- 5 Cuando se añadieron a la dieta como inclusiones de 1% (para un total de 5% de sustitución para un ingrediente de ORAC baja tal como maíz) los mismos aumentaban el contenido de ORAC de la dieta global y aumentaban el contenido de ORAC del plasma de los animales alimentados con la dieta que contenía estos componentes. Preferiblemente, cualquier ingrediente con un contenido de ORAC > 25 µmoles de equivalentes Trolox por gramo de materia seca podría utilizarse si se añadiera en una combinación de 1% con otros 4 ingredientes de 1% para un total de 5% de adición a la dieta. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen adicionalmente una cantidad eficaz de al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, metilsulfonilmetano ("MSM"), creatina, antioxidantes, *Perna canaliculata*, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6 y mixturas de los mismos.
- 10 En diversas realizaciones, un suplemento que incluye una cantidad eficaz de ácido α-lipoico o una sal del mismo incluye además una cantidad eficaz de al menos una sustancia que incluya aspirina, anti-inflamatorios tales como ibuprofeno, inhibidores de COX-2, y otras composiciones medicinales y farmacéuticas y combinaciones de las mismas. Suplementos incluyen, pero sin carácter limitante, una comida utilizada con otra comida para mejorar el balance nutritivo o la eficiencia del total. Suplementos incluyen composiciones que se proporcionan como comida sin diluir como suplemento a otros alimentos, de elección libre ofrecida con otras partes de la ración de un animal que están disponibles por separado, o diluidos y mezclados con la comida regular de un animal para producir un alimento completo. El AAFCO, por ejemplo, proporciona una discusión relativa a suplementos en la American Feed Control Officials, Inc. Publicación Oficial, p. 220 (2003). Los suplementos pueden encontrarse en diversas formas que incluyen, por ejemplo, polvos, líquidos, jarabes, píldoras, y composiciones encapsuladas.
- 15
- 20 En ciertas realizaciones, la composición puede ser una chuchería. Las chucherías incluyen composiciones que se proporcionan a un animal para tentar el animal a comer durante un tiempo no correspondiente a las comidas, por ejemplo, huesos de perro para los caninos. Las chucherías pueden ser nutricionales en donde la composición incluye uno o más nutrientes y pueden tener una composición semejante a una comida. Las chucherías no nutricionales abarcan cualesquiera otras chucherías que son no tóxicas. La composición o componentes se aplican en forma de capas sobre la chuchería, incorporadas en la chuchería, o de ambas maneras. Las chucherías de la invención se pueden preparar por un proceso de extrusión o cocción similar a los utilizados para la comida seca. Otros procesos pueden utilizarse también para aplicar la composición en forma de capa en el exterior de las formas de chuchería existentes o inyectar la composición dentro de una forma de chuchería existente.
- 25
- 30 En ciertas realizaciones, la composición puede ser un juguete. Los juguetes incluyen juguetes masticables tales como huesos artificiales. El ácido lipoico o una sal del mismo puede formar un recubrimiento sobre la superficie del juguete o sobre la superficie de un componente del juguete, incorporarse parcial o totalmente en todo el juguete, o de ambas maneras. En una realización, ácido lipoico o una sal del mismo es accesible por vía oral para el usuario considerado. Existe una amplia gama de juguetes adecuados actualmente en el comercio, por ejemplo, la Patente U.S. Núm. 5.339.771, la Patente U.S. Núm. 5.419.283, y las referencias citadas en ellas. Esta invención proporciona juguetes a la vez parcialmente consumibles, por ejemplo, juguetes que incluyen componentes plásticos, y juguetes totalmente consumibles, por ejemplo, cueros crudos y diversos huesos artificiales. La invención proporciona preferiblemente juguetes para uso por un perro o un gato.
- 35

Preparación de las Composiciones de la Invención

- 40 Las composiciones de la invención se pueden preparar en una forma enlatada o húmeda utilizando procesos convencionales de preparación de alimentos conocidos por los expertos. Típicamente, tejidos proteínicos animales triturados se mezclan con los otros ingredientes tales como aceites de pescado, cereales de cereales, ingredientes de equilibrio, aditivos de propósitos especiales (v.g., mixturas de Vitaminas y minerales, sales inorgánicas, celulosa y pulpa de remolacha, agentes de aumento de volumen, y análogos) y agua en cantidades suficientes para procesamiento. Se prepara una mixtura de estos ingredientes en un recipiente adecuado para calentamiento mientras se mezclan los componentes. El calentamiento de la mixtura se efectúa utilizando cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, inyección directa de vapor o utilización de una vasija provista de un cambiador de calor. Después de la adición del último ingrediente, la mixtura se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°F (10°C) a aproximadamente 212°F (100°C). Temperaturas fuera de este intervalo son aceptables, pero pueden ser comercialmente impracticables sin el uso de otros adyuvantes de procesamiento. Cuando se calienta a la temperatura apropiada, el material se encontrará típicamente en la forma de un líquido espeso. El líquido espeso se envasa en latas. Se aplica una tapa, y el recipiente se cierra herméticamente. La lata cerrada se pone luego en un equipo convencional diseñado para esterilizar el contenido. La esterilización se realiza usualmente por calentamiento a temperaturas mayores que aproximadamente 230°F (110°C) durante un tiempo apropiado que depende de la temperatura utilizada, la composición, y factores similares. Las composiciones de la presente invención pueden añadirse a las composiciones alimenticias antes, durante, o después de la preparación.
- 45
- 50
- 55

- Las composiciones alimenticias se pueden preparar en una forma seca utilizando procesos convencionales conocidos por los expertos. Típicamente, ingredientes secos tales como proteína animal, proteína vegetal, cereales, y análogos se trituran y se mezclan unos con otros. Los ingredientes húmedos o líquidos, con inclusión de grasas, aceites, proteína animal, agua y análogos se añaden luego y se mezclan con la mezcla seca. La mixtura se procesa luego en triturados de grano grueso o piezas secas similares. El triturado de grano grueso se forma a menudo utilizando un proceso de extrusión en el cual la mixtura de ingredientes secos y húmedos se somete a trabajo
- 60

mecánico a presión y temperatura elevadas y se fuerza a través de pequeñas aberturas, después de lo cual se corta en el triturado grueso mediante una cuchilla rotativa. El triturado grueso húmedo se seca luego y se descubre opcionalmente con uno o más recubrimientos tópicos tales como saborizantes, grasas, aceites, polvos, y análogos. El triturado puede producirse también a partir de la masa utilizando un proceso de cocción, en lugar de extrusión, en donde la masa se introduce en un molde antes del procesamiento con calor seco. Las composiciones alimenticias se pueden poner en forma de una chuchería utilizando un proceso de extrusión o cocción similar a los arriba descritos para la comida seca o un juguete tal como los descritos en las Patentes U.S. Núms. 5,339.771 y 5.419.283. Las composiciones de la presente invención se pueden añadir a las composiciones alimenticias antes, durante, o después de la preparación.

10 Métodos de Tratamiento o Prevención de Trastornos con las Composiciones de la Invención

Los inventores han descubierto que las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía. En ciertas realizaciones, el tratamiento se administra a un perro adulto. El término adulto tiene por objeto significar, en general, un canino de al menos 1 a 6 años y un felino de al menos 1 a 6 años. Un perro o gato de edad avanzada es de 7 años y más.

15 De acuerdo con ello, en otra realización, la invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía, que incluye alimentar el animal con una composición de la invención que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección degenerativa de las articulaciones que es de 100 a 600 ppm. En ciertas realizaciones de la invención, la composición está destinada al tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones en un perro o un gato.

Los usos de las composiciones de la invención incluyen administrar la composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo a un animal de compañía propenso a sufrir o que sufre una afección degenerativa de las articulaciones o administrar las composiciones a un animal que sufre un debilitamiento en la función de las articulaciones, particularmente un debilitamiento debido a envejecimiento. La composición puede proporcionarse también como comida a un animal de compañía sano a fin de mantener las funciones sanas de las articulaciones y/o prevenir una afección degenerativa de las articulaciones.

El tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones de acuerdo con la invención incluye el tratamiento o la prevención de diversas afecciones de cartílago afectado. La invención incluye por tanto no sólo el tratamiento de una afección pre-existente que afecta al cartílago, sino también para la prevención o protección de los animales contra una afección que afecta al cartílago. La invención incluye el tratamiento de una afección que afecta al cartílago.

La expresión "tratamiento de una afección que afecta al cartílago" como se utiliza en esta memoria significa mejorar, tratar, prevenir y/o aliviar al menos una afección que afecta al cartílago y/o proporcionar a un animal un efecto positivo para el cartílago. La expresión "tratamiento de una afección que afecta al cartílago" incluye usos preventivos para un animal con una afección latente que afecta al cartílago, una predisposición, sea hereditaria o de otro tipo para una afección que afecta al cartílago o como medida preventiva en cualquier momento durante la vida de un animal para reforzar el cartílago, prevenir anomalías en el cartílago, mejorar la salud de las articulaciones, reducir los efectos de la degradación de las articulaciones a medida que aumenta la edad, o prevenir la artritis u otra afección que atañe a las articulaciones. Ejemplos ilustrativos de un efecto positivo sobre el cartílago incluyen aumento de la flexibilidad, reparación de lesiones, reducción de la inflamación, mejora de la movilidad, refuerzo del cartílago, reducción de anomalías, y/o prevención de cualquiera de flexibilidad y/o movilidad reducidas, debilitamiento y/o degradación del cartílago, anomalías y/o lesiones, inflamación, o una afección de cartílago afectado. Ejemplos ilustrativos de tales afecciones de cartílago afectado incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, osteocondrosis, enfermedad degenerativa de las articulaciones, sinovitis, artritis bacteriana purulenta; y osteoartropatía psoriásica.

En otra realización, la invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en animales de compañía, que incluye proporcionar como alimento al animal una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la osteoartritis que es de 100 a 600 ppm. Con respecto a la prevención del deterioro de las articulaciones por osteoartritis, un grupo que es un objetivo particular de perros incluye aquéllos que se encuentran en necesidad de cuidado preventivo. Por ejemplo, razas de gran tamaño tales como el recuperador de Ladrador, Rottweiler, Pastor Alemán, y análogos son más propensos a la osteoartritis como se demuestra por su mayor incidencia en estas razas. Adicionalmente, los perros de edad superior a aproximadamente 6 años tienen una incidencia notablemente mayor de osteoartritis. Los perros activos, perros atléticos y perros obesos pueden encontrarse también en riesgo.

55 En otra realización, la invención abarca ácido α -lipoico para uso en el tratamiento o la prevención de deterioro del cartílago en un animal de compañía, que incluye proporcionar como comida al animal una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el deterioro del cartílago, que es de 100 a 600 ppm.

En otra realización, la invención abarca ácido α -lipoico para uso en la modulación de la degradación enzimática del cartílago articular en un animal de compañía, que incluye proporcionar como alimento al animal una composición que incluye ácido α -lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para modular la degradación enzimática del cartílago articular, que es de 100 a 600 ppm.

- 5 En otra realización, la invención abarca ácido α -lipoico para uso en la disminución de la liberación de GAG por el tejido cartilaginoso en un animal de compañía, que incluye proporcionar como alimento al animal una composición que incluye ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para reducir la liberación de GAG, que es de 100 a 600 ppm.

- 10 Se describe también ácido α -lipoico para uso en el mantenimiento o aumento de la densidad mineral ósea en un animal de compañía que incluye proporcionar como comida al animal una composición que incluye ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para mantener o aumentar la densidad mineral ósea.

EJEMPLOS

Esta invención puede ilustrarse adicionalmente por los ejemplos que siguen de realizaciones preferidas de la misma, aunque se comprenderá que estos ejemplos se incluyen meramente para propósitos de ilustración.

- 15 EJEMPLO 1

Materiales y Métodos:

Se utilizaron treinta (30) perros para determinar el efecto del ácido lipoico cuando se comparaba con una comida de control AAFCO o una comida de test que contenía aceite de pescado.

- 20 Se estudió un perfil de expresión génica diferencial entre una comida de control AAFCO, una comida que contenía aceite de pescado, y una comida que contenía ácido lipoico. Para un mínimo de ratio de cambio de 1,3, se generó una lista de 1212 genes comparada con el control AAFCO y 1896 genes comparada con la comida que contenía aceite de pescado al cabo de 30 días.

Extracción de RNA:

- 25 Se aislaron los RNAs totales de muestras de sangre entera utilizando el kit PAXgene de aislamiento de RNA. Todas las medidas se realizaron con el Genechip Affymetrix canino 2. Para el análisis estadístico, todas las medidas se normalizaron con RMA. Todo el análisis se preformó utilizando Partek. Se realizó un test-t ANOVA para los genes que se expresan diferencialmente entre el control y las comidas de test se seleccionaron basándose en un valor p de corte 0,1, ratio de cambio $> \pm 1,3$.

- 30 **Expresión Génica:** Se encontró que la expresión de 1212 genes estaba alterada en los perros alimentados con una comida de test que contenía 150 ppm de ácido lipoico cuando se compararon con los perros que se alimentaron con una comida de control AAFCO. Adicionalmente, se encontró que la expresión de 1896 genes estaba alterada en los perros que habían comido la comida de test que contenía ácido lipoico comparada con una comida de test que contenía aceite de pescado. La Tabla 3 muestra los genes agrupados por función y la dirección de expresión con relación a los alimentados con la comida de control o una comida que contenía aceite de pescado.

- 35 **Metabólica:** Se analizaron los metabolitos en plasma y se compararon como ratio de cambio con relación a los perros que recibieron la comida de control.

Medidas de Biomarcadores: Se midieron marcadores de cartílago en suero utilizando kits basados en ELISA a fin de determinar las concentraciones de marcadores de cartílago. Se utilizó el día 0 como covariante en el análisis para ajustar los valores basales.

- 40 **Resultados:** La adición de ácido lipoico a una comida daba como resultado una mayor disminución en el propéptido C de colágeno tipo II y fragmento de telopéptido reticulado al terminal carboxi de colágeno tipo II que una comida similar sin ácido lipoico. Se sabe que estos dos marcadores aumentan en los perros con osteoartritis. Adicionalmente, los perros alimentados con una comida que contenía ácido lipoico perdían grasa, lo que sugería un aumento en la utilización de grasa para energía (oxidación de las grasas) y una producción disminuida de glucosa para mantenimiento de un peso más sano. Dicho de otro modo, los perros alimentados con ácido lipoico utilizaban la glucosa disponible más eficientemente y desplazaban su metabolismo hacia la movilización de la grasa para usos energéticos. Adicionalmente, el metabolito hidroxiprolina estaba reducido en plasma, lo que sugería una destrucción reducida del cartílago, dado que este metabolito se origina casi exclusivamente a partir de cartílago. Más aún, los cambios en la expresión génica determinados a partir de los glóbulos blancos en suero respaldan la evidencia que sugiere una protección incrementada del cartílago por la síntesis aumentada de componentes de cartílago y expresión reducida de enzimas que degradan el cartílago. Finalmente, los cambios de expresión génica sugieren una utilización mejorada de las grasas por aumento de PDK4, que inhibe la formación de piruvato a partir de la glucosa y desplaza el metabolismo hacia el transporte de acetil-CoA para energía, y la regulación creciente de
- 50

transportadores de glucosa. Los perros alimentados con ácido lipoico parecían también genómicamente más delgados comparados con los perros alimentados con la comida de control.

Las tablas siguientes muestran la diferencia en grasa y peso así como marcadores de cartílago con relación al tratamiento con ácido lipoico.

- 5 La Tabla 2 ilustra el cambio en el nivel en sangre de marcadores artríticos en perros después de ser alimentados con una dieta de control comparados con perros que se alimentaron con un control más aceite de pescado y un control más ácido lipoico durante 30 días y se midieron de nuevo el día 90. Como se ilustra en la Tabla 2, los perros alimentados con un control más ácido lipoico exhibían una reducción en los marcadores artríticos (*es decir*, CPII y CTXII) después de un periodo de tratamiento de 30 días, y una reducción mayor en los marcadores artríticos
- 10 después de un periodo de 90 días de ser alimentados con un control más ácido lipoico.

Tabla 2. Marcadores artríticos medidos en la sangre en perros alimentados con tres comidas diferentes ^{ab}								
Metabolito	Control	Aceite de pescado	Ácido lipoico	SE	Probabilidad, P <			
					Tratamiento	Aceite de pescado vs Control	Aceite de pescado vs Ácido lipoico	Ácido lipoico vs Control
Día 30								
CPII, ng/ml	1076,9	997,61	986,28	29,254	0,004	0,01	0,70	0,01
Cambio de CPII	17,00	-30,50	-95,10	33,863	0,01	0,17	0,07	0,01
Cambio de CTXII	-2,33	-0,03	-5,60	2,622	0,12	0,39	0,04	0,22
Día 90								
CPII, ng/ml	941,1	897,8	848,0	33,56	0,02	0,18	0,15	0,01
Cambio de CPII	-118,70	-131,00	-232,70	36,546	0,01	0,74	0,01	0,01
Cambio de CTXII	-3,24	-1,23	-0,59	6,119	0,90	0,75	0,92	0,67
^a Marcadores individuales analizados con d 0 como covariante								
^b Cambio en los marcadores individuales y ratios analizadas sin covariantes.								

- 15 La Tabla 3 ilustra el cambio direccional (regulación creciente o regulación decreciente) en los genes relacionados con el metabolismo del cartílago en los perros después de ser alimentados con una dieta de control comparados con perros alimentados con un control más aceite de pescado y un control más ácido lipoico durante 90 días en las células óseas de los caninos. Como se ilustra en la Tabla 2, los perros alimentados con un control más ácido lipoico exhibían una regulación decreciente en el gen MMP3 correspondiente a una degradación del componente colágeno del cartílago, regulación creciente de TIMP2 correspondiente a la inhibición de MMP's y regulación creciente de proilil-4-hidroxilasa, que corresponde al paso limitante de la velocidad en la síntesis del colágeno tipo II (*es decir*, produce hidroxiprolina para incorporación en un epítipo de colágeno).

Tabla 3. Genes relacionados con el metabolismo del cartílago alterado por ácido lipoico en las células óseas de los caninos			
Gen	Sonda	Cambio direccional	Función
MMP3	1582602_at	Hacia abajo	Degradación del componente colágeno del cartílago
TIMP2	1582708_at	Hacia arriba	Inhibe MMPs
Proilil-4-hidroxilasa	1600479_at	Hacia arriba	Paso limitante de la velocidad en la síntesis de colágeno tipo II, produce hidroxiprolina para incorporación en el epítipo de colágeno

- 20 La Tabla 4 ilustra el cambio en los genes relacionados con el metabolismo del cartílago y el metabolismo de la energía en los perros después de ser alimentados con una dieta de control comparados con perros alimentados con un control más ácido lipoico.

Tabla 4. Genes relacionados con el metabolismo del cartílago y la energía alterado por ácido lipóico comparados con comidas de control o de mejora (la mejora contiene aceite de pescado)

Nombre del gen	Sonda	Ratio de cambio	Ácido lipóico vs.
Relacionados con el metabolismo del cartílago			
Profil-hidroxilasa alfa 1	CfaAffx.22481.1.S1_at	1,4	control
Profil-hidroxilasa alfa 2	Cfa.13303.2.S1_a_at	1,3	control
Transportador de glucosa facilitado 9	Cfa.7132.1.A1_at	1,4	control
TIMP1	Cfa.3680.1.S1_s_at	1,3	Control
Condroitan- sulfato-sintasa 1	CfaAffx.16537.1.S1_at	1,4	control
Heparin- sulfato-N-desacetilasa/N-sulfotransferasa 2	Cfa.11897.1.A1_at	1,3	control
12-lipooxigenasa	CfaAffx.25908.1.S1_s_at	-1,3	control
Condroitan- sulfato-proteoglicano 2 (veriscan)	CfaAffx.13597.1.S1_s_at	1,5	control
Lisil-hidroxilasa	Cfa.16732.1A1_at	1,3	aceite de pescado
N-acetilgalactosaminil-transferasa 1	Cfa.12862.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
Condroitan- sulfato-sintasa 1	CfaAffx.16537.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
Fibronectina 1	Cfa.3707.2.S1_at	1,4	aceite de pescado
Condroitan- sulfato-proteoglicano 2 (veriscan)	CfaAffx.13597.1.S1_s_at	1,5	aceite de pescado
ADAMTS-2	Cfa.6326.1.A1_x_at	-1,3	aceite de pescado
ADAMTS-10		-1,3	aceite de pescado
ADAPTS-16	CfaAffx.16270.1.S1_at	-1,3	aceite de pescado
12-lipooxigenasa	CfaAffx.25908.1.S1_s_at	-1,3	aceite de pescado
MMP2	CfaAffx.14851.1.S1_s_at	-1,3	aceite de pescado
MMP7	CfaAffx.23201.1.S1_at	-1,3	aceite de pescado
Receptor del factor de crecimiento transformante beta 1	Cfa.13340.1.A1_at	1,3	aceite de pescado
Transportador de glucosa facilitado 9	Cfa.7132.1.A1_at	1,4	aceite de pescado
Relacionados con el metabolismo de la energía			
PDK4	Cfa.2282.1.S1_at	1,4	control
	Cfa.19125.2.S1_at,		
Hexoquinasa 3	CfaAffx.25391.1.S1_s_at	1,3	control
5' AMP alfa 1	Cfa.9738.1.S1_s_at	1,3	control
5' AMP beta 1	CfaAffx.15678.1.S1_at	1,3	control
5' AMP gamma 2	Cfa.10276.2.S1_a_at,	1,4	control

ES 2 432 151 T3

Transportador de glucosa facilitado 1	CfaAffx.4630.1.S1_s_a t	1,3	control
Transportador de glucosa facilitado 6	Cfa.6832.1.A1_at	1,3	control
Succinil-CoA-ligasa alfa	Cfa.16185.1.S1_at	1,3	control
PPAR gamma	CfaAffx.8402.1.S1_s_a t	1,3	control
Ácido graso-desaturasa 1	CfaAffx.24518.1.S1_at	1,9	control
Modulador del elemento sensible a cAMP	Cfa.855.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
PDK4	Cfa.2282.1.S1_at	1,6	aceite de pescado
	Cfa.19125.2.S1_at,		
Hexoquinasa 3	CfaAffx.25391.1.S1_s_ at	1,3	aceite de pescado
5' AMP alfa 1	Cfa.9738.1.S1_s_at	1,3	aceite de pescado
5' AMP beta 1	CfaAffx.15678.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
5' AMP gamma 2	Cfa.10276.2.S1_a_at,	1,5	aceite de pescado
Transportador de glucosa facilitado 1	CfaAffx.4630.1.S1_s_a t	1,3	aceite de pescado
Transportador de glucosa facilitado 6	Cfa.6832.1.A1_at	1,4	aceite de pescado
Succinil-CoA-ligasa alfa	Cfa.16185.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
Succinil-CoA-ligasa beta	Cfa.1485.1.S1_at	1,3	aceite de pescado
PPAR gamma	CfaAffx.8402.1.S1_s_a t	1,3	aceite de pescado
SREBP-1	Cfa.189.2.S1_s_at	-1,3	aceite de pescado
PPAR gamma	CfaAffx.8402.1.S1_s_a t	1.3	aceite de pescado
SREBP-1	Cfa.189.2.S1_s_at	-1.3	aceite de pescado

La Tabla 5 ilustra los ingredientes en una composición ilustrativa de comida para mascotas de la invención.

Tala 5. Ingredientes utilizados para fabricar la composición

	Ingredientes
1	Trigo
2	Sorgo
3	Maíz
4	Pollo triturado
5	Harina de gluten de maíz
6	Harina gruesa de ave
7	Aceite de soja
8	Linaza
9	Arroz de cerveceros
10	Harina de soja, 49%
11	Mejorador Pal 1
12	Pulpa de remolacha
13	Citrato de potasio
14	Aceite de pescado
15	DL-metionina
16	L-lisina.HCl
17	Sal
18	Carbonato de calcio
19	Ácido lipoico
20	Cloruro de colina
21	Premezcla de vitaminas
22	L-treonina
23	Vitamina E
24	L-triptófano
25	Ácido lipoico
26	Premezcla de minerales
27	Conservante

La Tabla 6 ilustra marcadores artríticos medidos en muestras de sangre para perros después de ser alimentados con una dieta de control comparados con perros alimentados con una comida para mascotas que incluía ácido lipoico durante 90 días. Como se ilustra en la Tabla 5, los perros alimentados con un control más ácido lipoico exhibían un estado inmunitario disminuido al cabo de 90 días.

Tabla 6. Marcadores artríticos medidos en la sangre de perros alimentados con tres comidas diferentes ^{ab} al cabo de 90 días							
					Probabilidad, P <		
Metabolito	Control	Mejora	Mejora + lipoico	SE	Mejora vs Control	Mejora vs+lipoico	Control vs +lipoico
CPII, ng/ml	941,1	897,8	848,0	33,56	0,18	0,15	0,01
COMP, U/l	1,77	1,96	1,86	0,088	0,04	0,28	0,30

ES 2 432 151 T3

Ratio CPII:COMP	535,3	460,4	483,3	41,78	0,08	0,59	0,22
Cambio de CPII	-118,70	-131,00	-232,70	36,546	0,74	0,01	0,01
Cambio de COMP	-1,53	-1,31	-1,39	0,153	0,17	0,60	0,39
Ácido eicosapentaenoico, mg/dl	0,15	9,88	10,4	1,259	0,01	0,69	0,01
^a Marcadores individuales analizados con d 0 como covariante							
^b Cambio en los marcadores individuales y ratios analizados sin covariantes.							
- Control se refiere a la comida estándar para perros del AAFCO.							
- Mejora se refiere a una comida para mascotas baja en grasa, de calorías reducidas y rica en fibra.							

La Tabla 7 ilustra marcadores artríticos medidos en muestras de sangre para perros después de ser alimentados con cinco dietas diferentes durante 180 días.

Tabla 7. Marcadores artríticos medidos en la sangre de perros alimentados con cinco comidas diferentes al cabo de 180 días*										
Metabolito	#1	#2	#3	#4	#5	SE	Probabilidad, P <			
							vs#1	vs #2	Vs #4	vs #5
Osteocalcina, ng/ml	6,81	8,64	9,53c	8,29	6,71	0,883	0,05	NS	NS	0,05
Proteína oligómera de la matriz del cartílago, U/l	3,17	3,30	3,23	3,19	3,38	0,204	NS	NS	NS	NS
Telopéptido aminoterminal reticulado, nM BCE	21,42	25,53	24,89	24,02	23,63	2,707	NS	NS	NS	NS
Ácido eicosapentaenoico, mg/dl	1,88b	0,49a	8,07c	1,79b	0,47	0,388	0,05	0,05	0,05	0,05

*Se utilizó como covariante el día 0

5 La Tabla 8 ilustra niveles de citoquinas en sangre el día 180 para determinar el efecto del tratamiento con una covariante inicial para perros alimentados con cinco comidas diferentes para mascotas durante 180 días.

Tabla 8. Niveles de citoquinas en la sangre de caninos al cabo de 180 días con d 0 como covariante										
Medida	#1	#2	#3	#4	#5	SE	Probabilidad, P <			
							vs #1	vs #2	Vs #4	vs #5
IL-2 (pg/ml)	635,2	251,60	263,9	371,00	257,10	394,21	0,20	0,97	0,98	0,77
IL-6 (pg/ml)	103,7	66,8	45,9	41,7	66,50	48,606	0,11	0,55	0,55	0,93
IL-7 (pg/ml)	369,0	235,9	215,7	661,6	210,4	200,49	0,30	0,89	0,97	0,02
IL-8 (pg/ml)	989,8	885,0	1024,3	1261,1	833,3	227,10	0,82	0,37	0,21	0,24
IL-15 (pg/ml)	477,8	390,8	280,5	476,0	374,7	247,07	0,28	0,53	0,59	0,39
IL-18 (pg/ml)	458,7	200,6	172,4	297,5	262,5	238,53	0,10	0,87	0,60	0,57
KC (pg/ml)	803,6	643,6	653,9	592,6	589,0	105,65	0,05	0,89	0,38	0,54
MCP-1 (pg/ml)	349,2	216,8	215,4	223,7	256,2	108,13	0,09	0,99	0,60	0,93

ES 2 432 151 T3

IP-10 (pg/ml)	6,05	7,93	3,98	7,76	2,89	3,572	0,41	0,12	0,68	0,25
IFN-gamma(pg/ml)	31,88	29,61	15,07	9,03	19,79	25,207	0,36	0,42	0,79	0,80
GM-CSF (pg/ml)	620,9	217,2	223,7	351,8	284,2	301,51	0,08	0,98	0,78	0,65
Citoquinas Proinflamatorias totales	5351,1	2394,10	2832,2	4535,5	3284,1	1482,30	0,02	0,70	0,68	0,22

REIVINDICACIONES

1. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para uso en el tratamiento o la prevención de una afección degenerativa de las articulaciones en un animal de compañía que se encuentra en necesidad de ello, que comprende alimentar el animal de compañía con una composición que comprende el ácido alfa-lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección degenerativa de las articulaciones, en donde la cantidad eficaz de ácido alfa-lipoico o una sal del mismo en la composición es de 100 ppm a 600 ppm.
- 5 2. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uso comprende modular la degradación enzimática del cartílago articular en un animal de compañía que se encuentra en necesidad de ello.
- 10 3. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uso comprende disminución de la liberación de glucosaminoglucano (GAG) por el tejido cartilaginoso de un animal de compañía que se encuentra en necesidad de ello.
4. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la afección degenerativa de las articulaciones comprende osteoartritis.
- 15 5. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la afección degenerativa de las articulaciones comprende deterioro del cartílago.
6. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el animal de compañía es un perro.
7. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el animal de compañía es un gato.
- 20 8. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición alimenticia para mascotas que comprende ácido lipoico se administra al menos 15 días.
9. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición alimenticia para mascotas que comprende ácido lipoico se administra al menos 30 días.
- 25 10. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición alimenticia para mascotas que comprende ácido lipoico se administra al menos 45 días.
11. Ácido alfa-lipoico o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición alimenticia para mascotas que comprende ácido lipoico se administra diariamente.