

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 777**

51 Int. Cl.:

A23K 1/18 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/48 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2005 E 10003347 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2208422**

54 Título: **Composiciones y métodos para reducir o prevenir la obesidad**

30 Prioridad:

17.03.2004 US 553871 P

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

15.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PAN, YUANLONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 559 777 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para reducir o prevenir la obesidad

5 ÁMBITO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la nutrición de animales de compañía y otros animales domésticos. En concreto la presente invención ofrece composiciones alimenticias en las cuales se usan isoflavonas, ácido linoleico conjugado y L-carnitina para reducir la obesidad o para promover la reducción de la grasa corporal y mantener la masa corporal magra en los animales.

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

Los animales de compañía, como los perros y los gatos, se pueden volver obesos de manera similar a los humanos. Como resultado de la acumulación excesiva de tejido adiposo (grasa corporal) los animales tienen sobrepeso o se vuelven obesos.

El tejido adiposo es un importante depósito de energía. Es importante para la supervivencia de los animales salvajes porque su provisión diaria de alimento es limitada e incierta. Sin embargo el nivel de grasa corporal de los animales salvajes es mucho menor que el de los animales domesticados.

Se ha estimado que el 25-44% de los perros y gatos domesticados en Estados Unidos y Europa tienen sobrepeso o son obesos (Hand, MS, Armstrong PJ, Allen TA. Obesity: Occurrence, treatment, and prevention [*Obesidad: incidencia, tratamiento y prevención*]. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1989, 19:447-474; Scarlett JM, Donoghue S, Saidla J, Wills J. Overweight cats: prevalence and risk factors [*Gatos con sobrepeso: prevalencia y factores de riesgo*]. Int. J. Obes. 1994, 18:p. 22-p. 28). Los perros con sobrepeso u obesidad tienen problemas de salud, sobre todo a mediana edad (es decir, perros que tienen 6-8 años de edad). Si estos problemas causados por el sobrepeso no se corrigen, aumenta el riesgo de desarrollar una serie de enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus, cáncer, hipertensión y enfermedades pulmonares, cardiovasculares y degenerativas de las articulaciones. Además un perro puede padecer problemas cutáneos, menor resistencia a las enfermedades infecciosas y mayor mortalidad. Se cree que el estrés oxidativo es responsable, al menos en parte, del mayor riesgo de contraer las enfermedades relacionadas con la obesidad, arriba citadas. Asimismo es bien sabido que la obesidad produce estrés en el cuerpo de un animal.

Además de su papel como lugar de almacenamiento de energía extra, el tejido adiposo es un órgano endocrino. El sistema endocrino controla una variedad de funciones en el cuerpo de un animal mediante hormonas y citocinas. La homeostasis de estas hormonas es perturbada por la obesidad.

La leptina es una hormona proteica cuya función es regular el apetito, el metabolismo y la maduración sexual. La leptina es sintetizada en las células adiposas (adipocitos) y secretada al torrente sanguíneo. Por tanto los niveles de leptina en el suero están relacionados con la cantidad de grasa corporal. Las concentraciones de leptina aumentan durante la sobrealimentación o la ganancia de peso y disminuyen durante el ayuno o la pérdida de peso. En los humanos se demostró que hay una gran relación entre la leptina y la cantidad de grasa almacenada en el cuerpo, pues se encuentran mayores niveles en individuos con más grasa que en individuos a dieta. De manera similar se ha demostrado que la concentración de leptina en el plasma de los perros obesos aumentaba independientemente de su raza, edad o sexo.

Es sabido que los efectos de la leptina en el peso corporal están mediados a través de sus efectos en los centros hipotalámicos que controlan la temperatura corporal, el gasto energético y la ingesta de comida. Se ha demostrado que otras hormonas o sustancias endocrinas involucradas en la regulación del peso corporal o en su distribución, tales como las catecolaminas, los corticosteroides, la insulina, las hormonas sexuales y la hormona del crecimiento, pueden ser activadas por la leptina.

Algunas citocinas proinflamatorias se sintetizan en el tejido adiposo. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) se sintetiza en los adipocitos y actúa localmente. En los animales normales el TNF- α regula el número de adipocitos, reduce la acumulación de grasa y promueve su descomposición. El TNF- α también estimula la síntesis y la secreción de leptina por los adipocitos. El TNF- α inhibe la acción de la insulina; el aumento de TNF- α provoca resistencia a la insulina.

La interleucina-6 (IL-6) es otra citocina proinflamatoria asociada al tejido adiposo. En los animales normales la IL-6 reduce la acumulación de grasa, suprime el apetito y aumenta la descomposición de las grasas. La IL-6 estimula la secreción de proteínas de fase aguda (p.ej. de proteína C reactiva) por el hígado. La síntesis y la secreción de IL-6 por los adipocitos puede ser una de las mayores fuentes de IL-6 circulante. Las concentraciones de IL-6 circulante están fuertemente relacionadas con la adiposidad.

65

El exceso de tejido adiposo da como resultado un órgano adiposo endocrino hiperactivo, que a su vez influye en otros sistemas endocrinos (p.ej. en la insulina, etc.), en las funciones metabólicas, en el nivel de estrés oxidativo y en las inflamaciones

5 El incremento del estrés oxidativo ha sido relacionado con la obesidad. Los isoprostanos son marcadores estables *in vivo* del estrés oxidativo y del daño tisular (Lynch SM, Morrow JD, Roberts II LJ, Frei B. Formation of non-cyclooxygenase derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress *in vitro* [Formación de prostanoides no derivados de ciclooxigenasas (F2-isoprostanos) en el plasma y lipoproteínas de baja densidad expuestas a estrés oxidativo *in vitro*]. J. Clin. Invest. 1994, 93: 998-1004; Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts II LJ. Se produce *in vivo* una serie de compuestos análogos de prostaglandina F2 en humanos mediante un mecanismo no ciclooxigenásico catalizado por radicales libres, Proc. Natl. Acad. Sci. 1990, 87: 9383-9387). Los isoprostanos son producidos *in vivo* por daño oxidativo del ácido araquidónico presente en fosfolípidos de la membrana celular y en lipoproteínas de la sangre. Constituyen un producto final químicamente estable de la peroxidación lipídica. Los isoprostanos liberados por fosfolipasas de membrana y por partículas lipoproteicas circulan por el plasma y son excretados en la orina. Los niveles más altos de isoprostanos en la sangre y en la orina indican mayor estrés oxidativo y daño tisular *in vivo*.

20 Se ha encontrado que los hombres obesos tienen concentraciones de isoprostanos en plasma significativamente mayores que los hombres no obesos ($P < 0,05$). Los niveles de isoprostanos en plasma se relacionaron de forma reveladora con el índice de masa corporal ($r = 0,408$; $P < 0,05$), con el peso de grasa corporal ($r = 0,467$; $P < 0,05$) y con el área de grasa visceral ($r = 0,387$; $P < 0,05$) y total ($r = 0,359$; $P < 0,05$) en todos los hombres (obesos y no obesos). (Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, Maruyama N, Kitagawa N, Tanaka T, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. El estrés oxidativo en los hombres está relacionado con la adiposidad y con la resistencia a la insulina. J Clin Endocrinol Metab, 2003 Oct; 88(10):4673-6).

25 La obesidad *per se* puede producir directamente hipertensión. Esto se ha comprobado en perros que se alimentaron con una dieta rica en grasas para inducir la obesidad. Se ha demostrado que el aumento de peso en el perro está relacionado con un aumento de la presión sanguínea, del ritmo cardíaco, del gasto cardíaco y de la tasa de filtración glomerular. Además estos perros mostraban una alteración progresiva de la función cardíaca diastólica. En la sangre se libera angiotensinógeno, donde sirve de precursor de dos proteínas: la angiotensina I y la angiotensina II. Las actividades de estas proteínas aumentan la presión sanguínea por reabsorción de sodio en el riñón.

35 Los animales acumulan grasa ingiriendo más calorías que las consumidas como energía. Si la ingesta de energía excede su gasto se acumula grasa. Para eliminar grasa corporal deben consumirse menos calorías o gastarse más calorías que las consumidas. La actividad física cambia el gasto de energía. Por ejemplo, un descenso importante de actividad física puede producir obesidad. La inactividad física reduce el gasto energético y puede contribuir a aumentar la ingestión de alimento. La tasa de metabolismo basal (TMB) es la energía gastada por un animal en estado de reposo y representa la energía necesaria para realizar las funciones normales del cuerpo.

40 La acumulación excesiva de grasa corporal en los animales produce una ganancia excesiva de peso y obesidad, lo cual sucede cuando la síntesis de grasa supera su descomposición. Las sustancias que inhiben la síntesis de grasa y/o favorecen su descomposición se pueden utilizar para reducir o evitar la ganancia excesiva de peso o la obesidad de los animales. Las dietas corrientes para perder peso disminuyen tanto la grasa corporal como la masa corporal magra. Además no están diseñadas para mitigar el daño oxidativo causado por la obesidad.

45 Otro factor de riesgo de obesidad en los animales es la eliminación de los órganos sexuales. En los animales se practican frecuentemente intervenciones tales como la esterilización, castración, ovariectomía y similares, a fin de controlar la población. Sin embargo, tras estas operaciones suele observarse ganancia de peso en los animales. (Harper EJ, Stack DM, Watson TD, Moxham G. Effects of feeding regimens on body weight, composition and condition score in cats following ovariohysterectomy [Efectos de los regímenes alimenticios sobre el peso, la composición y el estado corporal en gatas tras una ovariohisterectomía]. J Small Anim Pract. 2001, 42: 433-438; Robertson ID. The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth [Relación del ejercicio, dieta y otros factores con la obesidad observada por los dueños de perros de propiedad privada del área metropolitana de Perth], WA. Prev Vet Med. 2003, 58:75-83). Se cree que el aumento de peso es una consecuencia de la menor producción de hormonas sexuales por los órganos sexuales y de los niveles muy reducidos de hormonas sexuales endógenas tras la eliminación de los órganos sexuales.

60 Entre las hormonas sexuales se ha encontrado que los estrógenos y los andrógenos intervienen de forma importante en el metabolismo del tejido adiposo. Efectivamente, los menores niveles de estrógenos y de testosterona han sido relacionados con una mayor acumulación de grasa corporal. (Pergola GD, The adipose tissue metabolism: Role of testosterone and dehydroepiandrosterone [El metabolismo del tejido adiposo: el papel de la testosterona y de la dehidro-epiandrosterona]. Int. J. Obesity, 2000, 24: p. 59-p. 63; Cooke PS y Naaz A. Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function [El papel de los estrógenos en el desarrollo y en la función de los adipocitos]. Exp Biol Med. 2004, 229:1127-1135; Mohamed, MK y otros, Effect of long-term ovariectomy and estrogen replacement on the expression of estrogen receptor gene in female rats [Efectos a largo plazo de la ovariectomía y de la sustitución de estrógenos sobre la expresión del gen receptor de estrógenos en ratas hembra]. Eur. J. Endocrinol. 2000, 142:307-

314). Las hormonas sexuales pueden influir en el tejido adiposo de diferentes maneras, por ejemplo, alterando el número y el tamaño de los adipocitos, la lipogénesis y la lipólisis, modulando el apetito o el gasto energético, y similares. (Pergola GD, The adipose tissue metabolism: Role of testosterone and dehydroepiandrosterone [*El metabolismo del tejido adiposo: el papel de la testosterona y de la dehidroepiandrosterona*]. Int. J. Obesity, 2000, 24: p. 59-p. 63; Cooke PS y Naaz A. Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function [*El papel de los estrógenos en el desarrollo y en la función de los adipocitos*]. Exp Biol Med. 2004, 229:1127-1135; Naaz y otros, The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice [*La isoflavona de soja genisteína reduce la deposición adiposa en ratones*]. Endocrinol. 2003, 14:3315-3320). A este respecto se ha investigado la terapia de sustitución hormonal y la suplementación dietética como procedimientos para revertir estos efectos. (Sayegh, RA y otros, Impact of hormone replacement therapy on the body mass and fat compositions of menopausal women: a cross-sectional study [*Impacto de la terapia de sustitución hormonal en la masa corporal y en las composiciones de grasa de las mujeres menopáusicas: estudio transversal*]. Menopause 1999, 6:312-315; Blathena SJ y otros, Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes [*Papel beneficioso de los fitoestrógenos dietéticos en la obesidad y la diabetes*]. Am. J. Clin. Nutr. 2002, 76:1191-1201).

Por lo que respecta a la suplementación dietética cada vez hay más pruebas indicativas del papel que pueden jugar los fitoestrógenos aumentando el metabolismo de los lípidos y reduciendo la deposición de tejido adiposo. (Naaz, A y otros, Bhathena, SJ y otros, 2002; y Wagner JD y otros, Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis [*La proteína de soja con isoflavonas, pero no un suplemento rico en isoflavonas, mejora el metabolismo de las lipoproteínas arteriales de baja densidad y la aterogénesis*]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003, 23:2241-2246). Los fitoestrógenos son sustancias químicas producidas por las plantas, cuya estructura es análoga a los estrógenos de los mamíferos (Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens [*Inhibición del progreso de la aterosclerosis postmenopáusica: comparación de efectos entre los estrógenos equinos y los fitoestrógenos de soja*]. J Clin Endocrinol Metab. 2001, 86:41-47) y son capaces de interactuar con el receptor de estrógenos en el tejido adiposo de muchas especies animales, incluyendo humanos, ratas, monos y ratones. (Naaz, A y otros, 2003, arriba citado; Linford NJ y Dorsa DM. 17-beta-estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin [*El 17-beta-estradiol B y el fitoestrógeno genisteína atenúan la apoptosis neuronal inducida por el inhibidor de la calcio-ATPasa del retículo endoplasmático thapsigargin*]. Steroids. 2002, 7: 1029-1040). Los fitoestrógenos se subdividen en tres clases grandes: cumestanos, lignanos e isoflavonas. Se ha demostrado que las isoflavonas tienen efectos positivos importantes para disminuir la deposición adiposa, reducir las lipoproteínas de baja densidad en suero, inhibir la aterosclerosis y otros similares, en sujetos a los cuales fueron administradas. (Bhathena, SJ, y otros, 2002; Naaz, A, y otros, 2003; Wagner JD 2003; Kawakami Y y otros, Regulatory actions of dietary soy isoflavone on biological antioxidative system and lipid metabolism in rats [*Acciones reguladoras de la isoflavona de soja dietética en el sistema biológico antioxidante y en el metabolismo de los lípidos en las ratas*]. J. Agric. Food. Chem. 2004, 52:1764-1768; y Fang YC y otros, Effect of genistein supplementation on tissue genistein and lipid peroxidation of serum, liver and low-density lipoprotein in hamsters [*Efecto del suplemento de genisteína en la genisteína tisular y en la peroxidación lipídica en suero, hígado y lipoproteínas de baja densidad en hámsters*]. 2004, 15:142-148).

La patente EP 1 300 404 A1 revela que las isoflavonas administradas con la alimentación a ratas ovariectomizadas ayudan a controlar el peso corporal y promueven el metabolismo de las grasas.

La patente US 2001/0000786 A1 revela que la L-carnitina ayuda a promover la pérdida de peso en las mascotas caninas.

La patente GB 2 355 382 A revela que el ácido linoleico conjugado ayuda a promover la pérdida de peso y la pérdida rápida de grasas en las mascotas caninas.

A pesar de los efectos beneficiosos de los suplementos dietéticos observados en los humanos y en los roedores aún hay necesidad de producir formulaciones alimenticias o medicinales para administrar a animales de compañía, sobre todo a aquellos que hayan sido sometidos a intervenciones de eliminación de los órganos sexuales, tales como la esterilización o castración. Dichas formulaciones alimenticias o medicinales y los métodos para usarlas facilitarían idealmente la pérdida de grasa corporal, minimizarían la pérdida de masa corporal magra y reducirían el daño por estrés oxidativo en los animales.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones alimenticias según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7. Las composiciones alimenticias de la presente invención maximizan la pérdida de grasa corporal y minimizan la pérdida de masa corporal magra en animales obesos y con sobrepeso, inhibiendo simultánea y/o sinérgicamente la síntesis de grasa, facilitando la descomposición de las grasas y aumentando la oxidación de ácidos grasos. La maximización de la pérdida de grasa corporal y la utilización de calorías dietéticas como fuentes de energía evitan la pérdida de masa corporal magra durante la pérdida de peso en animales obesos y con sobrepeso.

Así, la presente invención ofrece una composición alimenticia que comprende una cantidad efectiva de una o más isoflavonas o metabolitos de las mismas para reducir la obesidad de un animal. La composición alimenticia lleva además ácido linoleico conjugado y L-carnitina. La composición alimenticia puede estar en forma de suplemento dietético o de producto farmacéutico.

En ciertas formas de ejecución la composición alimenticia lleva isoflavonas, incluyendo una o más entre: daidzeína, genisteína, gliciteína, biocanina A, formononetina, glicósido natural, metabolito de isoflavona, isoflavona sintetizada químicamente o análogo de isoflavona sintetizado químicamente. En formas de ejecución concretas las isoflavonas son de soja o metabolitos de las mismas, como el equol.

Las composiciones son efectivas para reducir la grasa corporal o mantener la masa corporal magra en un animal mediante uno o más de los siguientes mecanismos: incremento del catabolismo del tejido adiposo, de la oxidación los ácidos grasos o disminución del anabolismo del tejido adiposo. Las composiciones de la presente invención son muy adecuadas para controlar el peso de un animal que está esterilizado o castrado, o que es postmenopáusico o postandropáusico.

Otras características y ventajas de la presente invención se entenderán por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos siguientes.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra las variaciones del contenido de grasa corporal en perros durante un régimen de 6 meses de pérdida de peso.

La figura 2 muestra los resultados de la pérdida de grasa corporal a los 3 meses medida por DEXA. $P = 0,018$ para isoflavona en comparación con dietas combinadas.

La figura 3 muestra los resultados de la variación de masa corporal magra a los 3 meses medida por DEXA. Control frente a combinado, $p = 0,006$.

La figura 4 muestra el porcentaje de perros cuyos niveles de grasa corporal bajaron hasta los niveles ideales tras 6 meses de pérdida de peso. En ambas razas hubo mayor porcentaje de perros en los grupos de isoflavona y dieta combinada cuyos niveles de grasa corporal habían descendido hasta los niveles ideales (machos: $\leq 17\%$; hembras: $\leq 20\%$), en comparación con los perros del grupo de control.

La figura 5 muestra los resultados del estrés (daño) oxidativo a los 3 meses, indicado por la concentración de isoprostanos en plasma (en ng/ml). $P = 0,009$ para el control frente a isoflavonas. $P = 0,037$ para el control frente a la dieta combinada.

La figura 6 muestra las concentraciones iniciales de leptina en suero y los resultados después de 3 meses. Las concentraciones de leptina en suero disminuyeron significativamente en los tres grupos tras 3 meses de pérdida de peso, en comparación con los valores iniciales.

La figura 7 muestra cómo las isoflavonas mejoraron significativamente el tiempo hasta alcanzar los niveles basales de insulina en perros con sobrepeso, tras 6 meses de pérdida de peso.

La figura 8 es un gráfico que muestra los diferentes perfiles metabólicos de las isoflavonas y sus metabolitos en la sangre de perros y humanos.

La figura 9 demuestra que la ganancia de peso en perros normales fue significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo de isoflavonas que en el grupo de control, tras 9 y 12 meses de alimentación. Durante los 12 meses del estudio, el incremento medio de peso en los perros del grupo de control fue el doble que en el de los perros alimentados con isoflavonas.

La figura 10 demuestra que no hubo diferentes cambios de masa corporal magra entre los tres grupos de perros durante el estudio de 12 meses de alimentación, lo cual indica que el aumento de peso claramente superior en los perros del grupo de control se debió a una mayor acumulación de grasa en los perros normales.

La figura 11 muestra que tanto el grupo de control como el tratado con el combinado ganaron significativamente más grasa corporal que el grupo tratado con isoflavonas. Los perros de control ganaron en promedio 5, 3 y 2,7 veces más grasa corporal mayor que los perros tratados con isoflavonas tras 6, 9 y 12 meses de alimentación, respectivamente. Los perros tratados con el combinado ganaron en promedio 4,4, 2,8 y 2,2 más grasa corporal que los perros tratados con isoflavonas tras 6, 9 y 12 meses de alimentación, respectivamente.

La figura 12 muestra que el grupo de control tuvo un incremento del porcentaje de grasa corporal 5, 2,8 y 2,5 veces mayor que los perros tratados con isoflavonas tras 6, 9 y 12 meses de alimentación, respectivamente. Los perros tratados con el combinado tuvieron un incremento medio de grasa corporal 3,9, 2,6 y 1,9 veces mayor que los perros tratados con isoflavonas tras 6, 9 y 12 meses de alimentación, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE EJECUCIÓN ILUSTRATIVAS

Tal como se usan arriba y a lo largo de la exposición, se entiende que los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indiquen otra cosa.

"Cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto, de un material, de una composición y/o de una forma de dosificación como las descritas aquí, que puede resultar efectiva para alcanzar un resultado biológico concreto.

Estos resultados pueden incluir, sin limitarse a ellos, la reducción y/o la prevención de la obesidad. Esta actividad efectiva se puede conseguir, por ejemplo, mediante la ingestión de las composiciones de la presente invención.

5 “Mamífero” se refiere a cualquier especie de los vertebrados superiores de sangre caliente que alimenta a sus crías con leche secretada por glándulas mamarias y que normalmente tiene la piel más o menos recubierta de pelo, e incluye de modo no exclusivo roedores (p.ej. ratones y ratas), cabras, gatos, perros, vacas, cerdos, ovejas, caballos, primates no humanos, conejos, hurones y cobayas, tanto si el animal es o no postmenopáusic o postandropáusic o, como si ha sido o no castrado o esterilizado.

10 “Obesidad” se refiere a un aumento de peso corporal más allá de los requerimientos óseos y físicos, como resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.

15 “Sobrepeso” significa pesar más de lo normal o necesario, en concreto tener más peso corporal que el considerado normal o saludable para cada edad o constitución. Algunas veces el sobrepeso o la obesidad se expresan aquí como una “calificación” numérica, empleando un sistema de puntuación del estado corporal según el cual una cifra de 1-3 indica demasiada delgadez o falta de peso, 4-5 estado o peso ideal y 6-9 sobrepeso hasta obesidad.

20 Un “programa de control de peso” se refiere a un régimen diseñado para evitar y/o reducir la obesidad en un animal. Un régimen de este tipo puede incluir sin limitaciones el uso de una dieta, comida, producto alimenticio, suplemento dietético o farmacéutico particulares, bien solos o en cualquier combinación adecuada.

25 “Control de peso” se refiere a la promoción de una pérdida y mantenimiento de peso saludables para un animal, aunque el animal no esté incluido en un programa formalizado de control de peso. La expresión abarca la reducción de grasa corporal y tejido adiposo, la limitación de la pérdida de masa corporal magra y la disminución del daño a los tejidos provocado por estrés oxidativo relacionado con la obesidad. La expresión también incluye la prevención del aumento de peso, de la ganancia excesiva de peso y de la obesidad, y la mayor formación de masa corporal magra. Entre otras medidas el peso se puede controlar intensificando el catabolismo de la grasa o del tejido adiposo, la oxidación de los ácidos grasos y/o disminuyendo el anabolismo de la grasa o del tejido adiposo.

30 La presente invención se refiere a composiciones útiles para reducir la obesidad de un animal, que contienen una o más isoflavonas, ácido linoleico conjugado (ALC) y L-carnitina, y a su empleo. Las composiciones y métodos según ciertos aspectos de la presente invención sirven para favorecer la pérdida de peso en animales con sobrepeso y obesos. En otros aspectos de la presente invención las composiciones y métodos según ciertas formas de ejecución de la misma sirven para disminuir la acumulación de grasa en animales con niveles normales de estado corporal, evitando así que adquieran o mantengan el sobrepeso o la obesidad.

35 Sin limitarse a cualquier teoría o a modos de actuación concretos de la presente invención, se cree que algunas formas de ejecución de la misma sirven para promover específicamente la pérdida de tejido adiposo. Se cree que ciertos elementos de la presente invención sirven para optimizar la pérdida de grasa en un animal, actuando a tres niveles clave: 1) aumentando el catabolismo del tejido adiposo, 2) incrementando la oxidación de los ácidos grasos y 3) disminuyendo el anabolismo del tejido adiposo. Asimismo, según ciertos aspectos de la presente invención, la optimización de la pérdida de grasa durante la pérdida de peso puede evitar la disminución de masa corporal magra. Además se cree que las isoflavonas y sus metabolitos, incluyendo el equol y la dihidrodaidzeína, reducen el daño a los tejidos relacionado con la obesidad mediante su acción secuestrante de radicales libres.

45 Tal como se emplea aquí, “tejido adiposo” se refiere al tejido conjuntivo que comprende las células grasas (también denominadas adipocitos), así como sus fibras reticulares y el tejido reticulado circundantes. Por lo general es en el tejido adiposo donde el cuerpo deposita y almacena el exceso de grasa. El tejido adiposo incluye sin limitación los de tipo blanco, pardo y amarillo.

50 Tal como se usa aquí “catabolismo” se refiere a la degradación metabólica de moléculas complejas a moléculas más simples. En cuanto al catabolismo del tejido adiposo, el término comprende la degradación metabólica de depósitos de grasa a energía y/o una reducción del número o tamaño de los adipocitos.

55 Tal como se usa aquí “anabolismo” se refiere a los procesos metabólicos de síntesis de materiales complejos a partir de sustancias sencillas. En cuanto al anabolismo del tejido adiposo el término abarca la formación de triglicéridos, la generación de adipocitos y tejido adiposo reticulado, y similares.

60 Tal como se usa aquí “isoflavonas” se refiere a las 3-fenil-cromonas, formas isómeras de las flavonas en las que el grupo benceno está unido en la posición 3 del anillo de benzopirano en vez de en la posición 2, y a sus respectivos metabolitos. Aquí, siempre que se usa el término “isoflavonas” es con la intención de incluir derivados y metabolitos de isoflavonas, incluyendo los ejemplos concretos de isoflavonas aquí descritos. Las isoflavonas pueden proceder de varias fuentes, incluyendo la soja, aunque sin limitarse a ella. Como ejemplos no restrictivos de isoflavonas cabe mencionar: daidzeína, 6-O-malonil daidzeína, 6-O-acetil daidzeína, genisteína, 6-O-malonil genisteína, 6-O-acetil genisteína, gliciteína, 6-O-malonil gliciteína, 6-O-acetil gliciteína, biocanina A, formononetina o cualquier metabolito de isoflavonas. Las isoflavonas y ciertos beneficios saludables derivados de su uso han sido descritos en la literatura

- científica (véase, p.ej., Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease [*Lignanos y fitoestrógenos mamíferos. Estudios recientes sobre su formación, su metabolismo y su papel biológico en la salud y en la enfermedad*]. En Rowland IA, ed. The Role of Gut Microflora in Toxicity and Cancer [*El papel de la microflora intestinal en la toxicidad y en el cáncer*]. Nueva York: Academic Press 1988: 315-345). Por ejemplo, se ha visto que la soja disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer de mama y de próstata; alivia los sofocos asociados a la falta menopáusica de estrógenos; retrasa la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas; reduce la cantidad total de colesterol, colesterol LDL y triglicéridos en plasma; mantiene las funciones cognitivas en las mujeres postmenopáusicas; mejora los síntomas de hipertensión y favorece la pérdida de peso.
- Las isoflavonas y sus metabolitos son conocidos por su acción antioxidante. El equol (un metabolito de la daidzeína) tiene la mayor acción antioxidante de todas las isoflavonas ensayadas (Setchell KDR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones [*La importancia clínica del metabolito equol - una clave para la efectividad de la soja y sus isoflavonas*]. J. Nutr. 2002, 132:3577-3584). Otro metabolito de la daidzeína, la dihidrodaidzeína, también parece actuar como secuestrante de radicales libres (Jiang F, Jones GT, Husband AJ, Dusting GJ. Cardiovascular protective effects of synthetic isoflavone derivatives in apolipoprotein E-deficient mice [*Efectos protectores cardiovasculares de los derivados sintéticos de isoflavonas en ratones con deficiencia de apolipoproteína E*]. J. Vas Res. 2003, 40: 276-284).
- Las isoflavonas y sus metabolitos también se conocen por su actividad estrogénica. El equol induce la transcripción responsiva de los receptores de estrógenos (RE) (actividad estrogénica) más fuertemente que otras isoflavonas. Aproximadamente un 30-50% de la población adulta no realiza la biotransformación de daidzeína a equol (J. Nutr. 132: 3577-3584, 2002). La daidzeína y la gliciteína imitan la acción de los estrógenos, suprimiendo la acumulación de grasa corporal en las ratas tras una menopausia inducida quirúrgicamente.
- Se ha demostrado que la isoflavona genisteína inhibe la topoisomerasa II (un enzima involucrado en la duplicación del ADN para la proliferación celular). Además inhibe la proteína cinasa de tirosina y por lo tanto aporta propiedades anticancerígenas. La genisteína inhibe la angiogénesis (proporcionando también propiedades anticancerígenas).
- Un posible mecanismo según el cual las isoflavonas influyen en la composición corporal ha sido sugerido por un estudio donde se demostró que las isoflavonas genisteína y daidzeína inhibían la lipogénesis basal y la lipogénesis estimulada por insulina e intensificaban la lipólisis basal y la lipólisis estimulada por epinefrina en adipocitos de rata (Kandulska K, Nogowski L, Szkudelski T. Effect of some phytoestrogens on metabolism of rat adipocytes [*Efecto de algunos fitoestrógenos en el metabolismo de los adipocitos de rata*]. Reprod Nutr Dev. 1999, 39:497-501).
- Tal como se emplea aquí "carnitina" se refiere a un derivado trimetilamónico (betaína) del ácido γ -amino- β -hidroxi-butírico, formado a partir de N_8, N_8, N_8 -trimetil-lisina y γ -butirotbetaína. La L-carnitina es un portador de acilo respecto a la membrana mitocondrial y por lo tanto estimula la oxidación de los ácidos grasos. A veces se denomina vitamina Bt o vitamina B7 (véase p.ej. Fritz IB, Yue KTN, Long-chain carnitine acyltransferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine [*Acetiltransferasa de carnitina de cadena larga y el papel de los derivados de acilcarnitina en el incremento catalítico de la oxidación de ácidos grasos inducido por carnitina*], J. Lipid Res. 1963, 4: 279).
- La L-carnitina es un compuesto de origen natural que tiene un papel importante en la producción de energía en el cuerpo de un animal. La L-carnitina transporta ácidos grasos activados, p.ej. acil-CoA, hacia la matriz mitocondrial, que es el orgánulo responsable de la producción de energía por oxidación beta. La oxidación beta es un proceso por el cual el ácido graso se descompone para producir energía. La L-carnitina se sintetiza a partir de los aminoácidos lisina y metionina, principalmente en el hígado y en los riñones, y es transportada hacia otros tejidos. Las mayores concentraciones de L-carnitina se encuentran en tejidos que usan ácido graso como su fuente de energía primaria, por ejemplo el músculo esquelético y el músculo cardíaco, en comparación con otros tejidos. La carne, las aves de corral, el pescado y los productos lácteos son fuentes dietéticas ricas en L-carnitina.
- Tal como se usa aquí "ácido linoleico conjugado (ALC)" es un término general utilizado para designar una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico como ácido graso esencial (véase, p.ej., Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, MW Pariza, Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens [*Fuentes dietéticas de isómeros dienóicos conjugados de ácido linoleico, una clase de agentes anticancerígenos recientemente reconocida*], J. Food Comp. Anal. 1992, 5:185-197). En la naturaleza el ALC se encuentra en algunas fuentes alimenticias, incluyendo carnes rojas, queso y leche entera.
- El ALC promueve la descomposición de las grasas en el tejido adiposo aumentando la actividad de la lipasa sensible a hormonas. El ALC reduce la actividad de la lipoproteína lipasa, un enzima clave para la síntesis de lípidos en el tejido adiposo. La lipoproteína lipasa interviene en la liberación de ácidos grasos de los triacilglicéridos. Luego los ácidos grasos liberados son absorbidos por los adipocitos, reesterificados y almacenados como triacilglicéridos en los adipocitos. Además el ALC aumenta la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tanto en la grasa como en el músculo esquelético. La CPT es el enzima que limita la velocidad de la oxidación beta de los ácidos grasos.

La presente invención se refiere a cualquier animal, preferentemente a un mamífero, con mayor preferencia a gatos y, sobre todo, a perros.

5 Según una forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición que comprende una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina, y se usa para disminuir la obesidad de los animales. Los inventores han demostrado aquí que una combinación de isoflavonas, ALC y L-carnitina es eficaz para promover una reducción de la grasa corporal y mantener la masa corporal magra, si se administra a animales alimentados con una dieta baja en calorías. En algunas formas de ejecución preferidas las isoflavonas son de soja.

10 Según otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición que comprende una o más isoflavonas y que sirve para disminuir la obesidad de los animales. En algunas formas de ejecución preferidas las isoflavonas son de soja.

15 Según otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición que contiene una o más isoflavonas y que sirve para mantener la masa corporal magra de un animal. Las isoflavonas son preferentemente de soja. Aquí los inventores han demostrado que las composiciones que contienen solamente isoflavonas pueden reducir la pérdida de masa muscular de un animal sometido a un programa de control de peso.

20 Las composiciones alimenticias aquí reveladas también sirven para reducir el daño tisular relacionado con el exceso de grasa corporal. Como ejemplos no excluyentes de daño tisular cabe citar la alteración de ADN, ARN, proteínas y lípidos por estrés oxidativo. El estrés oxidativo consta de especies reactivas oxigenadas (ERO), como los radicales hidroxilo, y de especies reactivas nitrogenadas (ERN), como el óxido nítrico y sus productos secundarios, incluyendo los nitratos, nitritos y peroxinitritos (Davi G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus [*Peroxidación de lípidos en la diabetes mellitus*]. Antioxid Redox Signal. 2005; 7:256-268; Kang D, Hamasaki N. Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: aging, neurodegeneration, heart failure, diabetes, and cáncer [*Alteraciones del ADN mitocondrial en enfermedades corrientes y en estados patológicos: envejecimiento, neurodegeneración, fallo cardíaco, diabetes y cáncer*]. Curr Med Chem. 2005; 12:429-441; Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis [*Papel de las alteraciones oxidativas en la aterosclerosis*]. Physiol Rev. 2004, 84:1381-1478.). El incremento del estrés oxidativo ha sido relacionado con la obesidad. Los isoprostanos se han revelado como una de las vías más fiables para evaluar el estado de estrés oxidativo in vivo, pues son una herramienta importante para explorar el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de enfermedades crónicas (Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress [*Isoprostanos: marcadores y mediadores del estrés oxidativo*]. FASEB J. 2004 18:1791-1800).

35 Según ciertos aspectos de la presente invención, una composición alimenticia de la misma puede servir por ejemplo como dieta, comida, suplemento dietético o producto terapéutico veterinario. Las composiciones pueden contener opcionalmente un vehículo, un diluyente o un excipiente elegido adecuadamente según el uso previsto.

40 Las composiciones se pueden administrar por vía enteral, por ejemplo oral, intragástrica o transpilórica. Los expertos en la materia pueden tener en cuenta muchos factores capaces de variar el efecto de la composición, p.ej. el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, el estado del sujeto y las sensibilidades y gravedades reactivas. La administración se puede llevar a cabo de manera continua o periódica, por ejemplo una vez al día o una vez con cada comida.

45 Tal como se usa aquí "producto alimenticio" se refiere a cualquier sustancia que se pueda usar o preparar como comida. Tal como se usa aquí "comida" es un material constituido básicamente por proteína, carbohidrato y/o grasa, que se usa en el cuerpo de un organismo para sustentar el crecimiento, reparar y mantener los procesos vitales y suministrar energía. Las comidas también pueden llevar sustancias suplementarias tales como minerales, vitaminas y condimentos. Como ejemplos no excluyentes de suplementos minerales cabe mencionar calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, cinc, manganeso, yodo, selenio y análogos. Como ejemplos no excluyentes de suplementos vitamínicos cabe citar vitamina A, varias vitaminas B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También se pueden incluir otros suplementos dietéticos, por ejemplo niacina, ácido pantoténico, inulina, ácido fólico, biotina y similares. Tal como se usa aquí, el término comida incluye las bebidas adaptadas para consumo humano o animal.

55 Tal como se usa aquí "un producto farmacéutico" es un fármaco medicinal. Un producto farmacéutico también se puede denominar medicamento. Tal como se emplea aquí "un suplemento dietético" es un producto pensado para suplementar la dieta; puede llevar o contener uno de los siguientes ingredientes dietéticos o cualquier combinación de ellos: una vitamina, un mineral, una hierba u otro vegetal, un aminoácido, una sustancia dietética utilizada para suplementar la dieta aumentando la ingesta diaria total (incluyendo sin limitación enzimas o tejidos de órganos o glándulas), un concentrado, un metabolito, un componente o un extracto.

60 En ciertas formas de ejecución de la presente invención se ofrece una dieta o producto alimenticio que es útil para reducir la obesidad de animales, y que comprende una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina.

65

Algunos elementos de la presente invención se usan preferiblemente en combinación con una comida completa y equilibrada (tal como está descrito, por ejemplo, en National Research Council, 1985, Nutritional Requirements for Dogs [*Necesidades nutricionales para perros*], National Academy Press, Washington D.C., o en la Association of American Feed Control Officials, Official Publication 1996). Es decir, se usan preferentemente composiciones que contienen isoflavonas, ALC y L-carnitina conforme a ciertos aspectos de la presente invención, junto con una comida comercial de gran calidad. Tal como se usa aquí "comida comercial de gran calidad" se refiere a una dieta elaborada para producir una digestibilidad del 80% o más de los nutrientes principales, tal como establecen, por ejemplo, las recomendaciones para perros del arriba citado National Research Council. Para otros animales se usarían normas nutricionales de análogo nivel elevado.

Ciertos aspectos de la presente invención se refieren de modo preferente a una dieta animal o producto alimenticio que puede ser, por ejemplo, una composición húmeda, intermedia o seca (comida), incluyendo chucherías para mascotas. Comida húmeda se refiere normalmente a la que se vende en latas o en bolsas laminadas y que tiene un contenido aproximado de humedad del 70 al 90%. Comida seca se refiere normalmente a una de composición análoga, pero cuyo contenido de humedad es aproximadamente del 5 al 15% y por tanto se presenta, por ejemplo, en forma de pienso troceado para mascotas, como galletas pequeñas. Así pues, ciertos aspectos de la presente invención pueden referirse a productos de comida enlatada para mascotas, seca o de humedad media, ya que estos términos son admitidos por los especialistas en formulación y elaboración de comida para animales de compañía.

La dieta o el producto alimenticio se puede elaborar según cualquier método conocido del estado técnico, como por ejemplo el descrito en el capítulo de A. Rainbird del Waltham Book of Dog and Cat Nutrition [*Manual de alimentación de perros y gatos*], Ed. ATB Edney, titulado "A Balanced Diet" [*Una dieta equilibrada*] en las páginas 57 hasta 74, Pergamon Press Oxford. Las fuentes de almidón adecuadas incluyen sin limitación granos y legumbres tales como maíz, arroz, trigo, cebada, avena, soja y mezclas de los mismos. Las fuentes idóneas de proteína pueden elegirse de cualquier procedencia animal o vegetal apropiada, incluyendo, sin limitarse a ella, carne.

Las concentraciones de isoflavonas, ALC y/o L-carnitina que deben agregarse a la dieta o al producto alimenticio se calculan preferentemente sobre la base del contenido energético de la dieta o del producto alimenticio y de cualquier otro nutriente adicional que pueda ser consumido por el animal. Una comida completa y equilibrada comprende preferiblemente una dieta o producto alimenticio según ciertas formas de ejecución de la presente invención.

Según determinados aspectos de la presente invención las isoflavonas, el ALC y/o la L-carnitina pueden añadirse en cualquier momento durante la elaboración y/o el procesado de la dieta o del producto alimenticio, incluyendo, por ejemplo, la etapa final antes del envasado.

Según determinados aspectos de la presente invención las dosis diarias preferidas de isoflavonas pueden oscilar entre unos 5 mg/día y unos 500 mg/día. La dosis diaria de isoflavonas es preferiblemente de unos 30 mg/día hasta unos 500 mg/día, con mayor preferencia de unos 80 mg/día hasta unos 200 mg/día. Las dosis diarias preferidas de L-carnitina pueden oscilar entre unos 50 mg/día y unos 500 mg/día. La dosis diaria de L-carnitina es preferiblemente de unos 80 mg/día hasta unos 500 mg/día, con mayor preferencia de unos 100 mg/día hasta unos 300 mg/día. Las dosis diarias preferidas de ALC pueden oscilar entre unos 50 mg/día y unos 8000 mg/día. La dosis diaria de ALC es preferiblemente de unos 500 mg/día hasta unos 6000 mg/día, con mayor preferencia de unos 1000 mg/día hasta unos 4000 mg/día.

Las fuentes de cada isoflavona, ALC y L-carnitina pueden ser de cualquier origen conveniente, ya sea sintético o natural. Las fuentes preferidas de isoflavonas incluyen sin limitación cualquier planta que lleve isoflavonas, como por ejemplo legumbres, tréboles y raíz de kudzu. Las fuentes leguminosas preferidas de isoflavonas incluyen habas de soja, garbanzos y otros tipos de habichuelas y guisantes que contengan isoflavonas. Las fuentes preferidas de isoflavonas procedentes de los tréboles incluyen la especie roja y la subterránea. Las fuentes preferidas de ácido linoleico conjugado incluyen el aceite de girasol hidrolizado o los isómeros sintéticos de ALC, o análogos sintéticos de ALC, o una combinación de dos o más de ellos. Con mayor preferencia la fuente de ALC es el aceite de girasol hidrolizado. Las fuentes preferidas de L-carnitina incluyen sin limitación la L-carnitina y cualquiera de los derivados de L-carnitina, como por ejemplo el fumarato y el tartrato de L-carnitina.

Como la comida lleva isoflavonas, ácido linoleico conjugado y L-carnitina, sería mejor determinar la concentración de cada uno de ellos en los ingredientes de la dieta / producto alimenticio y después añadirlos en cantidad suficiente para llegar a los niveles de concentración total que requieren ciertas formas de ejecución de la presente invención.

Según algunos aspectos de la presente invención pueden incorporarse isoflavonas, ALC y L-carnitina a una dieta en la cual se pueda incluir cualquier formulación apropiada de comida para mascotas que también proporcione una nutrición adecuada para el animal. Por ejemplo, una dieta canina típica para usar en la presente invención puede contener aproximadamente 18-50% en peso de proteína cruda, 4-30% en peso de grasa, 5-50% en peso de hidratos de carbono y 2-20% en peso de fibra dietética en total. Sin embargo no se requieren porcentajes o proporciones específicas. Preferiblemente el animal es alimentado con una dieta baja en calorías suplementada con isoflavonas, ALC y L-carnitina, para reducir y/o evitar la obesidad. Una dieta canina tradicional poco calórica tiene 1400 Kcal por libra de comida, 25% de proteína, 6% de grasa y 7% de fibra cruda aproximadamente.

Según otro aspecto de la presente invención se ofrece un suplemento dietético que sirve para disminuir la obesidad de un animal, el cual comprende una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina.

5 En una forma de ejecución preferida las isoflavonas son de soja. El suplemento dietético puede estar en cualquier forma conveniente, incluyendo sin limitación elaboraciones líquidas, sólidas o en polvo. Las formas sólidas del suplemento incluyen, sin limitarse a ellas, una píldora, galleta o chuchería.

10 Según algunas formas de ejecución de la presente invención un suplemento dietético puede estar constituido por un producto alimenticio con mayores niveles de isoflavonas, ALC y/o L-carnitina, que necesita ser "diluido" antes de dársele a un animal. El suplemento puede estar en cualquier forma, incluyendo sin limitación sólidos (p.ej. en polvo), semisólidos (p.ej. una comida con consistencia de gelatina) o líquidos. El suplemento se puede administrar al animal de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, la forma líquida se puede mezclar adecuadamente con la comida o se puede dar directamente al animal, por ejemplo con una cuchara o mediante un dispositivo tubular. En ciertas formas de ejecución el suplemento puede tener un alto contenido de los tres componentes, isoflavonas, ALC y L-carnitina, o puede ser un paquete combinado de dos o más componentes con las concentraciones necesarias de isoflavonas, ALC y/o L-carnitina por separado o en cualquier combinación apropiada.

20 También se revela un proceso para preparar una composición destinada a disminuir la obesidad de un animal, la cual lleva una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina. El proceso comprende preferiblemente las etapas de combinar los ingredientes apropiados, a fin de obtener una mezcla, calentar opcionalmente la mezcla para cocer cualquier ingrediente crudo de la comida y preparar la mezcla de una forma adecuada para el consumo.

25 Una forma de ejecución de la presente invención se refiere al empleo de la composición alimenticia para disminuir la obesidad de un animal, administrándole una cantidad efectiva de una composición que lleve una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina. Dicho empleo comprende preferiblemente la administración de una cantidad efectiva de una combinación de isoflavonas, ALC y L-carnitina. Preferiblemente las isoflavonas son de soja. Las isoflavonas, el ALC y la L-carnitina se pueden administrar preferiblemente a un animal a través de una dieta, un producto alimenticio, un suplemento dietético o una composición farmacéutica, tal como se han descrito aquí, por ejemplo.

30 Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a una composición alimenticia para mantener la masa corporal magra de un animal, administrándole una cantidad efectiva de la composición alimenticia que comprende una o más isoflavonas, ácido linoleico conjugado y L-carnitina. En una forma de ejecución preferida se administran isoflavonas de soja. La composición alimenticia se puede administrar preferiblemente a un animal a través de una dieta adecuada, un producto alimenticio, un suplemento dietético o una composición farmacéutica, tal como se han descrito aquí, por ejemplo.

40 También se revelan composiciones para controlar el peso de un animal que tenga un nivel permanentemente bajo de hormonas sexuales circulando por el plasma. Las hormonas sexuales suelen quedar a un nivel constantemente bajo tras una esterilización, castración, ovariectomía u ovariectomía y similares, o a niveles reducidos debido a condiciones congénitas, postmenopáusicas o postandropáusicas. Las hormonas sexuales pueden ser andrógenos, estrógenos o ambos. La composición alimenticia lleva una o más isoflavonas y sus metabolitos, ALC y L-carnitina, siendo las isoflavonas preferiblemente de soja y sus metabolitos.

45 Tal como se usa aquí "estéril" se refiere al animal que carece de órganos reproductores o los tiene mal desarrollados o no funcionales, tanto si este estado es congénito, debido a una evolución natural o a una intervención quirúrgica.

Tal como se usa aquí "castrado" se refiere a la extirpación de los testículos de un animal macho.

50 Tal como se usa aquí "esterilizada" se refiere a la extirpación de los ovarios de un animal hembra.

También se revela un método para controlar el peso de un animal que tenga un nivel permanentemente reducido de hormonas sexuales circulando en el plasma. Las hormonas sexuales suelen quedar a un nivel constantemente bajo tras una esterilización, castración, ovariectomía u ovariectomía y similares, o a niveles reducidos debido a condiciones congénitas, postmenopáusicas o postandropáusicas.

55 Las hormonas sexuales pueden ser andrógenos, estrógenos o ambos. El método puede consistir en hacer que el animal ingiera regularmente una cantidad efectiva de una composición que contiene una o más isoflavonas, ALC y L-carnitina, siendo las isoflavonas preferiblemente de soja. El método puede comprender la ingestión regular por el animal de una cantidad efectiva de una composición que lleva una o más isoflavonas, siendo éstas preferiblemente de soja. La composición ingerida por el animal se puede administrar en forma de un producto alimenticio sólido o líquido, de un suplemento dietético, de un producto farmacéutico o de una chuchería para mascotas.

60 La presente invención se demuestra además mediante los siguientes ejemplos, todos ellos reales. Los ejemplos sirven como ilustración y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

65

Ejemplo 1**Pérdida de peso**

5 Se utilizaron perros con sobrepeso (machos > 22% de grasa corporal; hembras > 26% de grasa corporal). El grupo 1 (dieta de control) estaba formado por 9 labradores perdigueros (LR) y 6 huskys siberianos (SH). El grupo 2 (dieta de isoflavona) estaba formado por 8 LR y 6 SH. El grupo 3 (dieta combinada) estaba formado por 7 LR y 8 SH.

10 Los animales alimentados con la dieta de control (grupo 1) recibieron una dieta poco calórica tradicional: 1400 Kcal/libra, 25% de proteína, 6% de grasa y 7% de fibra cruda. Los animales alimentados con la dieta de isoflavonas (grupo 2) recibieron la dieta de control, que contenía un 10% de harina de germen de soja (HGS). Los animales alimentados con la dieta combinada (grupo 3) recibieron la dieta de control, que contenía 10% de HGS, 1,5% de ácido linoleico conjugado (ALC) y 100 partes por millón (ppm) de L-carnitina.

15 Todos los perros se sometieron a una determinación de NEM previa al estudio. Todos los perros fueron alimentados a un 70% de su necesidad energética de mantenimiento (NEM) durante los 3 primeros meses de pérdida de peso. A los 3 meses los animales se analizaron por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Los perros que no alcanzaron el nivel ideal de grasa corporal (machos: < 17%; hembras: < 20%) tras los 3 primeros meses de pérdida de peso fueron alimentados a un 55% de su NEM para hacerles perder más peso. Los niveles de grasa corporal de
20 estos perros se analizaron de nuevo por DEXA a los 6 meses.

Para cada animal se hicieron las siguientes mediciones:

25 - Peso corporal, estado físico, DEXA
- Concentraciones de isoflavonas y sus metabolitos en plasma
- Leptina en sangre
- Ensayo de tolerancia intravenosa a la glucosa
- Medición del estrés oxidativo (isoprostanos: isoprostaglandina F2 α formada a partir del ácido araquidónico en
30 fosfolípidos por reacción de radicales libres): muestras a los 3 meses.

Los resultados están representados en las figuras 1-7. Tras 6 meses de pérdida de peso, el porcentaje de perros cuyo nivel de grasa corporal había bajado al nivel ideal fue del 53,3%, 64,3% y 66,6% para los perros de las dietas de control, isoflavona y combinada, respectivamente. El porcentaje de labradores perdigueros cuyo nivel de grasa corporal había bajado al nivel ideal fue del 66,7%, 75% y 85,7% para las dietas de control, isoflavona y combinada, respectivamente. El porcentaje de huskys siberianos cuyo nivel de grasa corporal había bajado al nivel ideal fue del 33,3%, 50% y 50% para las dietas de control, isoflavona y combinada, respectivamente.

La pérdida de grasa corporal no fue diferente entre la dieta de control y la dieta de isoflavona, pero se observó una mayor pérdida en la dieta combinada frente a la dieta de control. La pérdida de grasa corporal fue significativamente distinta entre la dieta de isoflavona y la dieta combinada (figura 1, figura 2).

Los perros alimentados con la dieta de control perdieron masa corporal magra independientemente de la raza. Los perros con la dieta combinada aumentaron su masa corporal magra ($p = 0,007$, 265 g frente a -399,5 g en los perros de control). Los perros alimentados con la dieta de isoflavona también perdieron masa corporal magra (figura 3).

45 En ambas razas fueron mayores los porcentajes de perros en los grupos de isoflavona y de dieta combinada cuyos niveles de grasa corporal cayeron a los niveles ideales (machos: $\leq 17\%$; hembras: $\leq 20\%$) en comparación con los perros de control (figura 4).

50 Tanto la dieta de isoflavona como la dieta combinada disminuyeron significativamente los isoprostanos en plasma (un marcador del daño oxidativo lipídico), en comparación con la dieta de control (figura 5).

En los tres grupos (control, isoflavona y dieta combinada) las concentraciones de leptina en suero disminuyeron de modo significativo respecto a los valores iniciales, después de 3 meses de pérdida de peso (figura 6). En los perros alimentados con isoflavonas mejoró significativamente el tiempo en alcanzar los niveles basales de insulina tras 6 meses de pérdida de peso (figura 7).

60 Se compararon los perfiles metabólicos de isoflavonas y sus metabolitos en sangre humana (figura 8A) y canina (figura 8B). En la sangre de los perros examinados se halló que el equol era la forma predominante de metabolito de isoflavona (figura 8B).

Ejemplo 2**Control de peso**

65

En el estudio se utilizaron perros no obesos, castrados o esterilizados (machos: < 17,5% de grasa corporal; hembras < 20% de grasa corporal, designados como perros "normales"). El grupo 1 (dieta de control) estaba constituido por 13 labradores perdigueros (LR). El grupo 2 (dieta de isoflavona) constaba de 14 LR. El grupo 3 (dieta combinada) constaba de 15 LR.

5 Los animales alimentados con la dieta de control (grupo 1) recibieron una dieta Superpremium común: 1900 Kcal/lb, 30% de proteína, 17% de grasa. Los animales alimentados con la dieta de isoflavona (grupo 2) recibieron la dieta de control que contenía 10% de harina de germen de soja (HGS). Los animales alimentados con la dieta combinada (grupo 3) recibieron la dieta de control que contenía 10% de HGS, 1,5% de ácido linoleico conjugado (ALC) y 100 partes por millón (ppm) de L-carnitina.

Antes del estudio de alimentación se determinó la necesidad energética de mantenimiento (NEM) de todos los perros. Todos ellos se alimentaron hasta un 125% de su NEM durante los 12 meses del estudio de alimentación.

15 De cada animal se hicieron las siguientes mediciones:

- Peso corporal, estado físico, DEXA
- Concentraciones de isoflavonas y sus metabolitos en plasma

20 Resultados del control de peso

En el grupo de isoflavonas el incremento de peso de los perros normales fue significativamente menor que en el grupo de control tras 9 (P = 0,043, grupo de control frente al de isoflavonas) y 12 meses (P = 0,041, grupo de control frente al de isoflavonas) de alimentación. A lo largo del estudio de 12 meses el incremento medio de peso de los perros de control fue el doble que el de los perros alimentados con isoflavonas (figura 9).

Entre los tres grupos no hubo diferentes variaciones de masa corporal magra más allá del 12º mes del estudio de alimentación, lo cual indica que el aumento de peso manifiestamente superior en los perros de control se debió a la mayor acumulación de grasa corporal en los perros normales (figura 10).

30 Tanto el grupo de control como el grupo de la dieta combinada ganaron significativamente más grasa corporal que el grupo de isoflavonas. Los perros de control tuvieron 5, 3 y 2,7 veces más ganancia media de grasa corporal que los perros alimentados con isoflavonas tras 6 (P = 0,413, grupo de control frente al de isoflavonas), 9 (P = 0,007, grupo de control frente al de isoflavonas) y 12 (P = 0,006, grupo de control frente al de isoflavonas) meses de alimentación, respectivamente. Los perros alimentados con la dieta combinada tuvieron 4,4, 2,8 y 2,2 veces más ganancia media de grasa corporal que los perros alimentados con isoflavonas tras 6 (P = 0,05, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas), 9 (P = 0,014, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas) y 12 meses (P = 0,041, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas) de alimentación, respectivamente (figura 11).

40 El grupo de control tuvo un incremento porcentual de grasa corporal 5, 2,8 y 2,5 veces mayor que los perros alimentados con isoflavonas tras 6 (P = 0,011, grupo de control frente al de isoflavonas), 9 (P = 0,009, grupo de control frente al de isoflavonas) y 12 meses (P = 0,008, grupo de control frente al de isoflavonas) de alimentación, respectivamente. Los perros alimentados con la dieta combinada tuvieron 3,9, 2,6 y 1,9 veces más ganancia media de grasa corporal que los perros alimentados con isoflavonas tras 6 (P = 0,06, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas), 9 (P = 0,02, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas) y 12 meses (P = 0,098, grupo de dieta combinada frente al de isoflavonas) de alimentación, respectivamente (figura 12).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición alimenticia que comprende una o más isoflavonas o metabolitos de las mismas, ácido linoleico conjugado y L-carnitina, destinada a reducir la obesidad de un animal que ha sido esterilizado o castrado o que es postmenopáusico o postandropáusico.
- 10 2. Composición para usar según la reivindicación 1, en que el producto alimenticio comprende comida seca, comida húmeda, chucherías para mascotas o combinaciones de las mismas, o está en forma de un suplemento dietético que opcionalmente es un líquido o un sólido, o en forma de un producto farmacéutico.
- 15 3. Composición para usar según la reivindicación 1, en que las isoflavonas incluyen una o más entre: daidzeína, genisteína, gliciteína, biocanina A, formononetina, glicósido natural, metabolito de isoflavona, isoflavona sintetizada químicamente o análogo de isoflavona sintetizado químicamente.
- 20 4. Composición para usar según la reivindicación 1, en la cual las isoflavonas son de soja o metabolitos de las mismas y en que los metabolitos de las isoflavonas de soja incluyen opcionalmente equol.
- 25 5. Composición para usar según la reivindicación 1, en que el animal es un mamífero y opcionalmente un perro o un gato.
6. Composición para usar según la reivindicación 1, que sirve para reducir la grasa corporal de un animal o para mantener la masa corporal magra de un animal sometido a un programa de control de peso.
7. Composición alimenticia que comprende una o más isoflavonas, ácido linoleico conjugado y L-carnitina, para promover una disminución de la grasa corporal y mantener la masa corporal magra cuando se administra a animales alimentados con una dieta baja en calorías.

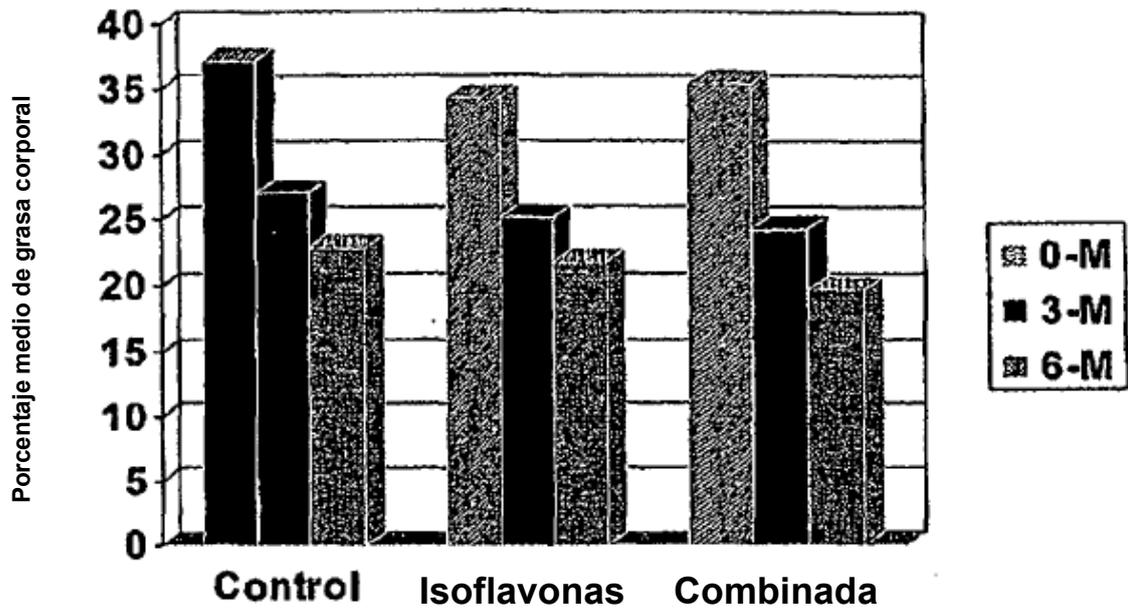


FIG. 1

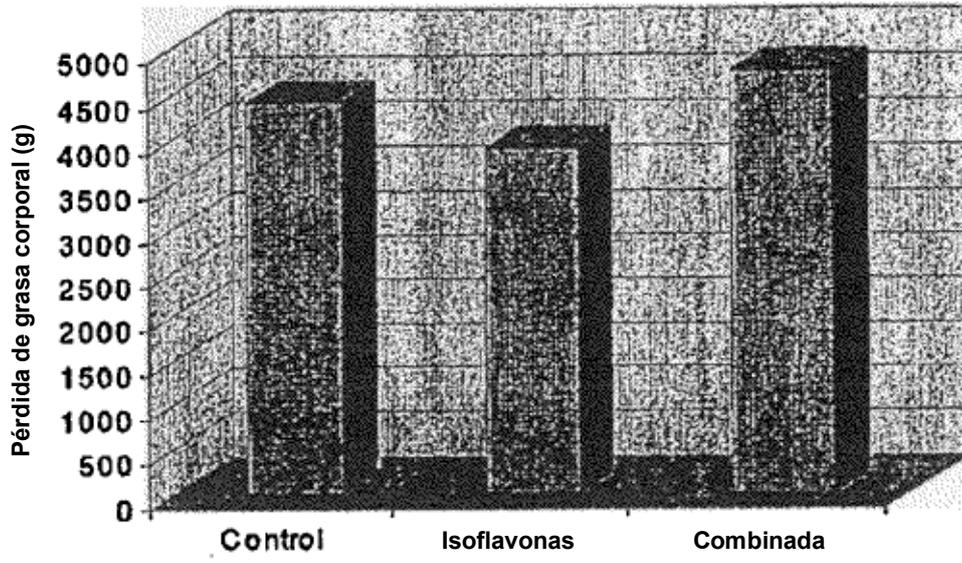


FIG. 2

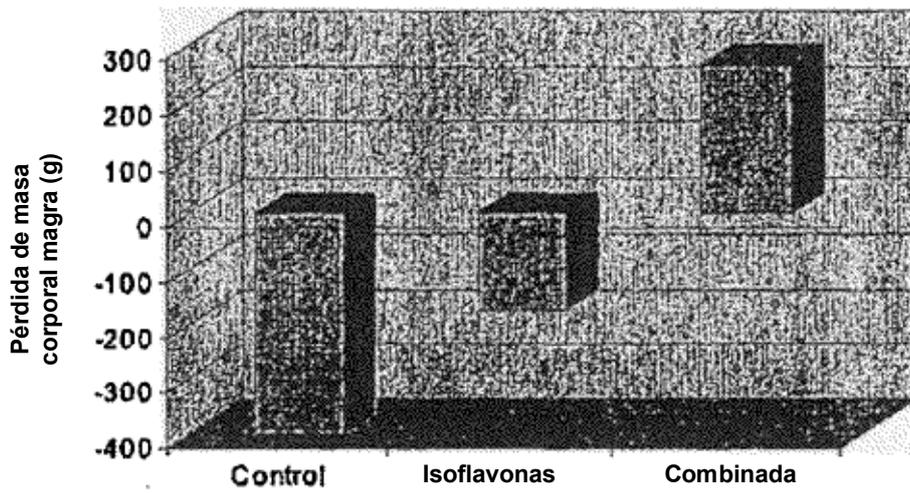


FIG. 3

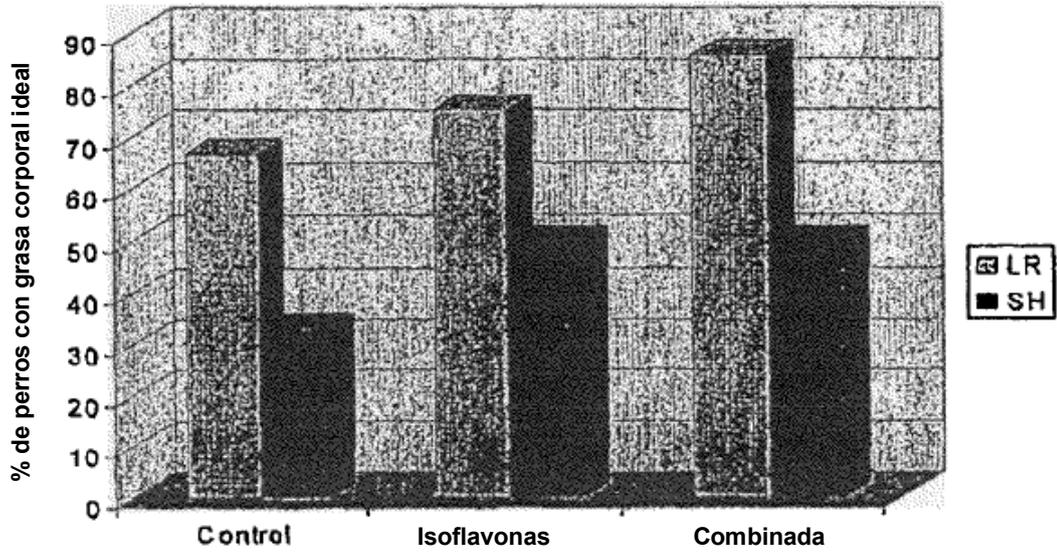


FIG. 4

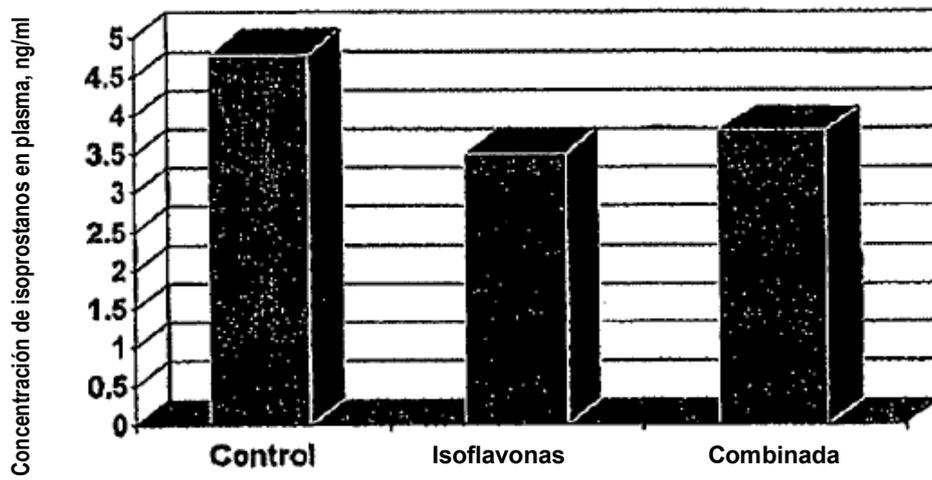


FIG. 5

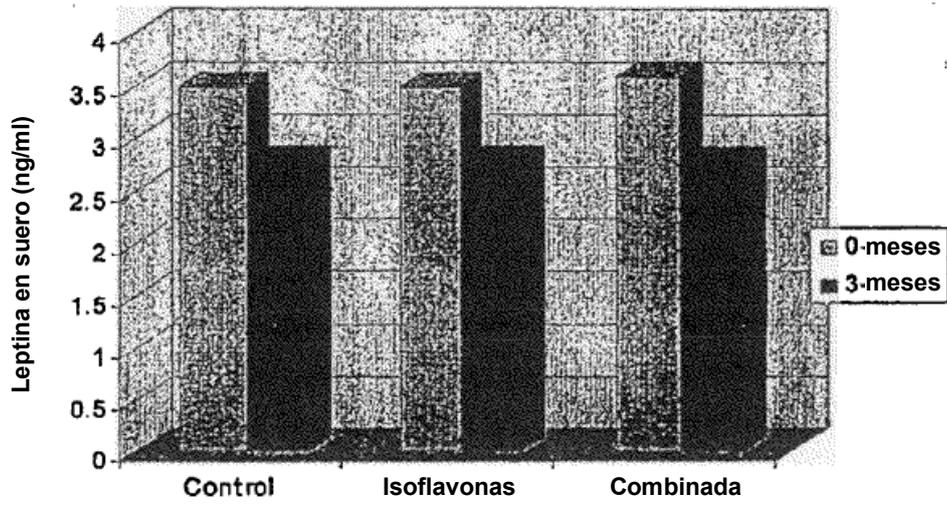


FIG. 6

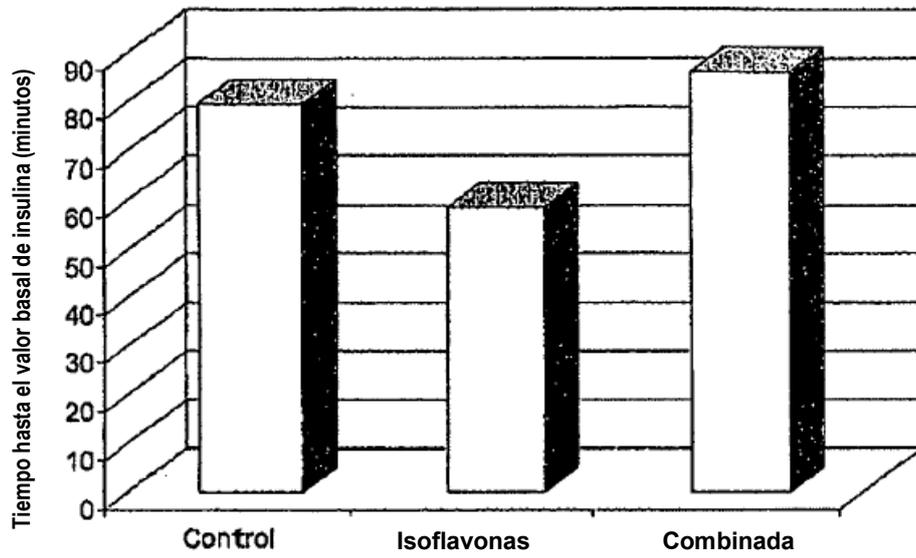


FIG. 7

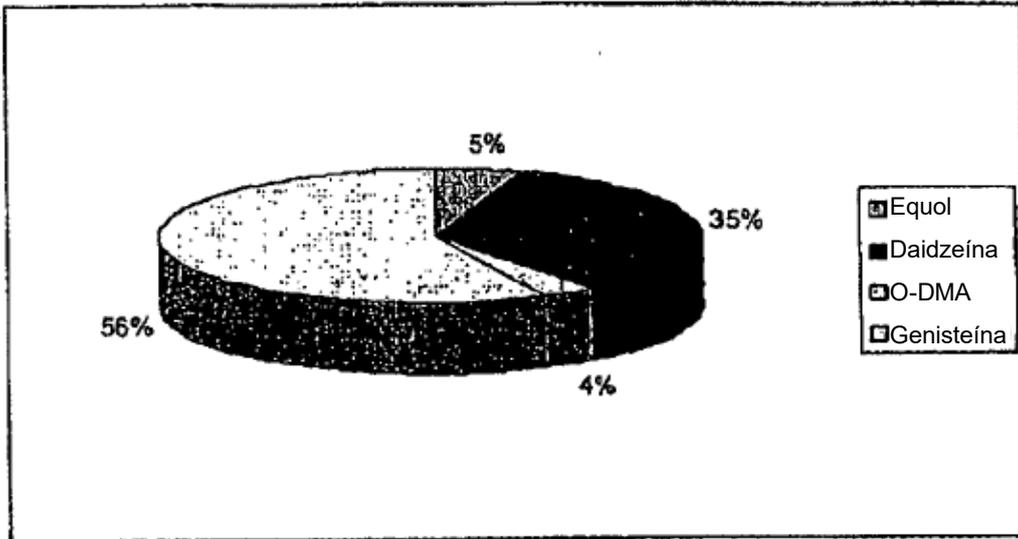


Fig. 8A

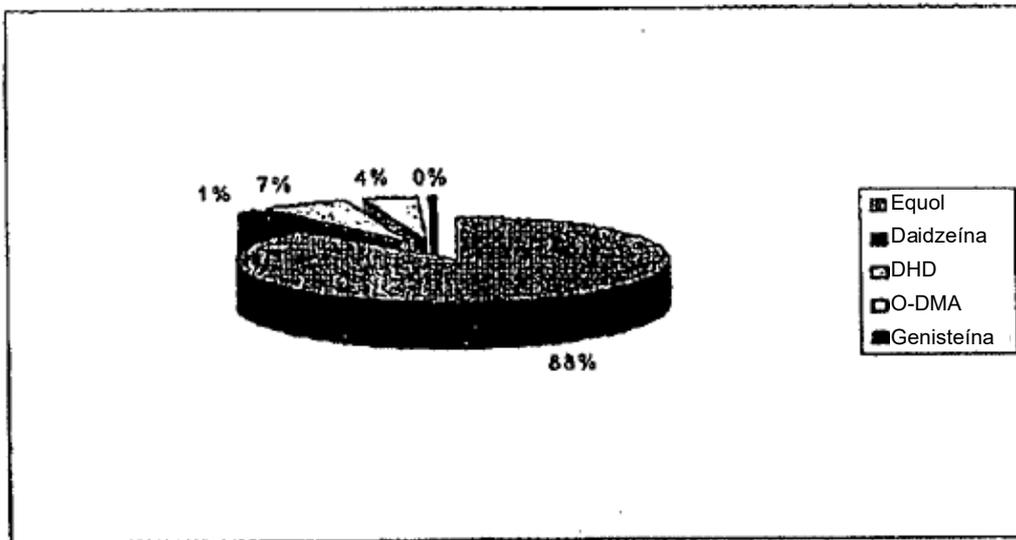


Fig. 8B

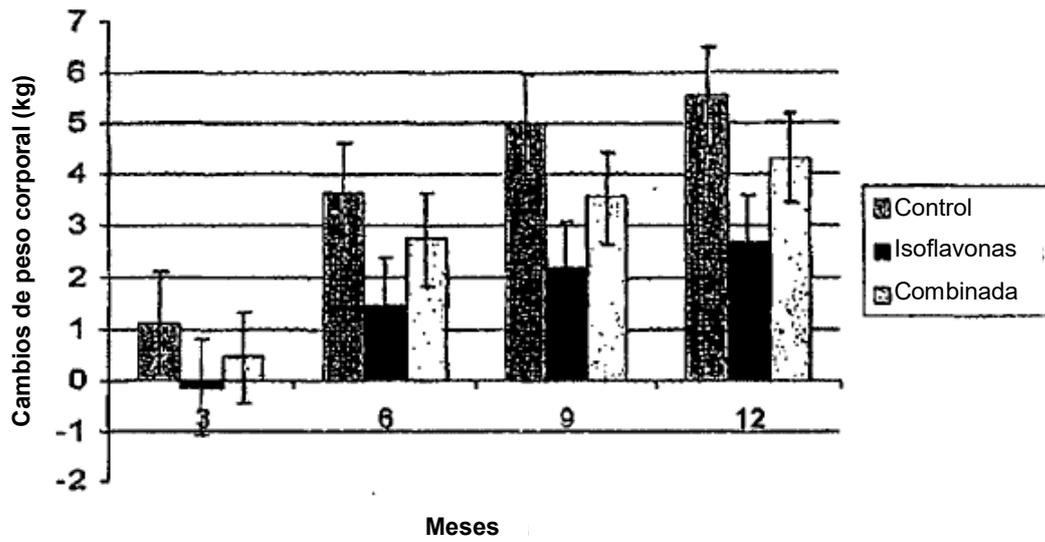


FIG. 9

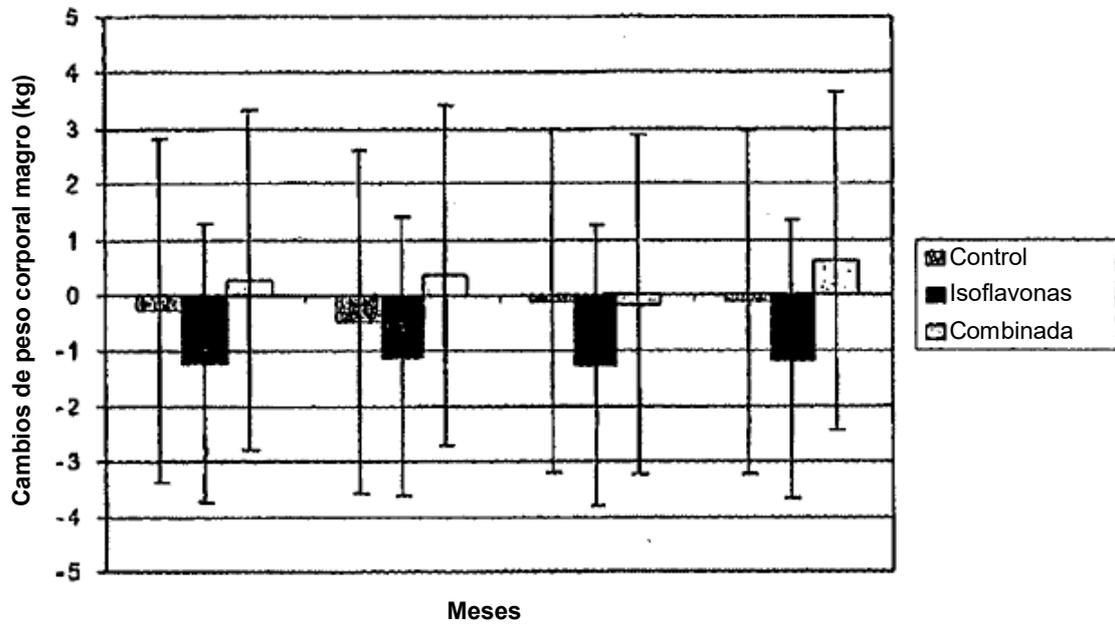


FIG. 10

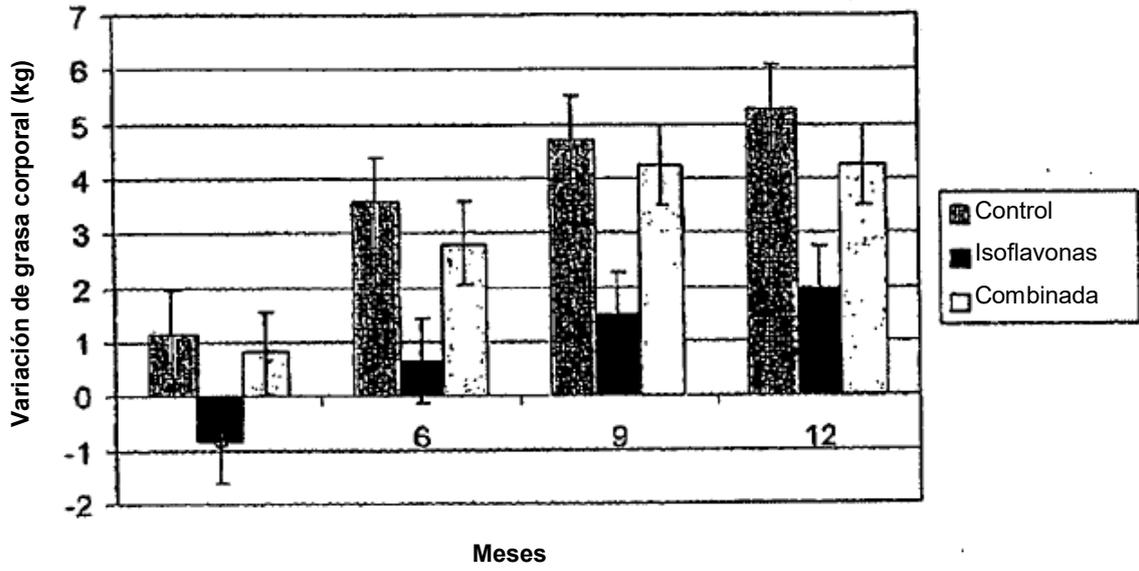


FIG. 11

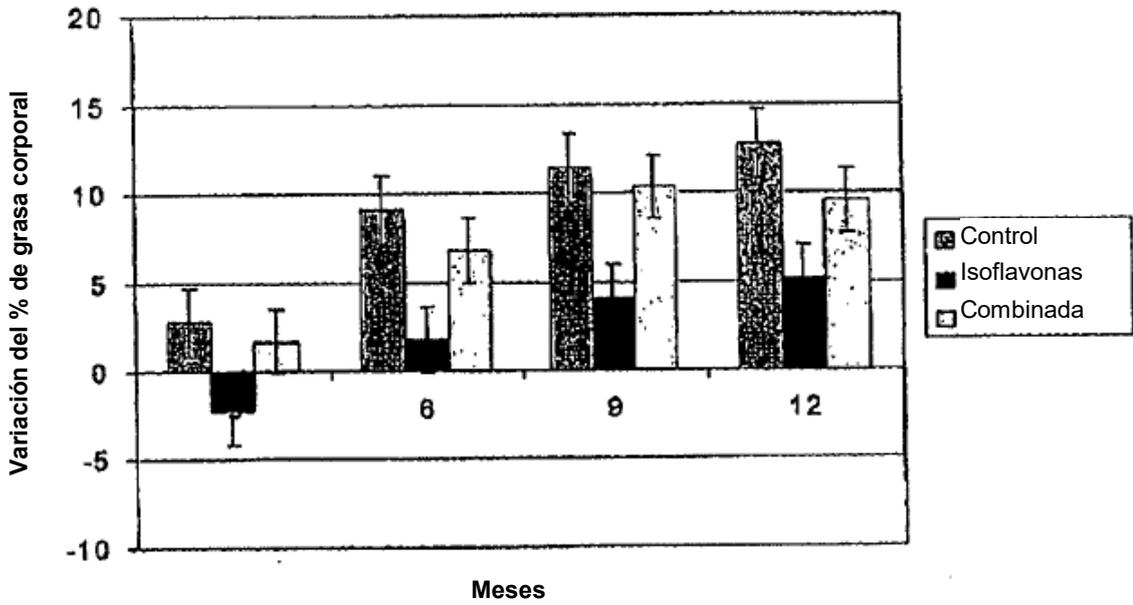


FIG. 12