

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 826**

51 Int. Cl.:

<b>A23K 20/147</b>	(2006.01)	<b>A23L 33/00</b>	(2006.01)
<b>A23K 20/158</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A23K 20/20</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/23</b>	(2006.01)
<b>A23K 50/40</b>	(2006.01)		
<b>A23K 50/42</b>	(2006.01)		
<b>A23K 50/45</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/115</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/12</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/125</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/21</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2015 PCT/IB2015/059417**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092459**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2015 E 15813921 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3229790**

54 Título: **Composiciones que contienen triglicéridos de cadena media para su uso en el tratamiento de la epilepsia**

30 Prioridad:

**08.12.2014 US 201462088797 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2020**

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)  
Entre-deux-Villes  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**PAN, YUANLONG;  
ZANGHI, BRIAN, MICHAEL y  
BOUTHEGOURD, JEAN-CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 761 826 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen triglicéridos de cadena media para su uso en el tratamiento de la epilepsia

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La invención se refiere en general a composiciones que comprenden triglicéridos de cadena media para su uso junto con un fármaco antiepiléptico (FAE) para potenciar el efecto del fármaco antiepiléptico en animales y se refiere a las reivindicaciones adjuntas.

Descripción de la técnica relacionada

15 La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más común en humanos y perros con una prevalencia estimada en perros de 1-2% en una población de hospital de referencia y 0,6% en consultorios de primera opinión. Se ha descrito una prevalencia más alta de hasta el 18% en estudios específicos de raza con hasta un 33% observado en ciertas familias. Además, la epilepsia se ha asociado con un mayor riesgo de muerte prematura e inesperada, lesiones, deterioro cognitivo, disfunción neuroconductual y una calidad de vida reducida. A pesar de la investigación en curso para comprender la manifestación fisiopatológica de las convulsiones y la epilepsia, los mecanismos celulares siguen siendo esquivos. Como resultado, los enfoques hacia la terapia epiléptica generalmente se dirigen hacia el control de las convulsiones, más comúnmente la administración crónica de fármacos antiepilépticos (FAE), en lugar de la prevención de la epileptogénesis o las comorbilidades. Algunos de los FAE utilizados habitualmente en la epilepsia canina incluyen fenobarbital (PB), bromuro de potasio (KBr), imepitoína, benzodiacepinas, gabapentina y levetiracetam. A pesar del tratamiento FAE apropiado, aproximadamente un tercio de los perros y humanos con epilepsia idiopática continúan experimentando convulsiones difíciles de controlar. Además, los efectos secundarios relacionados con el FAE como la ataxia, la polifagia, la poliuria, la polidipsia y la incontinencia también contribuyen a la reducción de la calidad de vida.

30 Una infinidad de informes anecdóticos y literatura publicada han sugerido la importancia de la manipulación dietética en el manejo de las convulsiones. En particular, la dieta cetogénica (KD) se ha propuesto como una estrategia de tratamiento alternativa para la epilepsia canina. La KD clásica que consiste en alto contenido de grasa, baja en proteínas y bajo en carbohidratos, típicamente con relaciones de hasta 4:1 de grasas a proteínas y carbohidratos, se introdujo por primera vez en la década de 1920 para su uso en la epilepsia infantil humana. El uso de KD se sugirió inicialmente para imitar el estado metabólico y los cambios bioquímicos asociados con el ayuno, ya que se demostró que el ayuno posee propiedades anticonvulsivas. Un ensayo controlado aleatorio en epilepsia infantil mostró resultados prometedores con el 38% y el 9% de los niños con dieta KD en comparación con la dieta control, con una reducción de las crisis mayor del 50% y 90% respectivamente. La práctica actual en la medicina humana para usar la dieta KD "clásica" como terapia de prescripción se basa en estructurar la proporción de macronutrientes, por lo que la grasa en relación con una proteína y carbohidratos combinados es 4:1. La dieta cetogénica tradicional se ha desarrollado para controlar la epilepsia resistente a los medicamentos (refractaria) y generalmente contiene una proporción 4:1 de grasa a proteína más carbohidratos por peso (Kossoff y Rho, ketogenic diets: evidence for short and long-term efficacy. *Neurotherapeutics* 6: 406-414, 2009). Además, una dieta cetogénica con el 60% de las calorías de los TCM mostró beneficios antiepilépticos (Huttenlocher et al. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 21: 1097-1103, 1971). Sin embargo, tales dietas han sido problemáticas debido a la palatabilidad o restricción de ciertos alimentos.

50 Musa-Veloso y col. (Breath acetone predicts plasma ketone bodies in children with epilepsy on a ketogenic diet. *Nutrition* 22: 1-8, 2006) se relaciona con la utilidad de la acetona del aliento como un marcador de cetosis sistémica y control de ataques en niños que reciben una dieta cetogénica alta en grasas por convulsiones refractarias a la medicación. El documento US 2008/260816 A1 se refiere a una composición farmacéutica de lípidos en partículas que comprende un vehículo no lipídico, su uso y un método para su fabricación. Bechgaard y col. (Pharmacokinetic and pharmacodynamic response after intranasal administration of Diazepam to rabbits. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 49: 747-750, 1997) se refiere a la aplicación nasal de diazepam en un glicol libre de agua de bajo peso molecular como alternativa a la inyección intravenosa. El documento WO 2014/027023 A1 se refiere a composiciones dietéticas adecuadas para el tratamiento de la desnutrición, en el tratamiento de enfermedades neurológicas, particularmente epilepsia y enfermedades relacionadas, tales como epilepsia difícil de controlar (refractaria) en niños, y en el tratamiento de enfermedades metabólicas u otras enfermedades. Piotr Wlaz et al. (Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. *Neuropharmacology* 62: 1882-1889, 2012) relaciona los efectos anticonvulsivos agudos del ácido caprílico (CA) en las pruebas de convulsiones típicamente utilizadas en la detección de posibles fármacos antiepilépticos en ratones.

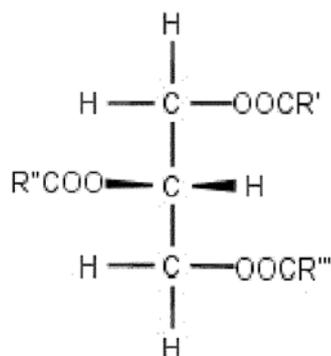
65 Aunque se han realizado avances, sigue siendo necesario desarrollar composiciones y métodos que puedan tratar la epilepsia en humanos y otros animales. Tales terapias serían útiles para mejorar la calidad de vida general de todos los involucrados. Para los animales de compañía, estas terapias conducirían a una mayor satisfacción del propietario

y mejorarían el vínculo del animal de compañía del propietario.

Resumen de la invención

5 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones para su uso en el tratamiento de la epilepsia en un animal basándose en nuestra sorprendente observación de que una dieta bien equilibrada con alto contenido de proteínas y carbohidratos en la dieta y un porcentaje relativamente pequeño, p. ej., el 11% de las calorías de los triglicéridos de cadena media (TCM) pueden mejorar la eficacia terapéutica de un fármaco antiepiléptico (FAE) existente en perros en comparación con una dieta de control con proporciones similares de macronutrientes, con la excepción de que todas las grasas de la dieta provienen de triglicéridos de cadena larga.

La presente invención proporciona una composición alimenticia que comprende un triglicérido de cadena media (TCM) de una fórmula (Fórmula 1):



15 en donde los compuestos R', R'' y R''' esterificados a la cadena principal de glicerol son cada uno ácidos grasos independientes que tienen 5-12 carbonos, para usar junto con un fármaco antiepiléptico (FAE) para mejorar el efecto del FAE en un animal, en el que la composición alimenticia comprende del 1% al 15% en peso del TCM, y en donde la composición alimenticia además comprende 15% a 50% de proteína en peso, 5% a 40% de grasa en peso, 5% a 10% en peso de contenido de cenizas y tiene un contenido de humedad de 5% a 20% en peso. En general, el TCM está presente en la composición alimenticia en una cantidad efectiva para potenciar el efecto del FAE cuando la composición del alimento y el FAE se administran al animal.

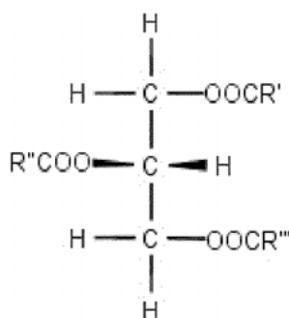
25 Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 Las siguientes abreviaturas se pueden usar aquí: TCM(s), triglicérido(s) de cadena media; AA, ácido araquidónico; FAE, fármaco antiepiléptico; ALA, ácido alfa-linolénico; ANOVA, análisis de varianza; DHA, ácido docosahexaenoico; DPA, ácido docosapentaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; AL, ácido linoleico; AGPICL, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (como se usa en el presente documento AGPICL se refiere a uno o más de tales ácidos grasos); ON, óxido nítrico; NORC, compuesto o compuestos que liberan óxido nítrico; y L-Arg, L-arginina.

35 El término "animal" significa cualquier animal que podría beneficiarse de una o más de las composiciones para uso de la presente invención, incluido el tratamiento de la epilepsia. Generalmente, el animal es un animal humano, aviar, bovino, canino, equino, felino, hircino, lupino, murino, ovino y porcino. Un "animal de compañía" es cualquier animal domesticado e incluye, sin limitación, gatos, perros, conejos, cobayas, hurones, hámsters, ratones, jerbos, caballos, vacas, cabras, ovejas, burros, cerdos y similares. En un ejemplo, el animal puede ser un humano o un animal de compañía, como un perro o un gato.

45 El término "potenciar el efecto de un fármaco antiepiléptico (FAE)" significa uno o más de aumentar la potencia o efectividad del FAE en un animal o prevenir, reducir o retrasar las crisis epilépticas, la gravedad de las crisis y/o número de convulsiones dentro de un grupo de convulsiones en un animal y/o reduciendo la dosis eficaz o la frecuencia de dosificación del FAE a un animal. El término "triglicérido de cadena media" o "TCM" significa cualquier molécula de glicerol unida por éster a tres moléculas de ácido graso, cada molécula de ácido graso tiene 5-12 carbonos. Los TCM pueden estar representados por la siguiente fórmula general (Fórmula 1):



5 donde R', R'' y R''' son ácidos grasos que tienen 5-12 carbonos en el esqueleto de carbono esterificado en un esqueleto de glicerol. Los TCM de la invención pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido en la técnica, tal como esterificación directa, reordenamiento, fraccionamiento, transesterificación o similares. Por ejemplo, los TCM pueden prepararse mediante la reorganización de un aceite vegetal como el aceite de coco. La longitud y la distribución de la longitud de la cadena pueden variar según la fuente de aceite. Por ejemplo, los TCM que contienen 1-10% C6, 30-60% C8, 30-60% C10, 1-10% C12 derivan comúnmente de los aceites de palma y coco. Los TCM que contienen más de aproximadamente 95% de C8 en R', R'' y R''' pueden prepararse mediante esterificación semisintética de ácido octanoico a glicerina. También son útiles aquí las mezclas que comprenden TCM con 10 aproximadamente 50% de C8 total y/o aproximadamente 50% de C10 total. Las fuentes comerciales para las composiciones de TCM anteriores están disponibles y son conocidas por el experto en la materia. Tales TCM se comportan de manera similar y están incluidos dentro del término TCM como se usa en el presente documento.

15 El término "ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga" o "AGPICL" significa uno cualquiera o más ácidos monocarboxílicos que tienen al menos 20 átomos de carbono y al menos dos dobles enlaces. Los ejemplos de AGPICL incluyen ácidos grasos (n-6), como el ácido araquidónico (AA) y ácidos grasos (n-3), como el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosapentaenoico (DPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

20 El término "aceite de pescado" significa un extracto graso u oleoso, relativamente rico en AGPICL, ya sea crudo o purificado, obtenido de un animal marino, p. ej., un pez de agua fría como, entre otros, salmón, atún, caballa, arenque, lubina, lubina rayada, halibut, siluro y sardinas, así como tiburones, camarones y almejas, o cualquier combinación de los mismos. El aceite de pescado es generalmente un término de arte utilizado por los proveedores de ingredientes y abarca una gama de productos de contenido y pureza variados de AGPI.

25 El término "compuestos que liberan óxido nítrico" o "NORC" significa cualquier compuesto o compuestos que causan o pueden provocar la liberación de óxido nítrico en un animal. Los ejemplos de tales compuestos incluyen L-arginina, péptidos y proteínas que contienen L-arginina, y análogos o derivados de los mismos que se sabe o se determina que liberan óxido nítrico, como alfa-cetoglutarato de arginina, GEA 3175, nitroprusiato de sodio, trinitrato de glicerilo, S-nitroso -N-acetil-penicilamina, nitroglicerina, S-NO-glutación, antiinflamatorios no esteroideos conjugados con NO (p. ej., NO-naproxeno, NO-aspirina, NO-ibuprofeno, NO-diclofenaco, NO-flurbiprofeno y NO-ketoprofeno), compuesto liberador 7 de NO, compuesto liberador 5 de NO, compuesto liberador 12 de NO, compuesto liberador 18 de NO, diolatos de diazenio y derivados de los mismos, NONOato de dietilamina y cualquier compuesto orgánico o inorgánico, biomolécula o análogo, homólogo, conjugado o derivado del mismo que provoca la liberación de óxido 35 nítrico, particularmente NO "libre", en un animal.

El término "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos aquí. En una realización, la enfermedad, afección o trastorno particular puede ser epilepsia.

Las dosis expresadas en este documento están en miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a 40 menos que se exprese lo contrario.

45 El término "mayores" significa ser de edad avanzada de modo que el animal haya excedido el 50% de la vida media de su especie particular y/o se reproduzca dentro de una especie. Por ejemplo, si la esperanza de vida promedio de una raza de perro dada es de 10 años, entonces un perro dentro de esa raza mayor de 5 años se considerará "mayores" para los fines del presente. Los "animales mayores sanos" son aquellos sin enfermedades conocidas, particularmente enfermedades relacionadas con la epilepsia, que podrían confundir los resultados. En los estudios que usan animales mayores sanos, los animales de la cohorte también pueden ser animales mayores sanos n, aunque otros animales sanos con un funcionamiento cognitivo, motor o conductual adecuado pueden ser adecuados para su uso como muestras comparativas.

55 El término "alimento" o "producto alimenticio" o "composición alimenticia" significa un producto o composición que

está destinado a ser ingerido por un animal, incluido un ser humano, y proporciona nutrición al animal.

Como se usa en el presente documento, un "producto alimenticio formulado para consumo humano" es cualquier composición específicamente destinada a ser ingerida por un ser humano. El término "alimento para mascotas" o "composición de alimentos para mascotas" significa una composición destinada al consumo por animales, en un aspecto, por animales de compañía. Un "alimento para mascotas completo y nutricionalmente equilibrado" es aquel que contiene todos los nutrientes necesarios conocidos para el destinatario o consumidor de los alimentos, en cantidades y proporciones apropiadas, basadas, por ejemplo, en las recomendaciones de autoridades reconocidas en el campo de la nutrición de animales de compañía. Por lo tanto, tales alimentos son capaces de servir como única fuente de ingesta dietética para mantener la vida o promover la producción, sin la adición de fuentes nutricionales suplementarias. Las composiciones alimenticias para mascotas balanceadas nutricionalmente son ampliamente conocidas y utilizadas en la técnica. El término incluye cualquier alimento, refrigerio, suplemento alimenticio, golosina, sustituto de comida o reemplazo de comida, ya sea destinado a un humano u otro animal. La alimentación animal incluye alimentos o piensos destinados a cualquier especie domesticada o silvestre. En algunas realizaciones, se pueden proporcionar a un animal una composición alimenticia nutricionalmente completa, por ejemplo, un alimento granulado, extruido o seco. Ejemplos de tales alimentos para animales incluyen alimentos para mascotas extruidos, como alimentos para perros y gatos.

El término "suplemento dietético" significa un producto destinado a ser ingerido además de la dieta animal normal. Los suplementos dietéticos pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, sólido, líquido, gel, tabletas, cápsulas, polvo y similares. En un aspecto, se pueden proporcionar en formas de dosificación convenientes. En algunas realizaciones, se pueden proporcionar en paquetes de consumo a granel, tales como polvos, líquidos, geles o aceites a granel. En otras realizaciones, los suplementos pueden proporcionarse en cantidades a granel para ser incluidos en otros artículos alimenticios tales como bocadillos, golosinas, barras de suplementos, bebidas y similares.

El término "régimen dietético" se refiere a una combinación de composiciones que se pueden administrar a un animal para potenciar el efecto de un fármaco antiepiléptico (FAE). En general, las composiciones incluyen un TCM y un FAE y se pueden administrar por separado, como una combinación o como una composición única.

El término "administración a largo plazo" significa períodos de administración o consumo repetidos que exceden de un mes. Se pueden usar períodos de más de dos, tres o cuatro meses para ciertas realizaciones. Además, se pueden usar períodos más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 meses. También se pueden usar períodos superiores a 11 meses o 1 año. El uso a largo plazo que se extiende durante 1, 2, 3 o más años se incluye en la invención. Para ciertos animales mayores, el animal continuará consumiendo regularmente durante el resto de su vida. Esto también puede denominarse consumo durante períodos "prolongados".

El término "regularmente" significa al menos una dosificación mensual con las composiciones o el consumo de las composiciones, y en un aspecto, significa al menos una dosificación semanal. Se puede realizar una dosificación o consumo más frecuente, tal como dos o tres veces por semana, en ciertas realizaciones. Aun así, en otras realizaciones, se pueden usar regímenes que comprenden al menos un consumo diario de una vez al día. El experto en la materia apreciará que el nivel en sangre de un compuesto o ciertos metabolitos de ese compuesto o que resultan después del consumo de ese compuesto, puede ser una herramienta útil para evaluar o determinar la frecuencia de dosificación. Por ejemplo, para determinar la dosis o la frecuencia de dosificación para composiciones que comprenden TCM o FAE, la concentración en sangre de cuerpos cetónicos, un cuerpo cetónico específico, un FAE o un metabolito de FAE, puede proporcionar información útil. Una frecuencia, independientemente de si se ejemplifica expresamente aquí, que permite el mantenimiento de un nivel sanguíneo deseado del compuesto medido, tal como un cuerpo de cetónico o FAE, dentro de intervalos aceptables, puede ser útil en este caso. El experto en la materia apreciará que la frecuencia de dosificación dependerá de la composición que se esté consumiendo o administrando, y algunas composiciones pueden requerir una administración más o menos frecuente para mantener un nivel sanguíneo deseado del compuesto medido (por ejemplo, un cuerpo cetónico o FAE)

El término "administración oral" o "administrado oralmente" significa que el animal ingiere, o un humano está dirigido a alimentar, o alimenta, al animal una o más de las composiciones descritas aquí. Cuando un humano se dirige a tomar la composición, dicha dirección puede ser la que instruye y/o informa al humano que el uso de la composición puede y/o proporcionar el beneficio referenciado, por ejemplo, reducir las convulsiones. Dicha dirección puede ser oral (por ejemplo, a través de instrucciones orales de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional de la salud, o medios de radio o televisión (es decir, publicidad), o una dirección escrita (por ejemplo, a través de una dirección escrita de, para por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional de la salud (por ejemplo, recetas), profesional u organización de ventas (por ejemplo, a través de, por ejemplo, folletos publicitarios, folletos u otra parafernalia instructiva), medios escritos (por ejemplo, internet, correo electrónico, sitio web u otros medios relacionados con la informática), y/o instrucciones asociadas con la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición), o una combinación de estos (por ejemplo, etiqueta o prospecto con instrucciones para acceder a un sitio web para más información).

El término "conjuntamente" significa que un TCM, un FAE u otro compuesto o composición de la presente invención

se administran a un animal (1) juntos en una composición alimenticia o (2) por separado a la misma o en diferente frecuencia utilizando las mismas o diferentes rutas de administración aproximadamente al mismo tiempo o periódicamente. "Periódicamente" significa que el agente se administra en un programa de dosificación aceptable para un agente específico y que el alimento se alimenta a un animal de forma rutinaria según sea apropiado para el animal particular. "Casi al mismo tiempo" generalmente significa que el alimento y el agente se administran al mismo tiempo o dentro de aproximadamente 72 horas entre sí. "Conjuntamente" incluye específicamente esquemas de administración en los que se administra un FAE durante un período prescrito y la composición que comprende el TCM se administra indefinidamente.

10 El término "individuo" cuando se refiere a un animal significa un animal individual de cualquier especie o tipo.

El término "microorganismo" abarca al menos bacterias, mohos y otros hongos y levaduras. Los probióticos son microorganismos beneficiosos que pueden sobrevivir o incluso multiplicarse y prosperar en el tracto gastrointestinal de un animal. Los probióticos pueden contribuir a la salud general de un animal en general y particularmente a la salud gastrointestinal del animal.

El término "paquete individual" significa que los componentes de un kit están físicamente asociados, en o con uno o más contenedores, y se consideran una unidad para la fabricación, distribución, venta o uso. Los contenedores incluyen, entre otros, bolsas, cajas o cartones, botellas, paquetes de cualquier tipo o diseño o material, sobreenvoladura, envoltura retráctil, componentes fijados (por ejemplo, grapados, adheridos o similares), o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, un kit de paquete individual puede proporcionar contenedores de composiciones individuales y/o composiciones alimenticias físicamente asociadas de modo que se consideren una unidad para la fabricación, distribución, venta o uso.

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 indican al usuario cómo obtener los otros componentes, por ejemplo, en una bolsa u otro contenedor que contiene un componente e instrucciones para que el usuario vaya a un sitio web, contacte un mensaje grabado o un servicio de devolución de fax, vea un mensaje visual o contacte a un cuidador o instructor para obtener, por ejemplo, instrucciones sobre cómo usar el kit, o información técnica o de seguridad acerca de 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 tal como hojas de datos de seguridad de materiales; información de control de envenenamiento; información sobre posibles reacciones adversas; resultados de estudios clínicos; información dietética como composición de alimentos o composición calórica; información general sobre la función cognitiva, conductual o motora; enfermedades que afectan la función cognitiva, conductual o motora, como la epilepsia; tratar la función cognitiva, conductual o motora; tratamiento de epilepsia; o información general sobre el tratamiento o la preservación de la función cognitiva, conductual o motora; información del cuidador para aquellos que cuidan animales con problemas cognitivos, conductuales o de función motora como la epilepsia; y uso, beneficios y posibles efectos secundarios o contraindicaciones para los FAE.

40 Todos los porcentajes expresados aquí 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 porcentaje de un ingrediente en una composición se mide o determina después de que se haya eliminado cualquier humedad libre en la composición.

45 Como se usa en todas partes, los intervalos se usan aquí en forma abreviada, para evitar tener que exponer en longitud y describir todos y cada uno de los valores dentro del intervalo. Se puede seleccionar cualquier valor apropiado dentro del rango, cuando corresponda, como el valor superior, el valor inferior o el término del rango.

50 Como se usa en el presente documento, las realizaciones, aspectos y ejemplos que usan lenguaje "que comprende" u otro lenguaje abierto pueden sustituirse por "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" realizaciones.

Como se usa en el presente 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 correspondientes términos. Por ejemplo, la referencia a "un cachorro", "un método" o "un alimento" incluye una pluralidad de tales "cachorros", "métodos" o "alimentos". La referencia aquí, por ejemplo, a "un TCM" incluye una pluralidad de tales TCM, 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 dicha construcción esté claramente prohibida en el contexto. Cuando se usa en el presente documento, el término "ejemplos", particularmente cuando va seguido de una lista de términos, es meramente ejemplar e ilustrativo, y no debe considerarse exclusivo o completo.

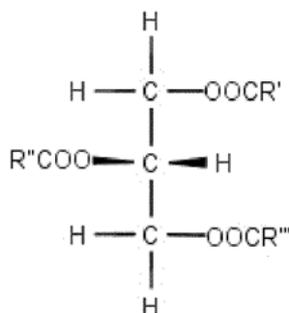
Los métodos y composiciones para su uso y otros avances descritos aquí no se limitan a una metodología, protocolos y reactivos particulares descritos aquí porque, como apreciará el experto en la materia, pueden variar. Además, la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar ni limita el alcance de lo que se describe o reivindica.

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

La invención

Los presentes inventores han descubierto que la administración de un triglicérido de cadena media (TCM) con un fármaco antiepiléptico (FAE) puede proporcionar un efecto sinérgico para el tratamiento de la epilepsia en un animal. Además, la presente invención puede utilizar bajas proporciones de TCM y altas proporciones de carbohidratos dietéticos para el tratamiento dietético de la epilepsia canina, en comparación con las dietas cetogénicas tradicionales. Como tal, los tratamientos epilépticos actuales no requieren una dieta cetogénica, aunque el uso de tales dietas no está prohibido. Tal sinergia se puede medir con dietas comparables que no tienen TCM. En una realización, la presente administración da como resultado una reducción en la frecuencia de las convulsiones del animal en al menos un 50% en comparación con la administración del FAE con una composición alimenticia que no contiene el TCM. En diversas realizaciones, dicha reducción en las convulsiones puede ser al menos 10%, 20% 30% 40%, 50%, 60% 70%, 80%, 90%, o en un aspecto específico, 100%.

Como tal, de acuerdo con la invención, una composición alimenticia para usar junto con un fármaco antiepiléptico (FAE) para potenciar el efecto del FAE en un animal comprende un triglicérido de cadena media (TCM) de una fórmula (Fórmula 1):



en donde los R', R'' y R''' esterificados al esqueleto de glicerol son cada uno ácidos grasos independientes que tienen 5-12 carbonos, y el FAE, en donde la composición alimenticia comprende del 1% al 15% en peso del TCM, y en donde la composición alimenticia comprende además del 15% al 50% de proteína en peso, 5% a 40% de grasa en peso, 5% a 10% en peso de contenido de cenizas, y que tiene un contenido de humedad de 5% a 20% en peso. Como se señaló anteriormente, el TCM generalmente está presente en una cantidad efectiva para potenciar el efecto del FAE cuando la composición se administra al animal.

Los TCM pueden ser cualquier TCM adecuado para la administración a un animal. Los TCM se pueden obtener de cualquier fuente adecuada, sintética o natural. Los ejemplos de fuentes naturales de TCM incluyen fuentes vegetales como el coco y el aceite de coco, las semillas de palma y los aceites de semilla de palma, y las fuentes animales como la leche de una variedad de especies. De acuerdo con la invención, el TCM comprende un compuesto que tiene la estructura que se muestra en la Fórmula 1 en la que los R', R'' y R''' esterificados a la cadena principal de glicerol son cada uno ácidos grasos independientes que tienen 5-12 carbonos. En ciertas realizaciones, más de aproximadamente el 95% de R', R'' y R''' tienen 8 carbonos de longitud. En un aspecto, los restantes R', R'' y R''' pueden ser ácidos grasos de 6 carbonos o 10 carbonos. En otras realizaciones, más de al menos o aproximadamente 30, 40 o 50% de R', R'' y R''' son C8, y/o más de al menos o aproximadamente 30, 40 o 50% de R', R'' y R''' son C10. En una realización específica, aproximadamente el 50% de R', R'' y R''' son C8 y aproximadamente el 50% de R', R'' y R''' son C10.

Para alimentos para mascotas y productos alimenticios formulados para consumo humano, la cantidad de TCM como porcentaje de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad puede ser aproximadamente o entre cualquiera de los siguientes: 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6%, 6,5 %, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, 15% o más de la composición. Los suplementos dietéticos pueden formularse para contener concentraciones de TCM varias veces más altas, para poder administrarse a un animal en forma de comprimido, cápsula, concentrado líquido u otra forma de dosificación similar, o para diluirse antes de la administración, como dilución en agua, rociado o rociado sobre un alimento para mascotas y otros modos de administración similares. Para un suplemento dietético, los TCM solos pueden administrarse directamente al animal o aplicarse directamente a la comida normal del animal. Las formulaciones de

suplementos dietéticos en diversas realizaciones contienen aproximadamente 30% a aproximadamente 100% de TCM, aunque también se pueden usar cantidades menores.

Los FAE pueden ser cualquier FAE adecuado para el tratamiento de la epilepsia en un animal. Los ejemplos de FAE incluyen, sin limitación, acetazolamida, carbamazepina, clorazepato, clobazam, clonazepam, diazepam, acetato de eslicarbazepina, etisixunudem, etosuximida, felbamato, gabapentina, imepitoina, keppra, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, metilfenobarbitona, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, bromuro de sodio, valproato de sodio, estiripentol, sultiame, tiagabina, topiramato, ácido valpórico, vigabatrina, zonisamida, sales de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

En general, el FAE se puede administrar al animal en cualquier cantidad que sea suficiente para el tratamiento de la epilepsia. En una realización, el FAE se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En un aspecto, el FAE puede administrarse en una cantidad de 20 mg/kg/día a 30 mg/kg/día.

Las presentes composiciones alimenticias pueden comprender otros ingredientes que pueden ser beneficiosos para la función cognitiva, tales como AGPICL, NORC, vitaminas B y antioxidantes. El AGPICL puede ser cualquier AGPICL adecuado para la administración a un animal. Los AGPICL se pueden obtener de cualquier fuente adecuada, sintética o natural. Las fuentes de AGPICL incluyen fuentes naturales de tales ácidos grasos tales como, sin limitación, onagra; vegetales de color verde oscuro como las espinacas; algas y algas azul-verdes como la espirulina; plantar semillas y aceites de plantas como lino, canola, soja, nuez, calabaza, cártamo, sésamo, germen de trigo, girasol, maíz y cáñamo; y peces como salmón, atún, caballa, arenque, lubina, lubina rayada, halibut, siluro, sardinas, tiburones, camarones y almejas; y los aceites extraídos de uno o más de los anteriores. El AGPICL también puede ser sintético, y como tal puede producirse de acuerdo con cualquier medio adecuado en la técnica, a partir de cualquier material de partida adecuado. Debe entenderse que el AGPICL puede comprender una mezcla de uno o más AGPICL de una o más fuentes, tales como las ejemplificadas anteriormente, ya sean naturales o sintéticas.

Los NORC pueden ser cualquier NORC adecuado para la administración a un animal. Los NORC se pueden obtener de cualquier fuente adecuada, sintética o natural. En diversas realizaciones, el NORC comprende arginina. Las fuentes de arginina incluyen, sin limitación, proteínas animales y vegetales. Los ejemplos de plantas consideradas ricas en contenido de arginina y adecuadas para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, leguminosas tales como soja, altramuces y algarroba; granos como el trigo y el arroz; y frutas como las uvas. Las semillas y nueces de plantas como el cacao y el cacahuete también se consideran ricas en contenido de arginina y, por lo tanto, son útiles aquí. Algunos ejemplos de proteínas animales adecuadas consideradas ricas en contenido de arginina son las aves de corral y los productos pesqueros. El NORC también se puede producir sintéticamente, de acuerdo con cualquier medio adecuado en la técnica. Al igual que con AGPICL, el contenido de NORC de cualquier composición descrita en el presente documento puede incluir una mezcla de cualquier NORC natural o sintético. Tanto AGPICL como NORC, ya sean naturales o sintéticos, pueden obtenerse directamente o proporcionarse por una fuente comercial.

Las vitaminas B pueden ser cualquier vitamina B adecuada para la administración a un animal. Las vitaminas B incluyen vitaminas B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (también conocida como P o PP) (niacina, incluido el ácido nicotínico y/o nicotinamida), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7 (también conocido como H) (biotina), B8 (mioinositol), B9 (también conocido como M o Bc) (ácido fólico), B12 (cobalamina) o sales, conjugados o derivados de los mismos reconocidos por tener actividad de vitamina B. Las combinaciones de cualquiera de los anteriores también son útiles en el presente documento y a veces se denominan en el presente documento "mezclas" de vitaminas B. Dado que los requerimientos de vitaminas varían para las diferentes especies, no todos los compuestos enumerados se consideran vitaminas para todas las especies. Por ejemplo, dado que se sabe que el mioinositol puede ser sintetizado por humanos, ya no se considera una vitamina, ya que no se requiere para una nutrición humana adecuada.

Los antioxidantes pueden ser cualquier antioxidante adecuado para la administración a un animal. Los antioxidantes son bien conocidos en la técnica, particularmente en el arte de la tecnología y formulación de alimentos. Los compuestos antioxidantes naturales incluyen vitaminas (como A, C y E, y derivados, conjugados o análogos de los mismos), así como extractos de plantas, incluidos extractos de frutas, verduras, hierbas, semillas y otros tipos y/o partes de plantas. Los compuestos como el ácido  $\alpha$ -lipoico, la clorofila y sus derivados, el glutatión, los ubiquinoles (p. ej., la coenzima Q10), los carotenoides (p. ej., licopeno), los flavonoides, los ácidos fenólicos y los polifenoles y el picnogenol son antioxidantes excelentes. Algunos ejemplos de fuentes vegetales de antioxidantes incluyen los de frutas como las bayas (cereza, mora, fresa, frambuesa, camarina negra, arándano, arándano silvestre, grosella negra), granada, uva, naranja, ciruela, piña, kiwi y pomelo; los de verduras como col rizada, chile, col lombarda, pimientos, perejil, alcachofa, coles de Bruselas, espinacas, limón, jengibre, ajo y remolacha roja; los de frutas deshidratadas como orejones, ciruelas pasas y dátiles; de leguminosas como habas, judías pintas y semillas de soja. También frutos secos y semillas como nueces de pecán, nueces, avellanas, cacahuetses y semillas de girasol; cereales como cebada, mijo, avena y maíz. Muchos antioxidantes naturales también están disponibles en una

amplia variedad de especias, como clavo, canela, romero y orégano. Las fuentes menos conocidas de antioxidantes incluyen Ginkgo biloba y plantas tropicales como el uyaku y la carica papaya. Las propiedades antioxidantes de varios tipos de tés y té verde, así como productos fermentados como el vino tinto, se han vuelto de gran interés en los últimos años y serían adecuados para su uso aquí. El selenio es un excelente eliminador de oxígeno y funciona bien, especialmente con vitaminas o compuestos de tocoferol relacionados. Los antioxidantes dietéticos sintéticos incluyen hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT) que se usan comúnmente en productos alimenticios. Cualquiera de los anteriores, solo o en combinación, es adecuado para su uso en el presente documento, al igual que las combinaciones de antioxidantes naturales y sintéticos.

AGPICL, NORC, vitaminas B y antioxidantes si se incluyen en la composición, pueden estar presentes en cantidades individuales para la salud general o para mejorar la función cognitiva. En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender individualmente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% de AGPICL, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de NORC, de aproximadamente 0,1 a 40 veces la cantidad diaria recomendada (CDR) de vitaminas B y/o de aproximadamente 0,1 a 25 veces la cantidad diaria recomendada de antioxidantes. En diversas realizaciones, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% de AGPICL, y en un aspecto, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% de AGPICL. En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% de NORC, y en un aspecto, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% de NORC. En otras formas de realización más, las composiciones pueden comprender vitaminas B en una cantidad de aproximadamente 1 a 20 veces la CDR, y en un aspecto, de aproximadamente 4 a 10 veces la CDR. En otras realizaciones más, las composiciones pueden comprender antioxidantes en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 15 veces la CDR, en un aspecto, de aproximadamente 0,01 a 5 veces la CDR, y en un aspecto específico, de aproximadamente 0,01 a 2 veces la CDR

Las composiciones pueden comprender además sustancias tales como minerales, otras vitaminas, sales, aditivos funcionales que incluyen, por ejemplo, palatantes, colorantes, emulsionantes, antimicrobianos u otros conservantes. Los minerales que pueden ser útiles en tales composiciones incluyen, por ejemplo, calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, zinc, magnesio, manganeso, yodo, selenio y similares. Los ejemplos de vitaminas adicionales útiles en el presente documento incluyen vitaminas solubles en grasa tales como A, D, E y K. La inulina, aminoácidos, enzimas, coenzimas y similares pueden ser útiles para incluir en diversas realizaciones.

En una realización, las composiciones alimenticias pueden formularse como composiciones alimenticias humanas o composiciones alimenticias para mascotas. Dichas composiciones incluyen alimentos destinados a suministrar los requisitos dietéticos necesarios para un animal, golosinas para animales (por ejemplo, galletas) o suplementos dietéticos. Las composiciones pueden ser una composición seca (por ejemplo, croquetas), composición semihúmeda, composición húmeda o cualquier mezcla de las mismas. En otra realización, la composición puede ser un suplemento dietético tal como salsa, agua potable, bebida, yogur, polvo, gránulo, pasta, suspensión, bocado, golosina, pellet, píldora, cápsula, comprimido o cualquier otra forma de entrega adecuada. El suplemento dietético puede comprender una alta concentración de los TCM. Esto permite que el suplemento se administre al animal en pequeñas cantidades, o como alternativa, se puede diluir antes de la administración a un animal. El suplemento dietético puede requerir mezcla, o puede mezclarse con agua u otro diluyente antes de la administración al animal.

En una realización, las composiciones son composiciones refrigeradas o congeladas. En otra realización, los TCM se mezclan previamente con los otros componentes para proporcionar las cantidades beneficiosas necesarias. En otras formas de realización adicionales, los TCM se usan para recubrir un alimento, un refrigerio, una composición de alimentos para mascotas o una golosina para mascotas. En una realización, los TCM se pueden agregar a la composición justo antes de ofrecerla al animal, por ejemplo, usando un polvo rociado o una mezcla. Dichas composiciones pueden comprender además otros ingredientes como se discute en el presente documento.

Las composiciones pueden comprender opcionalmente una o más sustancias suplementarias que promueven o mantienen la salud general. Tales sustancias pueden estar asociadas con una mejor salud mental o una función cognitiva mejorada o pueden ser sustancias que inhiben, retrasan o disminuyen la pérdida de la función cognitiva, por ejemplo, hierbas o plantas que mejoran la función cognitiva.

En diversas realizaciones, las composiciones para alimentos para mascotas o para el tratamiento de mascotas comprenden de 15% a 50% de proteína cruda. El material de proteína cruda puede comprender proteínas vegetales tales como harina de soja, concentrado de proteína de soja, harina de gluten de maíz, gluten de trigo, semillas de algodón y harina de cacahuete, o proteínas animales como caseína, suero, albúmina y proteína de carne. Los ejemplos de proteínas de carne útiles en este documento incluyen carne de cerdo, cordero, equino, aves, pescado y mezclas de los mismos. Además, en un aspecto, las composiciones pueden incluir cualquier fuente de proteína utilizada o conocida para ser utilizada con fines hipoalergénicos, incluidas las fuentes de proteínas hidrolizadas.

Las composiciones comprenden además de 5% a 40% de grasa. Las composiciones pueden comprender además una fuente de carbohidratos. Las composiciones pueden comprender de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% de carbohidratos. Los ejemplos de tales carbohidratos incluyen granos o cereales tales como arroz, maíz, mijo, sorgo, alfalfa, cebada, soja, canola, avena, trigo y mezclas de los mismos. Las composiciones también pueden comprender opcionalmente otros materiales tales como suero seco y otros subproductos lácteos.

El contenido de cenizas de la composición varía del 5% al 10%.

El contenido de humedad puede variar dependiendo de la naturaleza de la composición. En una realización, la composición puede ser un alimento para mascotas completo y nutricionalmente equilibrado. En otra realización, la composición puede ser una composición hipoalérgica. En esta realización, el alimento para mascotas puede ser un "alimento húmedo", "alimento seco" o alimento con un contenido de humedad intermedio. "Comida húmeda" describe la comida para mascotas que generalmente se vende en latas o bolsas de aluminio, y tiene un contenido de humedad típicamente en el rango de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%. "Comida seca" describe la comida para mascotas que es de una composición similar a la comida húmeda, pero contiene una cantidad limitada contenido de humedad, típicamente en el rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% o 20%, y por lo tanto se presenta, por ejemplo, como pequeñas croquetas parecidas a galletas. Según la invención, las composiciones tienen un contenido de humedad del 5% al 20%. Los productos alimenticios secos incluyen una variedad de alimentos con diversos contenidos de humedad, de modo que son relativamente estables y resistentes al deterioro o contaminación microbiana o fúngica. También se incluyen composiciones alimenticias secas que son productos alimenticios extruidos, tales como alimentos para mascotas o tentempiés para humanos o animales de compañía.

Las composiciones también pueden comprender una o más fuentes de fibra. El término "fibra" incluye todas las fuentes de "volumen" en los alimentos, ya sean digeribles o no digeribles, solubles o insolubles, fermentables o no fermentables. Las fibras pueden provenir de fuentes vegetales tales como plantas marinas, pero también se pueden usar fuentes microbianas de fibra. Se puede utilizar una variedad de fibras solubles o insolubles, como será conocido por los expertos en la materia. La fuente de fibra puede ser pulpa de remolacha (de la remolacha azucarera), goma arábica, goma talha, psyllium, salvado de arroz, goma de algarrobo, pulpa de cítricos, pectina, fructooligosacárido, oligofructosa de cadena corta, mananoligofructosa, fibra de soja, arabinogalactano, galactooligosacárido, arabinoxilalanuro o mezclas de los mismos.

Como alternativa, la fuente de fibra puede ser una fibra fermentable. La fibra fermentable se ha descrito previamente para proporcionar un beneficio al sistema inmune de un animal de compañía. La fibra fermentable u otras composiciones conocidas por los expertos en la materia que proporcionan un prebiótico para mejorar el crecimiento de los probióticos dentro del intestino también pueden incorporarse en la composición para ayudar a mejorar el beneficio proporcionado por la presente invención para el sistema inmune de un animal.

En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender además prebióticos o probióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que tienen un efecto beneficioso en la prevención y el tratamiento de afecciones médicas específicas cuando se ingieren. Se cree que los probióticos ejercen efectos biológicos a través de un fenómeno conocido como resistencia a la colonización. Los probióticos facilitan un proceso mediante el cual la flora anaeróbica autóctona limita la concentración de bacterias potencialmente dañinas (principalmente aeróbicas) en el tracto digestivo. Otros modos de acción, como el suministro de enzimas o la influencia de la actividad enzimática en el tracto gastrointestinal, también pueden explicar algunas de las otras funciones que se han atribuido a los probióticos. Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que afectan beneficiosamente la salud del huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de las bacterias en el colon. Los prebióticos incluyen fructooligosacáridos (FOS), xilooligosacáridos (XOS), galactooligosacáridos (GOS) y manooligosacáridos (típicamente para alimentos no humanos como alimentos para mascotas). El prebiótico, fructooligosacárido (FOS) se encuentra naturalmente en muchos alimentos como el trigo, la cebolla, el plátano, la miel, el ajo y el puerro. El FOS también puede aislarse de la raíz de achicoria o sintetizarse enzimáticamente a partir de sacarosa. La fermentación de FOS en el colon produce una gran cantidad de efectos fisiológicos, incluido el aumento del número de bifidobacterias en el colon, el aumento de la absorción de calcio, el aumento del peso fecal, el acortamiento del tiempo de tránsito gastrointestinal y posiblemente la disminución de los niveles de lípidos en sangre. Se ha supuesto que el aumento de las bifidobacterias beneficiará la salud humana al producir compuestos para inhibir posibles patógenos, al reducir los niveles de amoníaco en la sangre y al producir vitaminas y enzimas digestivas. Se cree que las bacterias probióticas como los lactobacilos o las bifidobacterias afectan positivamente la respuesta inmune al mejorar el equilibrio microbiano intestinal, lo que aumenta la producción de anticuerpos y la actividad fagocítica (devorando o matando) de los glóbulos blancos. Bifidobacterium lactis podría ser un suplemento dietético probiótico eficaz para mejorar algunos aspectos de la inmunidad celular en los ancianos. Los probióticos mejoran las respuestas inmunes celulares sistémicas y pueden ser útiles como un suplemento dietético para aumentar la inmunidad natural en adultos sanos. Los probióticos incluyen muchos tipos de bacterias, pero generalmente se seleccionan entre cuatro géneros de bacterias: Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteria, Lactococcus y Pediococcus. Las especies beneficiosas incluyen Enterococcus y Saccharomyces. El experto en la materia determina la cantidad de probióticos y prebióticos que se administrará al animal basándose en el tipo y la naturaleza del prebiótico y el probiótico y el tipo y naturaleza del animal, por ejemplo, la edad, el peso, la salud general, el sexo, grado de agotamiento microbiano, presencia de bacterias dañinas y dieta del animal. En general, los probióticos se administran al animal en cantidades de aproximadamente uno a aproximadamente veinte mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) por día para el mantenimiento saludable de la microflora intestinal, y en un aspecto, de aproximadamente 5 mil millones a aproximadamente 10 mil millones de bacterias vivas por día. Generalmente los prebióticos se administran en cantidades suficientes para estimular positivamente la microflora sana en el intestino y

hacer que estas bacterias "buenas" se reproduzcan. Las cantidades típicas son de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos por porción o de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de la fibra dietética diaria recomendada para un animal. Los probióticos y prebióticos pueden formar parte de la composición por cualquier medio adecuado. Generalmente, los agentes se mezclan con la composición o se aplican a la superficie de la composición, por ejemplo, por aspersión o pulverización. Cuando los agentes son parte de un kit, los agentes pueden mezclarse con otros materiales o en su propio paquete.

Las composiciones y suplementos dietéticos pueden formularse especialmente para los destinatarios o consumidores previstos, tales como animales adultos o animales mayores o jóvenes. Por ejemplo, se puede preparar una composición adaptada para cachorros de perro o gato o adaptada para animales activos, preñados, lactantes o ancianos. En general, las composiciones especializadas comprenderán requerimientos energéticos y nutricionales apropiados para animales en diferentes etapas de desarrollo o edad.

Ciertos aspectos de la invención pueden usarse en combinación con un alimento completo y equilibrado. De acuerdo con ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento, las composiciones que comprenden los TCM pueden usarse con un alimento comercial de alta calidad. Como se usa en este documento, "alimento comercial de alta calidad" se refiere a una dieta fabricada para producir la digestibilidad de los nutrientes clave del 80% o más, como se establece, por ejemplo, en las recomendaciones del Consejo Nacional de Investigación para perros, o en las pautas establecidas por la Association of American Feed Control Officials. Se utilizarían altos estándares similares de nutrientes para otros animales.

En una realización, las composiciones alimenticias comprenden cualquiera de una variedad de ingredientes o combinaciones de los mismos seleccionados por sus contribuciones a la composición global. Por lo tanto, un tecnólogo experto en alimentos puede elegir entre ingredientes o componentes naturales (por ejemplo, derivados de plantas o derivados de animales, derivados de animales o derivados de microbios o microbianos) y sintéticos. En realizaciones particulares, los ingredientes pueden incluir cualquiera de los granos de cereales y/o fracciones o componentes de los mismos, carne y subproductos cárnicos, pescado, crustáceos u otros mariscos, otros productos o subproductos animales, huevos de cualquier fuente, vitaminas, minerales, sales, edulcorantes, fibra, aromatizantes u otros palatantes, colorantes e ingredientes funcionales tales como emulsionantes, estabilizantes, suavizantes, recubrimientos funcionales y similares. Los cereales útiles en la invención incluyen todas las plantas reconocidas como cultivos de "cereales", ya sea que se utilicen actualmente en la agricultura comercial o simplemente se conozcan práctica o botánicamente como "cereales". Por ejemplo, "cereales" incluye maíz, trigo, arroz, cebada, sorgo, mijo, avena, centeno, triticale, trigo sarraceno, fonio y quinoa. El experto en la materia apreciará que en una composición alimenticia dada, no es raro usar uno o más de tales productos de cereales. Las carnes útiles en la invención incluyen productos de cualquier animal, en un aspecto, tejido muscular tal como pollo u otras aves de corral, cordero, oveja, buey, ternera o cerdo. Otros productos y subproductos animales útiles en la invención incluyen productos lácteos o subproductos derivados de la leche de cualquier especie. Otros componentes o ingredientes importantes incluyen grasas y el experto en la materia apreciará que muchas fuentes de grasas vegetales, animales o microbianas están disponibles para formular composiciones alimenticias. En una realización, la fuente de grasa puede ser una grasa vegetal tal como maíz, soja o aceite de canola. En otra realización, una grasa animal, tal como sebo, puede ser útil para proporcionar calorías de la grasa, así como para dar un sabor atractivo a los animales que comen carne. Por supuesto, las combinaciones de cualquiera de los ingredientes anteriores, como las grasas, son conocidas en la técnica y son útiles para optimizar las composiciones alimenticias basadas en propiedades funcionales, así como en el precio y la disponibilidad.

El experto en la materia también apreciará que al formular las composiciones alimenticias de la invención, la formulación puede variar ligeramente, para permitir que el formulador considere el precio y/o disponibilidad de ciertos ingredientes en las composiciones, así como la variación de lote a lote en el análisis de ciertos ingredientes. Por lo tanto, una composición o formulación alimenticia dada puede variar ligeramente de un lote a otro, de una planta a otra, o incluso de una temporada a otra, dependiendo de tales factores. A pesar de dicha variación en los ingredientes específicos seleccionados para fabricar un lote particular de una composición alimenticia, la composición general (por ejemplo, análisis de proteínas, carbohidratos, grasas, fibras u otros componentes) puede mantenerse constante o al menos sustancialmente constante, por ejemplo, de acuerdo con una reivindicación en la etiqueta, como una reivindicación o garantía de un porcentaje mínimo o máximo de un componente en particular.

El experto comprenderá cómo determinar la cantidad apropiada de TCM y cualquier otro ingrediente que se agregue a una composición determinada. El formulador experto puede considerar importante la especie, edad, tamaño, peso, salud y similares del animal para determinar la mejor forma de formular una composición particular, alimento o composición farmacéutica que comprenda los TCM y otros componentes. Otros factores que pueden tenerse en cuenta para la formulación incluyen el tipo de composición (por ejemplo, composición de alimentos para mascotas versus suplemento dietético), la dosis deseada de cada componente (TCM), el consumo promedio de tipos específicos de composiciones por diferentes animales (por ejemplo, basado en especies, peso corporal, actividad/demandas de energía y similares) y las condiciones de fabricación bajo las cuales se prepara la composición. En una realización, las concentraciones de TCM y otros ingredientes a añadir a la composición se calculan en base a los requerimientos de energía y nutrientes del animal. Al formular las composiciones de la presente invención, un experto puede determinar las cantidades de los TCM y otros componentes de las

composiciones y de otros compuestos o ingredientes, por ejemplo, una composición alimenticia, en base a las dosis deseadas y las características del animal.

Para alimentos para mascotas y productos alimenticios formulados para consumo humano, la cantidad de AGPICL como porcentaje de la composición puede estar en el rango de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13% de la composición, aunque se puede suministrar un porcentaje mayor. En diversas realizaciones, la cantidad de AGPICL puede ser aproximadamente 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7 %, 4,8%, 4,9%, 5,0% o más, por ejemplo, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% o más, de la composición. Se pueden usar hasta 30, 40 o 50% de AGPICL en ciertas realizaciones.

Para alimentos para mascotas y productos alimenticios formulados para consumo humano, la cantidad de NORC como porcentaje de la composición puede estar en el rango de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 12% de la composición, aunque se puede suministrar un porcentaje mayor. En diversas realizaciones, la cantidad de NORC puede ser aproximadamente 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0% o más, por ejemplo, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% o más, hasta aproximadamente el 15% o incluso el 20% del composición. Los suplementos dietéticos pueden formularse para contener concentraciones varias veces mayores de AGPICL y NORC, para que puedan administrarse a un animal en forma de comprimido, cápsula, concentrado líquido, emulsión, suspensión, gel u otra forma de dosificación, o diluirse antes de la administración, tal como por dilución en agua, o agregar a un alimento para mascotas (por ejemplo, pulverizando o rociando sobre él), y otros modos de administración adecuados para administrar tales suplementos dietéticos.

En una realización, la cantidad de TCM o FAE en la composición puede ser una función de una cantidad requerida para establecer concentraciones específicas, o un rango deseado de concentraciones, de TCM y/o FAE, o un metabolito del mismo, en el suero sanguíneo del animal. Las concentraciones especificadas, o los rangos deseados de TCM y/o FAE en el suero sanguíneo pueden calcularse determinando los niveles de suero sanguíneo de animales alimentados con las cantidades recomendadas de TCM y/o FAE especificadas anteriormente, como apreciaría un experto en la materia.

En una realización, las composiciones alimenticias comprenden una composición de macronutrientes adecuada para el tipo de alimento que se está diseñando. En un aspecto, la composición alimenticia tiene aproximadamente 20 a 32% de proteína, aproximadamente 30 a 50% de carbohidratos, aproximadamente 5% a 20% de grasa y aproximadamente 15% a 25% de humedad. En otra realización, la composición alimenticia puede ser una composición alimenticia para mascotas tal como una composición alimenticia para mascotas premium o súper premium. En una realización, el alimento para mascotas puede formularse para caninos y tiene un contenido de proteínas de aproximadamente 20-30%, aproximadamente 24-28%, o incluso aproximadamente 25-27%. En una realización, el contenido de proteína de una composición alimenticia para perros puede ser de aproximadamente 26% en peso. En otra realización, la formulación puede ser para felinos y tiene un contenido de proteína de aproximadamente 35-45%, 37-42%, o incluso aproximadamente 39-41%. En una realización, el contenido de proteína de una composición alimenticia para gatos puede ser de aproximadamente el 40%. En otra realización, la composición puede ser un producto alimenticio que comprende TCM y que comprende además de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% de proteína, aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de grasa, aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de contenido de cenizas y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

En una realización, la composición alimenticia puede ser un alimento húmedo, tal como un alimento enlatado, alimento congelado o producto alimenticio fresco. En otra realización, la composición alimenticia puede ser estable en almacenamiento. En otro, debe ser refrigerado. En otras realizaciones, la composición alimenticia puede ser un producto de humedad intermedio o un producto alimenticio seco como se describió anteriormente.

En una realización, el AGPICL puede ser un aceite de pescado y el NORC puede ser arginina o un derivado liberador de óxido nítrico del mismo. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% de aceite de pescado y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de arginina.

En una realización, el AGPICL comprende uno o más de un aceite de pescado natural, ALA, EPA, DPA, DHA u otro ácido graso n-3 de cualquier fuente. Por supuesto, las combinaciones de fuentes de AGPICL se contemplan para su uso en este documento. Los AGPICL con n-3 o n-6 también se contemplan para su uso en diversas realizaciones.

En una realización, la composición puede formularse para un animal de compañía, por ejemplo, un perro o un gato. En otras realizaciones, el animal puede ser un humano.

En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender uno o más vehículos, diluyentes o excipientes

farmacéuticamente aceptables. En general, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando un compuesto o composición con excipientes, tampones, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, saborizantes, agentes humectantes y similares, incluidos otros ingredientes que los expertos saben que son útiles para producir productos farmacéuticos y formular composiciones que son adecuadas para la administración a un animal como productos farmacéuticos. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas comprenden además TCM, AGPACL, NORC, vitaminas B y antioxidantes.

En algunas realizaciones, los AGPACL, TCM, NORC, vitaminas B y antioxidantes pueden administrarse al animal en cantidades proporcionadas en el presente documento al describir las composiciones. En ciertas realizaciones, la dosis diaria para las composiciones varía de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 5.000 mg/día, 10.000 mg/día, o 20.000 mg/día, o más por animal. En un aspecto, la dosis diaria puede variar de aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 10.000 mg/día por animal, y en un aspecto, de aproximadamente 750 mg/día a aproximadamente 7.500 mg/día por animal. La dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM se puede medir en términos de gramos de AGPACL, NORC y TCM por kg de peso corporal (PC) del animal. La dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM de los mismos puede variar de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 50 g/kg de peso corporal del animal, aunque se pueden proporcionar dosis mayores o menores. En una realización, la dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM puede ser de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 25 g/kg de peso corporal del animal. En un aspecto, la dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM de los mismos puede ser de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 10 g/kg PC del animal. En otro aspecto, la dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM puede ser de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 5 g/kg PC del animal. En otros aspectos más, la dosis diaria de AGPACL, NORC y TCM puede ser de aproximadamente 0.001 g/kg a aproximadamente 1 g/kg PC del animal, o de aproximadamente 0,001 g/kg a aproximadamente 0,5 g/kg PC del animal.

La administración de acuerdo con la invención puede realizarse según sea necesario o como se desee de frecuencia variable o regular. Un objetivo de la ingestión regular es proporcionar al animal una dosis regular y constante de la composición o los metabolitos directos o indirectos que resultan de dicha ingestión. Tal dosificación regular y consistente tenderá a crear niveles sanguíneos constantes de los componentes de las composiciones o sus metabolitos directos o indirectos. Por lo tanto, la administración regular puede ser una vez al mes, una vez a la semana, una vez al día o más de una vez al día. Del mismo modo, la administración puede ser cada dos días, semanas o meses, cada tercer día, semana o mes, cada cuarto día, semana o mes, y similares. La administración puede ser varias veces al día. Cuando se utiliza como suplemento de los requisitos dietéticos ordinarios, la composición puede administrarse directamente al animal, por ejemplo, por vía oral o de otro modo. Alternativamente, las composiciones pueden ponerse en contacto con, o mezclarse con, alimento o alimento diario, incluido un fluido, tal como agua potable, o una conexión intravenosa para un animal que está recibiendo dicho tratamiento. Cuando se utiliza como alimento o alimento diario, la administración será bien conocida por los expertos en la materia.

Según la invención, la administración de las composiciones, incluida la administración como parte de un régimen dietético, puede abarcar un período de tiempo que varía desde el parto hasta la vida adulta del animal. En diversas realizaciones, el animal puede ser un humano o un animal de compañía, como un perro o un gato. En ciertas realizaciones, el animal puede ser un animal joven o en crecimiento. En otras realizaciones, el animal puede ser un animal mayor. En algunas realizaciones, la administración comienza, por ejemplo, de forma regular o prolongada, cuando el animal ha presentado signos de convulsión o se le ha diagnosticado epilepsia.

En general, las composiciones pueden administrarse al animal junto con uno o más FAE en una cantidad eficaz para tratar la epilepsia. En una realización específica, la composición administrada puede ser la composición farmacéutica que incluye el FAE y el TCM. En una realización, la composición puede administrarse al animal diariamente en una sola dosis.

En el presente documento también se describen kits adecuados para administrar una composición que comprende TCM a un animal. Los kits comprenden contenedores separados en un solo paquete o contenedores separados en un paquete virtual, según sea apropiado para el componente del kit, uno o más TCM y uno o más de (1) uno o más ingredientes adecuados para el consumo de un animal; (2) uno o más FAE; (3) instrucciones sobre cómo combinar o preparar los TCM y cualquier otro ingrediente proporcionado en el kit para la administración a un animal; (4) instrucciones sobre cómo usar los componentes combinados del kit, los componentes preparados del kit u otros componentes del kit para el beneficio de un animal; y (5) un dispositivo para administrar los componentes del kit combinados o preparados a un animal. Los componentes se proporcionan cada uno en contenedores separados en un solo paquete o en mezclas de varios componentes en diferentes paquetes. Los kits pueden comprender los ingredientes en varias combinaciones. Por ejemplo, el kit podría comprender una mezcla de uno o más TCM y uno o más ingredientes alimenticios en un recipiente y uno o más ingredientes en uno o más recipientes. De manera similar, el kit podría comprender una composición alimenticia única que contenga los TCM con un compartimento adicional para un FAE. El experto en la materia puede producir otras combinaciones de este tipo basándose en las características de los ingredientes y sus propiedades y compatibilidades físicas y químicas.

También se describe en el presente documento un medio para comunicar información o instrucciones para uno o más de (1) usar composiciones descritas en el presente documento para el tratamiento de la epilepsia; (2) mezclar los TCM u otros componentes descritos aquí para producir una composición adecuada para el tratamiento de la

epilepsia; (3) usar los kits descritos aquí para el tratamiento de la epilepsia; y (4) administrar las composiciones a un animal. Los medios comprenden uno o más de un documento físico o electrónico, medios de almacenamiento digital, medios de almacenamiento óptico, presentación de audio, pantalla audiovisual o pantalla visual que contiene la información o instrucciones. En una realización, los medios pueden seleccionarse del grupo que consiste en un sitio web visualizado, un quiosco de visualización, un folleto, una etiqueta de producto, un prospecto, un anuncio, un anuncio público, una cinta de audio, una cinta de video, un DVD, un CD-ROM, un chip legible por computadora, una tarjeta legible por computadora, un disco legible por computadora, un dispositivo USB, un dispositivo FireWire, una memoria de computadora y cualquier combinación de los mismos.

En el presente documento también se describen métodos para fabricar una composición alimenticia que comprende TCM y uno o más ingredientes adecuados para el consumo de un animal, por ejemplo, proteínas, grasas, carbohidratos, fibra, AGPICK, NORC, vitaminas B y antioxidantes. Los métodos comprenden mezclar uno o más ingredientes adecuados para el consumo de un animal con TCM, y posiblemente otros ingredientes. Alternativamente, los métodos comprenden la aplicación de TCM y otros ingredientes si se desea, por separado o en cualquier combinación sobre la composición alimenticia, por ejemplo, como un recubrimiento o cubierta. Los TCM se pueden agregar en cualquier momento durante la fabricación y/o procesamiento de la composición alimenticia. Esto incluye, por ejemplo, mezclar los TCM como parte de la formulación central del "cuerpo" de la composición alimenticia o aplicarlos como un recubrimiento, es decir, principalmente a la superficie de la composición alimenticia después de su fabricación. Las composiciones pueden hacerse de acuerdo con cualquier método adecuado en la técnica.

También se describe en el presente documento un paquete que comprende una composición de la presente invención y una etiqueta pegada al paquete que contiene una palabra o palabras, imagen, diseño, acrónimo, lema, frase u otro dispositivo, o combinación de los mismos, que indica que el contenido del paquete contiene una composición adecuada para el tratamiento de la epilepsia en un animal. Típicamente, dicho dispositivo comprende las palabras "trata la epilepsia", "mejora el tratamiento de la epilepsia", "potencia el tratamiento de la epilepsia" o una expresión equivalente impresa en el paquete. Cualquier paquete o material de embalaje adecuado para contener la composición es útil en la invención, por ejemplo, una bolsa, caja, botella, lata y similares fabricados de papel, plástico, papel de aluminio, metal y similares. En una realización, el paquete contiene una composición alimenticia adaptada para un animal particular tal como un ser humano, canino o felino, según sea apropiado para la etiqueta, en un aspecto, una composición alimenticia para animales de compañía.

Las composiciones de la invención pueden administrarse al animal usando una variedad de rutas de administración. Dichas rutas incluyen oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, intragástrica, transpilórica, subcutánea, rectal y similares. En una realización, las composiciones pueden administrarse por vía oral.

### Ejemplos

La invención puede ilustrarse adicionalmente mediante el siguiente ejemplo.

#### Ejemplo 1 - Estudio de epilepsia para caninos

Se realizó un ensayo dietético cruzado prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses de duración que comparó una dieta que contenía TCM con una dieta de placebo estandarizada que no contenía TCM en la epilepsia canina. Los sujetos fueron alimentados con la dieta TCM o placebo durante 3 meses (día 1 al día 90  $\pm$ 2 días) seguido por el correspondiente cambio de dieta durante 3 meses más (día 90 al día 180  $\pm$ 2 días). Se recopilaron datos relevantes sobre las siguientes variables en la visita 1 (día -2), visita 2 (día 90  $\pm$ 2 días) y visita 3 (día 180  $\pm$ 2 días): frecuencia de las convulsiones; peso corporal; mediciones de la concentración sérica de fenobarbital (PB) y/o (bromuro de potasio) KBr según corresponda; ácidos biliares dinámicos; recuento completo de células sanguíneas; química sérica clínica estándar; y eventos adversos. Las asignaciones de la dieta fueron aleatorizadas y solo estaban disponibles para la enfermera del estudio, que también era la dispensadora de la dieta, por lo tanto, los propietarios, investigadores y estadísticos involucrados estuvieron cegados durante todo el estudio.

Los sujetos fueron reclutados en base a los siguientes criterios de exclusión e inclusión que fueron verificados por entrevistas telefónicas seguidas de exámenes físicos y de laboratorio: especies caninas de razas mixtas o de raza pura; se sospecha que tiene epilepsia idiopática (exploración de resonancia magnética anterior (MRI) y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) sin complicaciones); edad entre 6 meses y menor o igual a 12 años; peso entre 4 kg y menos o igual a 65 kg; sin hallazgos clínicamente significativos sobre hematología y bioquímica o resultados dinámicos de ácidos biliares; tener exámenes neurológicos interictales sin complicaciones para un perro en tratamiento antiepiléptico; solo un perro por hogar inscrito en el estudio; tener al menos 3 convulsiones en los 3 meses previos al inicio del estudio; en al menos un tratamiento antiepiléptico; sin uso de fármacos que puedan influir en el metabolismo de PB y KBr. Perros destinados a la reproducción en menos de dos semanas desde el inicio del estudio; con causa conocida de epilepsia, como neoplasia cerebral, trauma cerebral, encefalitis y meningitis; con insuficiencia renal o hepática crónica o aguda; con una afección aguda o quirúrgica en el momento del reclutamiento y las perras que se sabe o se sospecha que están embarazadas o en período de lactancia fueron excluidas del estudio.

La dieta TCM era la fórmula de Pollo y Arroz ProPlan® Senior 7+ disponible comercialmente fabricada en Francia y formulada para contener 5,6% de TCM, al menos 26% de proteína cruda, al menos 15% de grasa cruda y 50% de carbohidratos con menos del 2% como fibra cruda. La fórmula de placebo es de composición similar, con la excepción de que se agregaron cero TCM y se usó manteca de cerdo como sustituto de grasa para garantizar que las fórmulas fueran isocalóricas. Los perros fueron alojados y alimentados principalmente una vez al día en casa y no hubo restricciones en el consumo de agua. Los propietarios fueron educados para mantener una dieta constante durante todo el período de estudio.

La frecuencia de las convulsiones se refiere a la cantidad de convulsiones por mes y los días de convulsiones se refieren a la cantidad de días en un mes con ocurrencia de convulsiones. La gravedad de las convulsiones se analizó mediante la prueba de McNemar al comparar la presencia de convulsiones en grupos entre los grupos de dieta. Las comparaciones realizadas entre los grupos de dieta estandarizada TCM y placebo se realizaron mediante pruebas t de Student emparejadas por pares para datos paramétricos y la prueba de rango con signo de Wilcoxon de pares emparejados para datos no paramétricos donde ambos se usaron a dos lados y  $P < 0,05$  se consideró significativo. Los datos no paramétricos se presentan como mediana (25-75% percentil) y los datos paramétricos se muestran como media (+/- DE).

El presente estudio utilizó veintinueve perros de 17 razas caninas diferentes que incluyen: bulldog americano; 2 beagles; 2 border collies; boxer; cavalier king charles spaniel; bull terrier inglés; springer spaniel inglés; pastor alemán; golden retriever; lhasa apso; mastín; ridgeback de rodesia; san bernardo; husky siberiano; puntero de pelo áspero eslovaco; welsh springer spaniel y 3 razas cruzadas. La población de estudio consistió en 15 machos, de los cuales 10 estaban castrados y 5 estaban intactos y 6 hembras, de las cuales 4 estaban esterilizadas y 2 no. Los perros tenían  $4,59 \pm 1,73$  años de edad y pesaban  $29,79 \pm 14,73$  kilogramos al inicio de la prueba. Los 21 perros recibieron PB. La mayoría de los perros también fueron tratados adicionalmente con KBr (n = 18). Algunos perros fueron tratados crónicamente con un tercer FAE, imepitoína (n = 1) o levetiracetam (n = 4). Doce propietarios recibieron diazepam rectal o levetiracetam para la terapia de pulso en el hogar disponible para el tratamiento agudo de los episodios de convulsiones en racimo. No hubo diferencias para los regímenes de tratamiento agudo o crónico entre la fase placebo o TCM.

Efectos sobre la frecuencia de las convulsiones, los días y la gravedad de las convulsiones.

Los resultados revelaron una frecuencia de convulsiones significativamente menor cuando los perros estaban en TCM (2,8/mes, 0-10/mes) en comparación con la dieta placebo (4,4/mes, 0,3-22,9/mes,  $p = 0,0195$ ; Tabla 1) Tres perros lograron libertad total de ataques (reducción del 100%), 7 perros tuvieron una reducción del 50% o más en la frecuencia de ataques (56,85%, 50,76-62,8%) y 5 perros tuvieron una reducción general en la frecuencia de las convulsiones (38,87%, 35,68-43,27%). Seis perros no mostraron respuesta al TCM con un aumento general en la frecuencia de las convulsiones.

Tabla 1

Id. Del Caso	Dieta placebo Frecuencia convulsiones/mes	de	Dieta TCM Frecuencia convulsiones/mes	de	cambio
RVE02	1,7		1,0		-39,3%
RVE05	4,4		8,0		80,5%
RVE06	11,6		5,7		-51,2%
RVE09	1,9		1,0		-47,2%
RVE12	0,3		1,7		388,9%
RVE13	1,3		2,3		73,1%
RVE14	3,5		2,3		-33,5%
RVE15	2,0		0,0		-100,0%
RVE16	2,0		2,3		12,9%
RVE17	22,9		9,9		-56,9%
RVE19	3,7		2,3		-37,8%
RVE20	2,7		1,3		-50,0%
RVE21	10,6		5,2		-50,8%
RVE22	3,6		3,9		7,9%
RVE23	6,1		2,3		-61,5%
RVE25	2,6		1,0		-62,1%
RVE27	5,4		3,3		-38,9%
RVE28	2,3		0,7		-71,1%
RVE29	0,7		0,0		-100,0%
RVE30	3,4		5,0		48,3%
RVE33	0,3		0,0		-100,0%

Los días de convulsiones también mostraron ser significativamente más bajos cuando los perros estaban en TCM en comparación con la dieta placebo ( $p = 0,0216$ ) con más del 76% de la población de prueba logrando una reducción en los días de convulsiones (Tabla 2). Durante el tratamiento TCM, 3 perros lograron libertad total de ataques (100 % de reducción), 5 perros tuvieron una reducción de más del 50% en los días de convulsiones (67,14%, 58,22-75,14%), y 8 perros tuvieron una reducción de menos del 50% en los días de convulsiones (29,68%, 6,839-41,22%). cinco perros no mostraron respuesta al TCM con un aumento general en el número de días de convulsiones.

Tabla 2

Id. de caso	PLACEBO Días de convulsión	PRUEBA Días de convulsión	cambio
RVE02	5	2	-60,0%
RVE05	7	12	71,4%
RVE06	5	6	20,0%
RVE09	5	2	-60,0%
RVE12	1	6	500,0%
RVE13	3	7	133,3%
RVE14	11	7	-36,4%
RVE15	5	0	-100,0%
RVE16	3	3	0,0%
RVE17	41	23	-43,9%
RVE19	10	6	-40,0%
RVE20	5	4	-20,0%
RVE21	22	16	-27,3%
RVE22	6	5	-16,7%
RVE23	12	3	-75,0%
RVE25	6	3	-50,0%
RVE27	12	7	-41,7%
RVE28	4	1	-75,0%
RVE29	2	0	-100,0%
RVE30	8	6	-25,0%
RVE33	1	0	-100,0%

La dieta TCM dio como resultado un cambio en la distribución de las frecuencias de convulsiones por mes con porcentajes más altos de toda la población ( $n = 21$ ) experimentando frecuencias de convulsiones reducidas en comparación con la dieta estandarizada con placebo. El número total de convulsiones que ocurrieron en la población del estudio ( $n = 21$ ) en cada día del período TCM también se redujo en comparación con la dieta placebo (Tabla 3). Los resultados también muestran una reducción en el número de sujetos con episodios de convulsiones durante el período TCM con una distribución estable de alrededor de 3 sujetos con episodios de convulsiones por día. Por otro lado, durante la dieta placebo estandarizada, la distribución fue más variada con un mayor número de sujetos con episodios de convulsiones por día. No hubo diferencias significativas en el número de días con convulsiones en racimo entre los grupos de dieta ( $p = 0,6171$ ).

Tabla 3

Id. de caso	convulsiones totales con dieta placebo	convulsiones totales con dieta TCM	cambio
RVE02	5	3	-40,0%
RVE05	13	24	84,6%
RVE06	36	17	-52,8%
RVE09	6	3	-50,0%
RVE12	1	6	500,0%
RVE13	4	7	75,0%
RVE14	11	7	-36,4%
RVE15	6	0	-100,0%
RVE16	6	7	16,7%
RVE17	68	30	-55,9%
RVE19	12	7	-41,7%
RVE20	8	4	-50,0%
RVE21	31	17	-45,2%
RVE22	11	12	9,1%
RVE23	18	7	-61,1%
RVE25	8	3	-62,5%

(continuación)

Id. de caso	convulsiones totales con dieta placebo	convulsiones totales con dieta TCM	cambio
RVE27	16	10	-37,5%
RVE28	7	2	-71,4%
RVE29	2	0	-100,0%
RVE30	10	15	50,0%
RVE33	1	0	-100,0%

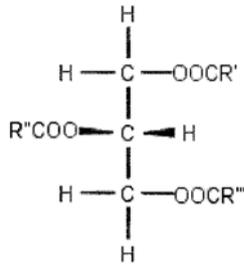
Efecto sobre el peso corporal, la concentración sérica de FAE, el recuento sanguíneo completo y la química clínica

- 5 No hubo cambios significativos en las concentraciones séricas de PB (26,50 µg/ml, 23,50-34,00 µg/ml v. 32,50 mg/ml, 25,00-36,75 µg/ml, p = 0,4233) y bromuro de potasio (1,23mg/ml, 1,09-1,89 mg/ml v. 1,29 mg/ml, 1,02-1,61mg/ml, p = 0,4037) o peso (29,79, 615,16 kg v. 29,61, 615,51 kg, p = 0,2997) entre la dieta estandarizada con placebo y TCM respectivamente. El recuento sanguíneo completo y los resultados de la química clínica, incluida la glucosa, no fueron significativamente diferentes entre los grupos de dieta.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición alimenticia que comprende un triglicérido de cadena media (TCM) de una fórmula (Fórmula 1):



5 en donde los R', R'' y R''' esterificados a la cadena principal de glicerol son cada uno ácidos grasos independientes que tienen 5-12 carbonos, para usar junto con un fármaco antiepiléptico (FAE) para potenciar el efecto del FAE en un animal, en el que la composición alimentaria comprende del 1% al 15% en peso del TCM, y en el que la  
 10 composición alimentaria comprende además del 15% a 50% de proteína en peso, 5% a 40% de grasa en peso, 5% a 10% en peso de contenido de cenizas, y con un contenido de humedad de 5% a 20% en peso.

15 2. La composición alimenticia para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 95% de R', R'' y R''' tienen 8 carbonos de longitud.

3. La composición alimenticia para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde los restantes R', R'' y R''' son ácidos grasos de 6 carbonos o de 10 carbonos.

20 4. La composición alimenticia para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el FAE se selecciona del grupo que consiste en acetazolamida, carbamazepina, clorazepato, clobazam, clonazepam, diazepam, acetato de eslicarbazepina, etilisunundem, etosuximida, felbamato, gabapentina, imepitoína, keppra, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, metilfenobarbitona, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, bromuro de sodio, valproato de sodio, estiripentol, sultiame, tiagabina, topiramato, ácido valpórico, vigabatrina, zonisamida, sales de los mismos, derivados  
 25 de los mismos y mezclas de los mismos.

5. La composición alimenticia para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición alimenticia se formula como una composición alimenticia humana, composición alimenticia para mascotas, o un suplemento dietético.  
 30

6. La composición alimenticia para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el animal es un canino o un felino.