

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 528**

51 Int. Cl.:

A23K 50/40 (2006.01)

A23K 20/158 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2005 PCT/EP2005/007222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2006 WO06002976**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2005 E 05770275 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 1771091**

54 Título: **Formulación dietética para la osteoartritis canina**

30 Prioridad:

01.07.2004 US 584703 P

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

07.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WALDRON, MARK, K. y
HANNAH, STEVEN, S.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 653 528 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

Formulación dietética para la osteoartritis canina

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud provisional U.S. nº 60/584,703 presentada el 1 de julio de 2004.

10 ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de perros con osteoartritis y a productos alimenticios, suplementos y productos farmacéuticos formulados especialmente para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la osteoartritis en los perros y mantener sanas sus articulaciones.

15 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

La osteoartritis (OA), también llamada enfermedad articular degenerativa, es el trastorno de las articulaciones más frecuente en humanos y animales (Romich, JA (1994) Top. Vet. Med. 5: 16-23; Brooks, P. (2003) Bull. Organización mundial de la salud, 81: 689-690). Hasta un 20% de los perros adultos se ven afectados de OA y por ello sufren dolor y discapacidad (Roush y otros (2002) Vet. Med. 97: 108-112). La OA se puede definir como un trastorno de las articulaciones móviles, con el consiguiente deterioro del cartílago articular; formación de osteofitos y remodelación ósea; y cambios en los tejidos periarticulares. Aunque el trastorno se clasifique como una artropatía no inflamatoria, es frecuente que se produzca una inflamación no purulenta de bajo nivel y varios componentes inflamatorios se han relacionado fuertemente con la OA (Johnston y otros, (1997) Vet. Clin. N. Am. Sm. Anim. Pract. 27: 699-723; Amin y otros (1997) J. Clin. Invest. 99:1231-1237; Brooks y otros (2003) Bull. World Health Org. 81:689-690; Haynes y otros (2002) Clin. Immunol. 105:315-325). A nivel celular y bioquímico, la OA se relaciona con aumentos de los enzimas degradantes (especialmente de las metaloproteinasas de matriz) liberados de los condrocitos como respuesta a las citocinas inflamatorias. Los niveles de citocinas inflamatorias, tales como la interleucina-1 β (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y también de otros mediadores inflamatorios, están aumentados en el líquido sinovial de los pacientes con OA.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP), producidas de manera variable por condrocitos, leucocitos y fibroblastos, incluyen colagenasas, estromelisin, gelatinasas, elastasa y otras. Todos estos enzimas descomponen de alguna manera la matriz del cartílago y juegan un papel importante en la remodelación fisiológica del cartílago y de otros tejidos conjuntivos. En la OA las MMP degradan los glicosaminoglicanos, incluyendo las glicoproteínas matriciales, y el colágeno. También reducen las concentraciones de ácido hialurónico en el líquido sinovial, lo cual disminuye la viscosidad del líquido sinovial y afecta a la lubricación de las articulaciones. En condiciones normales, los procesos degradativos de las MMP se equilibran adecuadamente mediante la función inhibitoria de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), pero en la OA este equilibrio es interrumpido por un aumento desproporcionado de las MMP. Además las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-1 y el TNF α , estimulan la activación y liberación de MMP.

Numerosos estudios con perros y otras especies han documentado aumentos de MMP activas, disminuciones de TIMP o ambas cosas en la OA. Por ejemplo, se ha demostrado que el grado de degradación del cartílago en la OA de rodilla, determinado por artroscopia, estaba fuertemente relacionado con la actividad de la MMP-2 y la MMP-13, así como con el menor efecto inhibitorio de la TIMP-2 sobre la MMP-2. Se ha demostrado que el fluido sinovial de los perros con OA de aparición natural tiene una mayor actividad de MMP-2 y un aumento espectacular de la actividad de MMP-9, en comparación con controles sanos (Volk SW y otros (2003) Am. J. Vet. Res. 64(10):1225-1233). La MMP-9 se ha correlacionado con la OA rápidamente destructiva de la articulación de cadera en mujeres sometidas a un reemplazo total de cadera. De manera similar se demostró que la MMP-3 y la MMP-9 aumentaron en la sangre, y que todos los niveles de MMP-1, MMP-3, MMP-9 y TIMP-1 eran mayores en las muestras de tejido procedentes de pacientes con esta forma grave de OA.

Dado su importante papel en la OA se ha sugerido que las MMP podrían servir no solo como diana terapéutica para agentes destinados a superar la destrucción del cartílago, sino también como marcadores útiles para diagnosticar y controlar la progresión de la OA. El incremento de la actividad de las MMP es estimulado por las prostaglandinas, incluyendo la prostaglandina E₂ (PGE₂), la cual puede ser inhibida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros compuestos que disminuyen la producción de PGE₂.

En la OA se cree que las citocinas de mayor importancia incluyen la IL-1, la IL-6 y el TNF α . Las citocinas y otros mediadores inflamatorios en la OA provienen de macrófagos, linfocitos, fibroblastos, sinoviocitos y condrocitos. Las concentraciones elevadas de IL-1 y TNF α producen inflamación sinovial, así como la degradación del cartílago y de los proteoglicanos mediante la activación de las MMP. La IL-1 estimula la liberación de PGE₂ de los fibroblastos, que subsiguientemente estimulan los receptores del dolor. Además, estas citocinas estimulan la producción de radicales libres inflamatorios, especialmente de óxido nítrico (NO).

La actividad de la IL-6 en el líquido sinovial aumenta en gran medida tanto en los perros como en los humanos que padecen OA. La IL-6 puede promover la actividad anabólica en la OA mediante la inhibición de la activación de las MMP y la promoción de la síntesis de la matriz. Por otro lado la IL-6 puede estimular la MMP-2, MMP-9 y MMP-13. Por lo tanto, esta citocina pleiotrópica ayuda a reducir la pérdida de proteoglicanos en la fase aguda de la OA, pero favorece la formación de osteofitos en las fases crónicas. Varios estudios que utilizan modelos de ratones knock-out IL-6^{-/-} han demostrado que la IL-6 es fundamental para el desarrollo de las lesiones artríticas.

Otros agentes inflamatorios implicados en la patogénesis de la OA incluyen los eicosanoides PGE₂, el tromboxano A₂ (TXA₂) y el leucotrieno B₄ (LTB₄), producidos a partir del ácido araquidónico por los enzimas ciclooxigenasa-2 (COX-2) o 5-lipooxigenasa (LOX). La actividad de estas enzimas y los eicosanoides resultantes aumentan en la OA: el cartílago osteoartítico libera espontáneamente 50 veces más PGE₂ que el cartílago normal. El LTB₄ favorece la síntesis y la liberación de IL-1 y TNFα. Además el LTB₄ es un potente agente quimiotáctico y puede aumentar el daño a los tejidos locales inducido por neutrófilos. El TXA₂ estimula la liberación de TNFα e IL-1 por los monocitos y luego estas citocinas promueven la producción de MMP y la destrucción de las articulaciones. La PGE₂ promueve la inflamación y el dolor local. Puede promover la resorción ósea osteoclástica, una mayor destrucción del colágeno de tipo II y la pérdida de proteoglicanos. La PGE₂ estimula la liberación de IL-6 de los fibroblastos y también sensibiliza los condrocitos a los efectos del radical libre NO. La inhibición del enzima COX-2 produce una disminución de PGE₂, así como una reducción en IL-6.

No existe una cura conocida para la OA, por lo que el tratamiento se centra en controlar el dolor, mejorar la función articular y ralentizar el proceso degenerativo dentro de la articulación. Por lo general, la terapia implica el control del peso, el ejercicio controlado y las medicaciones antiinflamatorias y analgésicas. También puede incluir suplementos nutricionales para ayudar a disminuir los mediadores inflamatorios, promover la salud y reparación de los condrocitos y reducir el daño oxidativo.

La inhibición del enzima COX-2, responsable de la producción de PGE₂, es un modo de proporcionar alivio a los pacientes de OA. Otra manera de reducir la producción de PGE₂ es con el uso de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga omega-3 (n-3) dietéticos, que compiten con el ácido araquidónico como substratos de los enzimas COX y LOX. Los AGPI n-3 de cadena larga en la dieta también suprimen los mediadores proinflamatorios IL-1, IL-2 y TNF en el tejido cartilaginoso (Curtis, CL y otros (2000) J. Biol. Chem. 275 (2): 721-724).

La patente US 2004/0068010 revela métodos para influir en el comportamiento de los animales jóvenes, ancianos o adultos, que consiste en administrarles un ácido graso omega-3 o una mezcla de ácidos grasos omega-3.

La patente US 5434183 describe el uso de una emulsión que lleva fosfolípidos con ácidos grasos n-3, un aceite vegetal y/o aceite marino para reducir el colesterol y los triglicéridos en el suero. La patente US 6552081 describe un método para el tratamiento de trastornos en los que están afectados los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA), en concreto trastornos caracterizados por defectos en el gen de CF, como por ejemplo la fibrosis quística, mediante la administración de DHA.

JAMES, M.J. y CLELAND, L.G.: 1-35, "Ácidos grasos n-3 dietéticos y terapia de la artritis reumatoide", SEMINARIOS SOBRE ARTRITIS Y REUMATISMO, vol. 27, nº 2, 1997, páginas 85-97 XP002347806 XXXX, es un artículo de revisión que examina el uso de ácidos grasos n-3 en el tratamiento de la artritis reumatoide.

VOLKER, D.H., FITZGERALD, P.E.B., GARG, M.L.: "La relación dietética entre el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico afecta a la patogénesis de la artritis en ratas Lew/SSN". JOURNAL OF NUTRITION., vol. 130, 2000, páginas 559-565, XP002347807 USWISTAR INSTITUTE OF ANATOMY AND BIOLOGY, FILADELFIA, PA, analiza el uso de formulaciones que contienen los ácidos grasos n-3 DHA y EPA y sus efectos en ratas artríticas. La patente EP 0713653 se refiere a un zumo de fruta suplementado que contiene ácidos grasos n-6 o una mezcla de ácidos grasos n-6 y n-3 para su uso en la promoción de la salud humana.

RICHARDSON D C Y OTROS: "CONTROL NUTRICIONAL DE LA OSTEORTRITIS" CLÍNICAS VETERINARIAS DE AMÉRICA DEL NORTE: PRÁCTICA CON PEQUEÑOS ANIMALES, SAUNDERS, FILADELFIA, US, vol. 27, nº 4, julio de 1997 (1997-07), páginas 883-911, XP009040056 ISSN: 0195-5616, proporciona un conocimiento general del uso potencial de ácidos grasos n-3 y n-6 en el tratamiento de la artritis reumatoide.

BASE DE DATOS BIOSIS [en línea] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, FILADELFIA, PA, US; Marzo 2003 (03-2003), HANSEN RODNEY A Y OTROS: "Los ácidos grasos N-3 disminuyen los mediadores inflamatorios en los perros artríticos" XP002360464, nº de acceso a la base de datos PREV200300284178, describe que los ácidos grasos n-3 disminuyen los mediadores inflamatorios y por tanto el proceso degenerativo en los perros artríticos.

CURTIS C L Y OTROS: "El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3) en la enfermedad articular degenerativa", AGRO FOOD INDUSTRY HI-TECH, TEKNOSZIENZE, MILAN, IT, vol. 14, nº 3, 1 de mayo de 2003 (01-05-2003), páginas 22-25, XP002310275, analiza el efecto de los ácidos grasos n-3 en la enfermedad articular degenerativa.

BASE DE DATOS FSTA [en línea] INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT-MAIN, DE; 2000, TOMOBE Y I Y OTROS: "El ácido docosahexaenoico en la dieta suprime la inflamación y las respuestas inmunitarias en la reacción de hipersensibilidad por contacto en ratones".

5 XP002360466, nº de acceso a la base de datos 2000-00-a0840 describe un estudio sobre el DHA dietético (un ácido graso n-3) y su supresión de la inflamación y de las respuestas inmunitarias en las reacciones de hipersensibilidad por contacto en ratones.

10 BASE DE DATOS MEDLINE [en línea] BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA DE EE. UU. (NLM), BETHESDA, MD, EE.UU.; 20 de agosto de 2003 (20-08-2003), ADAM O: "Ácidos grasos dietéticos y reacciones inmunitarias en el tejido sinovial", 22002360467, nº de acceso a la base de datos NLM12915334, discute el efecto de la administración del ácido graso n-3 EPA sobre la inflamación de la membrana sinovial en la artritis reumatoide.

15 BASE DE DATOS FSTA [en línea] INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT-MAIN, DE; 1999, ADAN Y, Y OTROS: "Efectos de los ácidos docosahexaenoico y eicosapentaenoico en el metabolismo lipídico, la producción de eicosanoides, la agregación plaquetaria y la aterosclerosis en ratas hipercolesterolémicas", X1002360468, nº de acceso a la base de datos 1999-00-n0593, describe estudios sobre los efectos de los ácidos grasos n-3 DHA y EPA en ratas hipercolesterolémicas y refiere una menor proporción de ácido araquidónico en los fosfolípidos plaquetarios y aórticos.

20 BASE DE DATOS BIOSIS [en línea] BIOS CIENCES INFORMATION SERVICE, FILADELFIA, PA, US; 2003, DE VIZIA BASILIO Y OTROS: "Efecto de un tratamiento de 8 meses con ácidos grasos omega-3 (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) en pacientes con fibrosis quística", XP002360469, nº de acceso a la base de datos PREV200300133468, describe el tratamiento de pacientes de fibrosis quística con ácidos grasos n-3.

25 VAN HAASTER Y OTROS: "Formación de prostanoides y ácidos grasos hidroxilados por los mastocitos peritoneales estimulados: función del tipo de grasa dietética en la rata", BIOQUIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. ESTRUCTURA PROTEICA Y ENZIMOLOGIA MOLECULAR, vol. 1167, 1993, páginas 147-154, XP002360541 NLELSE VIER, AMSTERDAM, describe estudios sobre la función del tipo de grasa dietética en las ratas. Las ratas se alimentan con varias dietas, incluyendo una que lleva de aceite de caballa y que según las tablas I y II comprende un 2% de ácidos grasos n-6 y un 5% de ácidos grasos n-3.

30 La patente WO 01/60356 revela un proceso para promover el modelado óseo y el funcionamiento de los condrocitos en los caninos en crecimiento. El método consiste en administrar a un canino una dieta que contenga una cantidad y una proporción apropiada de ácidos grasos dietéticos n-3 y n-6, una fuente de proteína, un carbohidrato y una fibra.

35 La patente WO 00/21524 revela composiciones para aumentar los niveles de ácido araquidónico (ARA) en mujeres embarazadas o en personas que tienen enfermedades o problemas relacionados con bajos niveles de ARA. La patente WO 01/82720 revela el empleo de composiciones que contienen ácidos grasos n-6 y n-3 para disminuir las respuestas inflamatorias en gatos.

40 Los ácidos grasos poliinsaturados de las familias n-6 y n-3 pueden tener efectos inmunomoduladores. El ácido graso n-6 principal en las membranas celulares caninas es el ácido araquidónico (AA; 20:4n-6), el cual sirve de precursor para la producción de PGE₂, TXA₂ y LTB₄, que son potentes mediadores inflamatorios en la OA.

45 Los ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 (n-3) u omega-6 (n-6) no son sintetizados *ex novo* en el tejido animal y son necesarios para la función celular normal. Por tanto se consideran esenciales. Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales son el ácido linoleico (LA; 18:2n-6) y el ácido α -linolénico (ALA; 18:3n-3). Cuando un animal es alimentado con una fuente de ácidos grasos poliinsaturados n-3 o n-6, incluyendo 18:2n-6, 18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3 y 22:6n-6, hay un enriquecimiento respectivo de ácidos grasos altamente insaturados n-3 y n-6 (AGAI), en concreto 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3, en la circulación y en el desarrollo tisular. Como los precursores de los AGAI n-3 y n-6 solo pueden obtenerse de fuentes dietéticas, su abundancia relativa en los tejidos está limitada por la disponibilidad de estos precursores en la dieta.

50 Si la dieta está enriquecida con AGPI n-3 de cadena larga, en concreto con ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6n-3), parte del AA en las membranas celulares será reemplazado por estos ácidos grasos de cadena larga n-3. El EPA puede servir de substrato alternativo para los enzimas COX-2 y 5-LOX, dando como resultado una serie diferente y menos inflamatoria de compuestos, p.ej. PGE₃, TXA₃ y LTB₅ en lugar de PGE₂, TXA₂ y LTB₄.

55 La mayoría de los estudios clínicos que evalúan los AGPI n-3 de cadena larga en la artritis se han llevado a cabo en pacientes humanos con artritis reumatoide. La mayor parte de esos estudios demostraron los beneficios positivos de la suplementación con AGPI n-3 de cadena larga. Los pacientes pudieron reducir o suspender el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin sentir dolor o rigidez en las articulaciones. La respuesta beneficiosa pareció estar relacionada directamente con la dosificación y el periodo de recepción de los suplementos de AGPI n-3 de cadena larga. Se han visto efectos similares en perros con OA. Veintidós perros con OA de cadera recibieron un

suplemento de ácidos grasos comercializado para perros con afecciones inflamatorias de la piel (DVM Derm Caps, DVM Pharmaceuticals, Miami, FL) (Miller y otros (1992) Canine Pract. 17:6-8). Al dosificarlo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, 13 de los 22 perros mostraron una mejoría notable en sus síntomas de artritis al cabo de dos semanas (Miller y otros, 1992, arriba citado).

La glucosamina, un amino-azúcar, es el componente principal de los glicosaminoglicanos (GAG) unidos a O y a N que forman la matriz en los tejidos conjuntivos. El hialuronano y el sulfato de queratán están compuestos, en parte, por unidades repetidas de acetil glucosamina. En la disminución de los GAG matriciales encontrada en la OA se ha visto un descenso de la síntesis de glucosamina por los condrocitos. Se ha evaluado la suplementación oral de glucosamina en el tratamiento de la OA. Todos los ensayos de evaluación de la glucosamina se han efectuado básicamente con una sal purificada tal como el sulfato de glucosamina o el hidrocloreuro de glucosamina. No se ha descrito la aplicabilidad de estos datos a la glucosamina procedente de fuentes naturales (cartílago animal o aviar).

Más del 50% de la glucosamina administrada por vía oral no se ioniza al pH fisiológico del intestino delgado y, como molécula pequeña, se absorbe fácilmente. La mayor parte de la glucosamina administrada por vía oral se oxida; en el CO₂ exhalado se detecta un 70% del marcador radiactivo asociado, pero el 10% aproximadamente es retenido en el tejido. La glucosamina tiene un efecto estimulador sobre los condrocitos y se incorpora a los proteoglicanos y al colágeno de la matriz extracelular.

Varios ensayos doble ciego aleatorizados, para evaluar a corto y largo plazo la administración de suplementos de glucosamina a pacientes humanos con OA de rodilla, se revisaron últimamente por meta-análisis. Estos estudios documentaron una mejoría significativa de los síntomas clínicos de la OA con 1500 mg diarios de glucosamina. Dos estudios hicieron el seguimiento de los pacientes durante tres años y documentaron que la glucosamina oral inhibió eficazmente la progresión duradera de la OA. Se carece de estudios similares sobre el uso de la glucosamina sola en los perros. No obstante, varios estudios caninos *in vitro* e *in vivo* probaron que una combinación de glucosamina y sulfato de condroitina es beneficiosa.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la artritis, tanto en la inflamación como en la destrucción tisular. Los pacientes artríticos tienen bajas concentraciones séricas de vitaminas A, E y C y de otros antioxidantes, así como un incremento de los marcadores de daño oxidativo. Estas anomalías se pudieron revertir mediante la administración de suplementos que incluían antioxidantes. Varios estudios confirman el beneficio de los antioxidantes suplementarios para controlar el daño oxidativo en la OA.

Además de los cambios de nutrientes que puedan ayudar a tratar los cambios relacionados directamente con la OA, los perros necesitan una nutrición adecuadamente equilibrada para favorecer el mantenimiento y la regeneración normal. Se ha informado de carencias dietéticas de nutrientes antioxidantes, vitaminas B, cinc, calcio, magnesio y selenio. Cada uno de estos nutrientes tiene un papel en el mantenimiento normal del cartílago y de otros tejidos. Por tanto es importante que los perros con OA tengan unas dietas que aporten una nutrición completa y equilibrada.

Además de aportar una fuente de aminoácidos para la síntesis de proteoglicanos y colágeno, las proteínas dietéticas son importantes por su contribución al mantenimiento de un estado corporal óptimo. La proteína tiene varios efectos fisiológicos que pueden ser beneficiosos para el control del peso: la proteína estimula el metabolismo y la renovación proteica, induce la termogénesis y promueve la saciedad. Durante la pérdida de peso y su posterior mantenimiento del peso, el aumento de la ingesta de proteínas favorece la pérdida de grasa corporal, conservando la masa corporal magra. Estas características de la proteína pueden ser beneficiosas para ayudar a tratar el exceso de peso corporal en los perros con OA.

La atención médica normal para perros con artritis incluye el control de peso, el ejercicio controlado y medicaciones antiinflamatorias y analgésicas. En el estado técnico se necesitan métodos terapéuticos adicionales para los perros con osteoartritis.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 y n-6 de cadena larga para usar en el tratamiento, prevención o retraso del inicio de la osteoartritis en un perro, cuyo contenido de ácidos grasos n-3 constituye al menos el 0,1-1,5% en peso de la formulación y el de ácidos grasos n-6 es inferior al 3% en peso de la formulación dietética, de modo que la relación de ácidos grasos n-3 a n-6 es igual a 1 : 2 y la formulación contiene ácido araquidónico en una proporción inferior al 0,125% en peso de la formulación y ácido linoleico en una proporción inferior al 2% en peso de la formulación.

La formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 de cadena larga puede contener al menos uno del grupo formado por ácido α -linoléico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

La formulación dietética puede comprender ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,2% hasta 0,6% en peso de la formulación dietética.

- La formulación dietética puede comprender ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,3% hasta 0,4% en peso de la formulación dietética.
- 5 La formulación dietética puede comprender un 0,2 – 0,6% en peso de ácido eicosapentaenoico.
- La formulación dietética puede comprender un 0,2 – 0,6% en peso de ácido docosahexaenoico.
- La formulación dietética puede comprender al menos glucosamina o condroitina.
- 10 La formulación dietética puede comprender al menos un antioxidante.
- La formulación dietética puede comprender al menos un antioxidante escogido del grupo formado por vitamina C, vitamina A, vitamina E, selenio, riboflavina, piridoxina y combinaciones de los mismos.
- 15 La formulación dietética puede comprender un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
- La formulación dietética se puede formular como suplemento nutricional.
- 20 La presente invención también se refiere al uso de una formulación dietética que lleva ácidos grasos n-3 y n-6 de cadena larga, cuyo contenido de ácidos grasos n-3 constituye al menos el 0,1-1,5% en peso de la formulación y el de ácidos grasos n-6 es inferior al 3% en peso de la formulación dietética, de modo que la relación de ácidos grasos n-3 a n-6 es igual a 1 : 2 y la formulación contiene ácido araquidónico en una proporción inferior al 0,125% en peso de la formulación y ácido linoleico en una proporción inferior al 2% en peso de la formulación, y está destinada a la preparación de un producto nutricional, de un producto alimenticio funcional o de un fármaco para tratar, prevenir o retrasar la aparición de osteoartritis en un perro.
- 25 La formulación dietética para dicho uso puede contener al menos un ácido del grupo formado por ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
- 30 La formulación dietética para dicho uso también puede comprender al menos glucosamina o condroitina. Además, la formulación dietética para dicho uso puede contener al menos un antioxidante.
- La formulación dietética para dicho uso también puede incluir al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
- 35 La formulación dietética para dicho uso puede estar en forma de suplemento dietético.
- La formulación dietética para el uso anteriormente definido también puede contener ingredientes que promuevan la pérdida de peso del perro.
- 40 El uso de dicha formulación dietética, tal como se ha definido anteriormente, también puede consistir en someter al perro a una restricción calórica para promuevan la pérdida de peso.
- El uso de dicha formulación dietética tal como se ha definido anteriormente también puede consistir en proporcionar un ejercicio controlado al perro.
- 45 En la presente descripción se hacen igualmente otras revelaciones, aunque éstas no forman parte de la presente invención, la cual se refiere a perros y está definida estrictamente por las reivindicaciones.
- 50 Se revelan formulaciones dietéticas y métodos para tratar caninos y otros animales con osteoartritis. Se revela una formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 de cadena larga tales como ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) o ácido docosahexaenoico (DHA) en una proporción de al menos aproximadamente 0,1-1,5% en peso de la formulación. Se revela que los ácidos grasos n-3 de cadena larga se encuentran en una proporción de al menos aproximadamente 0,2% hasta 0,6% de la formulación dietética o al menos aproximadamente 0,3% hasta 0,4% de la formulación dietética. Se revela que la formulación dietética lleva aproximadamente 0,2 - 0,6% de EPA o DHA.
- 55 Se revela que la formulación dietética contiene ácidos grasos n-6 en una proporción inferior aproximadamente al 3% de la formulación dietética. Se revela que la formulación dietética contiene menos del 0,125% aproximadamente de ácido araquidónico. Se revela que la formulación contiene menos del 1-2% aproximadamente de ácido linoleico.
- 60 Se revela que la formulación dietética lleva ácidos grasos n-3 y n-6 en una relación aproximada de al menos 1 : 2.
- Se revela que la relación de ácidos grasos n-3 a ácidos grasos n-6 es de al menos 1 : 1 aproximadamente o de al menos 2 : 1 aproximadamente.
- 65

Se revela que la formulación dietética puede contener ingredientes adicionales, escogidos independientemente entre glucosamina, condroitina, antioxidantes y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

5 En ciertas formas de ejecución la formulación dietética es una comida para mascotas o un producto de tratamiento de animales domésticos para un perro. Dichos productos alimenticios pueden ser secos (piensos para animales domésticos), semihúmedos o húmedos (enlatados). En otras formas de ejecución la formulación dietética puede ser un suplemento nutricional.

10 Se revela un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la artritis en un mamífero, que consiste en administrarle una formulación dietética del tipo descrito anteriormente. En varias formas de ejecución la artritis es osteoartritis o artritis reumatoide. Se revela que el mamífero al cual se aplica el método es un animal de compañía, como por ejemplo un perro.

15 Se revela que el método utiliza una formulación dietética que además incluye ingredientes para promover la pérdida de peso del mamífero. Se revela que el método también puede consistir en someter al mamífero a una restricción calórica para promover la pérdida de peso o en proporcionar ejercicio controlado al mamífero.

20 Se revela un método para disminuir la producción de al menos una metaloproteinasa matricial en el fluido sinovial de un mamífero, que consiste en administrarle una formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,1% hasta 1,5% aproximadamente en peso de la formulación, tal como está descrita aquí. Se revela que la metaloproteinasa matricial es MMP-2 o MMP-9.

25 Se revela un método para disminuir la producción de citocinas inflamatorias en un mamífero, que consiste en administrarle una formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,1% hasta 1,5% aproximadamente en peso de la formulación, tal como está descrita aquí. Se revela que la citocina inflamatoria es interleucina-1, interleucina-6 o factor de necrosis tisular α .

30 Se revela un método para disminuir *in vivo* el ácido araquidónico en las membranas de un mamífero, que consiste en administrarle una formulación dietética que comprende ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,1% hasta 1,5% aproximadamente en peso de la formulación, tal como está descrita aquí.

35 Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, en relación con las figuras anexas. El alcance de la presente invención está definido estrictamente por las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

40 Figura 1: es un histograma que muestra la concentración plasmática de ácido araquidónico (mg/dl) en animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. * $p < 0,05$. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

45 Figura 2: es un histograma que muestra la concentración plasmática de ácido eicosopentaenoico (mg/dl) en animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. * $p < 0,05$ todos los días, excepto el día -7. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

50 Figura 3: es un histograma que muestra la concentración plasmática de ácido docosahexaenoico (mg/dl) en animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. * $p < 0,05$ todos los días, excepto el día -7. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

55 Figura 4: es un histograma que indica las proporciones de ácidos grasos n-6 (AA - ácido araquidónico; LA -ácido linolénico) (g/100 g de muestra) en el fluido sinovial de animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. Las muestras se tomaron el día 28 después de la cirugía. * $p < 0,05$. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

60 Figura 5: es un histograma que indica las proporciones de ácidos grasos n-3 (EPA - ácido eicosopentaenoico; DHA -ácido docosahexaenoico) (g/100 g de muestra) en el fluido sinovial de animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. Las muestras se tomaron el día 28 después de la cirugía. * $p < 0,05$. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

65 Figura 6: es un histograma que indica el cambio porcentual de los niveles plasmáticos de biciclo PGE₂ en animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. El cambio porcentual se midió como la variación entre el comienzo y el final del estudio. * $p < 0,05$. Barras con trama (TRT); barras punteadas (CTL).

Figura 7: es un histograma que muestra la concentración de pro-MMP-2 y de MMP-2 activa (ng/10 μ l) en el fluido sinovial de articulaciones no quirúrgicas de animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3

(TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. * $p < 0,05$ debido a la dieta. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

Figura 8: es un histograma que muestra la concentración de pro-MMP-9 y de MMP-9 activa (ng/10 μ l) en el fluido sinovial de articulaciones no quirúrgicas de animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT) o con dietas de control (CTL), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados. * $p < 0,05$ debido a la dieta. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

Figura 9: es una gráfica que representa la concentración de TIMP-2 respecto al tiempo en el fluido sinovial (ng/10 μ l) de animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3 (TRT -T-)) o con dietas de control (CTL - γ -), antes y después de la cirugía correctora para reparar una rotura de ligamentos cruzados.

* $p < 0,05$. Barras en blanco (TRT); barras punteadas (CTL).

Figura 10: es un diagrama que ilustra los mecanismos por los cuales los ácidos grasos n-3 pueden influir en la destrucción de las articulaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE EJECUCIÓN ILUSTRATIVAS

Cualquier conflicto entre las referencias aquí citadas y las indicaciones concretas de esta descripción se resolverá a favor de esta última.

A lo largo de este documento se enuncian varias definiciones. La mayoría de las palabras tienen el significado que les atribuiría un experto en la materia. Las palabras definidas concretamente a continuación o en cualquier otra parte de este documento tienen el significado correspondiente al contexto de la presente invención en conjunto y tal como lo entienden normalmente los especialistas. Cualquier discrepancia entre una definición de una palabra o una frase comprensible en el estado técnico y una definición de la palabra o frase tal como se indica específicamente en esta descripción se resolverá a favor de esta última. Los títulos empleados en este documento lo son por conveniencia y no deben interpretarse como limitativos.

La presente invención se refiere a perros.

Tal como se usa aquí, "tratar, prevenir o retrasar la aparición", en relación con afecciones inflamatorias tales como la artritis, se refiere a mejorar parcial o totalmente su estado o bien uno o más de sus síntomas, inhibir completamente su incidencia o retardar su aparición o desarrollo.

La presente invención ofrece formulaciones dietéticas para perros ricas en ácidos grasos n-3. Esta clase de ácidos grasos, también conocidos como ácidos grasos omega 3, contienen normalmente 12-26 átomos de carbono y uno o más enlaces enlaces carbono-carbono. Los preferidos para usar conforme a la presente invención son ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga (18 o más átomos de carbono) (AGPI-CL). Los ejemplos de tales ácidos grasos n-3 incluyen, sin limitarse a ellos, ácidos grasos n-3 esenciales, ácido α -linolénico (LNA o ALA) y otros ácidos grasos n-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosapentaenoico (DPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Las fuentes dietéticas de ácidos grasos n-3 incluyen, entre otras, semillas de lino, aceite de lino, nueces, aceite de canola prensado en frío, germen de trigo, verduras de hoja verde oscuro y pescado graso de aguas frías.

Los ejemplos de ácidos grasos n-6 incluyen el ácido graso esencial n-6 linoleico (LA) y otros ácidos grasos n-6 tales como el ácido araquidónico (AA) y el ácido γ -linoleico (GLA). Las fuentes dietéticas de ácidos grasos n-6 incluyen, sin limitarse a ellas, aceite de soja, semillas de girasol, semillas de cártamo, semillas de calabaza, semillas de sésamo, pasta de sésamo, aceite de maíz, cacahuets y la mayoría de los frutos secos. En general las cantidades de ácidos grasos n-6 son limitadas. La proporción de ácido araquidónico en la formulación es aproximadamente inferior al 0,125% en peso. Además se revela que el contenido de ácido linoleico de la formulación está comprendido aproximadamente en el intervalo del 1-2% en peso.

Las formulaciones de la presente invención contienen cantidades efectivas de ácidos grasos n-3 de cadena larga. Tal como se usa aquí, "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de ácidos grasos n-3 de cadena larga que mejora al menos un signo o síntoma de osteoartritis, incluyendo, sin limitarse a ellos, dolor, cojera, pérdida de cartílago, hinchazón de las articulaciones, crepitación, dificultad de adoptar la postura adecuada para defecar u orinar, rigidez, anomalía de la marcha, laxitud articular, derrame articular, aumento del volumen de líquido sinovial y similares.

Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al menos aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal/día al animal. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 30 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 40 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 50 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 60 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 70 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 80 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para

administrar al animal al menos aproximadamente 90 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 100 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 110 mg/kg/día. Se revela que la formulación lleva ácidos grasos n-3 de cadena larga en proporción adecuada para administrar al animal al menos aproximadamente 120 mg/kg/día. Se revela que el ácido graso n-3 de cadena larga es uno o más ácidos grasos n-3 escogidos entre ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

La cantidad de ácidos grasos n-3 de cadena larga en porcentaje referido a la fórmula dietética está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,1-1,5% de la formulación dietética basado en materia seca. En varias formas de ejecución la cantidad es aproximadamente del 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4% o 1,5% de la formulación dietética respecto a materia seca. Según algunas formas de ejecución de la presente invención el ácido graso n-3 de cadena larga es el ácido eicosapentaenoico (EPA). En algunas formas de ejecución el ácido graso n-3 de cadena larga es el ácido docosapentaenoico (DPA). En otras formas de ejecución el ácido graso n-3 de cadena larga es el ácido docosahexaenoico (DHA). En otras formas más de ejecución, el ácido graso n-3 de cadena larga es el ácido α -linolénico (ALA). En otras formas de ejecución la formulación dietética lleva una mezcla de dos o más de estos ácidos grasos n-3.

En promedio las dietas pueden contener una proporción aproximadamente igual a 1:10 de ácidos grasos n-3 a n-6. Las formulaciones de la presente invención restringen los ácidos grasos n-6 (en particular AA y LA) para conseguir relaciones n-3:n-6 que favorezcan una proporción de ácidos grasos n-3 mayor que la de una dieta promedio.

Sin querer limitarse a ninguna teoría particular de operatividad, se cree que los ácidos grasos n-3 de cadena larga contenidos en la fórmula, al ser consumidos por el animal, reemplazan el ácido araquidónico en las membranas de las células y luego se utilizan para generar eicosanoides antiinflamatorios, impulsando la producción de compuestos tales como prostaglandina E₃ (PGE₃), tromboxano A₃ (TXA₃) y leucotrieno B₅ (LTB₅), en lugar de PGE₂, TXA₂ y LTB₄. La disminución de PGE₂ produce un descenso de pro-MMP-2 y pro-MMP-9, lo cual reduce la activación proteolítica de estas metaloproteinasas y por tanto rebaja la inflamación y el dolor de las articulaciones. Además se cree que el incremento de ácidos grasos n-3 de cadena larga favorece el aumento del inhibidor tisular de las metaloproteinasas-2 (TIMP-2), el cual bloquea la activación de MMP-2 y MMP-9 saturando los sitios de unión de otras MMP (como la metaloproteinasa matricial de membrana tipo 1), que se consideran necesarios para la primera etapa de activación de MMP-2 y MMP-9. La Figura 10 ilustra esquemáticamente algunos de estos mecanismos.

De hecho se ha demostrado, conforme a la presente invención, que una formulación dietética enriquecida en ácidos grasos n-3 promueve un aumento de TIMP-1 y una disminución de dos metaloproteinasas matriciales involucradas en la descomposición de la gelatina: MMP-2 (gelatinasa-A) y MMP-9 (gelatinasa B) (véase el ejemplo 2, haciendo referencia a las figuras 7, 8 y 9). Se espera que las formulaciones de la presente invención tengan utilidad práctica en la reducción de los niveles de estas y de otras metaloproteinasas matriciales, incluyendo sin limitarse a ellas: (1) colagenasas tales como la colagenasa intersticial (MMP-1), la colagenasa neutrófila (MMP-8) y la colagenasa-3 (MMP-13); (2) estromelisininas tales como la estromelisinina-1 (MMP-3), la estromelisinina-2 (MMP-10) y la matrilisina (MMP-7); y (3) MMP de tipo membrana tales como MMP-14 y MT1-MMP.

La fórmula de la presente invención también puede contener factores adicionales que favorezcan la salud articular, como por ejemplo, sin limitarse a ellos, glucosamina y sulfato de condroitina.

En algunas formas de ejecución la glucosamina es aportada en una proporción de 500-1000 ppm del alimento. Se revela que la glucosamina es aportada en una proporción de al menos 1000-1500 ppm aproximadamente. Se revela que la glucosamina es aportada en una proporción de al menos 1500-2000 ppm aproximadamente, o más, siempre que la administración de glucosamina no produzca efectos adversos.

Se revela que el sulfato de condroitina es aportado en una cantidad de 100-300 mg/día aproximadamente. Se revela que el sulfato de condroitina es aportado en una cantidad adecuada para administrar al menos aproximadamente 300-500 mg/día. Se revela que el sulfato de condroitina es aportado en una cantidad adecuada para administrar al menos aproximadamente 500-700 mg/día o más, siempre que la administración de sulfato de condroitina no cause efectos adversos.

La formulación también puede contener antioxidantes, tales como, de manera no excluyente, vitamina A, vitamina C, vitamina E, riboflavina, selenio y piridoxina.

Se revela que el selenio es aportado en una proporción de 0,5-0,7 mg/kg de alimento. Se revela que el selenio es aportado en una proporción de al menos 0,7-0,9 mg/kg aproximadamente. Se revela que el selenio es aportado en una proporción de al menos 0,9-1,1 mg/kg aproximadamente o más, siempre que la administración de selenio no produzca efectos adversos.

Se revela que la vitamina A es aportada en una proporción de al menos 20-30 UI/g de alimento aproximadamente. Se revela que la vitamina A es aportada en una proporción de al menos 30-40 UI/g de alimento aproximadamente.

Se revela que la vitamina A es aportada en una proporción de al menos 40-50 UI/g de alimento aproximadamente o más, siempre que la administración de vitamina A no produzca efectos adversos.

5 Se revela que la vitamina E es aportada en una proporción de al menos 0,5-1 UI/g de alimento aproximadamente.
Se revela que la vitamina E es aportada en una proporción de al menos 1-1,5 UI/g de alimento aproximadamente.
Se revela que la vitamina E es aportada en una proporción de al menos 1,5-2,5 UI/g de alimento aproximadamente o más, siempre que la administración de vitamina E no produzca efectos adversos.

10 Se revela que la vitamina C es aportada en una proporción de al menos 50-150 ppm de alimento aproximadamente.
Se revela que la vitamina C es aportada en una proporción de al menos 150-250 ppm aproximadamente. Se revela que la vitamina C es aportada en una proporción de al menos 250-350 ppm aproximadamente o más, siempre que la administración de vitamina C no produzca efectos adversos.

15 Se revela que la riboflavina es aportada en una proporción de al menos 5-15 mg/kg de alimento aproximadamente.
Se revela que la riboflavina es aportada en una proporción de al menos 15-25 mg/kg aproximadamente. Se revela que la riboflavina es aportada en una proporción de al menos 25-35 mg/kg aproximadamente o más, siempre que la administración de riboflavina no produzca efectos adversos.

20 Se revela que la piridoxina es aportada en una proporción de al menos 5-15 mg/kg de alimento aproximadamente.
Se revela que la piridoxina es aportada en una proporción de al menos 15-25 mg/kg aproximadamente. Se revela que la piridoxina es aportada en una proporción de al menos 25-35 mg/kg aproximadamente o más, siempre que la administración de piridoxina no produzca efectos adversos.

25 Se revela que la formulación se puede ajustar como formulación dietética que permita perder peso a los animales, además de proporcionar los efectos beneficiosos sobre la osteoartritis. El control apropiado del peso de los animales puede favorecer un mejor efecto paliativo, además del efecto terapéutico directo en las articulaciones.

30 Puede ser pertinente ajustar la formulación a las necesidades concretas del animal, teniendo en cuenta parámetros tales como, sin limitarse a ellos, la raza, la edad, el tamaño, el peso y el estado general de salud, como por ejemplo el grado o la fase de la osteoartritis, de la artritis reumatoide o de otras enfermedades causantes de una respuesta inflamatoria en el animal. Los métodos para calcular el enriquecimiento de ácidos grasos n-3 y n-6 en membranas y tejidos son conocidos del estado técnico y se pueden emplear para ajustar los niveles de los ácidos grasos n-3 y n-6 en la dieta. Estos cálculos están descritos, por ejemplo, en Bauer, J.E. y otros (2002) J. Nutr. 132: 1642S-1645S y en la publicación PCT nº WO 03/092405.

35 La formulación dietética de la presente invención puede estar en forma de producto alimenticio seco, blando/húmedo o enlatado. En general el contenido de proteína de los productos alimenticios secos está comprendido en el intervalo aproximado del 15-30% en peso. El contenido global de grasa de los productos alimenticios secos está comprendido generalmente en el intervalo aproximado del 5-20% en peso. El contenido de hidratos de carbono de los productos alimenticios secos está comprendido en el intervalo aproximado del 30-60% en peso. El contenido de humedad de los alimentos secos es en general inferior al 15% en peso aproximadamente. El contenido de proteína, carbohidratos y grasas se puede ajustar para adaptarse a las necesidades concretas de las distintas razas caninas, como es bien conocido en el estado técnico.

40 El contenido de proteína de los productos alimenticios blandos y húmedos está comprendido generalmente en el intervalo aproximado del 10-30% en peso. El contenido global de grasa de los productos alimenticios blandos y húmedos está comprendido generalmente en el intervalo aproximado del 2-15% en peso. El contenido de hidratos de carbono de los productos alimenticios blandos y húmedos está comprendido en el intervalo del 20-40% en peso aproximadamente. El contenido de humedad de los productos alimenticios blandos y húmedos es en general inferior al 20-50% en peso aproximadamente. El contenido de proteína, hidratos de carbono y grasas se puede ajustar para adaptarse a las necesidades concretas de las distintas razas caninas, como es bien conocido en el estado técnico.

45 El contenido de proteína de los productos alimenticios enlatados está comprendido generalmente en el intervalo aproximado del 5-20% en peso. El contenido global de grasa de los productos alimenticios enlatados está de modo general comprendido en el intervalo aproximado del 1-20% en peso. El contenido de hidratos de carbono de los productos alimenticios enlatados está comprendido en el intervalo aproximado del 15-40% en peso. El contenido de humedad de los productos alimenticios enlatados es de manera general inferior al 80% en peso aproximadamente. El contenido de proteína, carbohidratos y grasas se puede ajustar para adaptarse a las necesidades concretas de las distintas razas caninas, como es bien conocido en el estado técnico.

50 La formulación dietética de la presente invención también puede estar en forma de un suplemento nutricional que se puede administrar mezclado con la comida o el agua, o se puede suministrar por separado en forma de dosificación farmacéutica. Los suplementos y las formas de dosificación incluyen, sin limitarse a ellas, tabletas (incluyendo píldoras, tabletas masticables, tabletas de disolución rápida, tabletas multicapa, tabletas bicapa y similares), polvos, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, cápsulas, comprimidos, pastillas, pastillas masticables, perlas, gránulos, partículas, geles, pastas, films solubles, micropartículas, gránulos dispersables, barras energéticas,

golosinas para animales y combinaciones de los mismos. La preparación de dichas formas de dosificación es bien conocida de los especialistas en este campo.

También se revelan métodos para tratar la osteoartritis de los perros mediante la alimentación con formulaciones dietéticas caninas para aliviar los síntomas de la osteoartritis. La cantidad de los nutrientes en las formulaciones dietéticas se puede ajustar según las necesidades concretas de la raza canina y el grado o fase de la osteoartritis que sufre el animal. Un veterinario podrá orientar sobre las formulaciones dietéticas que deben administrarse al animal, y ajustar otros parámetros de la dieta (p.ej., para controlar el peso) y también puede orientar sobre el tipo y la duración de otras terapias (p.ej. por ejemplo control del dolor, ejercicio y similares).

En general los perros que necesiten un control del peso y un tratamiento de la osteoartritis deben ser alimentados con una dieta poco calórica, para favorecer la pérdida de peso y conservar al mismo tiempo una mayor cantidad de ácidos grasos n-3 de cadena larga, para promover el alivio de al menos uno de los síntomas de la osteoartritis. La formulación dietética también puede incluir otros ingredientes, tal como se ha detallado anteriormente, por ejemplo antioxidantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucosamina y sulfato de condroitina.

También se revelan métodos para tratar animales sanos, a fin de poder retrasar o prevenir la aparición de la OA y mantener la salud de las articulaciones. Por lo tanto las formulaciones dietéticas y/o los suplementos nutricionales revelados se pueden proporcionar a animales, como los caninos, como medida profiláctica para prevenir o retrasar la aparición de la OA y mantener las articulaciones sanas. Las formulaciones, suplementos o productos farmacéuticos revelados contienen ácidos grasos n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,1-1,5% aproximadamente sobre la formulación, respecto a materia seca, y las formulaciones también pueden incluir ácidos grasos n-6 en las proporciones aquí descritas, así como antioxidantes, glucosamina, condroitina y/o AINE. La cantidad de nutrientes en las formulaciones dietéticas reveladas se puede ajustar según las necesidades concretas de la raza canina, por ejemplo, y la edad del animal, de acuerdo con procedimientos estándar.

También se revela un método para disminuir el ácido araquidónico en las membranas celulares de los mamíferos, en particular de los caninos, que consiste en administrar al mamífero la formulación dietética revelada por la presente invención. La cantidad de ácido graso n-3 de cadena larga en la formulación dietética tiene que ser suficiente para reemplazar el ácido araquidónico en las membranas celulares de los caninos. En general la proporción de ácidos grasos n-3 de cadena larga es aproximadamente el 0,1-1,5% de la formulación dietética, referido a materia seca.

También se revela un método para reducir los efectos de la osteoartritis en un mamífero, que consiste en administrar una formulación dietética que lleva un ácido graso n-3 de cadena larga en una proporción de al menos 0,1-1,5% aproximadamente sobre la formulación, respecto a materia seca. Se revela que la proporción es aproximadamente un 0,3% de la formulación dietética, respecto a materia seca. Se revela que la proporción es aproximadamente un 0,4% de la formulación dietética, respecto a materia seca. Se revela que la proporción es aproximadamente un 0,5% de la formulación dietética, respecto a materia seca. Se revela que la formulación dietética es para mamíferos, en particular caninos. Se revela que la formulación dietética es para humanos.

Se revelan métodos para disminuir la producción de metaloproteinasas matriciales en los caninos y otros mamíferos mediante la administración de la formulación dietética descrita. Las metaloproteinasas matriciales incluyen, de modo no excluyente, MMP-2 y MMP-9. En general, la cantidad de ácidos grasos n-3 de cadena larga está comprendida en el intervalo aproximado del 0,1 al 1,5% de la formulación, respecto a materia seca. Se revela que la proporción de ácido araquidónico en la formulación se limita a menos del 0,125%. Se revela que la cantidad de ácido linoleico se limita a no más del 1-2% de la formulación dietética. Se revela que la formulación también se puede suplementar con antioxidantes, glucosamina y al menos un AINE.

También se revela un método para reducir la producción de citocinas inflamatorias en los caninos y otros mamíferos mediante la administración de una formulación dietética revelada. Las citocinas inflamatorias incluyen, sin limitarse a ellas, IL-1, IL-6 y TNF α . En general la proporción de ácidos grasos n-3 de cadena larga está comprendida en el intervalo aproximado del 0,1 al 1,5% de la formulación. Se revela que la proporción de ácido araquidónico en la formulación se limita a menos del 0,125%. Se revela que la proporción de ácido linoleico se limita a no más del 1-2% de la formulación dietética. La formulación también se puede suplementar con antioxidantes, glucosamina y con al menos un AINE. Se revela que las formulaciones dietéticas también se pueden usar para disminuir la producción de metaloproteinasas matriciales y/o reducir la producción de citocinas inflamatorias.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para describir con mayor detalle la presente invención. Tienen la finalidad de ilustrar y no limitar la presente invención.

Ejemplo 1

Diseño experimental

Este ejemplo establece un protocolo para determinar el efecto de las dietas enriquecidas con ácidos grasos n-3 en los parámetros bioquímicos relacionado con la OA canino. Se usó un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado

con placebo.

Veinticuatro perros con una osteoartritis degenerativa que produjo una lesión aguda del ligamento cruzado anterior (LCA) confirmada clínicamente (ruptura del ligamento cruzado anterior) se utilizaron en el estudio y se asignaron aleatoriamente a la dieta de tratamiento o a la dieta de control (n = 12). Los perros se clasificaron según el grado de OA y la lesión del ligamento. Los perros fueron objeto de reconocimientos físicos rutinarios por parte de los médicos clínicos quirúrgicos y se tomaron radiografías antes del estudio.

Los perros se dividieron aleatoriamente en dos grupos de doce perros cada uno:

Grupo 1: suplemento de AGPI-CL n-3 (3,5% de aceite de pescado añadido).

Grupo 2 (control): sin contenido de ácidos grasos n-3 de cadena larga, pero con contenido de sebo como fuente de grasa añadido.

Los perros fueron alimentados con los suplementos durante un período de 63 días (7 días antes de la cirugía correctora y 56 días después de ella).

El líquido sinovial y el suero para el análisis de TIMP-2, PGE₂ y MMP se obtuvieron con aguja y jeringa mediante artrocentesis y venopunción estéril, respectivamente, en los siguientes momentos: día -7, día 0, día 7, día 14, día 28 y día 56. Se obtuvo fluido sinovial de las articulaciones afectadas (rotura del LCA) y contralaterales de todos los perros.

La evaluación los ácidos grasos séricos y la medición los AGPI N-3 CL en el suero de los sujetos se realizó mediante cromatografía de gases, utilizando un cromatógrafo de gases HP 5890.

El análisis de las formas pro- y activa de MMP-2 y MMP-9 en todas las muestras de suero y de líquido sinovial se realizó por electroforesis empleando geles integrados en gelatina. Los análisis en gel se llevaron a cabo mediante el uso de geles, tampones, tinciones y equipo de NOVEX Zymogram (San Diego, CA). La zimografía se realizó según las instrucciones estandarizadas de NOVEX. Los geles se escanearon en un densitómetro (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA). Cada banda de muestra se comparó y cuantificó respecto a los patrones aplicados sobre cada gel.

El análisis de biciclo-PGE₂ en suero, el metabolito estable de PGE₂, se realizó mediante kits de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente disponibles de Caymen (Ann Arbor, MI).

Ejemplo 2

Efecto de las dietas enriquecidas con ácidos grasos n-3 en los parámetros bioquímicos relacionados con la osteoartritis canina

Los siguientes resultados se obtuvieron utilizando el protocolo y los procedimientos de evaluación establecidos en el ejemplo anterior. Primero, se midieron las cantidades de AA, EPA y DHA en plasma. Haciendo ahora referencia a las figuras, la figura 1 muestra que el AA plasmático disminuyó en los animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3, en comparación con los animales alimentados con dietas de control. Las figuras 2 y 3 muestran respectivamente que el EPA y el DHA plasmático aumentaron en los animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3, en comparación con los animales alimentados con dietas de control. Además, tal como ilustra la figura 6, el biciclo PGE₂ plasmático disminuyó aproximadamente un 10% (desde el inicio hasta la finalización del protocolo) en los animales alimentados con la dieta enriquecida en ácidos grasos n-3, pero aumentó más del 20% en los animales alimentados con la dieta control.

También se examinó la composición de ácidos grasos del líquido sinovial. Tal como ilustran respectivamente las figuras 4 y 5, los animales alimentados con una dieta enriquecida en ácidos grasos n-3 antes y después de la cirugía mostraron una disminución de ácidos grasos n-6 en el líquido sinovial y un aumento de ácidos grasos n-3 en el líquido sinovial, en comparación con los animales alimentados con una dieta de control. Además, tal como muestran las figuras 7 y 8, las MMP-2 y MMP-9 pro- y activas disminuyeron en el líquido sinovial de los animales alimentados con dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3, en comparación con los animales alimentados con la dieta control. Tal como se muestra en la figura 9, la TIMP-2 aumentó en el líquido sinovial de los animales alimentados con las dietas enriquecidas en ácidos grasos n-3, en comparación con los animales alimentados con la dieta de control.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que el enriquecimiento dietético con ácidos grasos n-3 mejora varios parámetros fisiológicos y bioquímicos relacionados con la osteoartritis canina.

Ejemplo 3

Ejemplo de formulación dietética

ES 2 653 528 T3

Un ejemplo no limitativo de formulación dietética de la presente invención es el siguiente:

Humedad	9,1%
Proteína	27,8%
Grasa	12,9%
Cenizas	8,02%
Carbohidratos (por substracción)	42,20%
Composición de ácidos grasos:	Porcentaje de grasa
14:0	3,13
14:1	0,22
15:0	0,35
16:0	20,9
16:1	5,63
17:0	0,6
18:0	8,08
18:1n-9	29,8
18:2n-6	11,8
18:3n-6	0,18
20:0	0,2
18:3n-3	1,08
20:2n-6	0,25
20:3n-6	0,32
20:4n-6	0,66
20:5n-3	3,09
22:5n-3	0,67
22:6n-3	2,66
Desconocidos	4,66
Composición de ácidos grasos:	Porcentaje sobre formulación
EPA	0,39861%
Ácido araquidónico	< 0,125%
Ácido linoleico	1-2%

REIVINDICACIONES

1. Formulación dietética que contiene ácidos grasos n-3 y n-6 de cadena larga para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la osteoartritis en el perro,
 5 en la cual la proporción de ácidos grasos n-3 es al menos del 0,1-1,5% en peso de la formulación y la proporción de ácidos grasos n-6 es inferior al 3% en peso de la formulación dietética,
 en la cual la relación de ácidos grasos n-3 a n-6 es 1: 2 y
 la formulación contiene ácido araquidónico en una cantidad inferior al 0,125% en peso de la formulación y ácido linoleico en una cantidad inferior al 2% en peso de la formulación.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, en la cual los ácidos grasos n-3 de cadena larga incluyen al menos uno del grupo entre ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 1, cuyo contenido de ácidos grasos n-3 de cadena larga es al menos del 0,2% hasta el 0,6% en peso de la formulación dietética.
4. La formulación de la reivindicación 3, cuyo contenido de ácidos grasos n-3 de cadena larga es al menos del 0,3% hasta el 0,4% en peso de la formulación dietética.
- 20 5. La formulación de la reivindicación 2, que incluye 0,2 – 0,6% en peso de ácido eicosapentaenoico.
6. La formulación de la reivindicación 2, que incluye 0,2 – 0,6% en peso de ácido docosahexaenoico.
- 25 7. La formulación de la reivindicación 1, que además contiene al menos glucosamina o condroitina.
8. La formulación de la reivindicación 1, que además contiene al menos un antioxidante.
9. La formulación de la reivindicación 8, la cual lleva al menos un antioxidante seleccionado del grupo formado por vitamina C, vitamina A, vitamina E, selenio, riboflavina, piridoxina y combinaciones de ellos.
- 30 10. La formulación de la reivindicación 1, que además contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
11. La formulación de la reivindicación 1, formulada como un suplemento nutricional.
- 35 12. Uso de una formulación dietética que lleva ácidos grasos n-3 y n-6 de cadena larga, en la cual la proporción de ácidos grasos n-3 es al menos del 0,1-1,5% en peso de la formulación y la proporción de ácidos grasos n-6 es inferior al 3% en peso de la formulación dietética,
 en la cual la relación de ácidos grasos n-3 a n-6 es 1: 2 y
 la formulación contiene ácido araquidónico en una cantidad inferior al 0,125% en peso de la formulación dietética y
 40 ácido linoleico en una cantidad inferior al 2% en peso de la formulación dietética,
 en la elaboración de un producto nutricional, de un producto alimenticio funcional o de un medicamento para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la osteoartritis en el perro.
- 45 13. Uso según la reivindicación 12, en que la formulación dietética incluye al menos un ácido del grupo formado por ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico.
14. Uso según la reivindicación 12, de manera que además la formulación comprende al menos glucosamina o condroitina.
- 50 15. Uso según la reivindicación 12, de manera que además la formulación contiene al menos un antioxidante.
16. Uso según la reivindicación 12, de manera que además la formulación comprende como mínimo un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
- 55 17. Uso según la reivindicación 12, de manera que la formulación está en forma de un suplemento nutricional.
18. La formulación de la reivindicación 1 o el uso según la reivindicación 12, de modo que además la formulación comprende ingredientes para promover la pérdida de peso del perro.
- 60 19. La formulación de la reivindicación 1 o el uso según la reivindicación 12, el cual también consiste en someter al perro a una restricción calórica para promover la pérdida de peso.
20. La formulación de la reivindicación 1 o el uso según la reivindicación 12, el cual también consiste en facilitar ejercicio controlado al perro.

65

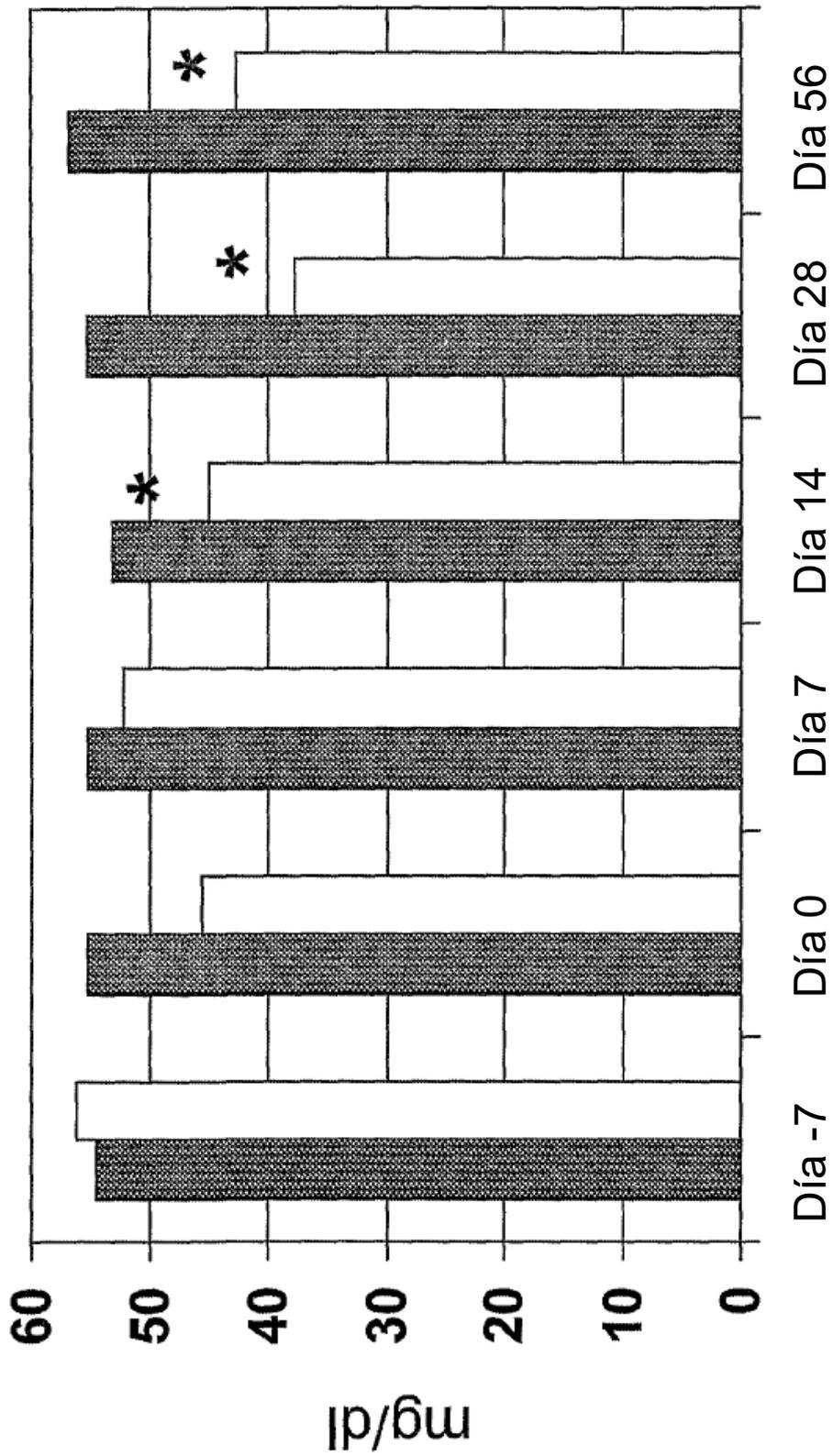


Figura 1

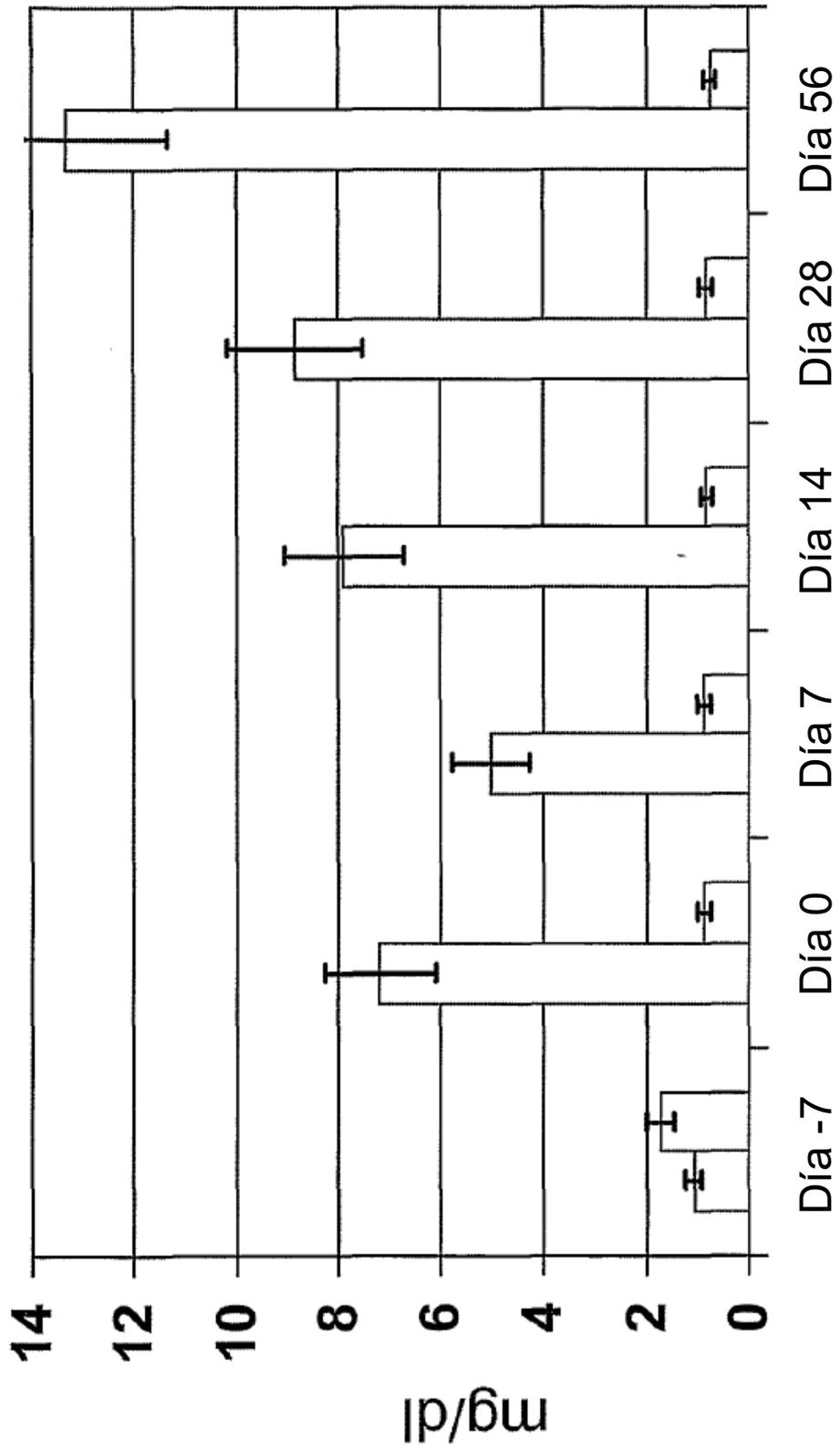


Figura 2

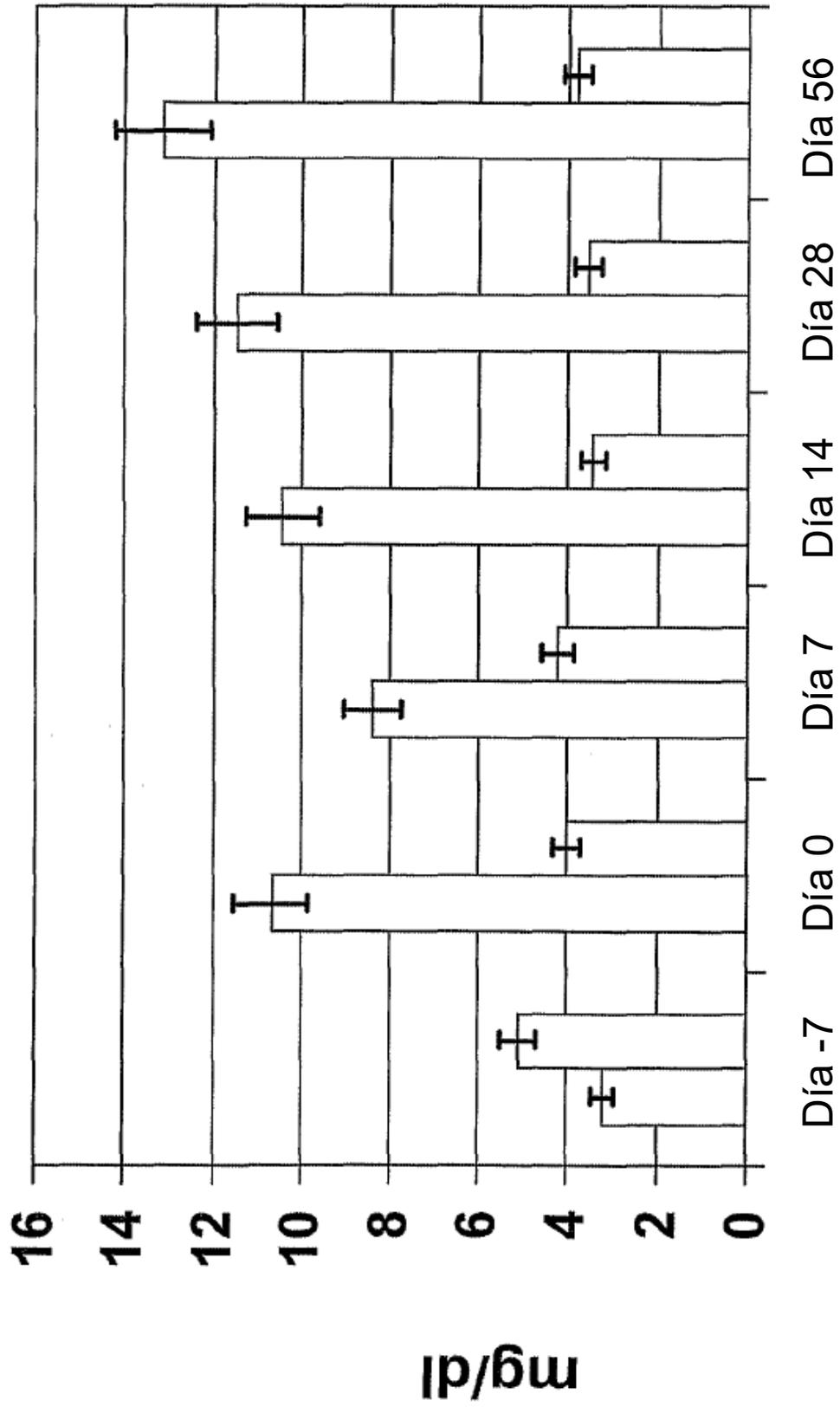


Figura 3

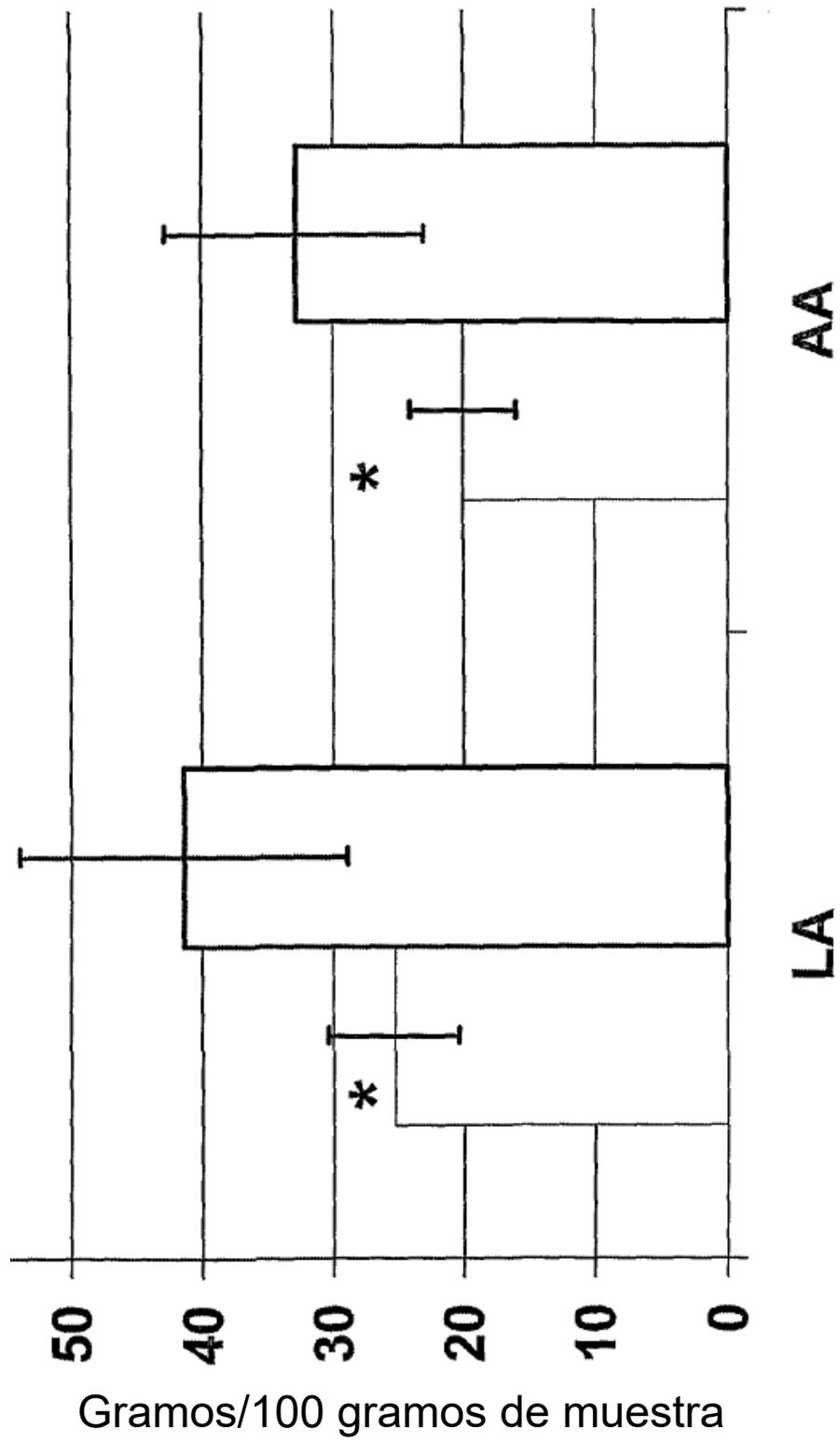


Figura 4

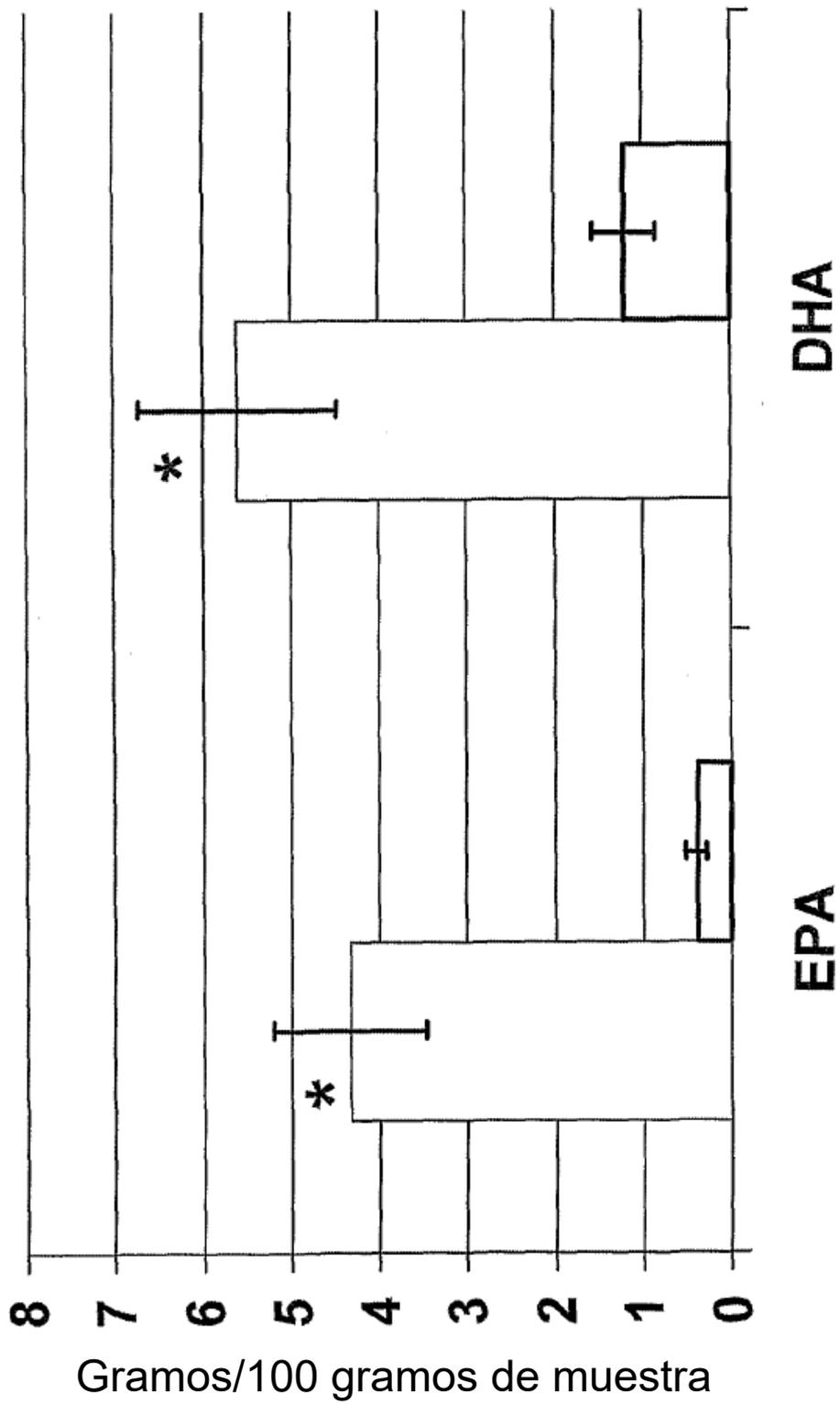


Figura 5

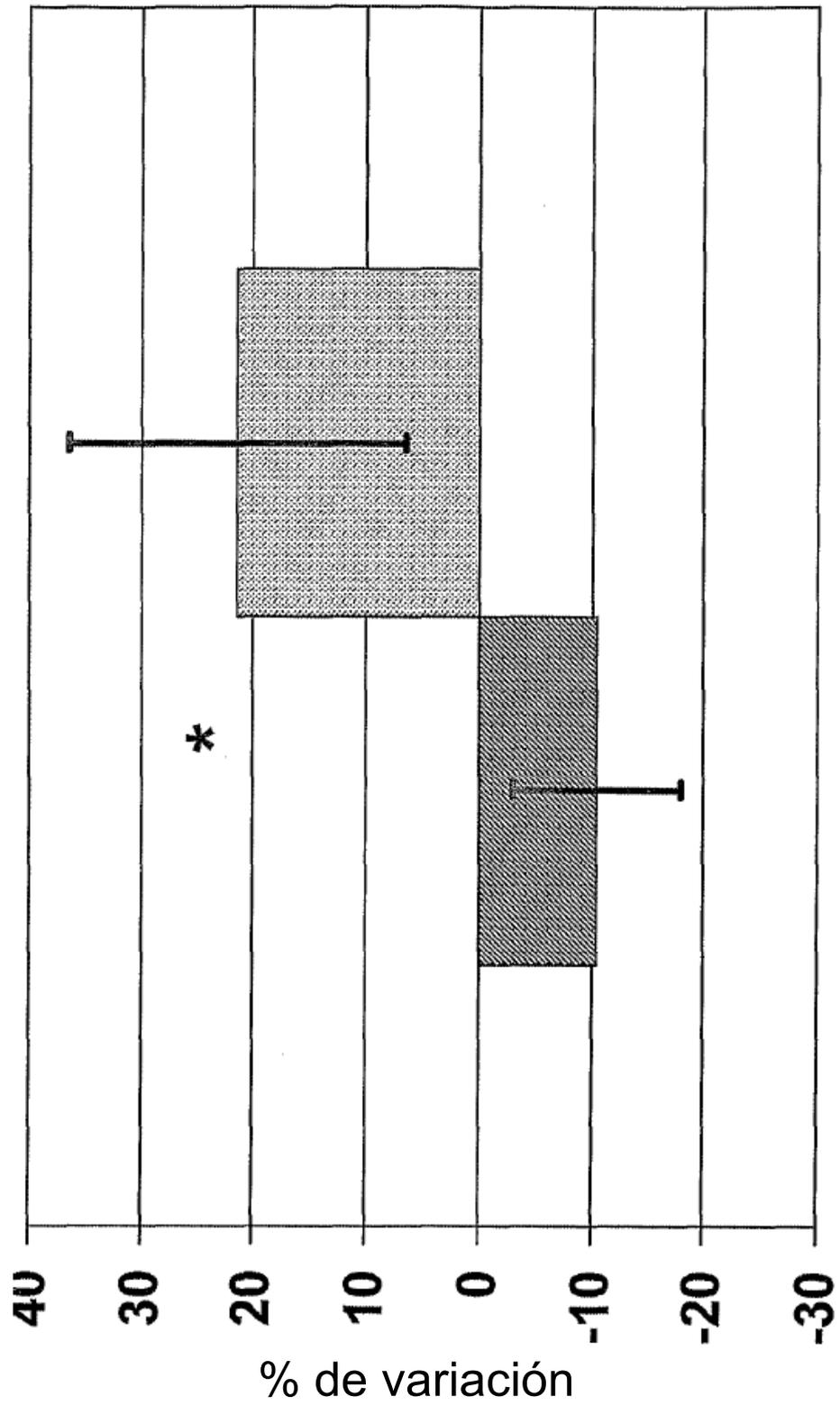


Figura 6

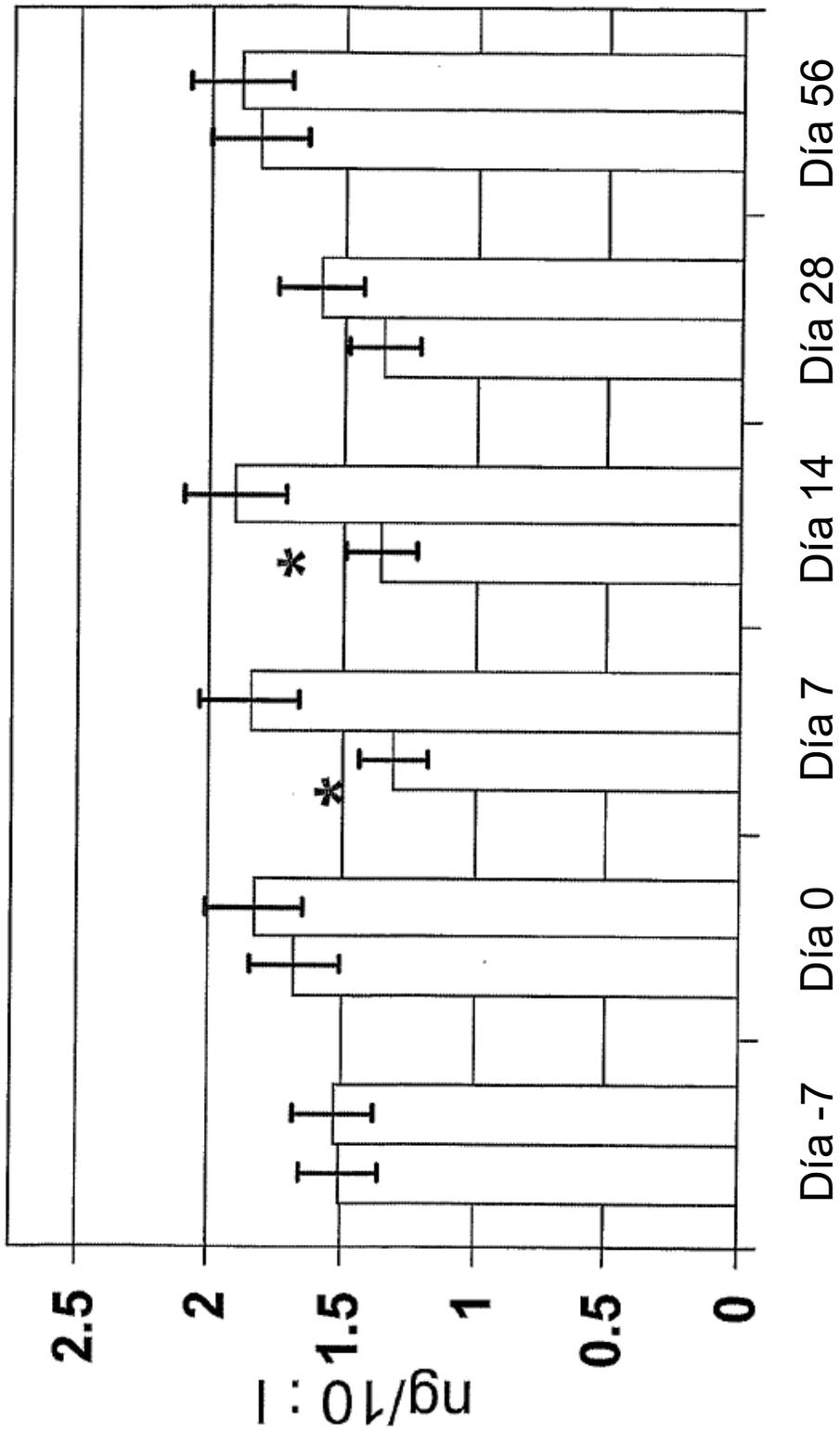


Figura 7

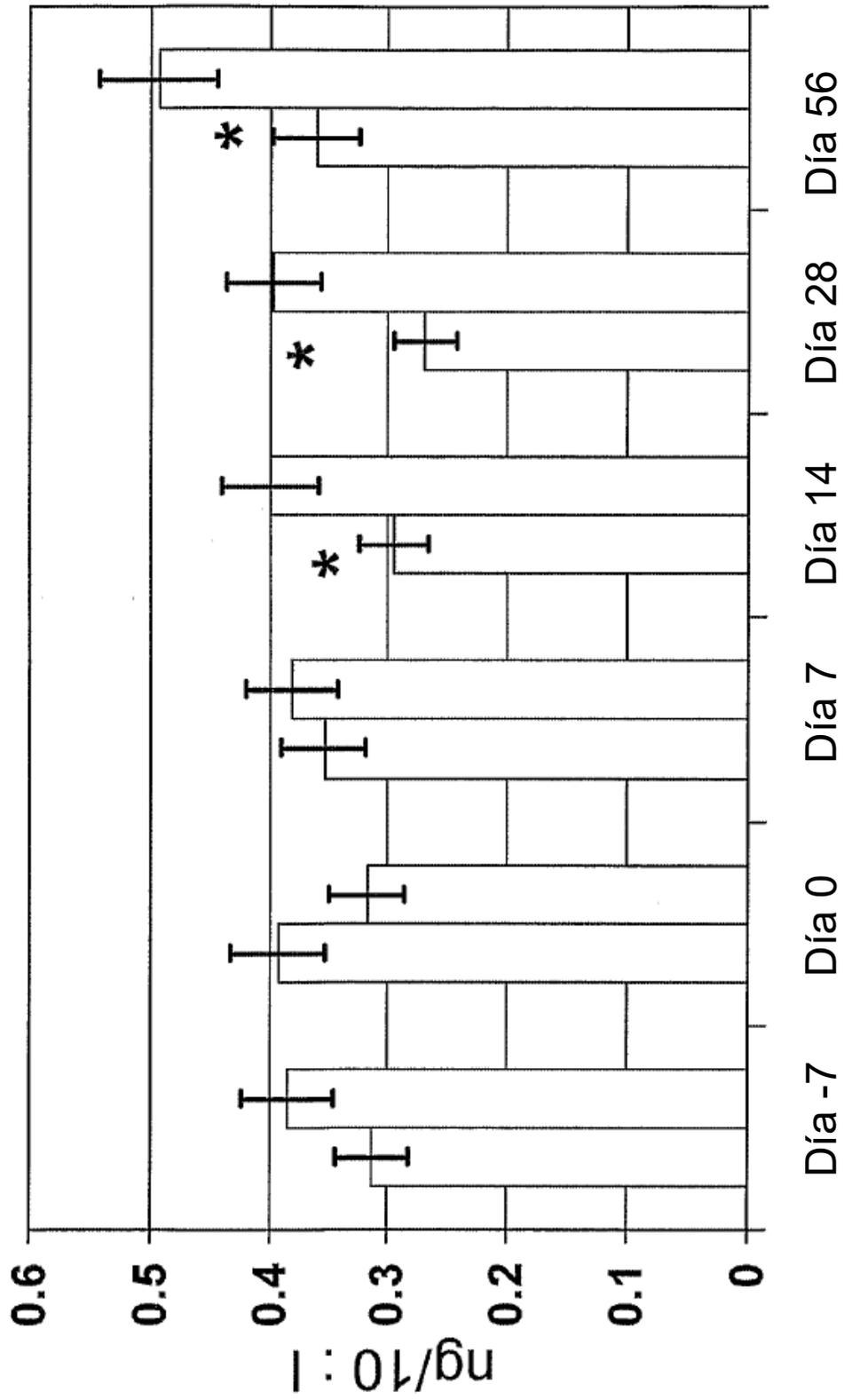


Figura 8

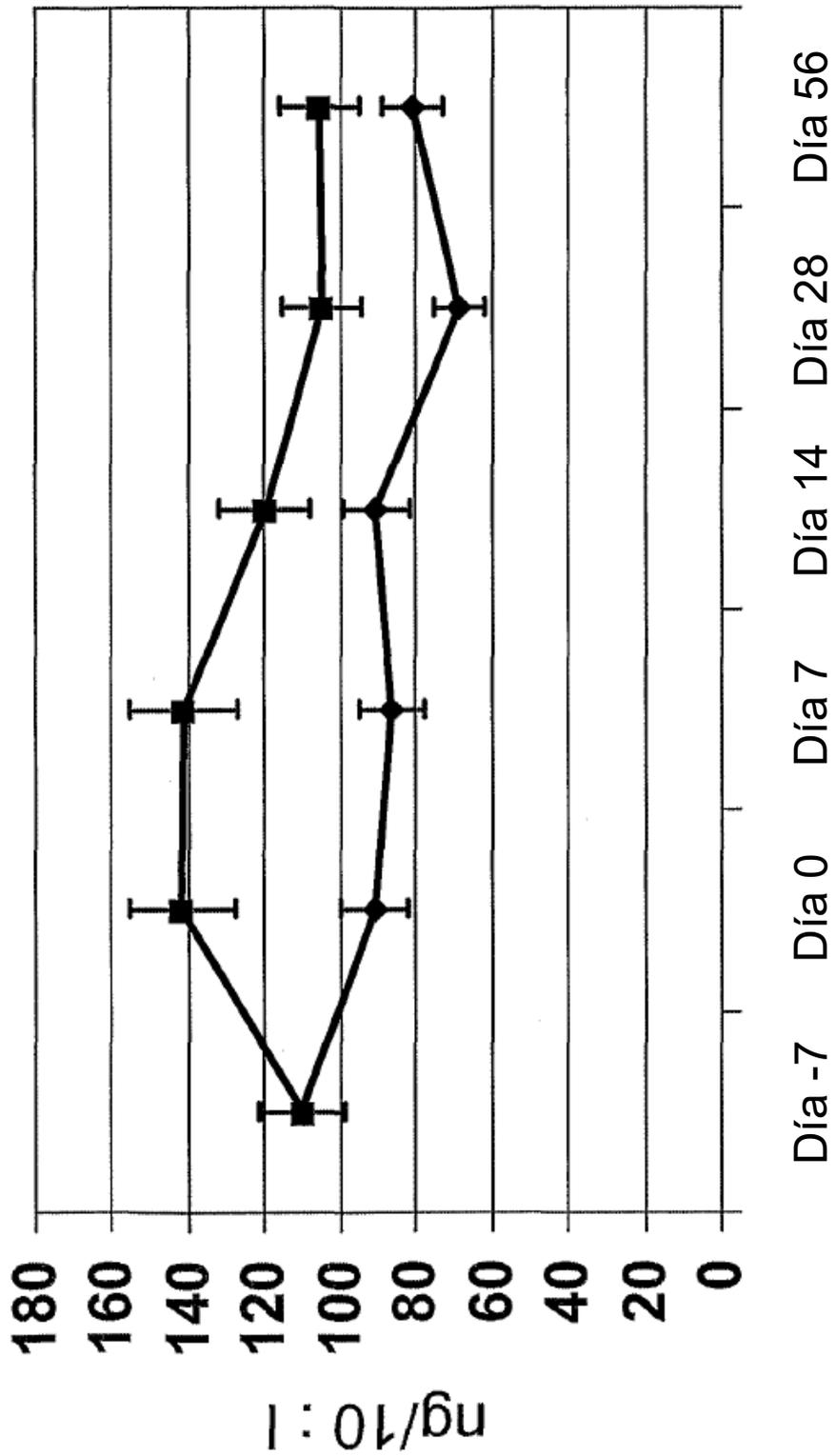


Figura 9

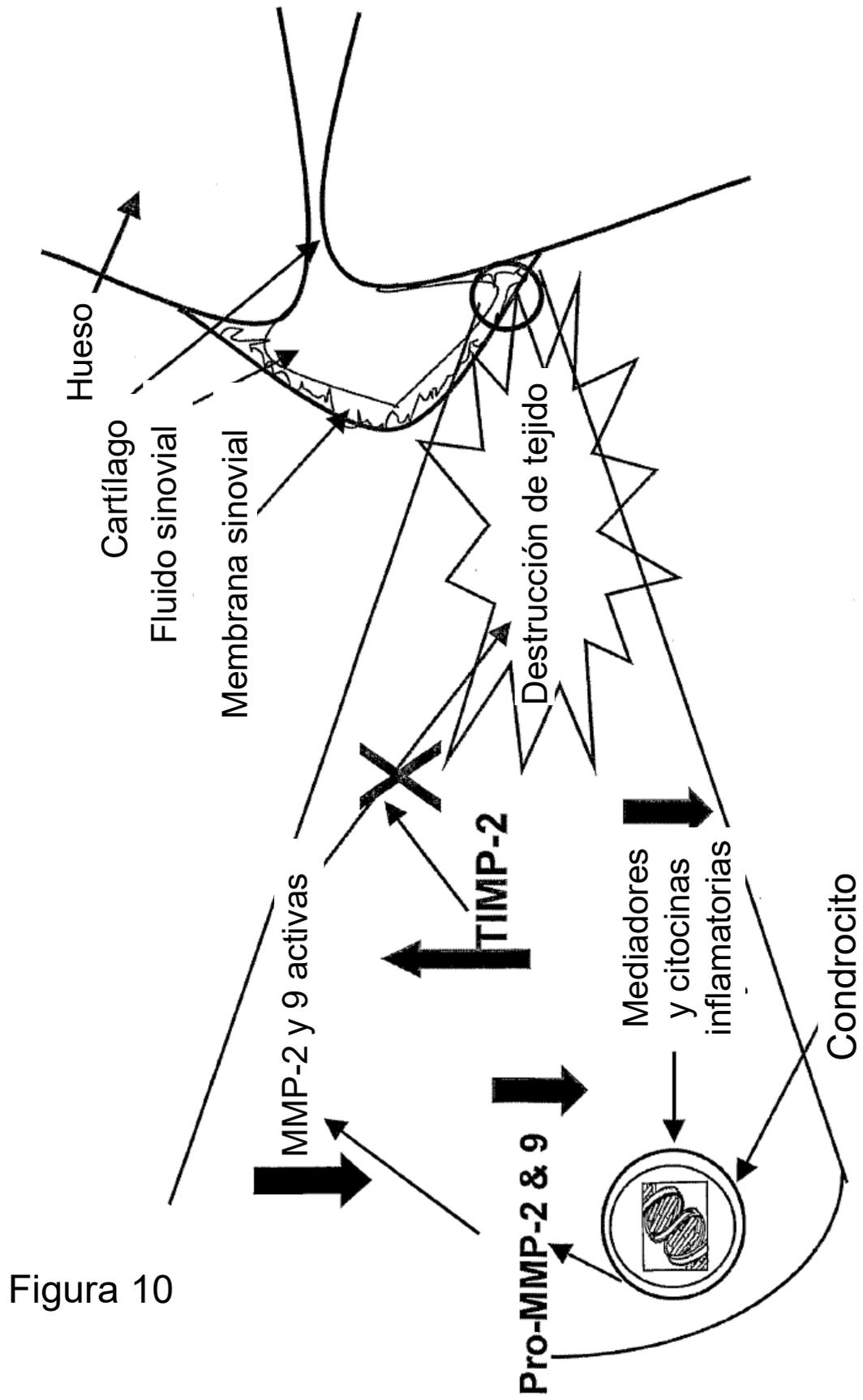


Figura 10