

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 986**

51 Int. Cl.:

**A23K 20/121** (2006.01)

**A23K 50/40** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2010 PCT/US2010/020993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10083277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2010 E 10700915 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2387325**

54 Título: **Métodos para mejorar la función hepática e inmune en un animal**

30 Prioridad:

**14.01.2009 US 353351**

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

**02.03.2017**

73 Titular/es:

**HILL'S PET NUTRITION, INC. (100.0%)  
400 Southwest 8th Avenue  
Topeka, KS 66603, US**

72 Inventor/es:

**ZICKER, STEVEN, C. y  
PAETAU-ROBINSON, INKE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 603 986 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

Métodos para mejorar la función hepática e inmune en un animal

Campo de la invención

5 La invención abarca composiciones para uso en la mejora de la función inmune en felinos. La descripción proporciona además composiciones y métodos para mejorar la función hepática en felinos.

Antecedentes de la invención

10 El hígado es un órgano vital y tiene un papel importante en la mayoría de las funciones corporales de un mamífero. En un papel, el hígado actúa como un sistema de filtración para proteger a otros órganos de los efectos de la acumulación de toxinas. Las toxinas absorbidas desde el sistema digestivo son eliminadas de la sangre por el hígado antes de que puedan afectar al resto del cuerpo. La capacidad de un xenobiótico, tal como un fármaco, un agente terapéutico o un producto químico para producir una lesión en el hígado, se conoce como hepatotoxicidad. El xenobiótico es una sustancia activa farmacológicamente o toxicológicamente no producida localmente y, por lo tanto, extraña a un organismo. Muchos compuestos industriales, fármacos y otros agentes terapéuticos están bien establecidos como perjudiciales para el hígado. A medida que los mamíferos envejecen, su capacidad para la filtración y eliminación de xenobióticos por el hígado disminuye. Es bien sabido que a medida que los mamíferos envejecen, especialmente los animales de compañía, encuentran problemas de salud que requieren medicamentos y otros agentes terapéuticos. Dado que la filtración del hígado y el aclaramiento disminuyen en un animal envejecido, la administración de tales fármacos y agentes terapéuticos para mejorar la salud del animal puede tener efectos hepatotóxicos.

20 El ácido R- $\alpha$ -lipoico (número CAS 1200-22-2, también conocido como ácido tióctico y ácido 1,2-ditolano-3-pentanoico) se produce naturalmente en tejidos de plantas y animales, donde está covalentemente unido a un grupo  $\epsilon$ -amino de los residuos de lisina. El ácido lipoico está comercialmente disponible y es producido por compañías tales como BASF y Cognis. El ácido lipoico está disponible comercialmente como un ácido R- $\alpha$ -lipoico esencialmente puro o como una mezcla racémica de isómeros de ácido lipoico. En el ácido lipoico de la planta es más abundante en espinaca y patatas mientras que en tejidos animales, el ácido lipoico es más abundante en el riñón y el corazón. El ácido R- $\alpha$ -lipoico se descubrió por primera vez en 1937 (véase Snell et al., Journal Bact. 33, 207, 1937) y no se aisló y caracterizó hasta 195 (véase Reed et al, Science 114:94-4, 1951). El ácido R- $\alpha$ -lipoico se puede sintetizar y tales métodos son bien conocidos en la técnica. (Véase la Patente de Estados Unidos No. 2,890,716 de Reed, publicada el 18 de abril de 1961). El ácido R- $\alpha$ -lipoico se ha clasificado como un antioxidante y se ha utilizado en dosis altas como un tratamiento para la diabetes tipo II. Los estudios han demostrado que las mezclas de carnitina y ácido lipoico pueden aumentar el metabolismo y aliviar el estrés oxidativo. (Véase la Patente de los Estados Unidos No. 5,916,912 de Ames et al, expedida el 29 de junio, 1999 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,365,622 de Cavayzo, expedida el 2 de abril de 2002). Además, se ha demostrado que una dieta de animal de compañía que comprende ácido lipoico entre otros ingredientes parece inhibir el deterioro de la capacidad mental de un animal de compañía mayor. (Véanse las Publicaciones de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0076469, 2002/0052402, 2002/0076470, 2000/115710, y 2002/0119182).

40 Los estudios han demostrado que la oxidación mitocondrial juega un papel en el metabolismo del ácido lipoico. Aunque el metabolismo en seres humanos se parece principalmente a lo observado en ratones y ratas, la formación de estructuras oxidadas relacionadas con el ácido tetranorlipoico encontrado en caninos parece no tener equivalente en humanos. Además, el ácido 3-cetolipoico, un intermediario en la oxidación mitocondrial del ácido lipoico ha sido reportado en muestras de plasma de ratas y seres humanos, pero no se ha encontrado en el plasma de los caninos. (Véase Schupke, H. et al. Drug Metabolism and Disposition, 29 (6) 855-862. 2001). Parece que la ruta metabólica del ácido  $\alpha$ -lipoico es diferente en los caninos en comparación con los seres humanos.

45 Los ácidos mercaptúricos son derivados de azufre de N-acetil-cisteína, que se sintetiza a partir de glutatión (GSH). Se acepta generalmente que la mayoría de los compuestos se metabolizan a ácidos mercaptúricos en primer lugar experimentan conjugación con GSH catalizada por una enzima llamada glutatión S-transferasa, encontrada en las refracciones hepáticas solubles o sobrenadantes. La ruta del ácido mercaptúrico parece haberse desarrollado como un mecanismo protector contra la hepatotoxicidad o carcinogenicidad inducida por xenobióticos, que sirve para desintoxicar un gran número de sustancias nocivas que son inhaladas, ingeridas o normalmente producidas metabólicamente todos los días. El ácido lipoico no sólo regula el glutatión, sino que también regula la enzima glutatión S-transferasa que conjuga el glutatión en el hígado. La bromosulfotaleína (número CAS 71-67-0 también conocida como BSP y sulfobromoftaleína) es un colorante orgánico que, cuando se inyecta en la circulación, es eliminado por el hígado a una velocidad que refleja la capacidad del hígado para extraer y metabolizar una serie de compuestos orgánicos. Véase S. M. Rosenthal, E.C. White, J. Pharmacol. 24, 265 (1924) W. Hacki et al., J. Lab. Clin. Med. 88, 1019 (1976). BSP se elimina del hígado en tres etapas. En primer lugar, BSP se transfiere de la albúmina a través del plasma al hígado. Esta etapa depende de la concentración de proteínas plasmáticas y de otros ligandos que se unen a las proteínas plasmáticas. En segundo lugar, BSP está complejada en el hígado por un

ligando y la proteína z. Finalmente, BSP se conjuga con glutatión a través de la enzima glutatión S-transferasa y se elimina en el conducto biliar y ésta es la etapa limitante de la velocidad. Así, BSP es un ejemplo de un xenobiótico que, cuando se mide en la sangre después de la inyección, proporciona información sobre las capacidades funcionales del hígado.

5 La WO2006/058248 describe métodos para aumentar la respuesta inmune en un animal.

La XP002608402 (Base de datos WP1 Week 200882; Thompson Scientific, London, 2008-013218; DPI Solutions, Inc.) describe un aditivo de pienso que comprende una composición en forma de cápsula de ácido lipoico dispersable en agua.

10 La EP1529529 describe un nuevo medicamento para tratar trastornos de estado de disulfuro de tiol en la diabetes mellitus que comprende un efector de metabolismo de glutatión y ácido  $\alpha$ -lipoico.

Ohmori H. et al. (Japan J. Pharmacol., 42, 275-280 (1986)), describe un aumento de la respuesta de anticuerpos por el ácido lipoico en ratones y la restauración de la respuesta de anticuerpos en ratones inmunosuprimidos.

Cui J. et al. (Cellular Immunology, 260 (2009) 44-50) describe el uso de ácido lipoico en atenuar el estrés oxidativo crónico inducido por la dieta de alta grasa y la inmunosupresión en yeyuno de ratones.

15 Resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición para uso en la mejora de la función inmune en un felino que la necesita, en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para mejorar la función inmune en un felino, y en donde el ácido lipoico o sal del mismo es parte de la dieta diaria del felino.

20 La presente invención proporciona además una composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo para mejorar la función inmune en un felino, en donde dicha cantidad eficaz de ácido lipoico es 650 ppm, y en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, y en donde la composición es una composición alimenticia.

25 Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica que ilustra que la inclusión de ácido lipoico en alimentos a 65 ppm y 650 ppm durante 6 semanas no tuvo efectos adversos en el peso corporal de los gatos.

30 La figura 2 ilustra el efecto de la inclusión de 65 ppm y 650 ppm en las dietas y tiempo en la estimulación con concanavalina A. No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio o al final. Sin embargo, los gatos con la inclusión de 65 ppm de ácido lipoico tuvieron un aumento significativo en la proliferación de linfocitos activados con concanavalina A en comparación con el nivel de referencia. Los gatos en los 650 ppm también mostraron un aumento.

35 La figura 3 ilustra que la estimulación con fitohemaglutinina (PHA) no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos al inicio o al final. El grupo ilustrativo administrado con 65 ppm de ácido lipoico tuvo un aumento significativo en la proliferación de linfocitos entre el nivel de referencia y 6 semanas de intervención.

40 La figura 4 ilustra la estimulación del mitógeno Pokeweed fue diferente entre los grupos (ANOVA  $P < 0.05$ ) al inicio, pero no al final del estudio. El grupo con la menor media de inicio fue el grupo de 65 ppm. Posteriormente, la proliferación de linfocitos en el grupo administrado con 65 ppm de ácido lipoico aumentó significativamente en comparación con el nivel de referencia después de 6 semanas de tiempo.

45 Las figuras 5a y 5b ilustran la actividad de células asesinas naturales. Basándose en los estudios ilustrativos, no se detectaron cambios significativos desde el nivel de referencia hasta el final del estudio para la velocidad de estimulación 10:1; sin embargo, todos los valores de p fueron menores que 0.1. Todos los cambios entre el nivel de referencia y el final del estudio fueron significativos para todos los grupos a la velocidad de estimulación de 50:1.

50 La figura 6 ilustra gráficas para ensayos Comet representativos. Se realizaron dos ensayos ilustrativos: (1) daño inherente al ADN y (2) daño provocado por peróxido de hidrógeno. El análisis de los datos mostró que todos los ADN principales para todas las dietas aumentaron significativamente ( $P < 0.05$ ) durante la duración del estudio para ambos. Además, todos los momentos de la longitud de la cola de ADN en cola y de cola de Oliva disminuyeron durante la duración del estudio para ambas control y pruebas de comet desafiado con peróxido de hidrógeno. Sin

embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en ya sea el inicio o el final de cualquiera de las medidas de comet. Además, el análisis ANOVA del cambio en el tiempo (diferencia pre-post) no mostró ninguna diferencia significativa a través de la prueba t para cada variable de comet bajo condiciones de control y de desafío con peróxido de hidrógeno.

- 5 Las figuras pretenden ejemplificar las características generales de la invención para los propósitos de la descripción de tales realizaciones en este documento. La figura puede no reflejar con precisión las características de cualquier realización dada y no está necesariamente destinada a definir o limitar realizaciones específicas dentro del alcance de esta invención.

Descripción detallada de la invención

10 Definiciones

El término "animal", tal como se utiliza en la descripción, significa cualquier animal susceptible o que sufre una función hepática alterada y que necesita una depuración hepática mejorada de sustancias xenobióticas o un animal que podría beneficiarse de una depuración hepática mejorada de sustancias xenobióticas. Un animal es "susceptible a" una enfermedad o condición si el animal presenta síntomas que indican que es probable que el animal desarrolle la afección o enfermedad. Un animal está "sufriendo de" una enfermedad o condición si el animal presenta síntomas que son indicativos de que el animal ha desarrollado la condición o enfermedad.

15 Como se utiliza en este documento, los términos "ácido lipoico o una sal del mismo" incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido alfa-lipóico, una mezcla racémica de ácidos lipóicos, una sal lipoato, éster, amida o derivado del mismo, por ejemplo, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos Número 5,621,117. En diversas realizaciones, el ácido lipoico se puede administrar en una composición que comprende una composición alimenticia húmeda o seca, que puede estar en forma de un alimento húmedo, un alimento seco, un suplemento o un tratamiento. El ácido lipoico se puede incorporar en la misma o en la superficie de cualquier composición alimenticia, tal como, por pulverización o precipitación sobre la misma o se puede adicionar a la dieta a modo de merienda, suplemento, tratamiento o en la porción líquida de la dieta tal como agua u otro fluido. El ácido lipoico se puede administrar como un polvo, sólido o como un líquido que incluye un gel. Un aspecto importante es que se proporcione al animal una cantidad eficaz del ácido lipoico para proporcionar un efecto positivo. Por lo general, la fuente de ácido lipoico o una sal del mismo están presentes en la composición en una cantidad de hasta una cantidad que permanece no tóxica para el animal.

20 La frase "sal del mismo", tal como se usa en este documento, incluye, pero no se limita a sales de ácido lipoico usadas en las composiciones alimenticias para animales domésticos. El ácido lipoico es de naturaleza ácida y por lo tanto es capaz de formar sales de base con diversos cationes. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio litio, zinc, hierro y potasio.

25 El término "animal mayor" significa cualquier animal susceptible o que sufre una función hepática alterada y que necesita una depuración hepática mejorada de sustancias xenobióticas o un animal que podría beneficiarse de una depuración hepática mejorada de las sustancias xenobióticas debido a la edad.

Descripción general

La invención abarca generalmente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para mejorar la función inmune en un animal.

30 Generalmente, la descripción proporciona además composiciones que comprenden una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para mejorar la función hepática en un animal.

La invención proporciona específicamente una composición para su uso en la mejora de la función inmune en un felino que la necesita, en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, Es eficaz para mejorar la función inmune en un felino, y en donde el ácido lipoico o sal del mismo es parte de la dieta diaria del felino.

45 En una realización, la cantidad eficaz es desde 50 ppm a 1200 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.

En otra realización, la cantidad eficaz es desde 65 ppm a 650 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.

En otra realización, la dieta diaria comprende ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad superior a 25 ppm en peso seco.

En otra realización, la composición es una composición alimenticia.

50 En otra realización, la composición alimenticia es una composición alimenticia seca.

En otra realización, la composición alimenticia es extruida.

En otra realización, la composición alimenticia está enlatada.

5 En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para mejorar la función hepática o inmune en un animal, que comprende alimentar una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo al animal, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para mejorar la función hepática o inmune.

En ciertos aspectos, los métodos son eficaces para mejorar la función hepática en un animal.

En otros aspectos, los métodos son eficaces para mejorar la función inmune en un animal.

En otro aspecto, la cantidad eficaz es desde 25 ppm a 2600 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.

En otro aspecto, la cantidad eficaz es desde 50 ppm a 1200 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.

10 En otro aspecto, la cantidad eficaz es desde 65 ppm a 650 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.

En otro aspecto, el animal es un animal de compañía.

En otro aspecto, el animal de compañía es un felino.

En otro aspecto, el ácido lipoico es parte de la dieta diaria del animal.

En otro aspecto, la dieta diaria comprende ácido lipoico en una cantidad superior a 50 ppm en peso seco.

15 En otro aspecto, el ácido lipoico se alimenta al animal en una composición alimentaria apropiada para el consumo por el animal.

En otro aspecto, el animal es un animal mayor.

20 La presente invención comprende adicionalmente una composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo para mejorar la función inmune en un felino, en donde dicha cantidad eficaz de ácido lipoico es 650 ppm, y en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, y en donde la composición es una composición alimenticia.

En ciertas realizaciones, la composición es una composición alimenticia seca.

En otra realización, la composición es extrudida o enlatada.

Composiciones de la invención

25 La cantidad de ácido alfa-lipoico en las composiciones proporcionadas en este documento puede variar desde al menos aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 100 ppm, aproximadamente 200 ppm, aproximadamente 300 ppm, aproximadamente 500 ppm, aproximadamente 700 ppm, aproximadamente 900 Ppm, aproximadamente 1100 ppm, aproximadamente 1200 ppm, aproximadamente 1400 ppm, aproximadamente 1600 ppm, aproximadamente 1800 ppm, aproximadamente 2000 ppm, aproximadamente 2200 ppm, 30 aproximadamente 2400 ppm, o aproximadamente 2600 ppm.

En diversas realizaciones, el intervalo de ácido lipoico que se puede administrar a gatos es 25 ppm a 2600 ppm. En ciertas realizaciones ilustrativas, las cantidades pueden variar de 65 ppm a una cantidad que permanece no tóxica para la mascota. En otras realizaciones, un intervalo es de 50 ppm a 1200 ppm. En otras realizaciones, un intervalo es de 65 ppm a 650 ppm.

35 En diversas realizaciones, una composición alimenticia que comprende ácido lipoico proporciona una dieta de forma sustancial nutricionalmente completa para el animal receptor deseado. Una "dieta nutricionalmente completa" es una dieta que incluye suficientes nutrientes para el mantenimiento de la salud normal de un animal sano en la dieta.

40 El ácido lipoico o su sal está presente a una concentración que no es nociva para la salud del animal deseado. Así, por ejemplo, el ácido lipoico o su sal está presente a una concentración que no provoca efectos indeseables o tóxicos.

La composición puede ser un alimento líquido o sólido. Cuando la composición es un líquido, el ácido lipoico o sal del mismo se puede mezclar con otros componentes. Cuando la composición es sólida, el ácido lipoico se puede recubrir sobre la composición, incorporada en la composición, o ambas.

5 En diversas realizaciones, el ácido lipoico o una sal del mismo se puede adicionar a la comida del animal. En ciertas realizaciones, el ácido lipoico o sal del mismo se puede adicionar al alimento del animal por un componedor o fabricante en un sitio o por un cuidador de un animal antes de alimentar al animal. En otras realizaciones, el ácido lipoico o una sal del mismo puede ser adicionado durante el procesamiento del alimento de un animal, tal como durante y/o después del mezclado de otros componentes de la composición que se envasa y se pone a disposición de los consumidores. Tal procesamiento puede incluir extrusión, enlatado, horneado y similares, o cualquier otro método o proceso de producción de alimentos para mascotas que se conoce en la técnica. En otras realizaciones, el ácido lipoico o su sal puede ser aportado por una fuente natural como un componente animal o vegetal o el ácido lipoico o sal del mismo puede contribuir con una fuente derivada sintéticamente, o el ácido o sal del mismo puede ser aportado por una mezcla de fuentes naturales y sintéticas.

15 Las composiciones además del ácido lipoico o una sal del mismo incluyen al menos un componente apropiado para el consumo por un animal de compañía incluyendo, pero sin limitarse a, grasas, carbohidratos, proteínas, fibras, equilibradores nutricionales tales como vitaminas, minerales, y oligoelementos, y mezclas de los mismos. Un experto en el arte puede seleccionar la cantidad y el tipo de ingredientes alimenticios para un alimento típico basado en los requerimientos dietéticos del animal, por ejemplo, la especie, edad, tamaño, peso, salud y función del animal.

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

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

25 En ciertas realizaciones, los ingredientes alimentarios de proteína se obtienen a partir de diversas fuentes tales como plantas, animales o ambos. Las proteínas animales incluyen carne, subproductos de carne, productos lácteos y huevos. Las carnes incluyen la carne de aves de corral, peces y animales tales como ganado vacuno, porcino, ovejas, cabras y la vida, los subproductos de carne incluyen pulmones, riñón, cerebro, hígados, estómagos e intestinos. Los ingredientes alimentarios de proteínas también pueden ser aminoácidos libres y/o péptidos. Preferiblemente, el ingrediente alimentario de proteína incluye carne, un subproducto de carne, productos lácteos, o huevos.

30 En ciertas realizaciones, el ingrediente alimentario de fibra se obtiene de una variedad de fuentes tales como fuentes de fibra vegetal, por ejemplo, celulosa, pulpa de remolacha, cáscara de cacahuete y fibra de soja.

35 En ciertas realizaciones, los agentes equilibradores nutricionales se obtienen a partir de una diversidad de fuentes conocidas por expertos en la materia, por ejemplo, suplementos de vitaminas y minerales e ingredientes alimentarios. Las vitaminas y minerales se pueden incluir en las cantidades necesarias para evitar la deficiencia y mantener la salud. Estas cantidades están fácilmente disponibles en la técnica. The National Research Council (NRC) proporciona cantidades renovadas de tales nutrientes para animales de granja. Véase, por ejemplo, Nutrient Requirements of Swine (10th Rev. Ed., Nat'l Academy Press, Wash, D.C., 1998), Nutrient Requirements of Poultry (9th Rev. Ed., Nat'l Academy Press, Wash. D.C., 1994), Nutrient Requirement of Horses (5th Rev. Ed., Nat'l Academy Press, Wash. D.C., 1989). The American Feed Control Officials (AAFCO) proporciona cantidades recomendadas de tales nutrientes para perros y gatos. Véase America feed Control Officials, Inc., Official publication, pp. 129-137 (2004). Las Vitaminas generalmente útiles como aditivos alimentarios incluyen vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D, biotina, vitamina K, ácido fólico, inositol, niacina y ácido pantoténico. Los minerales y oligoelementos útiles como aditivos alimentarios incluyen calcio, fósforo, sodio, potasio, magnesio, cobre, zinc, cloruro, hierro, selenio, hierro y yodo.

#### Preparación de la composición de la invención

50 Las composiciones de la invención se pueden preparar en forma enlatada o húmeda utilizando procedimientos convencionales de preparación de alimentos conocidos por los expertos en el arte. Por lo general, los tejidos proteínicos animales molidos se mezclan con los otros ingredientes tales como aceites de pescado, granos de cereales, ingredientes equilibradores, aditivos especiales (por ejemplo, mezclas de vitaminas y minerales, sales inorgánicas, celulosa y pulpa de remolacha, agentes de volumen y similares) y agua en cantidades suficientes para el procesamiento. Estos ingredientes se mezclan en un recipiente apropiado para el calentamiento mientras se mezclan los componentes. El calentamiento de la mezcla se efectúa de cualquier manera apropiada, por ejemplo, inyección directa de vapor o utilizando un recipiente provisto de un intercambiador de calor. Después del ingrediente adicional, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 10°C (50°F) a aproximadamente 100°C (212°F). Las temperaturas fuera de este intervalo son aceptables, pero pueden ser comercialmente poco prácticas sin el uso de otros auxiliares de procesamiento. Cuando se calienta a la temperatura apropiada, el material estará

por lo general en forma de un líquido espeso. El líquido espeso se llena en latas. Una tapa se aplica, y el recipiente se sella herméticamente. La lata sellada se coloca entonces en el equipo convencional diseñado para esterilizar el contenido. La esterilización se lleva a cabo habitualmente calentando a temperaturas superiores a aproximadamente 110°C (230°F) durante un tiempo apropiado dependiendo de la temperatura utilizada, la composición y factores similares. Las composiciones de la presente invención se pueden adicionar a las composiciones alimenticias antes, durante o después de la preparación.

Las composiciones alimenticias se pueden preparar en una forma seca utilizando procesos convencionales conocidos por los expertos en el arte. Por lo general, los ingredientes secos tales como proteína animal, proteína vegetal, cereales y similares se trituran y se mezclan juntos. A continuación, se adicionan ingredientes húmedos o líquidos, incluyendo grasas, aceites, proteínas animales, agua y similares, y se mezclan con la mezcla seca. A continuación, la mezcla se transforma en croquetas o en piezas secas similares. Las croquetas se forman a menudo utilizando un proceso de extrusión en la cual la mezcla de ingredientes secos y húmedos se somete a trabajo mecánico a alta presión y temperatura y forzada a través de pequeñas aberturas y cortada en croquetas por una cuchilla giratoria. A continuación, la croqueta húmeda se seca y opcionalmente se recubre con uno o más recubrimientos tópicos tales como sabores, grasas, aceites, polvos y similares. Las croquetas también se pueden hacer a partir de la masa utilizando un proceso de cocción, en lugar de extrusión, en donde la masa se coloca en un molde antes del procesamiento de calor en seco. Las composiciones alimenticias pueden estar en forma de un tratamiento utilizando un proceso de extrusión o cocción similar a los descritos anteriormente para alimentos secos o un juguete tales como los revelados en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,339,771 y 5,419,283. Las composiciones de la presente invención se pueden adicionar a las composiciones alimenticias antes, durante o después de la preparación.

#### Métodos de la descripción

La descripción también abarca métodos para mejorar la función hepática en animales. Los métodos incluyen alimentar una cantidad de ácido lipoico o una sal del mismo eficaz para mejorar la función hepática a un animal que lo necesite. Generalmente, el ácido lipoico se alimenta al animal en cantidades de 25 ppm a 2600 ppm. En ciertas realizaciones ilustrativas, las cantidades pueden variar desde 25 ppm a 2600 ppm o hasta una cantidad que permanece no tóxica para la mascota. En otras realizaciones, un intervalo es de 50 ppm a 1200 ppm. En otras realizaciones, un intervalo es de 65 ppm a 650 ppm.

La descripción también abarca métodos para mejorar la función inmune en animales. Los métodos incluyen alimentar una cantidad de ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad eficaz para mejorar la función inmune del animal que lo necesita. Generalmente, el ácido lipoico se alimenta al animal en cantidades de 25 ppm a 2600 ppm. En ciertas realizaciones ilustrativas, las cantidades pueden variar de 25 ppm a 2600 ppm o hasta una cantidad que permanece no tóxica para la mascota. En otras realizaciones, un intervalo es de 50 ppm a 1200 ppm. En otras realizaciones, un intervalo es de 65 ppm a 650 ppm.

Los métodos de la descripción incluyen alimentar a un animal, por ejemplo, un animal de compañía, tal como un felino, una composición o una dieta que contiene ácido lipoico o una sal del mismo para mejorar la función hepática o la función inmunitaria, particularmente cuando estas funciones pueden ser dañadas por edad, y para mejorar la salud general del animal. La cantidad de ácido lipoico dada al animal es una cantidad no tóxica. El ácido lipoico se puede suministrar al animal como un suplemento o estar contenido en una composición, incluyendo una dieta, alimentada al animal. Dicho suplemento puede estar en la forma de una píldora o cápsula, una golosina o una galleta, o cualquier otra forma comestible. Por "dieta", se entiende la comida o bebida consumida regularmente por el animal. Una dieta puede incluir suplementos consumidos por el animal. Se considera que una dieta tiene esencialmente suficientes nutrientes para mantener la vida del animal. Una dieta de animal de compañía puede ser cualquier fórmula apropiada de alimentos para mascotas, que también proporciona una nutrición apropiada para el animal. Por ejemplo, una dieta felina típica para uso en la presente invención puede contener desde 8 a 50% de grasa, 16 a 50% en peso de proteína y 3 a 15% de fibra dietética total. En otro ejemplo, una dieta típica de felino puede contener desde 8 a 50% en peso de grasa y desde 30 a 60% en peso de proteína. Sin embargo, no se requieren proporciones o porcentajes específicos de estos u otros nutrientes. Un nutriente es cualquier componente alimenticio que ayuda a mantener la vida. Los nutrientes importantes para la salud de un animal son conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, grasas, fibras, vitaminas y minerales. El agua es también vital para la salud de un animal.

Diversos aspectos de la descripción incluyen un método para mejorar la función hepática o la función inmune en un animal, particularmente un animal de compañía. En tales aspectos, el método comprende alimentar al animal con una composición, por ejemplo, una dieta, que comprende ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad de al menos 25 ppm en base de materia seca. En incluso otros aspectos, el método consiste en alimentar al animal una dieta que comprende ácido lipoico en una cantidad desde 65 ppm a 650 ppm en base de materia seca. Como se usa en este documento, el ácido lipoico está en una mezcla racémica, pero otras realizaciones pueden incluir ácido lipoico que es ácido R- $\alpha$  lipoico esencialmente puro o como un derivado de lipoato, mezclas de isómeros, sales, ésteres, amidas o combinaciones de los mismos. (Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,621,177 de Bethge et al., publicada el 15 de abril de 1997). En diversos aspectos, el intervalo de ácido lipoico que

se puede administrar en gatos es de 25 ppm a 2600 ppm. En ciertos aspectos ilustrativos, las cantidades pueden variar desde 65 ppm a 2600 ppm o hasta una cantidad que permanece no tóxica para la mascota. En otros aspectos, un intervalo es de 50 ppm a 1200 ppm. En otras realizaciones, un intervalo es de 65 ppm a 650 ppm.

5 La presente invención proporciona específicamente una composición para uso en la mejora de la función inmune en un felino que la necesita, en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, en donde dicha cantidad es eficaz para mejorar la función inmune en un felino, y en donde el ácido lipoico o una de sus sales es parte de la dieta diaria del felino.

10 En diversos aspectos de la descripción, se proporciona una composición o dieta que comprende al menos 25 ppm a 2600 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo. En algunos aspectos, el ácido lipoico o su sal se adiciona a la comida del animal de compañía. En tales aspectos, el ácido lipoico o una sal del mismo se puede adicionar durante el procesamiento del alimento para animales de compañía que luego se envasa y se pone a disposición de los consumidores. Tales procesos pueden incluir extrusión, enlatado, horneado y similares o cualquier otro método o proceso de producción de alimentos para mascotas que se conoce en la técnica. En tales procesos, el ácido lipoico puede ser aportado por una fuente natural como un componente animal o vegetal, tal como riñón o espinaca o el ácido lipoico puede ser aportado por una fuente derivada sintéticamente, o el ácido lipoico puede ser aportado por una mezcla de fuentes naturales y sintéticas. En otros aspectos, el ácido lipoico puede estar en forma de cápsula para ser alimentado al animal de compañía. En aún otros aspectos, el ácido lipoico o sal del mismo puede estar en un polvo o en un cristalino, que se puede adicionar al alimento del animal o alimentarse directamente al animal. En diversos aspectos, la dieta de animal de compañía comprende ácido lipoico o una sal del mismo y otros componentes nutricionales necesarios. En diversos aspectos, el animal de compañía es un perro y en otras realizaciones, el animal de compañía es un gato.

25 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un uso de ácido lipoico o una sal del mismo para preparar un medicamento. En otro, la descripción proporciona el uso de ácido lipoico para preparar un medicamento para mantener y/o mejorar la salud animal, por ejemplo, mejorar la función hepática o la función inmune en un animal al alimentar una cantidad de ácido lipoico o una de sus sales al animal. Generalmente, los medicamentos se preparan mezclando un compuesto o composición con excipientes, soluciones reguladoras, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, aromatizantes, agentes humectantes y otros ingredientes conocidos para los expertos en el arte como útiles para producir medicamentos y formular medicamentos que son apropiados para la administración a un animal.

30 En un aspecto adicional, la descripción proporciona kits apropiados para alimentar ácido lipoico o sal del mismo a un animal. Los kits comprenden en recipientes separados en un solo envase o en recipientes separados en un envase virtual, según sea apropiado, ácido lipoico y al menos uno de (1) uno o más ingredientes apropiados para el consumo por un animal, (2) instrucciones de cómo combinar el ácido lipoico y otros componentes del kit para mejorar la eliminación hepática de sustancias xenobióticas, particularmente para producir una composición útil para mejorar la eliminación hepática de sustancias xenobióticas, y (3) instrucciones de cómo usar el ácido lipoico y otros componentes de la presente invención, particularmente para el beneficio del animal. Cuando el kit comprende un paquete virtual, el kit se limita a instrucciones en un entorno virtual en combinación con uno o más componentes físicos del kit. El kit contiene el ácido lipoico y otros componentes en cantidades suficientes para mejorar la depuración hepática de las sustancias xenobióticas. Por lo general, el ácido lipoico y los otros componentes apropiados del kit se mezclan justo antes del consumo por un animal. En un aspecto, el kit contiene un paquete que contiene ácido lipoico y un recipiente de alimento para consumo por un animal. El kit puede contener elementos adicionales tales como un dispositivo para mezclar el ácido lipoico y los ingredientes o un dispositivo para contener la mezcla, por ejemplo, un recipiente para alimentos. En otro aspecto, el ácido lipoico se mezcla con suplementos nutricionales adicionales tales como vitaminas y minerales que promueven la buena salud en un animal.

35 Como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "comprenden", "comprende" y "que comprende" se deben interpretar de forma inclusiva en lugar de exclusivamente.

40 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos y cualquier acrónimo utilizado en este documento tienen los mismos significados que comúnmente entienden los expertos en el arte en el campo de la invención. Aunque se pueden usar en la práctica de la presente invención cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

### Ejemplos

55 Esta invención se puede ilustrar adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de realizaciones preferidas de la misma, aunque se entenderá que estos ejemplos se incluyen meramente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención a menos que se indique otra cosa específicamente.



**Ejemplo 1**

- 5 El estudio incluyó tres grupos de gatos: Grupo 1) gatos en un alimento de control seco, Grupo 2) gatos en un alimento seco fortificado con aproximadamente 65 ppm de ácido lipoico y Grupo 3) gatos en un alimento seco fortificado con aproximadamente 650 ppm de ácido lipoico en base de materia seca. Todos los gatos fueron alimentados con alimentos de control durante un período basal de dos semanas al final de dicho tiempo se realizaron ensayos de función inmunológica. Un grupo de gatos se cambió entonces al alimento de ensayo de 65 ppm, un grupo al alimento de prueba de 650 ppm y un grupo permaneció en control y todos fueron alimentados durante otras 6 semanas, momento en el cual se realizaron de nuevo las pruebas de referencia.
- 10 La administración de ácido lipoico a gatos viejos mejoró la actividad de proliferación de linfocitos, lo que puede mejorar la función inmune. Más notablemente el efecto del ácido lipoico sobre la proliferación mejorada de linfocitos en gatos sanos en un único nivel de inclusión (por ejemplo, 65 ppm).
- Como se ilustra en la figura 1, la inclusión de ácido lipoico en alimentos felinos para mascotas a 65 ppm y 650 ppm durante 6 semanas no tuvo efectos adversos en el peso corporal de los gatos.
- 15 La figura 2 ilustra el efecto de la inclusión de 65 ppm y 650 ppm en dietas y tiempo en la estimulación con concanavalina A. No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio o al final. Sin embargo, los gatos con la inclusión de 65 ppm de ácido lipoico tuvieron un aumento significativo en la proliferación de linfocitos activados con concanavalina A en comparación con el nivel de referencia. Los gatos en los 650 ppm también mostraron un aumento. De acuerdo con lo anterior, basándose en la proliferación de linfocitos activados con concanavalina A, la adición de 65 ppm o 650 ppm de ácido lipoico a una composición alimenticia de gato podría aumentar la respuesta inmune de los gatos.
- 20 La figura 3 ilustra que la estimulación con fitohemaglutinina (PHA) no mostró diferencia significativa entre los grupos al inicio o al final. El grupo ilustrativo administrado con 65 ppm de ácido lipoico tuvo un aumento significativo en la proliferación de linfocitos entre el nivel de referencia y 6 semanas de intervención. De acuerdo con lo anterior, en base de la proliferación de linfocitos activada con PHA, la adición de 65 ppm o 650 ppm de ácido lipoico a una composición alimenticia para gatos podría aumentar la respuesta inmune de gatos
- 25 La figura 4 ilustra la estimulación del mitógeno Pokeweed fue diferente entre los grupos (ANOVA  $P < 0.05$ ) al inicio, pero no al final del estudio. El grupo con la menor media de partida fue el grupo de 65 ppm. Posteriormente, la proliferación de linfocitos en el grupo administrado con 65 ppm de ácido lipoico aumentó significativamente en comparación con el nivel de referencia después de 6 semanas de tiempo. De acuerdo con lo anterior, basándose en la proliferación de linfocitos activados por mitógenos de Pokeweed, la adición de 65 ppm o 650 ppm de ácido lipoico a una composición alimenticia de gato podría aumentar la respuesta inmune de los gatos
- 30 Las figuras 5a y 5b ilustran la actividad de células asesinas naturales. Basándose en los estudios ilustrativos, no se detectaron cambios significativos desde el nivel de referencia hasta el final del estudio para la velocidad de estimulación 10:1; Sin embargo, todos los valores de p fueron menores que 0.1. Todos los cambios entre el nivel de referencia y el final del estudio fueron significativos para todos los grupos a la velocidad de estimulación de 50:1.
- 35 La figura 6 ilustra gráficos para ensayos Comet representativos. Se realizaron dos ensayos ilustrativos: (1) daño inherente al ADN y (2) daño provocado por peróxido de hidrógeno. El análisis de los datos mostró que todas las dietas de ADN principal para todas las dietas aumentaron significativamente ( $P < 0.05$ ) durante la duración del estudio para ambos. Además, toda la longitud de la cola del ADN en cola y los tiempos la cola de Oliva disminuyeron durante la duración del estudio para el control y las pruebas comet desafiadas con peróxido de hidrógeno. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en el inicio o el final de cualquiera de las medidas de comet. Además, el análisis ANOVA del cambio en el tiempo (diferencia pre-post) no mostró diferencias significativas a través de la prueba t para cada variable de comet bajo condiciones control y de desafío con peróxido de hidrógeno.
- 40 En la memoria descriptiva, se han revelado realizaciones típicas preferidas de la invención y, aunque se emplean términos específicos, se usan en un sentido genérico y descriptivo solamente y no con fines de limitación del alcance de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.
- 45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición para usar en un método para mejorar la función inmune en un felino que lo necesita, en donde la mejora de la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos, composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo, en donde dicha cantidad eficaz es eficaz para mejorar la función inmune en un felino, y en donde el ácido lipoico o sal del mismo es parte de la dieta diaria del felino.
2. La composición de la reivindicación 1, para uso de la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz es desde 25 ppm a 2600 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.
3. La composición de cualquier reivindicación precedente para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad eficaz es desde 50 ppm a 1200 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.
- 10 4. La composición de cualquier reivindicación precedente para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad eficaz es desde 65 ppm a 650 ppm de ácido lipoico o una sal del mismo.
5. La composición de cualquier reivindicación precedente para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dieta diaria comprende ácido lipoico o una sal del mismo en una cantidad superior a 25 ppm en peso seco.
- 15 6. La composición de cualquier reivindicación precedente para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la composición es una composición alimenticia seca.
7. La composición de cualquier reivindicación precedente para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el felino es un felino mayor.
- 20 8. Una composición que comprende una cantidad eficaz de ácido lipoico o una sal del mismo para mejorar la función inmune en un felino, en donde dicha cantidad eficaz de ácido lipoico es 650 ppm, en donde la mejora en la función inmune comprende aumentar la proliferación de linfocitos y en donde la composición es una composición alimenticia.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde la composición alimenticia es una composición alimenticia seca.
10. La composición de la reivindicación 8, en donde la composición alimenticia es extruida.
11. La composición de la reivindicación 8, en donde la composición alimenticia es enlatada.

25

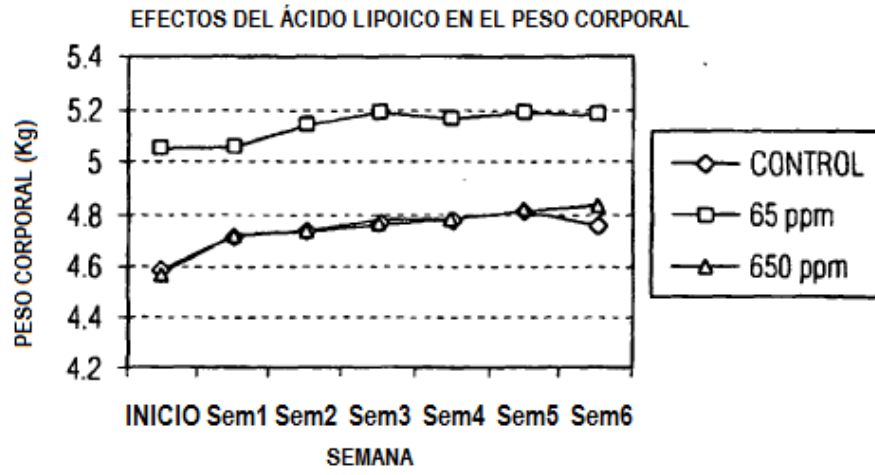


FIG. 1

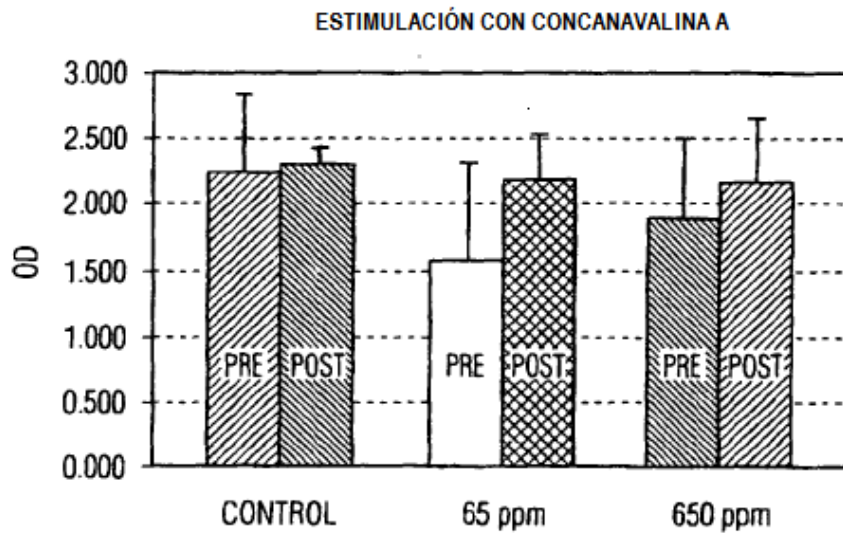
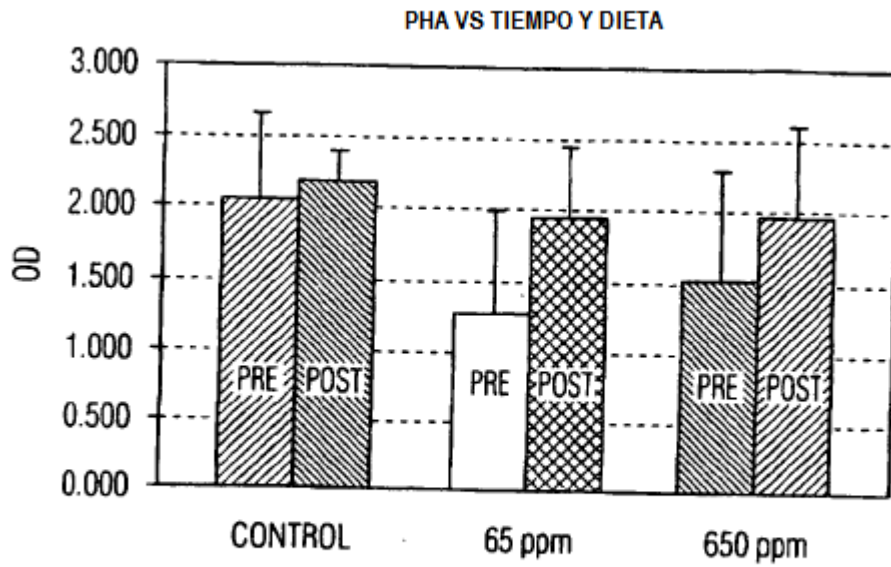
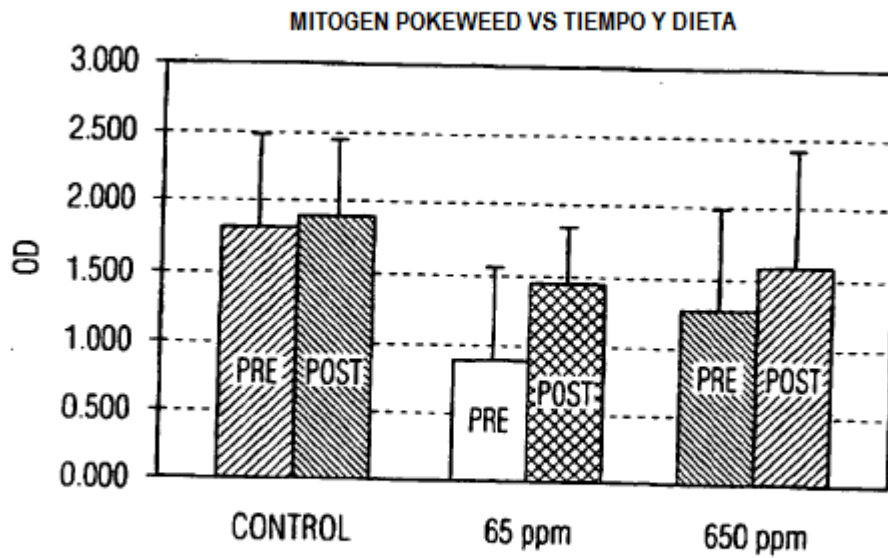


FIG. 2



**FIG. 3**



**FIG. 4**

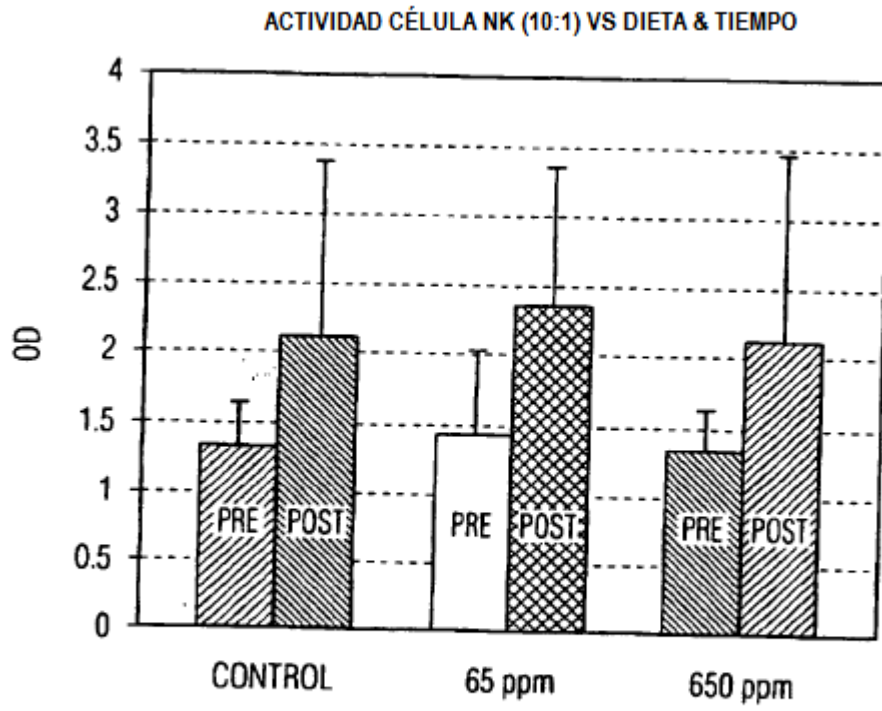


FIG. 5A

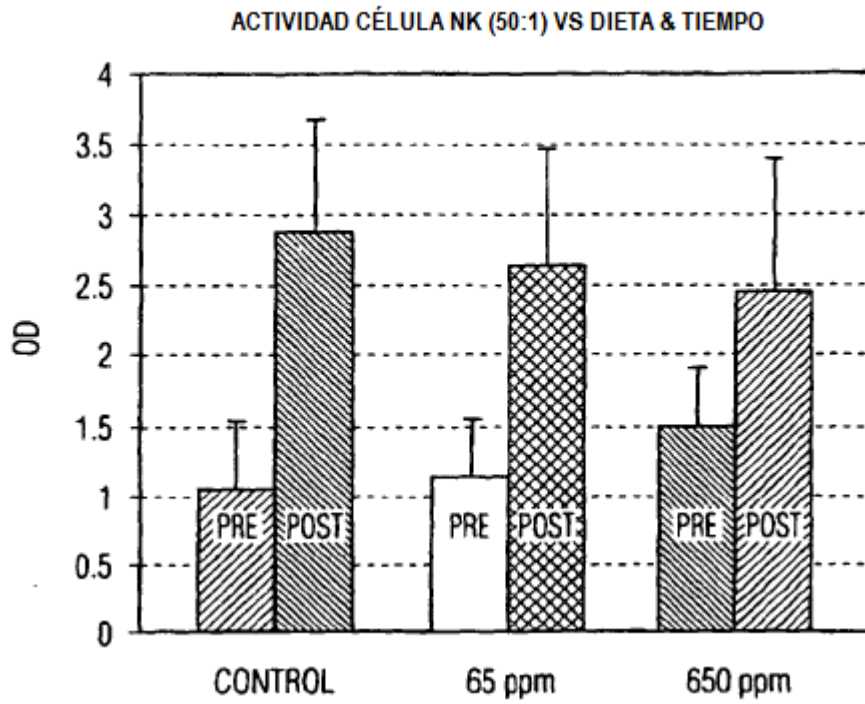


FIG. 5B

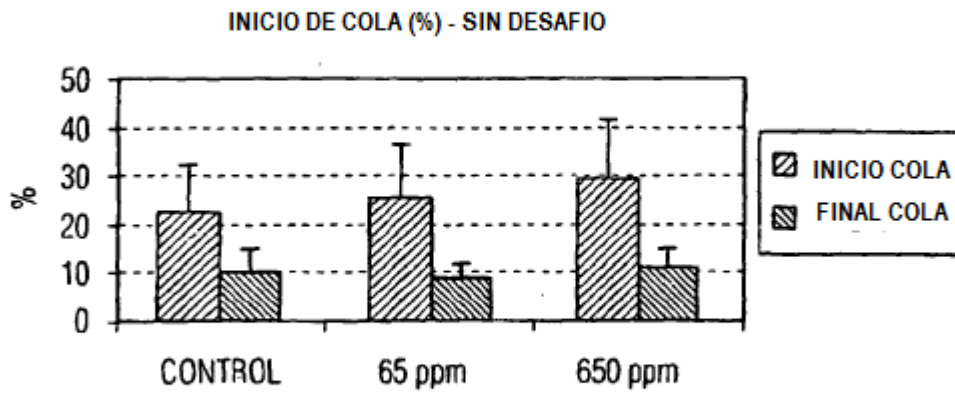


FIG. 6