

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 571**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61K 38/16** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2009 PCT/US2009/001937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2009 E 09723754 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2257287**

54 Título: **Métodos para aumentar la absorción de péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteína de transporte gastrointestinal**

30 Prioridad:

**27.03.2008 US 7206908 P**

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

**11.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZANGHI, BRIAN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 703 571 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 aumentar la absorción de péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteína de transporte gastrointestinal

5 Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

Esta solicitud es una solicitud de etapa nacional bajo 35 U.S.C. §371 de PCT/US2009/001937 presentada el 26 de marzo de 2009, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° de serie 61/072069 presentada el 27 de marzo de 2008, cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia.

Antecedentes de la invención

15 Campo de la invención

La invención se refiere en general a métodos para aumentar la absorción de compuestos por un animal y en particular al uso de 5-metoxi-N-acetilriptamina para aumentar la absorción de péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal por un animal.

20 Descripción de la técnica relacionada

Las proteínas transportadoras de péptidos son proteínas integrales de membrana que median la captación celular de di- y tripéptidos y una variedad de peptidomiméticos y otros compuestos. Se encuentran en bacterias, levaduras, plantas, invertebrados y vertebrados. En los vertebrados, dos proteínas transportadoras, el transportador de péptidos 1 y 2, denominados PepT1 y PepT2, respectivamente, se expresan predominantemente en las membranas de borde en cepillo del intestino delgado (PepT1), riñón (PepT1 y PepT2) y pulmón (PepT2). Los transportadores de PepT son transportadores acoplados a protones capaces de transportar numerosos dipéptidos y tripéptidos, así como un amplio espectro de fármacos terapéuticos como antibióticos β-lactámicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) seleccionados e inhibidores de la peptidasa. Se cree que el flujo de sustrato está acoplado al movimiento de protones a través de un gradiente de protones electroquímicos con el potencial de membrana como la fuerza motriz principal para la translocación.

Los transportadores de oligopéptidos de mamíferos son parte de la familia de transportadores de membrana PTR2. Se caracterizan por dos motivos distintivos que se conservan en todos los miembros conocidos de la familia. El primer motivo conservado es una región que comienza al final del segundo dominio transmembrana putativo, que incluye el primer bucle citoplasmático siguiente, así como el tercer dominio transmembrana. El segundo motivo conservado corresponde a la región central de la quinta región transmembrana. Además de las proteínas transportadoras de PepT1 y PepT2 de mamíferos, la familia PTR2 incluye el transportador de péptidos de levadura PTR2, DtpT de *Lactococcus lactis* y numerosos transportadores "huérfanos" que tienen funciones desconocidas. La mayoría de los transportadores huérfanos se encuentran en procariontas como *Escherichia coli*.

En mamíferos, PepT1 desempeña un papel importante en la absorción de proteínas, incluyendo pequeños oligopéptidos. PepT1 se expresa principalmente en las membranas del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales donde media el transporte de oligopéptidos, como los que se encuentran en los digeridos, desde la luz intestinal hasta las células. Además, debido a su especificidad de sustrato relativamente amplia, PepT1 puede aceptar varios compuestos farmacológicamente activos, incluidos los antibióticos β-lactámicos, y servir como una ruta de absorción para estos compuestos. Los estudios funcionales han demostrado que, además de utilizar el gradiente electroquímico de H<sup>+</sup> como fuerza motriz, PepT1 presenta una dependencia del pH y se informa que es un transportador de alta afinidad y baja afinidad. PepT1 también es un transportador inducible. Los inductores incluyen sustratos, análogos de sustratos y diversas hormonas.

El estrés fisiológico, incluida la enfermedad intestinal, el estrés físico, la cirugía, la lesión y/o el estrés mental pueden influir negativamente en la salud y la función intestinal, afectando directa o indirectamente la absorción de aminoácidos. Por ejemplo, se ha demostrado que las ratas con diabetes tipo 1 (es decir, la producción de insulina naturalmente baja o ausente) tenían una actividad de PepT1 reducida en comparación con las ratas sanas.

Se han hecho intentos para mejorar la absorción de aminoácidos. Por ejemplo, predigerir la proteína de la dieta y agregar la proteína de la dieta hidrolizada a los alimentos, como los alimentos de cuidado crítico, sin embargo, tales enfoques aumentan principalmente el conjunto de aminoácidos o péptidos disponibles para la absorción, y no necesariamente mejoran el proceso de absorción. Algunos péptidos pequeños específicos pueden aparentemente estimular la absorción de péptidos. Los métodos de alimentación de péptidos específicos, en particular glicilsarcosina o β-alanil-L-histidina (carosina), para aumentar la absorción de péptidos en una línea celular canina se describieron en la patente de EE. UU. N° 6.803.186, pero in vivo, el uso de estos péptidos no fue exitoso en la estimulación de la absorción de péptidos en comparación con la dieta estándar sola. Se ha indicado que un dipéptido, alanilglutamina, solo no fue suficiente para estimular la actividad de absorción de péptidos; sin embargo, cuando se combinó con la hormona del crecimiento (GH), la absorción del péptido se mantuvo cuando una línea

celular humana se sometió a estrés oxidativo por peróxido de hidrógeno. El estrés oxidativo inducido por peróxido redujo la absorción de péptidos en ausencia de péptido y GH. Algunas publicaciones científicas indican que ciertos péptidos u hormonas biológicas activas pueden estimular la absorción de pequeños péptidos, a través de la estimulación directa de la actividad de PepT1. La insulina, el factor de crecimiento epidérmico, la leptina, el interferón gamma y la hormona tiroidea han mostrado algún efecto estimulante. Se han reportado datos contradictorios con respecto a cualquier efecto estimulante de la hormona del crecimiento.

Con la excepción de la hormona tiroidea, las hormonas peptídicas estimuladoras son proteínas específicas de la especie. Por lo tanto, la aplicación o el uso de estos en la práctica requeriría, por ejemplo, síntesis mediante técnicas de genes químicos o recombinantes para cada especie en la que se usarían las hormonas. Además, parece que estas hormonas se han administrado por inyección subcutánea, lo que no es deseable en la solicitud actual.

Se han realizado otros esfuerzos para regular específicamente la actividad de transporte de PepT1 para diversos fines. Por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense US20030170748A1 describe ácidos nucleicos que codifican un PepT1 canino. La publicación también evaluó la absorción de ciertas formas unidas a péptidos de leucina y triptófano, así como la capacidad de varios péptidos pequeños para inhibir el transporte de un sustrato modelo, la glicilsarcosina (GlySar). Se proporcionan métodos para determinar si es probable que un péptido en particular tenga una propiedad nutricional beneficiosa para un animal, y para estimular la actividad de PepT1 en las células mediante el contacto de las células con un sustrato de PepT1. De manera similar, la solicitud de patente estadounidense US20060210569A1 describe métodos para inhibir PepT1, inhibiendo así el crecimiento celular.

Haertter et al. ("Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine", Clinical Pharmacology and Therapeutics, Nature Publishing Group, US, Vol. 67, no. 1, 1 de enero de 2000, pág. 1-6) describe un aumento de la biodisponibilidad de la melatonina oral de la coadministración de fluvoxamina. CN101138563A describe una composición para el tratamiento de úlcera gástrica que contiene melatonina o L-triptófano y al menos un inhibidor de *Helicobacter pylori* o al menos un inhibidor de la secreción de ácido gástrico.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de métodos para aumentar la absorción o incorporación en un animal de uno o más péptidos especificados o no especificados, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal, particularmente a través de proteínas transportadoras tales como el transportador PepT1.

#### Resumen de la invención

Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar composiciones para potenciar, mejorar o aumentar la absorción, transporte, captación y/o asimilación de péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal en un animal.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar composiciones para apoyar y/o mejorar la salud gastrointestinal, promover la salud o el bienestar de un animal, proporcionar nutrición de aminoácidos mejorada a animales con trastornos de malabsorción, suministrar fármacos o profármacos que son sustratos para una proteína de transporte gastrointestinal, y mantener la masa muscular en un animal envejecido o un animal sometido a actividad física extenuante, por ejemplo, ejercicio.

La presente invención se refiere a la melatonina para uso en la mejora del transporte de di o tri péptidos o peptidomiméticos a través de una proteína de transporte intestinal en un animal, en el que el animal tiene un trastorno de malabsorción. Esto mejora la absorción de estos compuestos y aumenta las cantidades de dichos compuestos disponibles para que el animal los use para su propósito previsto, por ejemplo, construir proteínas o combatir infecciones. Esto también aumenta el valor nutritivo de una composición alimenticia in vivo cuando la composición alimenticia se administra a un animal junto con una cantidad de melatonina suficiente para mejorar la absorción de uno o más di o tripéptidos en la composición o sus productos naturales de digestión. Las composiciones comprenden melatonina y uno o más péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal.

Además, la presente invención se refiere a una composición que comprende melatonina y uno o más peptidomiméticos, en la que el peptidomimético comprende una cefalosporina o una sal de la misma.

Además, la presente invención se refiere a la melatonina para su uso en la disminución de la cantidad de antibiótico de cefalosporina o una sal de la misma requerida para combatir un microorganismo sensible a antibióticos que comprende administrar oralmente uno o más antibióticos de cefalosporina o una sal del mismo junto con una cantidad de melatonina. eficaz para mejorar el transporte de los antibióticos de cefalosporina por proteínas de transporte gastrointestinal.

Otros objetos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

## Descripción detallada de la invención

## Definiciones

5 El término "melatonina" significa 5-metoxi-N-acetilriptamina. La 5-metoxi-N-acetilriptamina es un compuesto que varía en cantidad durante el ciclo diurno. El compuesto es producido por la glándula pineal, la retina, las células inmunes y el tracto gastrointestinal. Se sintetiza naturalmente a partir del aminoácido triptófano a través de la síntesis de serotonina. La glándula pineal recibe información de la retina sobre el patrón diario de luz y oscuridad y sintetiza la melatonina en respuesta. El compuesto también es sintetizado por varias plantas como el arroz y por bacterias, protozoos, algas y otros organismos.

10 El término "peptidomimético" significa un compuesto que imita uno o más aspectos estructurales o actividades biológicas de un oligopéptido de origen natural, pero que comprende una o más estructuras o enlaces químicos no peptídicos o no naturales. Los peptidomiméticos para uso en el presente documento tienen una o más propiedades biológicas relacionadas con el transporte de oligopéptidos en un animal. En una realización actualmente preferida, un peptidomimético como se usa en el presente documento es reconocido por una o más proteínas transportadoras de oligopéptidos, por ejemplo, como un sustrato, inhibidor, agonista o antagonista. En otra realización, un peptidomimético es un inductor de una o más proteínas de transporte de oligopéptidos; es decir, el peptidomimético induce la cantidad o actividad de la proteína de transporte oligopeptídico sin ser directamente reconocido como un sustrato o agonista de la proteína. Los peptidomiméticos se utilizan con frecuencia para imitar la acción biológica de un péptido, por lo que pueden ser pequeñas cadenas similares a proteínas diseñadas para imitar uno o más péptidos. Los peptidomiméticos a menudo se sintetizan en base a péptidos de interés existentes con una o más modificaciones para alterar la estructura o propiedades de la molécula. Las modificaciones pueden cambiar la estabilidad, semivida, actividad biológica, absorción o efectos secundarios de la molécula peptídica (por ejemplo, toxicidad, solubilidad, hidrofobicidad, carga o flexibilidad de la cadena lateral) de un péptido. Los peptidomiméticos pueden ser útiles como medicamentos o compuestos similares a fármacos desarrollados racionalmente, o basados en la modificación de un péptido existente con actividad biológica conocida o supuesta. Los peptidomiméticos como se usan en el presente documento comprenden preferiblemente una o más modificaciones que no se producen de forma natural, por ejemplo, la estructura del esqueleto del péptido modificado o alterado, la incorporación de aminoácidos no naturales, y similares.

15 En varias realizaciones, los peptidomiméticos para uso en el presente documento son medicamentos. Se sabe en la técnica de administración de fármacos que ciertos fármacos o clases de fármacos pueden administrarse a través de moléculas de transporte de proteínas o péptidos. Por ejemplo, ciertos antibióticos, medicamentos reguladores de la presión arterial (por ejemplo, antihipertensivos), medicamentos antivirales y otros medicamentos son sustratos para o pueden ser transportados in vivo por una o más moléculas de transporte de péptidos de la familia PTR2. Por ejemplo, los antibióticos peptidomiméticos, como los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, pueden ser transportados in vivo por transportadores de oligopéptidos. Los antibióticos de  $\beta$ -lactama son una amplia clase de antibióticos que contienen un anillo de  $\beta$ -lactama en su estructura molecular. La clase incluye penicilinas, cefalosporinas, monobactamas, carbapenems, incluidos sus derivados. Debe señalarse, para los fines del presente documento, la discusión de compuestos tales como "peptidomiméticos" incluye todas las formas comúnmente aceptadas y preparaciones comercialmente útiles de tales compuestos, tales como sales, ácidos, bases, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Otros compuestos peptidomiméticos que comprenden estructuras de anillo de  $\beta$ -lactama incluyen inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, que pueden no ser antibacterianos o antibióticos inherentemente, pero que inhiben las enzimas de  $\beta$ -lactamasa producidas por microorganismos para degradar los compuestos que contienen  $\beta$ -lactama en el medio ambiente. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienden a ser de amplio espectro y son la clase de antibióticos más utilizada. La cefalexina es un ejemplo de un antibiótico de cefalosporina ejemplificado en este documento.

20 Los peptidomiméticos como se usan en este documento también abarcan modificaciones, tales como la esterificación a través de aminoácidos, de una variedad de fármacos o profármacos. Estos fármacos modificados, por ejemplo, los ésteres de aminoácidos, son útiles aquí porque pueden hacer que el fármaco o profármaco asociado sea transportable como un sustrato, o un inductor, de una proteína de transporte de oligopéptidos intestinales. Esta estrategia es particularmente útil cuando el fármaco se absorbe mal. Por ejemplo, el profármaco, midodrina, un antihipertensivo, se convierte en DMAE, su forma activa, in vivo, por escisión de un residuo glicilo. Midodrina, pero no DMAE, es un sustrato para el transporte de PepT1. Otras modificaciones de aminoácidos a DMAE también tienen la capacidad de ser transportadas por PepT1. Los ejemplos de otros fármacos que se sabe que son sustratos para transportadores de oligopéptidos intestinales incluyen valaciclovir y valganciclovir, que son profármacos de ésteres de aminoácidos de los antivirales, aciclovir y ganciclovir, respectivamente.

25 El experto en la materia apreciará que la determinación de si un compuesto particular es un peptidomimético dentro del significado de la definición anterior puede evaluarse mediante métodos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto peptidomimético puede ser un inhibidor eficaz, tal como un inhibidor competitivo, del transporte de uno o más sustratos conocidos de un transportador de oligopéptidos. Uno de estos sustratos para PepT1 es el sustrato modelo, la glicilsarcosina. El transporte, la unión o la absorción de un peptidomimético putativo también se puede evaluar directamente en sistemas modelo in vitro, membranas, vesículas, células o sistemas animales in vivo.

Otros ensayos funcionales pueden basarse en el hecho de que ciertas proteínas de transporte de oligopéptidos intestinales preferidas son transportadores dependientes de protones. Por lo tanto, el ensayo de un supuesto sustrato peptidomimético puede basarse, por ejemplo, en el movimiento de protones, la despolarización de membranas en las que se encuentra la proteína de transporte oligopeptídico intestinal.

Los términos "potenciar" "potencia" y "potenciando" utilizados en el presente documento con respecto a la absorción, transporte, captación o asimilación de péptidos, peptidomiméticos, otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal u otros compuestos significa que una composición o método particular tiene algún efecto medible sobre dicha absorción, transporte, captación o asimilación, por ejemplo, un efecto sobre el tiempo, el curso, la velocidad, la cantidad, la extensión o similares de la absorción, el transporte, la captación o la asimilación. Un compuesto o método también puede "potenciar" el transporte, la captación o la absorción por cualquiera de varias vías, incluso al aumentar la actividad, la cantidad, la eficiencia, la unión u otros parámetros cinéticos, de una proteína transportadora involucrada en la absorción, transporte, captación, o la asimilación de un aminoácido, péptido o compuesto relacionado en particular. Un compuesto o método también puede potenciar la absorción, el transporte, la captación o la asimilación al aumentar la velocidad a la que un sustrato particular ingresa a la molécula de transporte, sale de la molécula de transporte, se transporta o al aumentar la medida en que un sustrato particular se transporta a través de un período de tiempo particular, o hasta un punto final particular. Cualquier aumento medible en la absorción, el transporte, la captación o la asimilación, ya sea directa o indirecta, como resultado atribuible al uso de una composición o método, "potencia" la recuperación de la actividad física que causó el daño. Los términos "mejorar", "mejora", "mejorando" son sinónimos de "potenciar" "potencia" y "potenciando" respectivamente, con respecto a cualquier efecto sobre la absorción, el transporte, la captación o la asimilación.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad eficaz para" significan una cantidad de un compuesto, material, composición, medicamento u otro material, como la melatonina, que es eficaz para lograr un resultado biológico particular. Tales resultados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: aumentar la velocidad o el grado en que un péptido particular, un peptidomimético o un compuesto relacionado que se extrae de la luz gastrointestinal de un animal en una o más células que recubren el tracto digestivo, por ejemplo, células de borde de cepillo. Por lo tanto, una cantidad efectiva es suficiente para aumentar la velocidad o el grado de absorción, transporte, captación, asimilación o similares de un sustrato de proteína de transporte en un momento determinado, o durante un período de tiempo particular, en relación con un animal de control que no recibió una cantidad efectiva del compuesto. Los resultados potenciales adicionales de una cantidad efectiva incluyen aumentar la cantidad de una proteína transportadora oligopeptídica en una o más células o tipos de células. Dicho aumento puede ocurrir aumentando la vida media de la proteína de transporte, por ejemplo, aumentando la tasa de producción o disminuyendo la tasa de degradación o recambio de la proteína de transporte. Los aumentos en la absorción, el transporte y similares también pueden surgir al inducir la producción de la proteína de transporte, por ejemplo, al aumentar la tasa de transcripción o traducción de la proteína de transporte en la célula, o al aumentar la vida media de un ARNm que codifica la proteína de transporte en la célula. También puede producirse un aumento por cualquier combinación de lo anterior, y por otros medios para aumentar la cantidad o actividad de una proteína biológicamente activa que son entendidas por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones en el presente documento, una cantidad de un compuesto para potenciar o mejorar la absorción de un sustrato, tal como un péptido, un peptidomimético o un compuesto relacionado, puede ser eficaz cuando se administra o consume antes del tiempo de administración del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado. En otras realizaciones, se puede administrar o consumir una cantidad efectiva al mismo tiempo que el sustrato o compuesto a absorber o transportar, por separado o como parte de la misma composición o formulación de alimentos, o medicamento. En aún otras realizaciones, se puede administrar o consumir una cantidad efectiva dentro de un período de tiempo especificado después del consumo de la mayor parte o de todo el sustrato o compuesto a absorber o transportar. Las combinaciones de los anteriores son posibles de modo que se pueda administrar o consumir una cantidad eficaz antes, durante o después del consumo o administración del sustrato o compuesto a absorber o transportar. La cantidad efectiva total puede administrarse o consumirse en más de una porción o dosis, y una cantidad efectiva puede administrarse o consumirse más de una vez antes, durante o después del consumo del sustrato o compuesto a absorber o transportar. Por diversos motivos, preferiblemente la cantidad efectiva se administra o consume a más tardar aproximadamente 60-120 minutos antes o después del consumo o la administración del sustrato o compuesto a absorber o transportar. Preferiblemente, la cantidad efectiva se administra, por ejemplo, por vía oral, dentro de un período de 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50 o 55 minutos, o cualquier valor intermedio a menos de aproximadamente 1 hora antes del consumo o administración del sustrato o compuesto a absorber o transportar. En otras realizaciones, la cantidad efectiva se administra o consume dentro de los 60, 70, 80, 90 minutos o menos antes del consumo o la administración del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado. En otra realización más, una cantidad efectiva puede consumirse dentro de las 100, 110 minutos o incluso 2 horas antes del consumo o la administración del sustrato o compuesto a absorber o transportar. Alguna influencia puede acumularse por la administración fuera de este intervalo de tiempo de aproximadamente 2 horas antes y después del consumo o administración anterior del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado, sin embargo, el experto en la materia apreciará que los beneficios potenciales disminuyen a medida que el tiempo de administración se extiende mucho más allá de esta ventana.

El término "antibiótico" significa cualquier antibiótico capaz de ser transportado por proteínas transportadoras de péptidos.

El término "animal" significa cualquier animal que podría beneficiarse de una o más de las composiciones y métodos de la invención, particularmente un animal que podría beneficiarse de los métodos y composiciones que son útiles para potenciar, mejorar o aumentar in vivo, la absorción, transporte, captación, asimilación, o similares de di-, tri- y otros oligopéptidos, peptidomiméticos, incluidos los ésteres de aminoácidos de fármacos o profármacos, sustratos para proteínas de transporte de oligopéptidos intestinales, particularmente aquellas proteínas de transporte de oligopéptidos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de un animal y cuya actividad es mejorada, estimulada o similar, por la melatonina o por ciertos otros péptidos u hormonas. Por lo tanto, la invención se refiere a cualquier animal, preferiblemente un mamífero. A menos que se especifique lo contrario, o que quede claro en el contexto, el término "animal" o "mamífero" en el presente documento incluye a los seres humanos. El término "animal" se utiliza en un sentido general y significa un ser humano u otro animal, incluidos los animales aviares, bovinos, caninos, equinos, felinos, hircinos, lupinos, murinos, ovinos y porcinos. Un "animal de compañía" como se usa en este documento significa cualquier animal domesticado e incluye, sin limitación, gatos, perros, conejos, cobayas, hurones, hámsters, ratones, jerbos, caballos, vacas, cabras, ovejas, burros, cerdos y similares. Ciertas realizaciones en las que los animales humanos están expresamente excluidos, o claramente excluidos por el contexto, pueden ser preferidas aquí. En ciertas realizaciones, se prefieren animales de compañía, por ejemplo, perros y gatos.

El término "envejecimiento" significa que un animal ha alcanzado una edad que es aproximadamente el 50% de la vida útil esperada, es decir, el 50% de la vida útil esperada para un animal de ese tipo, raza, especie, etc. En una realización, un animal que envejece ha alcanzado una edad que es al menos el 60%, 66,6%, 70%, 75% o 80% de sus estimaciones basadas en la esperanza de vida esperadas o calculadas para su tipo, raza, especie, etc.

Los términos "alimento" o "composición de alimento" significan un producto o composición que está destinado a ser ingerido por un animal, incluido un ser humano, y que proporciona nutrición al animal. El término "alimento" incluye cualquier alimento, pienso, refrigerio, suplemento alimenticio, golosina, sustituto de comida o reemplazo de comida, ya sea para humanos o para otros animales. "Alimento" abarca tales productos en cualquier forma, sólidos, líquidos, geles o mezclas o combinaciones de los mismos. "Alimentos para animales" incluye alimentos o piensos destinados a cualquier especie domesticada o silvestre. En realizaciones preferidas, un alimento para un animal representa una composición alimenticia nutricionalmente completa, por ejemplo, un alimento granulado, extruido o seco. Ejemplos de tales alimentos para animales incluyen alimentos extruidos para mascotas, como alimentos para perros o gatos.

Los términos "administrar" o "administración" incluyen autoadministración además de la administración a otro animal, por ejemplo, un cuidador puede administrar un alimento, composición, medicamento o similar a un animal de compañía. Un cuidador también puede ingerir o consumir un alimento, composición, medicamento o similar, administrando de ese modo ese producto, composición o medicamento para sí mismo. Si bien la administración por cualquier vía aceptable se contempla para su uso en el presente documento, la administración oral se prefiere actualmente para muchas realizaciones. También se prefiere que el sustrato o compuesto a absorber o transportar se administre por vía oral, por ejemplo, consumido como un alimento, bebida, suplemento dietético. La administración puede ser regular o puede ser una administración a largo plazo.

El término "base regular" con respecto a la administración de la cantidad eficaz para la práctica de los métodos proporcionados en este documento, o con respecto a la administración de las composiciones proporcionadas en este documento significa la administración, ya sea antes, al mismo tiempo que, o después del consumo del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado, puede repetirse periódicamente. Por lo tanto, la administración puede ser al menos una vez al día, o incluso dos veces, tres veces o más al día, como en cada alimentación. Una base regular puede implicar la administración de una cantidad efectiva con menos frecuencia, por ejemplo, 2 o 3 veces por semana, o incluso una vez por semana. Preferiblemente, la administración de la cantidad eficaz, por ejemplo, de melatonina, es al menos tan frecuente como el consumo del sustrato o compuesto a absorber o transportar. En ciertas realizaciones, se prefiere una dosificación o un consumo más frecuente, tal como dos o tres veces por semana. Una realización presenta regímenes que comprenden al menos una vez al día la administración de una cantidad eficaz, incluso cuando el consumo del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado es menos frecuente que una vez al día, o incluso solo ocasional, como se define aquí anteriormente.

El término "administración a largo plazo" significa períodos de administración repetida o consumo en exceso de un mes en asociación con el consumo repetido del sustrato o compuesto a ser absorbido o transportado. Se prefieren períodos de más de dos, tres o cuatro meses para ciertas realizaciones, por ejemplo, con ciertos animales que requieren una nutrición óptima de proteínas/aminoácidos. Por ejemplo, animales mayores o de trabajo que deben mantener masa muscular, o combatir procesos catabólicos que disminuyen o degradan las proteínas musculares. También se prefieren los períodos más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 meses, especialmente para las poblaciones de animales que pueden beneficiarse de una administración prolongada a largo plazo, incluidos los animales de edad avanzada y los animales con trastornos nutricionales o enfermedades gastrointestinales. por ejemplo, trastornos malabsortivos. Los períodos de más de 11 meses o 1 año también son adecuados, ya que su uso a largo plazo se extiende por 1, 2, 3 o más años.

Los términos "administración oral" o "administración oral" significan que el animal ingiere, o que un ser humano se dirige a alimentar, o alimenta, al animal una o más de las composiciones descritas en el presente documento. Cuando un ser humano se dirige a proporcionar la composición, tal gesto puede ser el que instruye y/o informa al ser

humano de que el uso de la composición puede y/o proporcionará el beneficio referido, por ejemplo, mejorando la absorción, el transporte, la captación o la asimilación. En algunas realizaciones, el resultado neto es una nutrición proteica mejorada en el animal, mediante la asimilación de aminoácidos mejorada, aumentada u optimizada. En otras realizaciones, el beneficio deseado es la distribución mejorada de un medicamento a un animal o tejido u órgano afectado dentro de un animal. La dirección en cuanto a la administración puede ser oral (por ejemplo, a través de instrucciones orales de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional de la salud, radio o televisión) (por ejemplo, publicidad), o por escrito (por ejemplo, mediante un escrito) de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional de la salud (por ejemplo, recetas), profesional de ventas u organización (por ejemplo, a través de, por ejemplo, folletos de marketing, folletos u otra parafernalia instructiva), medios escritos (por ejemplo, internet, correo electrónico, sitio web u otros medios informáticos), y/o instrucciones asociadas con la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición), o una combinación de los mismos (por ejemplo, etiqueta o prospecto con instrucciones para acceder a un sitio web para más información).

El término "actividad física" incluye cualquier actividad que, cuando es ejercida por un animal, tiende a reducir el glucógeno del hígado y/o músculo. La "actividad física extenuante" es una actividad física que, cuando se realiza durante períodos de tiempo o con suficiente frecuencia, o sin un descanso suficiente, tiende a agotar sustancial o completamente el glucógeno hepático y/o muscular. El experto en la materia apreciará que la tendencia de cualquier actividad para agotar parcial, sustancial o completamente el glucógeno es una función tanto de la duración como de la intensidad de la actividad. La cantidad de tiempo (duración) requerida varía dependiendo de la intensidad que puede ser una función del tipo de actividad física, la cantidad de resistencia o la cantidad de trabajo muscular requerido, ya sea que la actividad requiera el uso de grupos musculares grandes o pequeños o todo el cuerpo, la velocidad a la que se realiza la actividad, y similares. Es evidente que la mayoría de las actividades físicas pueden volverse extenuantes cuando se las realiza durante el tiempo suficiente o con la intensidad suficiente. Los ejemplos de actividad física incluyen varios tipos de trabajo, juego, ejercicio, acondicionamiento físico, desarrollo o mejora de habilidades físicas, rehabilitación, caminar, correr (u otros medios o velocidades de autotransporte), deportes competitivos o no competitivos y actividades relacionadas. Muchas funciones o procesos biológicos también pueden ser físicamente exigentes y, por lo tanto, constituyen actividad física tal como se usa en el presente documento, incluido el parto y la respuesta de "lucha o huida" (es decir, respuesta al estrés) a factores de estrés físicos o psicológicos, lesiones y/o curación del trauma, infección, y similares, y muchas otras actividades biológicas. El experto en la materia apreciará que debido a factores tales como las diferencias genéticas, la adaptación, la respuesta de acondicionamiento y similares, una actividad física puede no ser igualmente extenuante para cualquiera de los dos animales, y por lo tanto, los estudios controlados y las mediciones objetivas son generalmente preferibles (cuando sea apropiado) a la evidencia anecdótica o al esfuerzo percibido como medidas de si una actividad particular es extenuante o no, o si la composición ha sido influenciada por una composición o método en particular.

El término "ejercicio" significa un tipo de actividad física realizada por un animal o causada por un animal para un propósito particular, como salud general, estado físico, control de peso, mejora de un aspecto particular de la salud o estado físico, fortalecimiento, mejorar una habilidad física o conjunto de habilidades, mejorar una función, rehabilitar una lesión, y similares. El ejercicio se puede realizar de forma regular, por ejemplo, diariamente, uno por semana o dos veces por semana. Las frecuencias de ejercicio menos de una vez por semana se consideran ejercicios "ocasionales". Otros patrones de ejercicio también son reconocidos y contemplados para su uso en este documento.

Los términos "en conjunto con" o "en conjunto" significan que un agente potenciador, como la composición para potenciar o mejorar la absorción, transporte, captación o asimilación de un compuesto a través de una proteína de transporte intestinal, o una composición de alimentos, el medicamento, el fármaco u otro compuesto o composición descrito en el presente documento que tenga tal efecto, se administra a un animal (1) juntos en una composición alimenticia o (2) por separado, a la misma frecuencia, o diferente, utilizando la misma o diferentes vías de administración en casi el mismo tiempo o periódicamente. "Periódicamente" significa que el agente se administra en un horario de dosificación aceptable para un agente específico y que el alimento se alimenta a un animal rutinariamente según sea apropiado para el animal en particular. "Casi al mismo tiempo" generalmente significa que la composición para mejorar la absorción o el transporte se administra al mismo tiempo o en aproximadamente 2 horas después de la administración o el consumo de un sustrato o compuesto para ser absorbido o transportado. "En conjunto" incluye específicamente esquemas de administración en los que se administra un agente, composición, alimento o similar para potenciar o mejorar la absorción, transporte, captación o asimilación, como se describió anteriormente, durante un período predeterminado, prescrito o deseado, y la administración se realiza dentro de un intervalo de tiempo definido antes, durante o después de la administración o el consumo de un sustrato o compuesto para ser absorbido o transportado, incluso en forma regular y la administración a largo plazo. Preferiblemente, la ventana de tiempo está entre aproximadamente 60 y 120 minutos antes del comienzo y después de la finalización de la administración o el consumo de un sustrato o compuesto para ser absorbido o transportado.

El término "paquete único" significa que los componentes de un kit están asociados físicamente, en o con uno o más contenedores, y se consideran una unidad para fabricación, distribución, venta o uso. Los contenedores incluyen, pero no se limitan a, bolsas, cajas o cartones, botellas, paquetes de cualquier tipo o diseño o material, envoltura retractiladas, envolturas estirables, componentes adheridos (por ejemplo, grapados, adheridos o similares), o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, un kit de un solo paquete puede proporcionar

recipientes de composiciones individuales y/o composiciones de alimentos asociadas físicamente de manera que se consideren una unidad para fabricación, distribución, venta o uso. Un solo paquete puede comprender un contenedor de melatonina, uno o más péptidos o peptidomiméticos, y similares, asociados físicamente de manera

5 El término "paquete virtual" significa que los componentes de un kit están asociados por instrucciones en uno o más componentes físicos o virtuales del kit que le indican al usuario cómo obtener los otros componentes, por ejemplo, en una bolsa u otro contenedor que contiene un componente e instrucciones que le indican al usuario que vaya a un sitio web, comuníquese con un mensaje grabado o un servicio de fax, vea un mensaje visual o comuníquese con un cuidador o instructor para obtener, por ejemplo, instrucciones sobre cómo usar el kit, o información técnica o de seguridad sobre uno o más componentes de un kit. Los ejemplos de información que se pueden proporcionar como parte de un kit virtual incluyen instrucciones de uso, información de seguridad como las hojas de datos de seguridad del material, información de control de venenos, información sobre posibles reacciones adversas, resultados de estudios clínicos, información sobre la dieta como la composición de los alimentos o composición calórica; información general sobre aminoácidos, péptidos y/o proteínas de nutrición, absorción, transporte o asimilación in vivo; enfermedades o trastornos que afectan la nutrición, absorción, transporte o asimilación de aminoácidos, péptidos y/o proteínas de nutrición, absorción, transporte o asimilación in vivo, incluidos los trastornos de malabsorción; información general sobre el tratamiento de la pérdida de tejido muscular o la preservación de la masa muscular, incluso en poblaciones especializadas, como animales de trabajo, animales sometidos a ejercicio físico o actividad, o animales en proceso de envejecimiento; autoayuda relacionada con nutrición de aminoácidos, proteínas, absorción, transporte o asimilación; información del cuidador para aquellos que cuidan animales con requerimientos nutricionales de aminoácidos y/o proteínas modificados o alterados, desafíos de proporcionar una nutrición óptima de aminoácidos, péptidos y/o proteínas; el uso, los beneficios y los posibles efectos secundarios o contraindicaciones de fármacos o compuestos peptidomiméticos que potencian o mejoran la nutrición, absorción, transporte o asimilación de proteínas, péptidos o aminoácidos en vivo; y el uso, los beneficios y los posibles efectos secundarios o contraindicaciones de fármacos o compuestos peptidomiméticos que se absorben a través del tracto gastrointestinal o se entregan por transporte a través de un transportador de péptidos intestinales in vivo.

10 El término "mg/kg" significa miligramos por kilogramo de peso corporal de un animal.

15 Todos los porcentajes expresados en este documento son en peso de la composición sobre una base de materia seca a menos que se indique específicamente lo contrario. El experto en la materia apreciará que el término "base de materia seca" significa que la concentración o el porcentaje de un ingrediente en una composición se mide o determina después de que se haya eliminado cualquier humedad libre en la composición.

20 Como se usa en todo, los rangos se usan aquí en forma abreviada, para evitar tener que establecer en detalle y describir todos y cada uno de los valores dentro del rango. Cualquier valor apropiado dentro del rango puede seleccionarse, cuando sea apropiado, como el valor superior, el valor más bajo o el término del rango.

25 El término "aproximadamente" indica que se pretende el valor dado, más o menos el 10%. "Acerca de" se usa así como una abreviatura para reflejar el reconocimiento de que pequeñas variaciones del valor literal establecido todavía están dentro del alcance de la invención.

30 Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular de una palabra incluye el plural, y viceversa, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, las referencias "un", "una" y "el", "la" generalmente incluyen los plurales de los términos respectivos. Por ejemplo, la referencia a "un cachorro", "un método" o "un alimento" incluye una pluralidad de tales "cachorros", "métodos" o "alimentos". La referencia en este documento, por ejemplo, a "un antioxidante" incluye una pluralidad de tales antioxidantes, mientras que la referencia a "piezas" incluye una sola pieza. De manera similar, las palabras "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de manera inclusiva en lugar de exclusivamente. Del mismo modo, los términos "incluir", "incluyendo" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a menos que tal construcción esté claramente prohibida en el contexto. Cuando se usan en este documento, "ejemplos" o "por ejemplo", particularmente cuando son seguidos por una lista de términos, es meramente ejemplar e ilustrativo, y no deben considerarse como exclusivos o completos.

35 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos, términos de la técnica y acrónimos utilizados aquí tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la técnica en el campo de la invención, o en el campo donde se utiliza el término. Aunque en la práctica de la presente invención se pueden usar composiciones, métodos, artículos de fabricación u otros medios o materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, se describen ciertas composiciones, métodos, artículos de fabricación u otros medios o materiales preferidos en este documento.

40 La invención

45 La presente invención proporciona composiciones útiles para potenciar, mejorar o aumentar la absorción, el transporte, la captación y/o la asimilación de un péptido, un peptidomimético u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal, por ejemplo, un transportador de oligopéptidos de la familia PTR2 como PepT1. Las

composiciones tienen aplicaciones beneficiosas para respaldar y/o mejorar la salud gastrointestinal, promover la salud o el bienestar de un animal, brindar una mejor nutrición con aminoácidos a animales con trastornos de malabsorción, administrar medicamentos o profármacos que son sustratos para una proteína de transporte gastrointestinal o modificar los sustratos para dicha proteína de transporte, y mejorar o mantener la masa muscular, por ejemplo, en un animal en proceso de envejecimiento o en un animal sometido a actividad física extenuante, como el ejercicio. Los métodos y la composición también son útiles en cualquier situación en la que la nutrición o la asimilación óptima de proteínas y/o aminoácidos contribuya a la salud general del animal.

En un aspecto, la invención proporciona melatonina para su uso en la mejora del transporte de di o tri péptidos o peptidomiméticos a través de una proteína de transporte intestinal en un animal, en el que el animal tiene un trastorno de malabsorción. La melatonina se puede administrar por cualquier vía, preferiblemente por administración oral. En una realización, la melatonina se formula o aplica en una composición alimenticia diseñada para el consumo por un animal. La composición del alimento se puede proporcionar al animal en cualquier momento, incluso antes de la hora de dormir normal del animal. También se describe en el presente documento que la cantidad eficaz de melatonina puede ser suficiente para inducir el sueño o la somnolencia en el animal. También se describe en el presente documento que la cantidad efectiva de melatonina es una cantidad que no induce el sueño o la somnolencia en el animal. En diversas realizaciones, la composición alimenticia se administra junto con un fármaco, profármaco o medicamento. La absorción del fármaco, profármaco o medicamento es mejorada por la melatonina en la composición alimenticia.

La invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que la melatonina potencia, mejora o aumenta la absorción, transporte, captación y/o asimilación de péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal en un animal. La melatonina potencia o aumenta la absorción, el transporte, la absorción y la asimilación de tales sustratos a través de las proteínas de transporte de oligopéptidos intestinales. Estos sustratos incluyen, pero no se limitan a, ciertos medicamentos, profármacos y medicamentos, por ejemplo, antibióticos y otros medicamentos o profármacos que son sustratos para proteínas transportadoras de oligopéptidos en el intestino de un animal.

En ciertas realizaciones, la proteína de transporte intestinal es un miembro de la familia de transportadores de membrana PTR2. Los transportadores de oligopéptidos del tracto gastrointestinal son conocidos en la técnica. Actualmente se prefiere la proteína transportadora de péptidos 1 (PepT1).

La melatonina se puede administrar en cualquier cantidad eficaz para mejorar el transporte de péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal en un animal. En una realización, la cantidad de melatonina administrada al animal es al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg/kg, lo más preferiblemente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de melatonina puede ser 2, 3, 4 o 5 mg/kg. En otras realizaciones, la cantidad de melatonina puede ser tan alta como 6, 7, 8, 9 o incluso 10 o más mg/kg. Típicamente, la melatonina se administra al animal en cantidades de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg. Cuando se administra en una composición alimenticia, la melatonina se puede administrar de una a tres horas antes de la hora normal de sueño del animal. En tales realizaciones, la capacidad natural de la melatonina para inducir el sueño o la somnolencia puede ayudar a un animal enfermo o estresado a recuperar un estado más saludable a través de un mejor descanso, una mejor nutrición y una mejor absorción/administración de un medicamento como un antibiótico.

La administración oral de melatonina, incluso mucho antes de administrar un sustrato de proteína de transporte gastrointestinal, aumenta la velocidad de transporte y absorción de sustrato en el animal y la cantidad total de sustrato absorbido. Además, el efecto se puede lograr en ciertos casos sin inducir somnolencia o sueño en el animal, a pesar de la función ampliamente conocida de la melatonina. Por lo tanto, en una realización, la cantidad de melatonina no induce el sueño o la somnolencia en el animal. El experto en la materia apreciará que tales realizaciones son más útiles cuando las composiciones alimenticias deben administrarse, por ejemplo, como una primera comida después de que el animal se despierte del sueño, o durante la mitad del ciclo de estela del animal, para no interrumpirlo o interrumpirlo. Perturbar el ritmo diurno del animal. Para tales realizaciones, la cantidad de melatonina administrada es menor que aproximadamente 3 mg/kg, preferiblemente menor que aproximadamente 1 mg/kg.

En una realización, el transporte intestinal mejorado se logra a través de un aumento en la actividad de la proteína de transporte gastrointestinal. El experto en la materia apreciará que la actividad de la proteína de transporte puede comprender varios aspectos que definen colectivamente el transporte de un sustrato desde el lumen intestinal hacia las células que recubren el lumen. Por lo tanto, cualquiera o más de la velocidad de transporte de péptidos, la afinidad de la proteína de transporte por uno o más péptidos, o la eficiencia de la proteína de transporte, o la extensión o cantidad total o el sustrato transportado se consideran para fines en este documento como aspectos de la actividad de la proteína transportadora.

En una realización, la melatonina se administra junto con uno o más péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteína de transporte gastrointestinal. Esto mejora la absorción del sustrato, mientras que en otros casos el péptido

puede ser un potenciador adicional de la absorción, por ejemplo, un péptido que estimula el transporte a través de una proteína de transporte intestinal.

5 Esto es muy útil cuando el péptido, el peptidomimético o el sustrato proporcionan un nutriente o medicamento. En algunos casos, el peptidomimético es un medicamento como un antibiótico u otro medicamento. Esto es particularmente útil cuando un medicamento costoso o que salva vidas es difícil de ingresar al paciente de manera segura porque el medicamento se absorbe mal.

10 Cuando el péptido, el peptidomimético o el sustrato es un nutriente, esto es particularmente útil cuando el animal tiene un trastorno de malabsorción. Las personas expertas en la técnica de trastornos nutricionales o enfermedades gastrointestinales apreciarán que se conocen diversos trastornos de este tipo. Puede ser muy complicado proporcionar a un animal afectado con un trastorno de malabsorción con una nutrición adecuada de forma regular.

15 En ciertas realizaciones, la melatonina se administra junto con uno o más estimulantes tales como cafeína, nicotina, efedrina, amfetaminas, ampakinas o similares. Dichas realizaciones pueden ser más útiles cuando es vital que el animal no experimente somnolencia, o quizás cuando el animal requiera una dosis mayor de melatonina para obtener los beneficios completos de una absorción mejorada.

20 En diversas realizaciones, el animal es un ser humano; no humano como una vaca, un caballo o un cerdo; o animal de compañía como un perro o un gato.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que comprenden melatonina y uno o más peptidomiméticos. En una realización, al menos uno de los peptidomiméticos se transporta en el tracto gastrointestinal del animal a través de un transportador de péptidos intestinales cuya actividad aumenta, aumenta o mejora con la melatonina. La composición es preferiblemente una composición comestible que es adecuada para el consumo oral. En una realización, la melatonina y los sustratos (por ejemplo, peptidomiméticos) se combinan en una única forma de dosificación, por ejemplo, una píldora o cápsula. En otra realización, la melatonina y el sustrato están en una formulación de liberación controlada o de liberación prolongada.

30 De acuerdo con la presente invención, el peptidomimético de la composición comprende una cefalosporina o una sal de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos. Se describe que el peptidomimético comprende un antibiótico, un antihipertensivo o un fármaco o profármaco antiviral.

35 En otro aspecto, la invención proporciona melatonina para uso en la disminución de la cantidad de antibiótico de cefalosporina o una sal de la misma requerida para combatir un microorganismo sensible a antibióticos que comprende administrar oralmente uno o más antibióticos de cefalosporina o una sal de la misma junto con una cantidad de melatonina eficaz para mejorar el transporte de los antibióticos de cefalosporina por proteínas de transporte gastrointestinal. Esto disminuye la cantidad de antibiótico requerido para combatir un microorganismo sensible a los antibióticos, por ejemplo, prevenir o tratar una infección, enfermedad u otra condición médica para la cual normalmente se recetarían antibióticos. La melatonina aumenta la cantidad de antibiótico transportado al animal a través de las proteínas de transporte gastrointestinal en un momento dado y, por lo tanto, disminuye la cantidad de antibiótico que debe administrarse a un animal para llevar a cabo el propósito del antibiótico, por ejemplo, combatir una infección. El uso de menos antibióticos disminuye el costo del antibiótico necesario para combatir el microorganismo y disminuye la probabilidad de cualquier efecto secundario adverso causado por la administración de antibióticos. Además, usar menos antibióticos reduce el riesgo de desarrollar microorganismos resistentes a los antibióticos. Básicamente, se puede obtener el mismo resultado con menos antibiótico si el antibiótico se administra junto con melatonina.

50 En el presente documento también se describen métodos para aumentar la eficacia de una cantidad o dosis dada de antibiótico administrado a un animal para combatir un microorganismo sensible a antibióticos. Los métodos comprenden administrar uno o más antibióticos junto con una cantidad de melatonina eficaz para mejorar el transporte de los antibióticos por medio de proteínas de transporte gastrointestinal. La melatonina aumenta la cantidad de antibiótico transportado en el animal a través de proteínas de transporte gastrointestinal en un momento dado. Esto aumenta la eficacia al introducir más antibióticos en el animal, donde puede matar al microorganismo. 55 Aumentar la eficacia de una cantidad dada de antibiótico significa que una infección, enfermedad u otra condición causada por un microorganismo sensible a los antibióticos tendrá menos efectos adversos en el animal. Por lo tanto, dos animales con la misma infección se recuperarán a diferentes ritmos y tendrán diferentes síntomas. Un animal que reciba un antibiótico con melatonina se recuperará de una infección en menos tiempo que un animal que recibe un antibiótico solo. De manera similar, un animal que reciba un antibiótico con melatonina tendrá menos síntomas adversos que un animal que reciba un antibiótico solo, por ejemplo, menos fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, calambres, dolor, fatiga, malestar u otros síntomas característicos de una infección en particular o enfermedad. 60 Además, un antibiótico más eficaz.

65 En el presente documento también se describen métodos para reducir la probabilidad de complicaciones a partir de una infección o enfermedad causada por un microorganismo sensible a los antibióticos. Los métodos comprenden administrar uno o más antibióticos junto con una cantidad de melatonina eficaz para mejorar el transporte de los

antibióticos por medio de proteínas de transporte gastrointestinal. Cuando se administra melatonina junto con el antibiótico, se transporta más antibiótico al cuerpo, donde puede combatir el microorganismo que se habría transportado al cuerpo si el antibiótico se hubiera administrado solo. Esta cantidad adicional está disponible para combatir el microorganismo y reducir la probabilidad de que el microorganismo cause complicaciones, por ejemplo, sepsis o enfermedades crónicas.

En el presente documento también se describen métodos para disminuir el riesgo de desarrollar un microorganismo resistente a antibióticos. Los métodos comprenden administrar por vía oral uno o más antibióticos junto con una cantidad de melatonina eficaz para mejorar el transporte de los antibióticos mediante proteínas de transporte gastrointestinal. La melatonina aumenta la cantidad de antibiótico transportado al animal a través de proteínas de transporte gastrointestinal y, por lo tanto, disminuye la cantidad de antibiótico requerida para afectar su propósito, es decir, reduce la dosis requerida. Cuando se administra junto con melatonina, la cantidad de antibiótico administrado a un animal para lograr su propósito puede ser menor y/o la frecuencia de administración puede disminuir. Básicamente, se necesita menos antibiótico para tratar una infección u otra afección que requiera antibióticos porque se absorbe más antibiótico de los intestinos en un momento dado debido a un mayor transporte del antibiótico por las proteínas de transporte gastrointestinal. En general, el uso de menos antibióticos pone menos antibióticos en el medio ambiente y disminuye las oportunidades para el desarrollo de microorganismos resistentes a los antibióticos, en particular microorganismos infecciosos como *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus faecium*.

Cuando se administra junto con antibióticos, la melatonina se administra en una cantidad adecuada para aumentar la absorción del antibiótico desde el intestino hacia el torrente sanguíneo del animal. En general, la melatonina se administra en cantidades de al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg/kg, lo más preferiblemente 1 mg/kg. Típicamente, la melatonina se administra al animal en cantidades de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg. El antibiótico es cualquier antibiótico útil para prevenir o tratar una enfermedad o afección causada por un microorganismo afectado por el antibiótico. En diversas realizaciones, el antibiótico es una penicilina, una cefalosporina, un monobactam, un carbapenem, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa, un derivado o una sal de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

En el presente documento también se describen métodos para mejorar la absorción de un sustrato de PepT1 en el tracto gastrointestinal de un animal. Los métodos comprenden administrar al animal una cantidad de melatonina eficaz para mejorar la absorción del sustrato PepT1. En una realización, la cantidad de melatonina no induce el sueño o la somnolencia en el animal. Cuando la cantidad de melatonina es suficiente para inducir el sueño o la somnolencia, los métodos se aplican preferiblemente dentro de aproximadamente una, dos o tres horas del período normal de sueño del animal, de modo que cualquier sueño inducido o somnolencia conducirá naturalmente al crepúsculo normal del animal. o período de sueño para no interrumpir sustancialmente el ciclo diurno establecido por el animal. Se describe que el sustrato de PepT1 que es el sujeto del método y cuya absorción se debe mejorar, es un dipéptido, tripéptido o peptidomimético como se define aquí anteriormente. Se describe además que el sustrato de PepT1 comprende un triptófano, glutamina, arginina o un residuo de aminoácido de cadena ramificada. Entre los aminoácidos de cadena ramificada, a veces se prefiere la valina. Se describe que el método comprende además administrar la melatonina junto con al menos un sustrato de PepT1.

Se describe que el sustrato de PepT1 cuya absorción se debe mejorar o potenciar es útil para cualquiera de una variedad de condiciones específicas o generales relacionadas con la salud o el bienestar del animal. Se describe que el sustrato PepT1 es útil para promover la nutrición, absorción o asimilación óptimas de proteínas/péptidos/aminoácidos en un animal en proceso de envejecimiento. Dichas realizaciones son útiles para preservar el tejido muscular, construir masa muscular o revertir o ralentizar los resultados catabólicos del envejecimiento de la proteína muscular. Además, se describe que el sustrato PepT1 ayuda a promover la nutrición, absorción o asimilación óptimas de proteínas/péptidos/aminoácidos cuando el animal tiene un trastorno de malabsorción. Se describe que la melatonina se administra por vía oral en una o más dosis. Una o más de las dosis se proporcionan preferiblemente junto con un sustrato PepT1.

La melatonina está presente preferiblemente en un alimento formulado para el consumo antes del tiempo normal de sueño del animal en algunas realizaciones. Dichas realizaciones tienden a emplear dosis o cantidades mayores de melatonina, de modo que la melatonina puede provocar somnolencia, un estado crepuscular o incluso un sueño profundo en el animal. En una realización, la cantidad de melatonina está entre aproximadamente 1 a 10 mg/kg. Las cantidades de 5 a 10 mg/kg son más preferidas para tales realizaciones. Se prefieren cantidades de melatonina de aproximadamente 1 mg por kg o menos para las realizaciones en las que no es deseable o útil inducir el sueño o la somnolencia. Los métodos y composiciones también pueden practicarse/administrarse junto con uno o más estimulantes para superar los posibles efectos de somnolencia en animales sensibles. Por lo tanto, la cafeína y otros estimulantes son adecuados para su uso en el presente documento.

En el presente documento también se describen métodos para mejorar la absorción de un peptidomimético en un animal. Los métodos son particularmente útiles para mejorar la administración, absorción o aplicación de ciertos fármacos y profármacos in vivo. Los métodos comprenden administrar conjuntamente con el animal, en una o más dosis, una cantidad de melatonina eficaz para mejorar la absorción del peptidomimético y el peptidomimético. Los

pasos se pueden ordenar de cualquier manera. Se describe que la cantidad de melatonina se puede administrar sin inducir el sueño o la somnolencia en el animal.

También se describe en el presente documento que la melatonina se administra por vía oral en una o más dosis. Una de las ventajas de los métodos instantáneos es que la administración oral de compuestos como la melatonina o sus precursores, proporciona una forma segura, económica, efectiva y simple de mejorar el suministro y la absorción, el transporte o la absorción y, por lo tanto, la efectividad. de una dosis o cantidad dada de ciertos medicamentos, permitiendo que en última instancia esté presente un componente más activo en las células del animal y/o en los sistemas circulatorios. Por lo tanto, también se describe que al menos una de las una o más dosis se administra antes o junto con la administración del peptidomimético.

El peptidomimético comprende un antibiótico u otro fármaco o profármaco en diversas realizaciones. Los peptidomiméticos que comprenden un anillo de  $\beta$ -lactama son útiles aquí. Los antibióticos que contienen anillos de  $\beta$ -lactama son particularmente útiles aquí, por ejemplo, una penicilina, una cefalosporina, un monobactam, un carbapenem, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa, un derivado o una sal de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

En el presente documento también se describe que el peptidomimético es una modificación de aminoácido, tal como un éster de aminoácido, de un fármaco o profármaco. El experto en la materia apreciará que ciertos fármacos o clases de fármacos son oligopéptidos, o contienen péptidos o estructuras similares a péptidos. Se sabe que muchos de estos compuestos son sustratos para proteínas de transporte de péptidos intestinales. Otros fármacos pueden modificarse, por ejemplo, fabricándolos como un profármaco que se convierte in vivo en el fármaco activo. En algunos casos, el fármaco profármaco es o contiene una estructura suficiente para ser un sustrato para una proteína de transporte intestinal. En otros casos, la esterificación de un aminoácido puede ser suficiente para conferir el estado como un sustrato para un transportador de oligopéptidos intestinales. Actualmente, se prefieren los fármacos antihipertensivos y los fármacos antivirales para su uso con los métodos descritos en este documento, además de los antibióticos descritos anteriormente.

En el presente documento también se describen métodos para mejorar el valor nutritivo de una composición alimenticia in vivo. Los métodos comprenden administrar la composición alimenticia a un animal junto con una cantidad de melatonina suficiente para mejorar la absorción de uno o más di o tripéptidos presentes en el alimento o sus productos naturales de digestión en el animal.

También se describe en el presente documento que el método se adapta a situaciones en las que el animal se beneficiará de una nutrición proteica mejorada o la asimilación de aminoácidos. También se describe que el animal es un animal de trabajo, o un animal que está sujeto a actividad física o ejercicio vigoroso. También se describe que el animal es un animal que envejece. También se describe que el animal tiene un trastorno malabsortivo. También se describe aquí que el animal está sufriendo estrés por una enfermedad.

En el presente documento también se describe que el método se practica con cantidades de melatonina que no inducen sueño o somnolencia, tales como dosis o cantidades que no excedan aproximadamente 1 mg/kg. También se describe que la cantidad de melatonina puede inducir el sueño o la somnolencia y la melatonina se administra dentro de aproximadamente 1, 2 o 3 horas antes del tiempo normal de sueño del animal, o en cualquier momento para no interrumpir sustancialmente el ciclo diurno del animal.

En el presente documento también se describen kits adecuados para mejorar el transporte de un sustrato a través de una proteína de transporte gastrointestinal. Los kits comprenden, en contenedores separados en un solo paquete, o en contenedores separados en un paquete virtual, según corresponda para el componente del kit, melatonina y al menos otro componente que sea (1) un peptidomimético; (2) un di- o tri-péptido; (3) un oligopéptido; (4) un éster de aminoácido de un fármaco o profármaco; (5) otro sustrato de proteína de transporte gastrointestinal; o (6) un ingrediente adicional adecuado para el consumo por un animal, y (7) instrucciones o información adicional para usar la melatonina con al menos otro componente para mejorar el transporte de un sustrato a través de una proteína de transporte gastrointestinal en un animal.

También se describe en este documento que las instrucciones indican que el kit se puede usar de una manera que no perturbe ni interrumpa sustancialmente el ciclo diurno del animal. Se describe que las instrucciones enseñan al usuario cómo usar el kit de una manera que no induzca el sueño o la somnolencia en el animal. Por ejemplo, las instrucciones pueden indicar que para evitar la somnolencia, el animal no debe recibir más de una dosis o cantidad particular de melatonina, como aproximadamente 1 mg/kg de melatonina. Se describe que al menos una parte de las instrucciones o información adicional se proporciona virtualmente.

En el presente documento también se describen medios para comunicar información o instrucciones para el uso de uno o más de (a) métodos para potenciar el transporte de un péptido en un animal; (b) métodos para mejorar la absorción de un sustrato de PepT1 en el tracto gastrointestinal de un animal; (c) métodos para mejorar la absorción de un peptidomimético en un animal; (d) métodos para potenciar el valor nutritivo de los alimentos in vivo, (e) composiciones que comprenden melatonina y uno o más péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas

de transporte gastrointestinal; (f) los kits que comprenden los componentes necesitan practicar los métodos, o (g) hacer o usar los métodos, composiciones o kits descritos en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento que los medios mencionados anteriormente comprenden un sitio web, quiosco de visualización visual, impresos, folletos, etiquetas de productos, prospectos, anuncios, folletos, anuncios publicitarios, cintas de audio, cintas de video, DVD, CD-ROM, chip legible por computadora, tarjeta legible por computadora, disco legible por computadora, memoria de computadora o una combinación de ellos.

10 También se describe en la presente memoria un paquete que comprende un dispositivo de etiqueta que indica que la melatonina puede usarse para mejorar la absorción de péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal. En el presente documento también se describe que los sustratos son sustratos de PepT1, que incluyen di- y tri-péptidos; peptidomiméticos, incluidos los ésteres de aminoácidos de fármacos o profármacos; antibióticos y combinaciones de los mismos. La etiqueta puede ser cualquier palabra o palabras, imagen, diseño, acrónimo, eslogan, frase u otro dispositivo, o una combinación de los mismos, que indique que la melatonina se puede usar para mejorar la absorción de un sustrato de PepT1. Típicamente, dicho dispositivo comprende las palabras "mejora la absorción de antibióticos" o "mejora la absorción de péptidos" o una expresión equivalente impresa en el paquete. Cualquier paquete o material de embalaje adecuado para contener melatonina es útil, por ejemplo, una bolsa, caja, botella, lata, bolsa y similares fabricados de papel, plástico, papel de aluminio, metal y similares. En el presente documento también se describe que el paquete contiene una composición alimenticia que comprende melatonina, preferiblemente una composición alimenticia humana o animal de compañía.

25 En este documento también se describen métodos para promover la salud y/o el bienestar de un animal. Los métodos comprenden administrar al animal una cantidad de melatonina que promueve la salud o el bienestar y uno o más péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal. La melatonina y los sustratos pueden administrarse de cualquier manera adecuada, preferiblemente por vía oral, más preferiblemente por vía oral en una composición alimenticia. La melatonina y los sustratos pueden administrarse en una única forma de dosificación o pueden administrarse conjuntamente. La melatonina se administra en cantidades o al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg/kg, lo más preferiblemente 1 mg/kg. Típicamente, la melatonina se administra al animal en cantidades de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg.

35 En el presente documento también se describen métodos para promover la salud y/o el bienestar de un animal. Los métodos comprenden administrar a un animal una cantidad de melatonina que promueve la salud o el bienestar junto con uno o más péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal. La melatonina aumenta la absorción de estos sustratos por parte del animal. El animal utiliza estos sustratos para promover el bienestar del animal, por ejemplo, para combatir enfermedades (antibióticos) y construir masa corporal magra (péptidos).

40 En el presente documento también se describen métodos para aumentar la masa corporal magra en un animal. Los métodos comprenden administrar melatonina junto con péptidos, peptidomiméticos u otros sustratos de proteínas de transporte gastrointestinal que son útiles para construir masa corporal magra en un animal, por ejemplo, di y tripéptidos. Los sustratos pueden ser suplementos dietéticos, compuestos individuales, o pueden ser obtenidos por el animal a partir de una composición alimenticia o por digestión de los mismos.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona un medicamento que comprende una composición que tiene melatonina y al menos uno de (1) un peptidomimético; (2) un di- o tri-péptido; (3) un oligopéptido; (4) un éster de aminoácido de un fármaco o profármaco; o (5) otro sustrato de proteína de transporte gastrointestinal. El medicamento se prepara utilizando métodos estándar en la preparación de composiciones farmacéuticas. El medicamento se prepara utilizando excipientes, diluyentes, portadores, extensores, sales y similares farmacéuticamente aceptables.

50 En diversas realizaciones, el medicamento comprende una composición que comprende melatonina y un peptidomimético que es un antibiótico, un antihipertensivo o un antiviral. En otra realización, el peptidomimético comprende un anillo beta-lactama, y puede ser una penicilina, una cefalosporina, un monobactam, un carbapenem, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa, un derivado o una sal de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el medicamento comprende melatonina y un antibiótico betalactámico.

60 Para todos los aspectos de la invención, los péptidos, peptidomiméticos y otros sustratos de proteína de transporte gastrointestinal se administran al animal en cantidades adecuadas para el péptido, peptidomimético o sustrato apropiado y su propósito pretendido. Tales cantidades son discernibles por el experto en la técnica. De manera similar, el experto en la materia puede determinar la cantidad de melatonina que se administrará en base al conocimiento en la técnica y a la divulgación en este documento.

65 Estos y otros aspectos de la invención pueden ilustrarse adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos de aspectos específicos y, por lo tanto, no limitan el alcance de la invención descrita en este documento en su totalidad, a menos que se indique lo contrario.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

5 Se realizó un estudio para evaluar la capacidad de la 5-metoxi-N-acetiltriptamina (melatonina en los ejemplos) para mejorar la absorción de péptidos pequeños y/o peptidomiméticos.

10 Metodología: el estudio se diseñó para probar la alimentación de melatonina en la absorción de cefalexina. Los perros (n = 24, rango de peso corporal (peso corporal): 7 - 14 kg, rango de edad: 1,5 a 14 años) se dividieron en un grupo de prueba y un grupo de control. Los respectivos grupos fueron equilibrados por género.

15 El grupo de prueba recibió una dosis única de melatonina (1 mg/kg de peso corporal) a las 12:00 pm, seguida de una dosis única de cefalexina (15 mg/kg de peso corporal) entre la 1:00 y las 2:00 pm. La dosificación con melatonina y cefalexina se administró por vía oral a los perros. El estudio evaluó la absorción de cefalexina mediante la determinación de la farmacocinética de la aparición de cefalexina en el suero posterior a la administración de melatonina. El grupo de control recibió cefalexina al mismo tiempo que el grupo de prueba, pero no recibió melatonina oral. Las muestras para el análisis farmacocinético se tomaron a los 15, 30, 45 y 60 min, así como a las 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6 y 8 horas después de la administración oral de cefalexina. La concentración de cefalexina se determinó por cromatografía líquida de alta presión. El contenido de melatonina sérica se analizó antes y después del tiempo de administración oral, por ejemplo, a -5, -3, -1, -0,5 horas antes, 0 (tiempo de dosificación) y a 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosificación oral de melatonina. La melatonina se cuantificó mediante procedimientos de radioinmunoensayo. Los resultados se muestran en las Tablas 1, 2 y 3.

25 Con referencia a las tablas 1, 2 y 3, los datos muestran que la administración oral de melatonina incrementó la absorción de cefalexina. Los datos para la farmacocinética de la cefalexina se muestran en la Tabla 1. Los datos demuestran la aparición y desaparición de la cefalexina en suero de perro en el tiempo (h) posterior a la administración. El análisis de los datos de la concentración media en sangre en cada punto de tiempo muestra que las cantidades fueron estadísticamente diferentes (P <0,05) en todo momento desde las 2,0 h hasta 6 h después de la administración. Los datos farmacocinéticos se utilizaron para calcular la tasa de aparición y la altura máxima, que se muestra en la Tabla 2, en la que se analizaron las diferencias. Los niveles calculados de cefalexina para el grupo que recibió suplementos de melatonina alcanzaron un máximo de 8,8% más que los del grupo que no recibió melatonina (P = 0,05; Tabla 2). Según los datos de concentración farmacocinética media, que se muestran en la Tabla 1, los niveles de cefalexina a las 2 horas (hora del pico) después de la dosis fueron 19% mayores en los perros que recibieron suplementos de melatonina. Además, la capacidad de absorción total (determinada por el área total bajo la curva) se incrementó (P = 0,03) en un 10.6% en los perros que recibieron melatonina.

40 Como se puede ver en la Tabla 3, en perros que ingirieron melatonina, la aparición de melatonina en el suero aumentó significativamente hasta 6 horas después de la ingestión. Los perros del grupo de control, a los que no se les administró melatonina, tenían niveles de referencia. El error estándar (SE) de cada media de tratamiento también se muestra en la Tabla 3.

Tabla 1

Datos farmacocinéticos de cefalexina: concentración en suero (µg/ml) de cefalexina en perros después de la administración oral de cefalexina, con o sin ingestión oral de melatonina			
Tiempo	Melatonina	Control	SE
0,25	0,86	0,79	0,5
0,50	3,80	4,17	0,8
0,75	7,28	8,19	1,1
1,00	10,34	10,91	1,3
1,50	15,12	13,87	0,8
2,00	16,34	13,73	0,7
2,50	15,40	14,31	0,3
3,00	14,33	13,00	0,4
3,50	12,78	11,80	0,4
4,00	11,66	9,90	0,4
6,00	6,93	5,91	0,3
8,00	3,74	3,73	0,3

45

Tabla 2

Concentración máxima de cefalexina en perros después de la administración de cefalexina con y sin ingestión oral de melatonina			
	Melatonina	Control	SE
Altura del pico	17,3	15,9	0,5
Tasa de aumento	9,3	7,6	0,7
Área total bajo la curva	78,0	70,5	2,5

Tabla 3

5

Datos farmacocinéticos de melatonina: concentración en suero (pg/ml) de melatonina en perros con o sin ingestión oral de melatonina				
Hora del día	Melatonina	SE	Control	SE
9:00 am	3,9	3,18	0,3	0,05
11:00 am	0,5	0,11	0,2	0,04
12:00 pm	18,4	7,81	0,3	0,04
12:30 pm	10698,3	2669,48		
1:00 pm	9552,5	1547,78		
1:30 pm	8974,0	1789,28		
2:00 pm	4785,4	895,36	0,3	0,03
3:00 pm	1458,7	264,25		
4:00 pm	746,7	220,37	0,2	0,02
5:00 pm	273,3	80,88		
7:00 pm	88,5	14,84	0,6	0,16

## Ejemplo 2

10 Método para aumentar la absorción de aminoácidos en animales mediante la administración oral de melatonina o sus precursores. Se realizó un estudio para valorar la dosis de melatonina administrada por vía oral para mejorar la absorción de péptidos pequeños y/o fármacos peptidomiméticos. Los fármacos peptidomiméticos, como la cefalexina, y los péptidos pequeños (di y tri-péptidos) son absorbidos por una única proteína de transporte del intestino delgado, Transportador de péptidos 1.

15 Metodología: el estudio usó n = 40 perros de la raza labrador retriever (rango de peso corporal: 21 - 40 kg) para probar la ingestión oral de melatonina en comparación con el control sin placebo de melatonina en la absorción de cefalexina, un antibiótico que también sirve como sustrato marcador para pequeños péptidos. Los perros fueron equilibrados por género y las edades oscilaron entre 1,5 y 9 años. El estudio evaluó la absorción de cefalexina mediante la administración oral de una dosis única de 15 mg/kg de peso corporal de cefalexina a los perros a las 2:00 p.m., y posteriormente determinó la farmacocinética de la aparición de cefalexina en el suero. Los perros fueron asignados al azar en 5 grupos de tratamiento diferentes y recibieron una dosis oral única de melatonina (0,01, 0,1, 1 o 3 mg/kg de peso corporal) en una cápsula de gelatina o placebo simultáneamente como dosis de cefalexina. La dosis oral fue seguida inmediatamente por una administración oral de 60 ml de agua por una jeringa de irrigación de 60 ml. El diluyente de la dosis de melatonina y la píldora de placebo fueron el transportador inerte, avicel. Se analizó la farmacocinética de cefalexina a los 30 y 60 minutos después de la administración y 1,5, 2, 2,5, 3, 4 y 6 horas después de la administración oral de cefalexina. La concentración de cefalexina se determinó por cromatografía líquida de alta presión.

30 Además, los datos de actividad día/noche se recogieron durante 72 horas para determinar si la administración oral de melatonina daba como resultado una actividad disminuida. A los perros se les colocó un monitor Actiwatch 24 horas antes de la ingestión oral de una de las dosis de melatonina, específicamente a las 2 p.m. del día 1. Después de la administración oral de melatonina, la monitorización de la actividad continuó durante otras 48 horas, momento en el que se retiraron los monitores, y los datos recogidos para su análisis. Los perros fueron expuestos a 11,5 h de luz: 12,5 h de ciclo de oscuridad, en el que la iluminación de la perrera y la luz natural se combinaron durante el período de 11,5 horas. Por la mañana, el ciclo de luz comenzó con la exposición a la iluminación de la perrera a las 6 AM y el inicio de la oscuridad se produjo a las 5:30 PM con la puesta del sol. Para el análisis de los datos, la actividad se dividió en tres períodos de tiempo, la fase de luz de la tarde (2 PM a 5:30 PM, duración de 3,5 h), la fase oscura (de 5:30 PM a 6 AM, la duración de 12,5 h) y la fase de luz de la mañana (6 AM a 2 PM, 8 h de duración). Para fines de análisis de datos, un período de 24 horas es de 2:00 PM a 1:59 PM. Los resultados se discuten a continuación.

45 Datos de absorción y aparición de la cefalexina: la administración oral de melatonina demostró un aumento en la absorción de la cefalexina en perros que recibieron dosis de 0,1, 1 y 3 mg/kg de peso corporal en comparación con los perros que recibieron placebo. Los datos a continuación proporcionan evidencia de este efecto, que incluye los datos farmacocinéticos medios, la altura máxima, la tasa de aparición de suero y la aparición de cefalexina total

como área total bajo la curva. Los datos farmacocinéticos de cefalexina se presentan en la Tabla 4, que demuestra la aparición y desaparición de la cefalexina en suero de perro. El análisis de los datos de la concentración media en sangre en cada punto de tiempo indicó que la administración de 3 mg/kg de peso corporal produjo un aumento en la aparición de cefalexina. Específicamente, 1 hora después de la dosificación, los niveles de cefalexina fueron 82,8% mayores, 52% mayores a 1,5 horas después, 32,6% mayores a las 2 horas posteriores, 19,4% mayores a las 2,5 horas posteriores y finalmente un 9,1% mayores a las 3 horas posteriores. La administración de melatonina por vía oral a la dosis de 0,1 y 1 mg/kg de peso corporal también resultó en un aumento de la aparición de cefalexina en la sangre en comparación con el grupo de placebo, pero el aumento no fue tan grande. Específicamente, 1 hora después de la dosis, los niveles de cefalexina fueron de un 34 a un 22,6% mayores, un 25% mayores a las 1,5 h después, de un 18 a un 19,5% mayores a las 2 h después, y de un 14,3 a un 17,5% mayores a las 2,5 h después. De manera similar a la dosis de 3 mg/kg, los niveles 3 horas después de la dosis fueron un 9% mayores. Cuando se administró por vía oral 0,01 mg/kg de peso corporal de melatonina, la cantidad de cefalexina que apareció en la sangre disminuyó ligeramente en comparación con el grupo de placebo.

15 Tabla 4

Datos farmacocinéticos de cefalexina: concentración en suero (µg/ml) de cefalexina en perros después de la administración de cefalexina por vía oral con o sin dosis de melatonina oral (mg/kg de peso corporal) tratamiento con melatonina					
Tiempo (hora)	placebo	0,01 mg/kg peso corporal	0,1 mg/kg peso corporal	1 mg/kg peso corporal	3 mg/kg peso corporal
0,50	2,01	2,57	3,24	1,80	2,89
1,00	6,28	7,19	8,43	7,70	11,48
1,50	9,92	9,03	12,39	12,40	15,08
2,00	11,77	10,61	13,89	14,07	15,61
2,50	12,35	10,65	14,12	14,51	14,74
3,00	12,22	10,24	13,38	13,63	13,33
4,00	11,31	8,99	11,14	11,20	10,72
6,00	7,57	5,49	6,62	6,58	5,39

Con referencia a la Tabla 5, se usaron datos farmacocinéticos para calcular la velocidad de aparición, la altura del pico y el tiempo del pico. La aparición máxima en la sangre fue un 19%, 11,6 y 22,8% mayor con una dosis oral de melatonina a 0,1, 1 y 3 mg/kg de peso corporal, respectivamente, en comparación con el grupo de placebo. Además, la tasa de aparición de cefalexina también fue mayor con estos tres niveles de dosis en comparación con el placebo. Específicamente, la tasa fue un 40, 25,4 y 58,5% mayor con 0,1, 1 y 3 mg/kg de peso corporal, respectivamente. Correspondientemente, el tiempo para lograr una aparición máxima también ocurrió antes en los grupos que recibieron la dosis oral de melatonina, en el que el grupo de 0,1 mg/kg fue de aproximadamente 15 minutos, el grupo de 1 mg/kg fue de aproximadamente 30 minutos y el grupo de 3 mg/kg fue aproximadamente 60 minutos antes.

20

25

Tabla 5

Tasa y aparición máxima de cefalexina en perros después de la administración de cefalexina con y sin dosis de melatonina oral (mg/kg de peso corporal) Tratamiento con Mmlatonina					
	Placebo	0,01 mg/kg peso corporal	0,1 mg/kg peso corporal	1 mg/kg peso corporal	3 mg/kg peso corporal
Altura del pico	13,3257	12,0960	15,8500	14,8700	16,3629
Tasa de aumento	5,6598	5,8470	7,9165	7,0783	8,9650
Tiempo de aparición máxima	2,7857	2,3000	2,500	2,2500	1,9286

30

35

La medida final de la absorción de cefalexina es la evaluación de la capacidad total de absorción de cefalexina como área total bajo la curva (AUC). El AUC acumulativo de cefalexina en cada período de tiempo después de la dosificación se compila, como se muestra en la Tabla 6. Además, el porcentaje de cambio relativo en el AUC comparado con el grupo de placebo también se incluye en la Tabla 6. Similar a las variables previas probadas, el AUC para los grupos de 0,1, 1 y 3 mg/kg fueron mayores en la mayoría de los puntos de tiempo en comparación con el grupo de placebo. En resumen, el grupo de 3 mg/kg de peso corporal tuvo el mayor aumento en la capacidad de absorción de cefalexina de mayor duración en comparación con el grupo de placebo, en el que el AUC fue de un 45 a un 34% mayor desde 1 a 2,5 h después de la administración.

Tabla 6

Área bajo la curva para la cefalexina en la sangre de perros después de la administración de cefalexina con y sin dosis de melatonina oral (mg/kg de peso corporal) Tratamiento y cambio de la dosis del grupo placebo									
Tiempo (hora)	Placebo	0,01 mg/kg PC	% aumento de 0,01 mg/kg PC versus placebo	0,1 mg/kg PC	% de aumento de 0,1 mg/kg PC vs placebo	1 mg/kg PC	% de aumento de 1 mg/kg PC vs placebo	3 mg/kg PC	% de aumento de 3 mg/kg PC vs placebo
0,5	0,50	0,64	28,0%	0,81	62,0%	0,45	-10,0%	0,62	24,0%
1,0	2,57	3,08	20,0%	3,73	45,0%	2,83	10,0%	3,74	45,0%
1,5	6,63	7,14	7,7%	8,93	34,7%	7,85	18,4%	9,64	45,4%
2,0	12,05	12,05	0%	15,5	28,6%	14,46	20,0%	16,77	39,0%
2,5	18,08	17,36		22,50	24,4%	21,61	19,5%	24,24	34,0%
3,0	24,22	22,59		29,38	21,3%	28,64	18,2%	31,53	30,0%
4,0	35,99	32,20		41,63	15,7%	41,06	14,0%	44,58	23,9%
6,0	54,88	46,68		59,39	8,2 %	58,84	7,2%	63,02	14,8%

5 Datos de la actividad diurna/nocturna: la actividad diurna y nocturna se evaluó 24 horas antes y 48 horas después de la administración oral de melatonina a 0 (placebo), 0,01, 0,1, 1 y 3 mg/kg de peso corporal. Los resultados se muestran en la Tabla 7. Los datos de actividad se dividen en 3 períodos dentro de un período de 24 horas. La monitorización de la actividad durante la fase de luz de la tarde (2 pm a 5:30 pm) no demostró ninguna influencia de la melatonina oral en la actividad. La actividad durante la fase de la tarde aumentó en todos los grupos el día 2 (inmediatamente después de la dosis oral o placebo). Sin embargo, los perros en los grupos de 0,01, 0,1 y 1 mg/kg demostraron una disminución en comparación con los grupos de placebo durante la fase oscura inmediatamente después de la ingestión oral de melatonina. La fase de luz de la mañana no demostró una diferencia en la actividad en el día 2, ya que el placebo y todos los grupos de melatonina, con la excepción del grupo de 3 mg/kg, tuvieron una disminución en la actividad en comparación con el día 1. Además, hubo una disminución continua de la actividad en todos los grupos en el día 3 en comparación con el día 2. Por lo tanto, la administración oral no parece afectar la actividad de los perros en las horas diurnas, pero cuando se administra en la tarde, la actividad nocturna se reduce ligeramente.

Tabla 7

Tratamiento con Melatonina					
	Placebo	0,01	0,1	1	3
Fase de luz de la tarde					
Día 1	27164	30064	28140	34376	30548
Día 2	29020	44935	30124	44889	45730
Día 3	23533	39386	21497	31184	35034
Fase Oscura					
Día 1	23251	32346	38464	47178	33517
Día 2	35364	30930	30753	26733	35926
Día 3	23238	34140	32849	49958	33492
Fase de luz de la mañana					
Día 1	110298	140160	133337	155482	139265
Day 2	101921	128216	130972	151573	153805
Day 3	96036	120706	99800	126103	117374

20 En la memoria descriptiva, se han descrito realizaciones preferidas típicas de la invención y, aunque se emplean términos específicos, se usan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación, explicándose el alcance de la invención, en las reivindicaciones. Obviamente, muchas modificaciones y variaciones de la invención son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de manera diferente a la descrita específicamente.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. La melatonina para uso en la potenciación del transporte de di o tri péptidos o peptidomiméticos a través de una proteína de transporte intestinal en un animal, en donde el animal tiene un trastorno de malabsorción.
2. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la melatonina se administra junto con los di o tri péptidos o peptidomiméticos.
- 10 3. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la melatonina se administra en una composición alimenticia; opcionalmente, en el que la composición alimenticia se administra junto con los di o tri péptidos o peptidomiméticos.
- 15 4. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de melatonina administrada es al menos aproximadamente 0,1 mg/kg.
5. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de melatonina administrada es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50/mg/kg.
- 20 6. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proteína de transporte intestinal es un miembro de la familia de transportadores de membrana PTR2.
7. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proteína de transporte intestinal es el transportador de péptido 1 (PepT1).
- 25 8. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el di o tri péptido o peptidomimético es un nutriente o un fármaco; opcionalmente en el que el fármaco es un antibiótico.
9. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la melatonina se administra junto con uno o más estimulantes seleccionados de cafeína, nicotina, efedrina, anfetaminas o ampakinas.
- 30 10. La melatonina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el animal es un animal de compañía.
11. Una composición que comprende melatonina y uno o más peptidomiméticos, en la que el peptidomimético comprende una cefalosporina o una sal de la misma.
- 35 12. La melatonina para uso en la disminución de la cantidad de antibiótico de cefalosporina o una sal de la misma requerida para combatir un microorganismo sensible a los antibióticos que comprende administrar por vía oral uno o más antibióticos de cefalosporina o una sal de la misma junto con una cantidad de melatonina eficaz para mejorar el transporte de los antibióticos de cefalosporina, mediante proteínas de transporte gastrointestinal.
- 40 13. La melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la melatonina se administra en cantidades de al menos aproximadamente 0,1 mg/kg.