



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0614359-8 A2**

(22) Data de Depósito: 08/08/2006
(43) Data da Publicação: 27/11/2012
(RPI 2186)



(51) *Int.Cl.:*

A01N 43/04
A01N 37/02
A61K 38/00
A61K 35/60
A61K 39/385
A61K 9/28
A61K 47/00

(54) Título: MÉTODOS PARA MELHORAMENTO DE ANORMALIDADES DE CARTILAGENS EM UM ANIMAL, E PARA EVITAR A DEGRADAÇÃO DE UMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, COMPOSIÇÃO, MEIO PARA COMUNICAR INFORMAÇÃO SOBRE OU INSTRUÇÕES PARA MELHORAR OU DIMINUIR AS ANORMALIDADES DE UMA CARTILAGEM OU EVITAR A DEGRADAÇÃO DE UMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(57) Resumo: MÉTODOS PARA MELHORAMENTO DE ANORMALIDADES DE CARTILAGENS EM UM ANIMAL, E PARA EVITAR A DEGRADAÇÃO D EUMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, COMPOSIÇÃO, MEIO PARA COMUNICIAR INFORMAÇÃO SOBRE OU INSTRUÇÕES PARA MELHORAR OU DIMINIUR AS ANORMALIDADES DE UMA CARTILAGEM OU EVITAR A DEGRADAÇÃO DE UMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO. A invenção refere-se a um método para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2005 US 11/199350

(73) Titular(es): HILL'S PET NUTRITION, INC.

(72) Inventor(es): KIM GENE FRIESEN, PHILIP WILLIAM TOLL

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006031071 de 08/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/019549de 15/02/2007

“MÉTODOS PARA MELHORAMENTO DE ANORMALIDADES DE
 CARTILAGENS EM UM ANIMAL, E PARA EVITAR A DEGRADAÇÃO
 DE UMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, COMPOSIÇÃO, MEIO
 PARA COMUNICAR INFORMAÇÃO SOBRE OU INSTRUÇÕES PARA
 5 MELHORAR OU DIMINUIR AS ANORMALIDADES DE UMA
 CARTILAGEM OU EVITAR A DEGRADAÇÃO DE UMA CARTILAGEM
 EM UM ANIMAL, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente U.S.
 10 No. 11/199.350, depositado em 08 de agosto de 2005, que é uma
 continuação-em-parte de e reivindica prioridade do Pedido de Patente U.S.
 No. 10/774.781, depositado em 09 de fevereiro de 2004, que reivindicou o
 benefício do Pedido PCT No. PCT/US05/04274, depositado em 09 de
 fevereiro de 2005, cuja descrição é incorporada aqui como referência.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se geralmente a composições e
 métodos para melhorar a saúde da junta em animais e particularmente ao uso
 de manganês e aminoácidos contendo enxofre para diminuir anormalidades
 20 de cartilagens em animais.

Descrição da Técnica Anterior

Virtualmente, todas as juntas têm cartilagem. A cartilagem é
 importante no corpo de animais para fornecer flexibilidade,
 compressibilidade sob pressão, amortecimento, resistência à tração, faixa de
 25 movimento e suavidade de movimento dentro das juntas. Exemplos de juntas
 que têm cartilagem incluem dedos das mãos e dos pés, pescoço, joelho,
 cintura, ombro e semelhantes. Os animais podem sofrer de um número de
 condições onde a cartilagem é negativamente afetada, desta forma levando a
 uma redução na flexibilidade e na compressibilidade da junta e

freqüentemente resultando em uma inflamação generalizada da junta e/ou tecido que a circunda. Tal animal então tem uma perda significativa de função de junta e sente dor.

A Patente U.S. 5.587.363, de Henderson, propõe uma
5 composição para proteção, tratamento e reparo de tecidos conectivos em humanos e animais e um método para o tratamento de tecido conectivos em humanos e animais pela administração da composição. A composição inclui amino açúcares e glicosaminoglicanas. A Patente U.S. 6.255.295, de Henderson, propõe uma composição para proteção, tratamento e reparo e
10 redução da inflamação de tecidos conectivos em mamíferos e o método para tratamento de proteção e reparo de tecidos conectivos em mamíferos pela administração da composição. A composição inclui pelo menos dois compostos selecionados dentre s-adenosilmetionina, um amino açúcar e um composto tipo glicosaminoglicana. A composição opcionalmente inclui
15 manganês e a composição também opcionalmente inclui doadores de metil e co-fatores de doadores de metil. A Patente U.S. 6.271.213, de Henderson, propõe uma composição para proteção, tratamento, reparo e redução da inflamação de tecidos conectivos em mamíferos e o método para tratamento de proteção e reparo de tecidos conectivos em mamíferos pela administração
20 da composição. A composição inclui pelo menos dois compostos selecionados dentre s-adenosilmetionina, um amino açúcar e um composto tipo glicosaminoglicana. A composição opcionalmente inclui manganês e a composição também opcionalmente inclui doadores de metil e co-fatores de doadores de metil. A Patente U.S. 5.952.367, de Pak, propõe um método de
25 tratamento de dor causada por tendinite, artrite e semelhantes compreende a administração da quantidade efetiva de uma droga antiinflamatória não-esteroidal e ingerir uma quantidade de metionina e um açúcar em combinação.

Kroger et al. (1999) the Effect of Tryptophan plus

Methionine-5-Azacytidine and Methotrexate on Adjuvant Arthritis of Rat; Gen..Pharm. 33:195-201 relatam um tratamento com a combinação de triptofano e metionina sozinho estimulam reações artríticas. Contudo, o tratamento com duas drogas 5-azazitidina e metotrexato em combinação com triptofano e metionina claramente reduziu o desenvolvimento da artrite adjuvante e este efeito é mais forte do que com 5-azazitidina ou metotrexato sozinho. Agency for Health Care Research and Quality (2002) Evidence Report Technology Assessment No. 64 relata que estudos foram identificados na literatura que incluída uma análise meta da eficiência de S-adenosil-L metionina (SAME) para diminuir a dor de osteoartrite. Os resultados mostram que quando comparado com um medicamento antiinflamatório não-esteroidal, o tratamento com SAME não estava associado com uma diferença estatisticamente significativa nos resultados. Contudo, um ensaio clínico aleatório mostrou um tamanho efetivo a favor de SAME de 0,20 quando comparado com placebo, assim indicando uma diminuição na dor de osteoartrite. Johnston (1997), Orthoarthitis. Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice 27:699-720 relata que a osteoartrite é um distúrbio progressivo lento de juntas sinoviais que afeta cerca de 20% da população canina em um ano de idade. Este distúrbio de junta é caracterizado pela perda de equilíbrio entre a síntese e a degradação de constituintes de cartilagem articular levando a uma subsequente erosão da cartilagem da junta, remodelamento de osso subjacente, formação de osteófito e graus variáveis de sinovite. Martinez et al. (1997) Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 27:759-775 relata que algumas das causas mais comuns de osteoartrite secundária vista em animais de companhia são ruptura do ligamento cruzado anterior, osteocondrite dissecanas, processo de coronóide fragmentado e displasia de quadril. Outros exemplos de condições que afetam cartilagens incluem, mas não estão limitados a, osteocondrose,

sinovite, artrite purulenta por bactéria, osteoartropatia psoriática, lesões císticas subcondriais, fisite, deformidades de membro angular e má formação de osso cubóide.

Os cães maiores desenvolvem artrite quando envelhecem. As
5 raças de cães maiores são mais suscetíveis de sofrerem artrite devido à sua massa aumentada e/ou disposição genética. Cães maiores não são os únicos animais com risco de sofrerem de artrite e outras condições de cartilagem. Hardie et al. (2002) Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats. JAVMA 220(5):628-632 relata que artrite e outras doenças
10 degenerativas de junta têm sido comumente reconhecidas em cães e tais condições têm sido mostradas serem prevalentes em gatos. Outros animais com risco de desenvolver condições que afetam cartilagens incluem, mas não estão limitados a, mamíferos, tais como canino, felino, eqüino, hircino, ovino, suíno, bovino, espécie primata humano e não-humano, e pássaros
15 que incluem perus e galinhas.

Os métodos conhecidos por diminuir as anormalidades da cartilagem têm eficácia limitada. Portanto, há uma necessidade por novos métodos e composições para tratar, evitar, ou melhorar tais condições em animais.

20 **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção fornece composições e métodos para melhorar a saúde das juntas. Assim, várias formas de realização fornecem métodos para diminuir as anormalidades da cartilagem em um animal pela administração ao animal de uma quantidade efetiva de uma combinação de
25 manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

Várias formas de realização fornecem métodos para evitar a degradação do tecido da cartilagem em um animal pela administração ao animal de uma quantidade efetiva de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

Várias formas de realização fornecem composições adequadas para administração sistêmica a um animal que compreende uma quantidade efetiva para diminuição da anormalidade de uma cartilagem ou para prevenção de anormalidade de uma cartilagem de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre. Várias formas de realização fornecem rações que compreendem uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre em uma quantidade efetiva para melhorar a saúde da junta do animal.

Outras áreas de aplicação das várias formas de realização vão se tornar aparentes a partir da descrição detalhada fornecida a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Várias formas de realização fornecem composições e métodos para melhorar a saúde da junta em animais e, particularmente, em animais de companhia, tais como cães e gatos. A descrição de exemplos específicos, enquanto indicando várias formas de realização da presente invenção, é voltada para os propósitos de ilustração somente e não é voltada para limitar o escopo das formas de realização. Além disso, a menção de várias formas de realização dos aspectos estabelecidos não é voltada para excluir outras formas de realização tendo aspectos adicionais, ou outras formas de realização que incorporam diferentes combinações dos aspectos estabelecidos.

Toda a literatura e os materiais similares citados neste pedido, incluindo mas não limitados a patentes, pedidos de patente, artigos, livros, tratados, e páginas da internet, independentemente do formato de tal literatura e materiais similares, são expressamente incorporados por referência para qualquer propósito até uma extensão permitida por lei. No caso em que um ou mais da literatura incorporada e materiais similares diferem de ou se contradizem com este pedido, incluindo, mas não limitados a, os termos definidos, uso de termos, técnicas descritas, ou semelhantes, este

pedido controla.

A cartilagem é composta de tecido vivo que é continuamente quebrado e substituído. Contudo, dano, tensão nas juntas e o processo de envelhecimento podem prejudicar o tecido da cartilagem, freqüentemente sem quaisquer sinais óbvios até que um pouco de dano tenha sido feito. A cartilagem é uma substância que é composta de até 65-80% de água. A porção restante é composta de 3 outros componentes: colágeno, condrócitos e proteoglicanas. Colágeno dá à cartilagem sua absorção de choque e elasticidade, enquanto que proteoglicanas são moléculas maiores que dão à cartilagem sua capacidade de estiramento e então retornar em resposta aos movimentos. Contudo, como com todas as coisas, colágeno e proteoglicanas também envelhecem. Os condrócitos limpam proteoglicanas e colágeno envelhecidos e produzem novos. Estes componentes, juntamente com água, trabalham juntos para assegurar que a cartilagem seja saudável e lisa e o movimento da junta seja livre de dor. Quando qualquer destes componentes declinar, a cartilagem pode se deteriorar e osteoartrite vai começar a se desenvolver.

A osteoartrite afeta predominantemente a cartilagem da junta, a superfície de brilho liso que reveste o osso dentro da junta. A função da cartilagem é fornecer absorção de choque e reduzir o atrito conforme a junta desliza. A osteoartrite produz um afilamento e dano à cartilagem, que vai quebrar, se tornando rígida e desgastada. A cartilagem e o osso são também danificados quando os ossos se esfregam juntos e deformidade resulta quando um lado da junta se retrai mais que o outro lado. Quando a perda de cartilagem for grande, pode haver dor severa na junta envolvida com uso e mesmo em descanso.

Várias substâncias têm sido usadas nas tentativas de melhorar tais condições como descrito acima. Tais tentativas têm incluído usando suplementos de glucosamina, condroitina e sulfato de condroitina no

tratamento de artrite. Glucosamina é um componente de proteoglicanas, que mantêm fluido na cartilagem. Condroitina é outro componente de proteoglicanas. Perna canaliculata é uma fonte rica de glicosaminoglicanas (GAGs). Infelizmente, estes GAGs são fracamente absorvidos quando captados pela boca. Perna pode ser benéfico para o tratamento de artrite, mas os benefícios observados podem ser mais de seu efeito antiinflamatório natural do que de absorção direta de glicosaminoglicanas. Creatina exerce um papel importante na conversão de glucose em energia muscular e pode ter um valor na melhorar da resistência muscular e fazer com que animais mais velhos se sintam mais energéticos. Metilsulfonilmetano (MSM) tem um efeito antiinflamatório que diminui a progressão de artrite e alivia a dor. Naturalmente, outras substâncias que são tipicamente usadas por humanos, mas também podem ser usadas no tratamento de animais não-humanos, incluem aspirina, antiinflamatórios, tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2 e outras composições medicinais e farmacêuticas.

Em várias formas de realização, as composições e os métodos para melhorar, tratar, evitar e/ou aliviar as condições descritas acima incluem a administração a um animal de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

O termo "aminoácido(s) contendo enxofre" significa um aminoácido contendo enxofre e seus derivados. O termo "gerenciar uma condição da cartilagem" significa melhorar, tratar, evitar e/ou aliviar pelo menos uma condição que afeta cartilagens e/ou fornecer um efeito positivo à cartilagem a um animal. O termo "gerenciar uma condição da cartilagem" inclui métodos preventivos para um animal com uma condição que afeta cartilagens, uma pré-disposição, hereditária ou de outra forma a uma condição que afeta cartilagens ou como uma medição preventiva em qualquer tempo durante o tempo de vida do animal para reforçar a cartilagem, evitar anormalidades na cartilagem, melhorar a saúde da junta,

diminuir os efeitos da degradação da junta no envelhecimento, ou evitar artrite ou outra condição que afeta juntas. Exemplos ilustrativos de um efeito de cartilagem positivo inclui flexibilidade aumentada, reparo de lesões, redução de inflamação, melhora na mobilidade, reforço na cartilagem, redução de anormalidades, e/ou evitar qualquer um dentre flexibilidade e/ou mobilidade reduzida, enfraquecimento e/ou desgaste da cartilagem, anormalidades e/ou lesões, inflamação, ou uma condição que afeta cartilagens, e semelhantes. Exemplos ilustrativos de tais condições que afetam cartilagens incluem osteoartrite, artrite reumatóide, osteocondrose, doença de junta degenerativa, sinovite, artrite purulenta bacteriana, osteoartropatia psoriática e semelhantes.

O animal pode ser um humano ou não-humano. Em várias formas de realização, o animal pode ser um vertebrado, por exemplo, um peixe, um pássaro, um réptil ou um mamífero. Ilustrativamente, dentre os mamíferos, o animal pode ser um membro da ordem Carnívora, incluindo, sem limitação, espécies canina e felina. Em várias formas de realização, o animal pode ser um animal de companhia. Um "animal de companhia" aqui é um animal individual de qualquer espécie mantido por um tratador humano como um animal de estimação, ou qualquer animal individual de uma variedade de espécies que tenham sido amplamente domesticados como animais de estimação, incluindo cães (*Canis familiaris*) e gatos (*Felis domesticus*), se o animal individual for mantido ou não unicamente ou parcialmente para companhia. Assim, "animais de companhia", aqui, incluem cães de trabalho, gatos de fazenda mantidos para controle de roedores, etc., bem como cães de gatos de estimação.

Independentemente destas várias formas de realização, será entendido que os métodos também são geralmente adequados para outros mamíferos, incluindo mamíferos não-humanos, tais como primatas não-humanos (e.g., macacos, chimpanzés, etc.), animais de companhia e de

trabalho (e.g., cavalos, etc.), animais de fazenda (e.g., cabras, ovelha, suínos, gado, etc.), e animais selvagens e de zoológico (e.g., lobos, ursos, cervos, leões, tigres, girafas, elefantes, etc.). Várias formas de realização também são geralmente adequadas para uso como animais não-mamíferos, tais como pássaros de companhia, de fazenda, de zoológico e selvagens (incluindo, por exemplo, pássaros cantores, papagaios, patos, gansos, galinhas, perus, avestruzes, etc.).

O termo "dieta", como usado aqui, significa a ração e a bebida regularmente consumidos pelo animal e pode incluir uma ração diária fornecida por um tratador. Uma ração diária pode incluir qualquer composição de ração adequada que fornece uma nutrição adequada para o animal. Por exemplo, uma composição de ração canina típica pode conter de cerca de 10 a cerca de 30% de gordura, de cerca de 22 a cerca de 44% em peso de proteína e cerca de 10% de fibra dietética total. Em outro exemplo, uma composição de ração típica de felino pode conter de cerca de 10 a cerca de 30% em peso de gordura, e de cerca de 30 a cerca de 45% em peso de proteína. Contudo, nenhuma relação ou percentagem específica destes ou de outros nutrientes é requerida. Um nutriente é qualquer constituinte de ração que ajuda a suportar a vida. Os seguintes são exemplos de nutrientes que têm importantes papéis na saúde de um animal de companhia:

Tabela 1

Componentes Típicos de uma Dieta Animal

Proteínas	elemento principal de tecidos corporais como músculos, sangue, pele, órgãos, cabelo e unhas
carboidratos	fornece energia para os tecidos do corpo
gorduras	absorvem gorduras, armazenam e transportam vitaminas, umedecem a pele e revestem, tornando uma ração de animal saudável, e fornecem energia
água	O nutriente mais crítico para sobrevivência
vitaminas	Ajudam na manutenção do metabolismo de um animal
minerais	necessários para desenvolver uma pele e um cabelo saudável, um suporte e desenvolvimento próprios do esqueleto. Os minerais são usualmente abundantes em ingredientes de ração de animais de estimação.

Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser administrados a um animal, preferivelmente a alguém em necessidade de tal administração, em pelo menos uma das muitas vias, tais como oral, parenteral e semelhantes, embora oral seja preferida. Em

5 várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser administrados em uma composição de ração úmida ou seca, incorporada aí ou na superfície de qualquer composição de ração, tal como por aspersão ou precipitação. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser adicionados à dieta por meio de

10 um biscoito, um suplemento, uma refeição ou na porção líquida da dieta, tal como água ou outro fluido. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser administrados como um pó, sólido ou como um líquido que inclui um gel. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser oralmente

15 administradas em uma forma de dosagem farmacêutica, tal como uma cápsula, tablete, tampinha, seringa, e semelhante, e com tal forma de dosagem manganês e um aminoácido contendo enxofre podem estar presentes como um pó ou um líquido, tal como um gel. Qualquer dos

20 carreadores farmacêuticos usuais pode ser empregado, tais como água, glucose, sacarose e semelhantes, juntamente com manganês e um aminoácido contendo enxofre. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser fornecidos em líquidos ou em formas de dosagem farmacêuticas, tais como cápsulas, tabletes, pílulas, líquidos ou ainda parenteralmente administradas através de uma seringa.

25 Embora exemplificadas juntas, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser administrados separadamente, isto é, uma em uma composição de ração e outra em um líquido ou em uma forma de dose unitária, por exemplo. Geralmente, manganês e um aminoácido contendo enxofre devem ser administrados pelo menos concomitantemente, preferivelmente no mesmo

carreador. Um aspecto importante é que a um animal deve ser fornecida uma quantidade efetiva do manganês e um aminoácido contendo enxofre para fornecer um efeito positivo na cartilagem. Um efeito positivo na cartilagem pode incluir um ou mais dentre flexibilidade aumentada, reparo de lesões, 5 redução de inflamação, melhora na mobilidade, reforço na cartilagem, redução de anormalidades, e/ou evitar qualquer um dentre flexibilidade e/ou mobilidade reduzida, enfraquecimento e/ou desgaste da cartilagem, anormalidades e/ou lesões, inflamação, ou uma condição que afeta cartilagens, e semelhantes. Uma via de administração preferida é oral e 10 incorporada com uma ração adequada para consumo por um animal.

Quando administradas em uma ração, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser administrados como uma composição. Ilustrativamente, tal composição pode ser uma composição de ração, um suplemento, uma refeição ou um brinquedo, sendo notado que 15 alguns, mas não todos, suplementos, refeições e brinquedos são composições de ração. As composições de ração são administradas ao animal por alimentação. Quando o animal for um animal de companhia, uma composição de ração útil no método da presente invenção é tipicamente aquela que é nutricionalmente adaptada para alimentação a tal animal. Uma 20 composição de ração assim adaptada é referida como um "ração de animal de estimação". As rações de animais de estimação podem ser mais particularmente adaptadas às necessidades nutricionais especiais de caninos ou felinos, ou a certas subpopulações destes, tais como cães de raça grande, cães ou gatos adultos, cães ou gatos sênior, cães ou gatos geriátricos, etc.

25 Em várias formas de realização, uma composição de ração compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre fornece uma dieta substancialmente nutricionalmente completa para o animal receptor. Uma dieta "nutricionalmente completa" é uma dieta que inclui nutrientes suficientes para a manutenção de uma saúde normal de um animal saudável

na dieta.

Em várias formas de realização, uma composição de ração contendo manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser um suplemento, i.e., um suplemento usado com outra composição de ração para
 5 melhorar o equilíbrio nutritivo ou a performance da dieta como um todo. Tais suplementos incluem composições que são alimentadas não diluídas como um suplemento para outras rações, oferecidas com livre escolha com outras partes de uma ração diária de um animal, que são separadamente disponíveis para o animal, ou diluídos e misturados com uma ração regular
 10 de um animal para produzir uma dieta substancialmente nutricionalmente completa. Os suplementos podem alternativamente estar em uma forma diferente de uma composição de ração, por exemplo, em uma forma de dosagem tipo farmacêutica que inclui, por exemplo, pós, líquidos, xaropes, cápsulas, tabletes, pílulas, etc.

15 Em várias formas de realização, um suplemento compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna
 20 canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, um suplemento compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina,
 25 antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas. Em várias formas de realização, um suplemento compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre também compreende glicina e prolina.

Em várias formas de realização, uma composição de ração compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser uma refeição. As refeições incluem, por exemplo, composições dadas a um animal como uma reposição ou para forçar o animal a comer durante um
5 tempo fora da hora de comer. As refeições para cães que são composições de ração tendo pelo menos algum valor nutricional incluem, por exemplo, biscoitos para cachorro. As refeições podem alternativamente ser substancialmente não-nutricionais (exceto até a extensão de manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser considerada nutrientes). Uma
10 composição compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre pode formar uma refeição, ser revestida em uma refeição existente, ou ambos.

Em várias formas de realização, uma composição compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser um
15 brinquedo adaptado para uso oral por um animal. Os brinquedos incluem, por exemplo, brinquedos mascáveis, tais como ossos artificiais para cães. Uma composição compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre pode formar um revestimento na superfície de um brinquedo ou na superfície de um componente de um brinquedo, pode ser incorporada
20 parcialmente ou completamente no brinquedo, ou ambos. Uma grande faixa de brinquedos adequados é hoje comercializada, incluindo brinquedos parcialmente consumíveis (e.g., brinquedos compreendendo componentes de plástico) e brinquedos completamente consumíveis (e.g., couro cru e vários ossos artificiais). Os brinquedos são disponibilizados para uso
25 humano e não-humano, particularmente para uso para animais de companhia, de fazenda e de zoológico, e, mais particularmente, para uso em cão, gato ou pássaro.

Vários aminoácidos contendo enxofre e seus derivados são aplicáveis em várias formas de realização e estes incluem, mas não estão

limitados a, D-metionina, L-metionina, DL-metionina, D-cisteína, L-cisteína, DL-cisteína, D-cistina, L-cistina, DL-cistina, S-adenosilmetionina, análogo de alfa-hidróxi de metionina, análogo de beta-hidróxi de metionina, metionina de manganês, e misturas destes. Em
 5 várias formas de realização, o aminoácido contendo enxofre pode ser fornecido *per se* ao animal ou pode estar presente naturalmente em materiais dietéticos tais como peixe, farinha de glúten de milho, frango, caseína, metionina de manganês (um quelato) e semelhantes.

O manganês pode ser fornecido ao animal em várias formas
 10 incluindo, por exemplo, sulfato de manganês, óxido de manganês, dióxido de manganês, carbonato de manganês, cloreto de manganês, proteinato de manganês, quelato de manganês, monóxido de manganês, metionina de manganês, e semelhantes.

Em várias formas de realização, as quantidades de manganês
 15 e um aminoácido contendo enxofre que devem ser empregadas em combinação para realizar o(s) efeito(s) podem variar substancialmente. Em várias formas de realização, uma quantidade mínima de aminoácido contendo enxofre é cerca de 1,2% em peso, preferivelmente cerca de 1,5% em peso, e, mais preferivelmente, cerca de 1,8% em peso. Em várias formas
 20 de realização, a quantidade mínima de manganês é acima de cerca de 50 ppm, preferivelmente acima de cerca de 65 ppm e, mais preferivelmente, acima de cerca de 100 ppm. Em várias formas de realização, uma quantidade específica de manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser administrada na ração de nutriente usual em uma base diária ou a
 25 mesma quantidade diária pode ser administrada em uma refeição ou suplemento em uma base diária. Em várias formas de realização, uma combinação destes métodos ou de qualquer outro meio de dosagem pode ser empregada contanto que uma quantidade efetiva do manganês e do aminoácido contendo enxofre seja fornecida. Quantidades máximas do

manganês e do aminoácido contendo enxofre é a maior quantidade que pode ser considerada segura, por exemplo, menor que ou igual a um LD₅₀ do manganês ou do aminoácido contendo enxofre. Exemplos de tais quantidades para o aminoácido incluem não mais que cerca de 5,0, 4,0 e 3,0% em peso na mesma base que para o mínimo. Exemplos de tais quantidades de manganês incluem, mas não estão limitados a, cerca de 200 ppm, preferivelmente não mais que cerca de 175 ppm e mais preferivelmente não mais que cerca de 150 ppm na mesma base que o mínimo. Em várias formas de realização, uma composição compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e de um aminoácido contendo enxofre também compreende pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, *Perna canaliculata*, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, uma composição compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas. Em várias formas de realização, a composição compreende uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre e também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização, uma quantidade mínima de um glicina é cerca de 1,4%, preferivelmente cerca de 1,6% em peso e mais preferivelmente cerca de 2,0% em peso. Em várias formas de realização, a quantidade mínima de prolina é cerca de 1,45% em peso, preferivelmente cerca de 1,6% em peso, e mais preferivelmente cerca de 2,0% em peso.

Em várias formas de realização, a ração diária compreende uma combinação efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre.

Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido contendo enxofre. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 50 ppm/Mcal de manganês. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido contendo enxofre e pelo menos cerca de 50 ppm/Mcal de manganês. Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de glicina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de glicina e pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, *Perna canaliculata*, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas.

Várias formas de realização incluem um método para melhorar a cartilagem em um animal. Em várias formas de realização, o método compreende alimentar o animal com uma composição de ração compreendendo um aminoácido contendo enxofre em uma quantidade de

pelo menos cerca de 1,2% em peso e manganês em uma quantidade de pelo menos cerca de 50 ppm em uma base de matéria seca por dia. Em várias formas de realização, o método compreende alimentar o animal com uma composição de ração que compreende aminoácido contendo enxofre em uma

5 quantidade de pelo menos cerca de 1,8% em peso e manganês em uma quantidade de pelo menos cerca de 100 ppm em uma base de matéria seca por dia. Em várias formas de realização, o método compreende alimentar o animal com uma composição de ração que compreende aminoácido contendo enxofre em uma quantidade de pelo menos cerca de 1,2% em peso a cerca de

10 3,6% em peso e manganês em uma quantidade de cerca de 50 ppm a cerca de 200 ppm em uma base de matéria seca por dia. Em várias formas de realização, o método compreende alimentar o animal com uma composição de ração que compreende uma quantidade efetiva de um aminoácido contendo enxofre e manganês e também compreende uma quantidade efetiva

15 de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização, uma quantidade mínima de glicina é cerca de 1,4%, preferivelmente cerca de 1,6% em peso, e, mais preferivelmente, cerca de 2,0% em peso. Em várias formas de realização, a composição de ração compreende uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também

20 compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, a composição de ração compreendendo uma quantidade efetiva

25 de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas.

Em várias formas de realização, o método compreende

alimentar o animal com uma ração diária que compreende uma quantidade efetiva de manganês e de um aminoácido contendo enxofre. Em várias formas de realização, o manganês e o aminoácido contendo enxofre podem ser adicionados à ração do animal por um fabricante ou por um tratador

5 antes como um suplemento. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido contendo enxofre. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 50 ppm/Mcal de manganês. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido

10 contendo enxofre e pelo menos cerca de 50 ppm/Mcal de manganês. Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e de um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo

15 menos cerca de 4,0 g/Mcal de glicina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreende pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de glicina e pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade efetiva de

20 manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, a ração diária

25 compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas.

Em várias formas de realização, a ração diária compreendendo uma quantidade aumentada de manganês e de um aminoácido contendo enxofre melhora a saúde das juntas de um animal de companhia. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser adicionados à ração do animal. Em várias formas de realização, manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser adicionados à ração do animal por um fabricante em um local ou por um tratador do animal antes de alimentar o animal. Em tais formas de realização, o manganês e o aminoácido contendo enxofre podem ser adicionados durante o processamento da ração de um animal que é então acondicionado e tornado disponível para os consumidores. Tal processamento pode incluir extrusão, enlatamento, cozimento, e semelhante ou qualquer outro método ou processo de produção de rações de animais que é conhecido na técnica. Em várias formas de realização, manganês e o aminoácido contendo enxofre podem ser contribuídos por uma fonte natural como um componente de animal ou planta ou o manganês e um aminoácido contendo enxofre podem ser contribuídos por uma fonte sinteticamente derivada ou manganês e o aminoácido contendo enxofre podem ser contribuídos por uma mistura de fontes naturais ou sintéticas.

Na preparação de uma composição de ração enlatada ou úmida ilustrativa, tecidos proteináceos de um animal terrestre e de frango são misturados com outros ingredientes, incluindo óleos de peixe, grãos de cereais, outros ingredientes nutricionalmente equilibrados, aditivos de propósito especial (e.g., misturas de vitamina e mineral, sais inorgânicos, celulose e polpa de beterraba, agentes de avolumação, e semelhantes); e água em uma quantidade suficiente para processar é também adicionada. Estes ingredientes podem ser misturados em um vaso adequado para aquecer durante a mistura dos componentes. O aquecimento da mistura pode ser realizado de qualquer maneira adequada, tal como, por exemplo,

por injeção de vapor direta ou pelo uso de um vaso equipado com um trocador de calor. Após a adição do último ingrediente, a mistura é aquecida até uma faixa de temperatura de cerca de 10 a 100°C, por exemplo, de cerca de 21,1 a 60°C. As temperaturas fora destas faixas são geralmente
5 aceitáveis, mas podem ser comercialmente não práticas sem o uso de outros auxiliares de processamento. Quando aquecido até a temperatura apropriada, o material vai tipicamente estar na forma de um líquido espesso. O líquido espesso é enchido em latas. Uma tampa é aplicada, e o recipiente é hermeticamente vedado. A lata vedada é então colocada em um
10 equipamento convencional projetado para esterilizar o conteúdo. Isto é usualmente realizado por aquecimento até temperaturas maiores que cerca de 110°C por um tempo apropriado, que é dependente, por exemplo, da temperatura usada e da composição.

As composições de ração podem alternativamente ser
15 preparadas em uma forma seca usando processos convencionais. Tipicamente, os ingredientes secos, incluindo, por exemplo, proteína de animal, proteína de planta, grãos, etc. são moídos e misturados juntos. Os ingredientes úmidos ou líquidos, incluindo gorduras, óleos, proteína de animal, água, etc., são então adicionados a e misturados com a mistura seca.
20 A mistura é então processada em kibbles ou pedaços secos similares. Kibble é freqüentemente formado usando um processo de extrusão no qual a mistura de ingredientes secos e úmidos é submetida a um trabalho mecânico em temperatura e pressão altas, e forçada através de pequenas aberturas e cortadas em kibble por uma faca rotativa. O kibble úmido é
25 então seco e opcionalmente revestido com um ou mais revestimentos tópicos que podem incluir, por exemplo, sabores, gorduras, óleos, pós e semelhantes. Kibble também pode ser feito da massa usando um processo de cozimento, ao invés de extrusão, em que a massa é colocada em um molde antes do processamento com calor a seco.

As refeições podem ser preparadas, por exemplo, por um processo de extrusão ou cozimento similar àqueles descritos acima para uma composição de ração seca. Outros processos também podem ser usados para revestir uma composição compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre no exterior de uma forma de refeição existente, ou injetá-la em uma forma de refeição existente. Os brinquedos úteis aqui podem ilustrativamente ser preparados pelo revestimento de um brinquedo existente com uma composição compreendendo manganês e um aminoácido contendo enxofre.

Em várias formas de realização, uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser administrada a um animal. Em várias formas de realização, o manganês e o aminoácido contendo enxofre podem estar em uma forma de cápsula a ser alimentada ao animal. Em várias formas de realização, o manganês e o aminoácido contendo enxofre podem estar em uma forma de pó ou em uma forma cristalina que pode ser adicionada à ração do animal ou alimentada diretamente ao animal. Em várias formas de realização, manganês e o aminoácido contendo enxofre podem ser um suplemento que é adicionado diretamente à ração de um animal ou a uma ração diária. Tais suplementos incluem composições que são alimentadas de forma não diluída como um suplemento para outras rações, oferecidos com livre escolha com outras partes de uma ração diária de animal que são separadamente disponíveis para o animal, ou diluídas e misturadas com uma ração regular de animal para produzir uma dieta substancialmente nutricionalmente completa. Os suplementos podem alternativamente estar em uma forma diferente de uma composição de ração, por exemplo, em uma forma de dosagem tipo farmacêutica incluindo, por exemplo, pós, líquidos, xaropes, cápsulas, tabletes, pílulas, etc.

Em várias formas de realização, um suplemento

compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e do aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna
5 canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, um suplemento compreendendo uma quantidade efetiva do manganês e do aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina,
10 antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas. Em várias formas de realização, o suplemento compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e do aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização,
15 uma composição de ração de animal compreende uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre e outros componentes nutricionais necessários. Em várias formas de realização, a quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre pode ser administrada a um animal através de uma seringa. Em várias formas de
20 realização, a dosagem compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido contendo enxofre. Em várias formas de realização, a dosagem compreende pelo menos cerca de 50 ppm/Mcal de manganês. Em várias formas de realização, a dosagem compreende pelo menos cerca de 3,5 g/Mcal de aminoácido contendo enxofre e pelo menos cerca de 50
25 ppm/Mcal de manganês.

Em várias formas de realização, a dosagem compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e de pelo menos um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma dentre glicina e prolina. Em várias formas de realização, a

dosagem compreende pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de glicina. Em várias formas de realização, a dosagem compreende pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em várias formas de realização, a dosagem compreende 4,0 g/Mcal de glicina e pelo menos cerca de 4,0 g/Mcal de prolina. Em 5 várias formas de realização, a dosagem compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos 10 de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes. Em várias formas de realização, a dosagem compreendendo uma quantidade efetiva de manganês e um aminoácido contendo enxofre também compreende uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de 15 COX-2, e outras composições medicinais e farmacêuticas.

Uma medição da saúde da cartilagem é a quantidade de anormalidades visualmente na cartilagem. Outras formas de se observar as anormalidades na cartilagem incluem MRI, tomografia computadorizada e radiografia. Quanto maior a quantidade de anormalidades, mais a junta é 20 enfraquecida, o que a torna mais suscetível a uma condição ou a exacerbar uma condição existente. Estas condições incluem artrite (osteo e reumatóide), osteocondrose, doença de junta degenerativa, sinovite, artrite purulenta bacteriana, e osteoartropatia psoriática, dentre outras. As anormalidades de cartilagem visualizadas incluem lesões em geral, erosões e 25 crescimentos anormais.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um meio para comunicar informação acerca de ou instruções para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal. O meio de comunicação compreende um documento, meio de

armazenagem digital, meio de armazenagem óptico, apresentação de áudio, ou exibição visual contendo a informação ou instruções. Preferivelmente, a comunicação é um sítio da internet ou uma brochura exibida, rótulo de produto, inserto de embalagem, propaganda, ou exibição visual contendo tal

5 informação ou instruções. Informação útil inclui um ou mais dentre (1) métodos e técnicas para administrar as composições e usar os métodos da presente invenção, (2) detalhes acerca dos efeitos colaterais, se algum, causados pelo uso da presente invenção, sozinho ou em combinação com outras drogas, e (3) informação de contato para os pacientes usarem se eles

10 tiverem alguma dúvida acerca da presente invenção e de seu uso. As instruções úteis incluem dosagens, quantidades e freqüência de administração, e vias de administração. O meio de comunicação é útil para instruir quanto aos benefícios de uso da presente invenção e comunicação dos métodos aprovados para uso da presente invenção.

15 O termo "embalagem única" significa que os componentes de um kit são fisicamente associados em ou com um ou mais recipientes e considerados como uma unidade para fabricação, distribuição, venda, ou uso. Os recipientes incluem, mas não estão limitados a, sacos, caixas, garrafas, embalagens de envoltório de encolhimento, componentes grampeados ou de

20 outra forma fixados, ou combinações destes. Uma embalagem única pode ser recipientes de composições de ração individuais fisicamente associados de tal forma que eles sejam considerados uma unidade para a fabricação, distribuição, venda ou uso. O termo "embalagem virtual" significa que os componentes de um kit são associados por direções em um ou mais

25 componentes de kit físicos ou virtuais instruindo o usuário a como obter os outros componentes, e.g., em uma bolsa contendo um componente e direções instruindo o usuário a ir a um sítio da internet, contatar uma mensagem gravada, visualizar uma mensagem visual, ou contatar um tratador ou instrutor a obter instruções de como se usar o kit.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece kits adequados para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal. Os kits compreendem, em recipientes separados em uma embalagem única ou em recipientes separados em uma embalagem virtual, quando apropriada para o componente do kit, um primeiro componente de kit que compreende manganês ou pelo menos um aminoácido contendo enxofre e um segundo componente de kit que compreende pelo menos uma dentre (1) um aminoácido contendo enxofre (quando aminoácido contendo enxofre não estiver presente como um primeiro componente de kit), (2) manganês (quando manganês não estiver presente como um primeiro componente de kit), (3) um aminoácido contendo enxofre diferente, (4) uma ração adequada para consumo por um animal, (5) pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes, e (6) um meio para comunicar informação acerca de ou instruções para gerenciar condições que afetam uma cartilagem, aumentar a flexibilidade da cartilagem, aumentar a resistência da cartilagem, ou evitar a degradação da cartilagem em um animal.

Em outras formas de realização, os kits também compreendem uma ou mais drogas úteis para gerenciar condições que afetam a cartilagem, aumentar a flexibilidade da cartilagem, aumentar a resistência da cartilagem, ou evitar a degradação da cartilagem em um animal, e.g., uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de aspirina, antiinflamatórios tais como ibuprofeno, inibidores de COX-2, e uma quantidade efetiva de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

Os componentes de kit estão tipicamente em uma embalagem separada, em ou no pacote com um dos outros componentes de kit, ou em um

pacote virtual, quando apropriado para o tipo de componente de kit. Quando o kit compreende uma embalagem virtual, o kit é limitado às instruções em um ambiente virtual em combinação com um ou mais dos outros componentes de kit físicos.

5 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de uma composição compreendendo uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre para preparar um medicamento. Em outro, a presente invenção fornece o uso de tal composição para preparar um medicamento para diminuir anormalidades da cartilagem ou evitar a
10 degradação da cartilagem em um animal. Geralmente, os medicamentos são preparados pela mistura de um composto ou composição com excipientes, tampões, aglutinantes, plastificantes, colorantes, diluentes, agentes de compressão, lubrificantes, flavorizantes, agentes umectantes, e outros ingredientes conhecidos por alguém versado na técnica a serem usados para
15 produzir medicamentos e medicamentos de formulação que são adequados para administração a um animal.

 A presente invenção não está limitada à metodologia, aos protocolos e aos reagentes particulares descritos aqui, pois estes podem variar. Além disso, a terminologia usada aqui é para o propósito de descrever
20 formas de realização particulares somente e não é voltada para limitar o escopo da presente invenção. Como usadas aqui e nas reivindicações, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem uma referência plural, a não ser que de outra forma esclarecido no contexto. Similarmente, as palavras "compreender", "compreende", e "compreendendo" devem ser
25 interpretadas inclusivamente e não exclusivamente.

 A não ser que de outra forma definido, todos os termos técnicos e científicos e quaisquer acrônimos usados aqui têm os mesmos significados entendidos por alguém versado na técnica no campo da presente invenção. Embora quaisquer composições, métodos, artigos de fabricação, e

67

outros meios ou materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática da presente invenção, as composições, métodos, artigos de fabricação, e outros meios ou materiais são descritos aqui.

- 5 Todas as patentes, pedidos de patente, publicações e outras referências citadas ou referidas aqui são incorporadas aqui como referência até a extensão permitida por lei. A discussão daquelas referências é voltada meramente para resumir as asserções feitas aqui. Nenhuma admissão é feita de que quaisquer patentes, pedidos de patente, publicações e outras
- 10 referências, ou qualquer porção destes, é técnica anterior relevante para a presente invenção e o direito de desafiar a precisão e a pertinência de tais patentes, pedidos de patente, publicações e outras referências é especificamente reservado.

EXEMPLOS

- 15 A presente invenção pode também ser ilustrada pelos seguintes exemplos, embora seja entendido que estes exemplos são incluídos meramente para os propósitos de ilustração e não são voltados para limitar o escopo da presente invenção, a não ser que de outra forma especificamente indicado.

20 **Exemplo 1**

- Porcos em crescimento (80 unidades experimentais) são usados como um modelo de teste para determinar o efeito de metionina e manganês nas anormalidades das cartilagens. Os porcos tinham inicialmente cerca de 35 kg. Cada porco foi individualmente alojado em cercados de 0,48
- 25 m² com acesso *ad libitum* a rações e água. Os porcos foram alimentados com rações de teste por um período de 60 dias até que alcançassem um peso final aproximado de 130 kg.

 No ponto de fabricação da carne, o osso do fêmur direito foi colhido e avaliado quanto às lesões totais, bem como quanto às

68

características de histopatologia. O aspecto distal do osso do fêmur direito foi conservado em formaldeído e armazenado à temperatura ambiente para observação. As juntas foram avaliadas quanto ao número total de lesões presentes na superfície da junta (incluindo lesões clínicas, erosões de cartilagens e padrões de crescimento anormal). As lesões totais são confirmadas por caracterização de histopatologia. As seções de tecido são tomadas dos aspectos de barramento de peso ventral do côndilo femoral medial. As medições são avaliadas em fotomicrografias de 2X e 10X para determinar as células de contagem e para confirmar dano patológico da cartilagem no osso subcondral.

Tabela 2**Composição das Rações Experimentais**

	Controle	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Milho	71,00	78,50	71,00	71,00
Farelo de soja	18,70	3,35	18,70	18,70
Amido de milho	3,78	3,00	2,52	2,48
Gordura branca CH	3,00	1,00	3,00	3,00
Dical	1,97	1,13	1,98	2,03
Calcário	0,62	0,28	0,77	0,74
Sal	0,43	0,31	0,55	0,55
L-lisina	0,15	0,08	0,15	0,15
Pré-mist. de vitamina	0,10	0,10	0,10	0,10
Colina	0,10	0,10	0,10	0,10
Pré-mistura TM	0,10	0,10	0,10	0,10
Sulfato de Mn		0,02		0,02
Triptofano		0,03		
Frango		12,00		
DL-metionina	0,04		1,03	1,03
Total	100	100	100	100
100% DM base				
ME, Kcal/kg	3604	3634	3604	3604
Ca, %	0,86	0,85	0,86	0,86
P, %	0,74	0,74	0,74	0,74
Na, %	0,22	0,22	0,22	0,22
Lis, %	0,97	0,96	0,97	0,97
TSAA, %	0,58	0,60	1,71	1,71
T, %, %	0,20	0,20	0,20	0,20
Tr, %	0,66	0,70	0,66	0,66
Iso, %	0,65	0,65	0,65	0,65
Enxofre, ppm	1664	2229	4147	4238
Manganês, ppm	41,3	107,8	41,2	127,4

Tabela 3

Análise analítica das rações experimentais - Lote 1

	Controle	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Proteína bruta	17,32	18,34	16,63	16,93
Gordura	7,76	7,58	7,46	7,42
Fibra	2,05	1,73	2,23	2,37
Metionina + cistina	0,70	0,72	1,51	1,78
Manganês	46,4	81,2	43,4	110,0

Tabela 4

Análise analítica das rações experimentais - Lote 2

	Controle	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Proteína bruta	17,38	18,43	19,30	17,94
Gordura	6,83	7,89	7,54	7,46
Fibra	2,91	1,82	2,47	2,22
Metionina +	0,68	0,78	1,61	1,56
Manganês	41,8	96,8	42,2	110,1

5

Tabela 5

Efeito de Nutrição nas anormalidades da Cartilagem

	Controle	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Lesões totais	2,38	2,25	1,38	0,88

Como mostrado pelos dados, uma combinação de aminoácido contendo enxofre metionina e cistina e manganês reduz estatisticamente o número de anormalidades visualmente observadas (por exemplo, lesões e erosões) anormalidades das cartilagens, como mostrado pela Amostra 3. O efeito da combinação foi maior que o da metionina e da cistina sozinhas e que manganês sozinhos não tinha substancialmente nenhum efeito. A Amostra 1 tem alto teor de manganês, mas aproximadamente o mesmo em aminoácido contendo enxofre como controle. A Amostra 2 tem alto teor de aminoácido contendo enxofre, mas aproximadamente o mesmo em manganês como o controle.

Exemplo 2

Os porcos em crescimento (80 unidades experimentais) foram usados como um modelo de teste para determinar o efeito de metionina e manganês nas anormalidades das cartilagens. Os porcos tinham inicialmente cerca de 35 kg. Cada porco foi individualmente alojado em cercados de 0,48

20

m² com acesso *ad libitum* a rações e água. Os porcos foram alimentados com rações de teste por um período de 90 dias até que alcançassem um peso final aproximado de 130 kg.

Tabela 6

5 Efeito de GAGS, Metionina, Manganês, Glicina e Prolina na Degradação da Cartilagem em Porcos em Crescimento

A. Efeito de Blocos de Construção de Cartilagem nas Concentrações de Metaloproteinase de Matriz de Soro e de Inibidor

GAGS	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	
Metionina	0,30	0,34	1,43	0,30	0,30	0,30	1,43	1,38	
Manganês	41	108	128	41	41	41	128	127	
Glicina	0,79	1,29	0,78	1,68	1,68	2,58	1,68	1,68	
Prolina	1,14	1,29	1,14	1,69	2,23	1,69	1,69	1,68	CV
Enzima,									
MMP-3	4,65	3,98	5,43	6,61***	5,15	4,61	4,97	4,50	45,67
MMP-8									
MMP-13	2,29	034*	0,28*	1,38	0,49*	0,53*	0,62***	0,70***	238,86

* controle vs tratamento, (P < 0,05)

10 ** controle vs tratamento, (P < 0,01)

*** controle vs tratamento, (P < 0,10)

B. Efeito de Blocos de Construção de Cartilagem na Síntese de Colágeno

GAGS	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	
Metionina	0,30	0,34	1,43	0,30	0,30	0,30	1,43	1,38	
Manganês	41	108	128	41	41	41	128	127	
Glicina	0,79	1,29	0,78	1,68	1,68	2,58	1,68	1,68	
Prolina	1,14	1,29	1,14	1,69	2,23	1,69	1,69	1,68	CV
Item									
Colágeno tipo II	120,43	111,6 ₂	89,76*	105,49	88,66*	118,38	91,34*	103,7	29,3
CP2	730,78	764,0 ₃	687,02	733,99	704,09	726,14	724,31	707,08	15,5

* controle vs tratamento, (P < 0,05)

** controle vs tratamento, (P < 0,01)

15 *** controle vs tratamento, (P < 0,10)

C. Efeito de Blocos de Construção de Cartilagem na Patologia Histológica e Total da Cartilagem

GAGS	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	
Metionina	0,30	0,34	1,43	0,30	0,30	0,30	1,43	1,38	
Manganês	41	108	128	41	41	41	128	127	
Glicina	0,79	1,29				2,58	1,68	1,68	
Prolina	1,14	1,29							
Item									
Número de lesões totais	2,38	1,29							
Espessura, mm	1,90	1,94							

* controle vs tratamento, ($P < 0,05$)

** controle vs tratamento, ($P < 0,01$)

5 *** controle vs tratamento, ($P < 0,10$)

Estes dados mostram que a degradação da cartilagem é reduzida como evidenciado pela atividade de MMP-13 reduzida e síntese de colágeno do Tipo II reduzida (menos reparo de cartilagem). O resultado é que há lesões de cartilagem reduzidas.

10 As amostras de soro são colhidas no final do período de 90 dias para determinar a atividade de metaloproteinase na matriz (MMP-13) e a atividade de síntese de colágeno do Tipo 2. Como mostrado pelos dados acima, uma combinação de manganês e aminoácido contendo enxofre melhora a cartilagem, como mostrado pelos melhoramentos na enzima

15 MMP-13 e na atividade de síntese de colágeno do Tipo 2.

Exemplo 3

Gatos com idades de 2 a 8 meses foram avaliados quanto à saúde da cartilagem. Os gatos foram divididos em grupos e o Grupo 1 foi alimentado com uma ração de controle, o Grupo 2 foi alimentado com uma ração enriquecida com glicina e prolina, o Grupo 3 foi alimentado com uma ração enriquecida com metionina e manganês, e o Grupo 4 foi alimentado com uma ração enriquecida com glicina, prolina, metionina e manganês. A Tabela 7 mostra dados para diferentes componentes no soro dos gatos no estudo.

72

Tabela 7

Efeitos de aminoácidos e manganês na saúde da cartilagem em felinos

Item	Controle	TSAA Mn	Glicina Prolina	Gli/Pro TSAA/Mn
Glicina/Mcal, g/Mcal	5,8	5,8	7,6	7,7
Prolina/Mcal, g/Mcal	5,1	5,0	6,6	6,6
Metionina/Mcal, g/Mcal	1,6	3,3	1,5	3,3
Manganês/farelo,	4,11	33,13	4,13	33,09
D-pirrodinolina	6,87	5,60*	6,53	6,72
Pirrodinolina	3,85	3,51	3,65	3,38**
NTx	10,66	1035	11,46	11,7
CTx	13,11	12,67	13,02	10,54***
Osteocalcina	0,88	1,62**	1,92***	1,51
Fosfatase alcalina	37,66	37,42	39,79	39,25

* Diferença entre tratamento e controle, $P < 0,10$ ** Diferença entre tratamento e controle, $P < 0,17$ 5 *** Diferença entre tratamento e controle, $P < 0,05$ **Exemplo 6**

Os dados na Tabela 8 ilustram resultados do estudo que mostra que dano na cartilagem pode ser reduzido em cães alimentados com glicina, prolina, metionina e manganês

10

Tabela 8

Efeitos de aminoácidos e manganês na saúde da cartilagem em caninos

Item	Controle	Glicina/Prolina TSAA/Mn	Valor P
Glicina/Mcal, g/Mcal	5,1	6,0	
Prolina/ Mcal, g/Mcal	4,2	5,0	
Metionina/ Mcal, g/Mcal	1,3	3,5	
Manganês/ Mcal, ppm/Mcal	7,70	33,54	
CTx			
Inicial	17,78	14,84	0,31
Final	9,43	7,9	0,10
Mudança	-8,82	-6,95	
Mudança de valor P inicial	0,01	0,01	
Síntese de colágeno do tipo II			
Inicial	4,58	516	0,07
Final	445	409	0,38
Mudança	-13,5	-107	0,09
Mudança de valor P inicial	0,72	0,01	
MMP-13			
Inicial	0,6	0,44	0,47
Final	0,32	0,51	0,18
Mudança	-0,28	0,08	0,17
Mudança de valor P inicial	0,14	0,65	

23
27

As palavras "compreender", "compreende", e "compreendendo" devem ser interpretadas inclusivamente, ao invés de exclusivamente. Exceto quando estabelecido de outra forma, todas as percentagens citadas aqui são percentagens em peso em uma base de matéria seca. A frase "base de matéria seca" significa a concentração de componente na composição após qualquer umidade na composição ser removida.

Os exemplos e outras formas de realização descritos aqui são exemplares e não são voltados para serem limitantes na descrição de todo o escopo de aparelho, sistemas, composições, materiais, e métodos destas várias formas de realização. Mudanças e variações equivalentes em formas de realização, aparelhos, sistemas, composições, materiais e métodos específicos podem ser feitas dentro do escopo dos presentes ensinamentos com resultados substancialmente similares. Tais mudanças e variações não devem ser consideradas como se afastando do espírito e do escopo das várias formas de realização.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para melhoramento de anormalidades de cartilagens em um animal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao animal uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da anormalidade da cartilagem de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o animal é um felino ou canino.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o aminoácido contendo enxofre é selecionado do grupo que consiste de D-metionina, L-metionina, DL-metionina, D-cisteína, L-cisteína, DL-cisteína, D-cistina, L-cistina, DL-cistina, S-adenosilmetionina, análogo de alfa-hidróxi de metionina, análogo de beta-hidróxi de metionina, metionina de manganês, e misturas destes.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o aminoácido contendo enxofre e o manganês são fornecidos em uma ração.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a anormalidade da cartilagem é selecionada do grupo que consiste de osteoartrite, artrite reumatóide, osteocondrose, doença de junta degenerativa, sinovite, artrite purulenta bacteriana, e osteoartropatia psoriática.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar ao animal uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que compreende administrar ao animal uma composição que compreende uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da anormalidade da cartilagem de pelo menos uma dentre glicina e prolina.

5 8. Método para evitar a degradação de uma cartilagem em um animal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao animal uma composição que compreende uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da degradação da cartilagem de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

10 9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o animal é um canino ou um felino.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o aminoácido contendo enxofre é selecionado do grupo que consiste de D-metionina, L-metionina, DL-metionina, D-cisteína, L-cisteína, DL-cisteína, D-cistina, L-cistina, DL-cistina, S-adenosilmetionina, análogo de
15 alfa-hidróxi de metionina, análogo de beta-hidróxi de metionina, metionina de manganês, e misturas destes.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o manganês e o aminoácido contendo enxofre são fornecidos em uma ração.

20 12. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a degradação da cartilagem é provocada por uma anormalidade de cartilagem selecionada do grupo que consiste de osteoartrite, artrite reumatóide, osteocondrose, doença de junta degenerativa, sinovite, artrite purulenta bacteriana, e osteoartropatia psoriática.

25 13. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que também compreende a administração ao animal de uma quantidade efetiva de pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de

ômega-6, e misturas destes.

14. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que também compreende a administração ao animal de uma composição compreendendo uma quantidade não-tóxica e efetiva de para
5 evitar a degradação da cartilagem de pelo menos uma dentre glicina e prolina.

15. Composição adequada para melhorar as anormalidades de uma cartilagem, diminuir as anormalidades de uma cartilagem, ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da
10 anormalidade da cartilagem ou prevenção da degradação da cartilagem de uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o aminoácido contendo enxofre é selecionado
15 do grupo que consiste de D-metionina, L-metionina, DL-metionina, D-cisteína, L-cisteína, DL-cisteína, D-cistina, L-cistina, DL-cistina, S-adenosilmetionina, análogo de alfa-hidróxi de metionina, análogo de beta-hidróxi de metionina, metionina de manganês, e misturas destes.

17. Composição de acordo com a reivindicação 15,
20 caracterizada pelo fato de que também compreende pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de ômega-6, e misturas destes.

18. Composição de acordo com a reivindicação 15,
25 caracterizada pelo fato de que também compreende uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da anormalidade da cartilagem ou de prevenção da degradação da cartilagem de pelo menos uma dentre glicina e prolina.

19. Composição de acordo com a reivindicação 15,

caracterizada pelo fato de que compreende uma ração adequada para consumo por um animal.

20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que também compreende uma quantidade não-tóxica e efetiva de diminuição da anormalidade da cartilagem ou de prevenção da degradação da cartilagem de pelo menos uma dentre glicina e prolina.

21. Meio para comunicar informação sobre ou instruções para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal, caracterizado pelo fato de que compreende um documento, meio de armazenagem digital, meio de armazenagem óptico, apresentação de áudio, ou exibição visual contendo a informação ou instruções.

22. Meio de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de um sítio da internet ou uma brochura exibida, rótulo de produto, inserto de embalagem, propaganda, ou exibição visual.

23. Kit para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal, caracterizado pelo fato de que compreende, em recipientes separados em uma embalagem única ou em recipientes separados em uma embalagem virtual, quando apropriada para o componente do kit, um primeiro componente de kit que compreende manganês ou pelo menos um aminoácido contendo enxofre, e um segundo componente de kit que compreende pelo menos um dentre (1) um aminoácido contendo enxofre, (2) manganês, (3) um aminoácido contendo enxofre diferente, (4) uma ração adequada para consumo por um animal, (5) pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste de glucosamina, condroitina, sulfato de condroitina, MSM, creatina, antioxidantes, Perna canaliculata, ácidos graxos de ômega-3, ácidos graxos de

ômega-6, e misturas destes, e (6) um meio para comunicar informação sobre ou instruções para gerenciar condições que afetam uma cartilagem, aumentar a flexibilidade da cartilagem, aumentar a resistência da cartilagem, ou evitar a degradação da cartilagem em um animal.

5 24. Kit de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que também compreende uma ou mais drogas úteis para melhorar ou diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal.

10 25. Kit de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que as drogas compreendem uma ou mais dentre aspirina, ibuprofeno e inibidores de COX-2.

15 26. Uso de uma composição que compreende uma combinação de manganês e pelo menos um aminoácido contendo enxofre, caracterizado pelo fato de ser para preparar um medicamento para diminuir as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma cartilagem em um animal.

RESUMO

“MÉTODOS PARA MELHORAMENTO DE ANORMALIDADES DE
CARTILAGENS EM UM ANIMAL, E PARA EVITAR A DEGRADAÇÃO
DE UMA CARTILAGEM EM UM ANIMAL, COMPOSIÇÃO, MEIO
5 PARA COMUNICAR INFORMAÇÃO SOBRE OU INSTRUÇÕES PARA
MELHORAR OU DIMINUIR AS ANORMALIDADES DE UMA
CARTILAGEM OU EVITAR A DEGRADAÇÃO DE UMA CARTILAGEM
EM UM ANIMAL, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO”

10 A invenção refere-se a um método para melhorar ou diminuir
as anormalidades de uma cartilagem ou evitar a degradação de uma
cartilagem em um animal uma combinação de manganês e pelo menos um
aminoácido contendo enxofre.