



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102245032 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200980151644. 8

(22) 申请日 2009. 12. 16

(30) 优先权数据

61/122, 920 2008. 12. 16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/068230 2009. 12. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/077933 EN 2010. 07. 08

(73) 专利权人 希尔氏宠物营养品公司

地址 美国堪萨斯州

(72) 发明人 J·A·布罗克曼 N·Z·弗兰茨

S·C·奇克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 林森

(51) Int. Cl.

A61K 31/385(2006. 01)

A23K 1/16(2006. 01)

A23K 1/18(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101106984 A, 2008. 01. 16, 说明书第 1 页  
倒数第 1-6 行, 第 2 页第 5-7 行, 第 6 页第 1-3  
行.

CN 1895671 A, 2007. 01. 17, 权利要求 1、2.

审查员 董艳红

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

用于增强陪伴动物抗病毒免疫力的含抗氧化  
剂的食物组合物

(57) 摘要

本发明包括用于增强陪伴动物抵抗和 / 或克  
服病毒感染的能力的方法。本发明的方法包括一  
定量的有效增强陪伴动物抗病毒免疫力的硫辛  
酸。

1. 包含增强犬科动物抵抗或对抗病毒感染的能力的有效量的硫辛酸, 以及维生素 E、维生素 C、 $\beta$ -胡萝卜素、硒、叶黄素、生育三烯酚、辅酶 Q10、S-腺苷甲硫氨酸、牛磺酸、大豆异黄酮、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和银杏中的一种或多种的食品组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于增强犬科动物抵抗或对抗病毒感染的能力,

其中所述增强犬科动物抵抗或对抗病毒感染的能力的硫辛酸的有效量为 150ppm-600ppm,

所述食品组合物给予至少 30 天, 并且所述食品组合物诱导干扰素介导的抗病毒响应。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述有效量为 150ppm 至 200ppm。

3. 权利要求 1 的用途, 其中所述犬科动物为狗。

4. 权利要求 1 的用途, 其中所述有效量有效增强犬科动物的先天的抗病毒活性。

5. 权利要求 1 的用途, 其中包含硫辛酸的食品组合物给予至少 45 天。

6. 权利要求 1 的用途, 其中包含硫辛酸的食品组合物每天给予。

7. 包含有效量的硫辛酸, 以及维生素 E、维生素 C、 $\beta$ -胡萝卜素、硒、叶黄素、生育三烯酚、辅酶 Q10、S-腺苷甲硫氨酸、牛磺酸、大豆异黄酮、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和银杏中的一种或多种的食品组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗犬科动物的病毒感染,

其中所述硫辛酸的有效量为 150ppm-600ppm,

所述食品组合物给予至少 30 天, 并且所述食品组合物诱导干扰素介导的抗病毒响应。

8. 权利要求 7 的用途, 其中所述有效量为 150ppm 至 200ppm。

9. 权利要求 7 的用途, 其中所述犬科动物为狗。

10. 权利要求 7 的用途, 其中包含硫辛酸的食品组合物给予至少 45 天。

11. 权利要求 7 的用途, 其中包含硫辛酸的食品组合物每天给予。

## 用于增强陪伴动物抗病毒免疫力的含抗氧化剂的食物组合 物

### 发明领域

[0001] 本发明包括用于增强陪伴动物抵抗和 / 或克服病毒感染的能力的方法。本发明的方法包括一定量的有效增强陪伴动物抗病毒免疫力的硫辛酸。

### [0002] 发明背景

[0003] 陪伴动物如狗和猫似乎经受老龄化的问题。某些这样的问题已显示在常用的格言中。其中之一为“你不可能教一条老狗新的戏法”。该格言源于观察,即随着狗的变老,其智能以及体能似乎降低。与思考、学习和记忆相关的心理活动似乎减弱 (Cummings, B. J., Head, E., Ruehl, W., Milgram, N. W. & Cotman, C. W. (1996) :作为老化和痴呆的动物模型的犬科动物 (The canine as an animal model of aging and dementia). Neurobiology of Aging 17 :259-268)。另外,在老龄化动物中可显示与智能变化相关的行为变化。很多原因都归因于能力的减弱。

[0004] 这些能力的损失通常在老龄化的犬科动物和猫科动物中观察到。认为 7 岁或更老的狗和 7 岁或更老的猫科动物已老化并且可能经历该问题。

[0005] 在成年陪伴宠物的饮食中存在显著含量的至少一种抗氧化剂或在饮食之外喂食宠物显著含量的至少一种抗氧化剂能抑制老化的陪伴宠物的智能开始退化和 / 或更进一步维持成年陪伴宠物的智能进入老龄。

### [0006] 发明概述

[0007] 根据本发明,提供了治疗陪伴动物病毒感染的方法,所述方法包括给予有需要的陪伴动物食物组合物,所述组合物包含有效量的一种或多种抗氧化剂,例如,硫辛酸。

[0008] 另一个实施方案包括增强或提高陪伴动物对病毒感染的免疫响应的方法,所述方法包括给予有需要的陪伴动物食物组合物,所述组合物包含有效量的一种或多种抗氧化剂,例如,硫辛酸。

[0009] 在所有这些方法中,在动物的饮食中期望给予抗氧化剂或其混合物。

### [0010] 发明详述

#### [0011] 一般描述

[0012] 本发明包括增强陪伴动物抵抗或对抗病毒感染的能力的方法,所述方法包括给予陪伴动物食物组合物,所述组合物包含增强陪伴动物抵抗或对抗病毒感染的能力的有效量的硫辛酸。

[0013] 在某些实施方案中,增强陪伴动物抵抗或对抗病毒感染的能力的硫辛酸的有效量为至少约 25ppm。

[0014] 在某些实施方案中,所述有效量为至少约 50ppm。

[0015] 在某些实施方案中,所述有效量为至少约 100ppm。

[0016] 在某些实施方案中,所述有效量为约 100ppm 至约 600ppm。

[0017] 在某些实施方案中,所述有效量为约 100ppm 至约 200ppm。

[0018] 在某些实施方案中,所述陪伴动物为狗。

- [0019] 在某些实施方案中,所述陪伴动物为猫。
- [0020] 在某些实施方案中,所述有效量有效增强陪伴动物先天的抗病毒活性。
- [0021] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 15 天。
- [0022] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 30 天。
- [0023] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 45 天。
- [0024] 在某些实施方案中,每天给予包含硫辛酸的宠物食品组合物。
- [0025] 本发明还包括治疗陪伴动物的病毒感染的方法,所述方法包括给予有需要的陪伴动物包含有效量的硫辛酸的食品组合物。
- [0026] 在某些实施方案中,所述硫辛酸的量为至少约 25ppm。
- [0027] 在某些实施方案中,所述有效量为至少约 50ppm。
- [0028] 在某些实施方案中,所述有效量为至少约 100ppm。
- [0029] 在某些实施方案中,所述有效量为约 100ppm 至约 600ppm。
- [0030] 在某些实施方案中,所述有效量为约 100ppm 至约 200ppm。
- [0031] 在某些实施方案中,所述陪伴动物为狗。
- [0032] 在某些实施方案中,所述陪伴动物为猫。
- [0033] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 15 天。
- [0034] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 30 天。
- [0035] 在某些实施方案中,将包含硫辛酸的宠物食品组合物给予至少 45 天。
- [0036] 在某些实施方案中,每天给予包含硫辛酸的宠物食品组合物。
- [0037] 喂食成年陪伴宠物(例如犬科动物和猫科动物)的饮食是喂给该年龄动物喂食的标准正常食物。下表为年龄 1-6 岁犬科动物的标准食谱。

[0038] 表 1

[0039]

| 组分         | 指标  |
|------------|-----|
| 蛋白质(干物质的%) | 23  |
| 脂肪(干物质的%)  | 15  |
| 磷(干物质的%)   | 0.6 |
| 钠(干物质的%)   | 0.3 |

[0040] 本发明人还意外地发现,添加一种或多种抗氧化剂(例如硫辛酸)可用于增强陪伴动物(例如,狗和猫)的先天的抗病毒免疫功能。本文使用的术语“增强(enhance)”或“提高(enhancing)”当涉及抗病毒免疫功能时,是指陪伴动物对抗原具有提高的免疫响应的能力,从而对感染更具抵抗力或者更快地从陪伴动物组织中清除病毒感染。因此,食用含有抗氧化剂(例如,硫辛酸)的宠物食物的陪伴动物(例如,狗)比未食用抗氧化剂的动物具有更强的抵抗力或将更快地清除病毒感染。

[0041] 实现这一点的食物中的成分为抗氧化剂或其混合物。抗氧化剂为消除游离基的材料。这种物质的实例包括食物,例如银杏、柑橘果肉、葡萄皮渣、番茄渣、胡萝卜和菠菜,均优

选经干燥的,以及各种其他物质例如  $\beta$ -胡萝卜素、硒、辅酶 Q10(泛醌)、叶黄素、生育三烯酚、大豆异黄酮、S-腺苷甲硫氨酸、谷胱甘肽 (glutathione)、牛磺酸、N-乙酰半胱氨酸、维生素 E、维生素 C、 $\alpha$ -硫辛酸、L-肉碱等。维生素 E 可作为生育酚或多种生育酚的混合物及其各种衍生物(例如酯如维生素 E 的乙酸酯、琥珀酸酯、棕榈酸酯等)给予。优选  $\alpha$  型,但是可包括  $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  型。优选 D 型,但是外消旋混合物也是可接受的。在被宠物摄入后,所述各型和衍生物将在维生素 E 类活性中起作用。维生素 C 可在这种食物中作为抗坏血酸及其各种衍生物给予,例如磷酸钙盐、胆甾醇盐、2-单磷酸盐等,其被宠物摄入后,将在维生素 C 类活性中起作用。它们可为任何形式,例如液体、半固体、固体和热稳定的形式。 $\alpha$ -硫辛酸可作为  $\alpha$ -硫辛酸或硫辛酸酯衍生物(如在美国专利 5,621,117 中所述)、其外消旋混合物、盐、酯或酰胺在饮食中给予。L-肉碱可在饮食中给予,并且可使用肉碱的各种衍生物,例如盐如盐酸盐、富马酸盐和琥珀酸盐,以及乙酰化肉碱等。

[0042] 计算食物中所给予的活性物质本身的量,所有量均以食物的 wt% (基于干物质)计,所述活性物质作为游离物质来测定。所使用的最大量不应产生毒性。

[0043] 可使用至少约 100ppm 或至少约 150ppm 的维生素 E。在某些实施方案中,可使用约 500 至约 1,000ppm 范围的维生素 E。虽然不必然,但是通常不超过约 2,000ppm 或约 1,500ppm 的最大量。

[0044] 关于维生素 C,使用至少约 50ppm,理想是至少约 75ppm,且更理想是至少约 100ppm。可使用非毒性的最大量。

[0045]  $\alpha$ -硫辛酸的量可为至少约 25ppm,理想是至少约 50ppm,更理想是至少约 100ppm。在不同的实施方案中,可给予狗的硫辛酸的范围为约 150ppm 至约 4500ppm。在不同的实施方案中,可给予狗的硫辛酸的范围为约 65ppm 至约 2600ppm。最大量可从约 100ppm 至 600ppm 或至保持对宠物无毒性的量之间变化。在某些实施方案中,范围为从约 100ppm 至约 200ppm。

[0046] 对于犬科动物,约 50ppm,理想是约 200ppm,更理想是约 300ppm 的 L-肉碱是有用的最小量。对于猫科动物来讲,可使用稍高的最小量的 L-肉碱,如约 100ppm、200ppm 和 500ppm。可使用非毒性最大量,例如小于约 5,000ppm。对于犬科动物,可使用较低的量,例如小于约 5,000ppm。对于犬科动物,优选的范围是约 200ppm 至约 400ppm。对于猫科动物,优选的范围是约 400ppm 至约 600ppm。

[0047]  $\beta$ -胡萝卜素:可使用约 1-15ppm。

[0048] 硒:可使用约 0.1 至最多约 5ppm。

[0049] 叶黄素:可使用至少约 5ppm。

[0050] 生育三烯酚:可使用至少约 25ppm。

[0051] 辅酶 Q10:可使用至少约 25ppm。

[0052] S-腺苷甲硫氨酸:可使用至少约 50ppm。

[0053] 牛磺酸:可使用至少约 1000ppm。

[0054] 大豆异黄酮:可使用至少约 25ppm。

[0055] N-乙酰半胱氨酸:可使用至少约 50ppm。

[0056] 谷胱甘肽:可使用至少约 50ppm。

[0057] 银杏:可使用至少 50ppm 的提取物。

[0058] 以下为 ORAC (氧自由基吸收能力) 含量高的原材料: 菠菜渣、番茄渣、柑橘果肉、葡萄皮渣、胡萝卜粒、茎椰菜、绿茶、银杏和玉米面筋粉。当以 1% 包含物 (以总量 5% 替代低 ORAC 成分, 如玉米) 加入到食物中时, 它们增加了全部食物 (overall diet) 的 ORAC 含量, 并且增加了食用含有这些成分的食物动物的血浆 ORAC 含量。如果向食物中加入 1% 包含物和四种其它 1% 成分 (共计 5%) 的组合, 优选可使用每克干物质含 ORAC 含量  $> 25 \mu\text{mol}$  的 Trolox equivalents (抗氧化当量) 的任何成分。

[0059] 实施例 1

[0060] 实验条件

[0061] 将 20 只狗喂食 30 天。10 只喂食 AAFCO 水平的对照食物, 而另外 10 只狗喂食含有 150ppm  $\alpha$ -硫辛酸的 AAFCO 水平的对照食物。在 30 天末结束时, 在 Paxgene 管中收集每只狗的全血样品。

[0062] 使用 PAXgene RNA 分离试剂盒将全部 RNAs 从全血样品中分离。使用犬科动物 2Affymetrix 基因芯片进行所有测定。为了统计分析, 使用 RMA 使所有测定规范化。使用 Partek 进行所有分析。对于在对照食物与试验食物之间表达有差异 (表达至少变化 20%, 其中  $p$  值  $< 0.05$ ) 的基因, 进行方差分析 (ANOVA)  $t$ - 检验。

[0063] 使用 GeneGo 路径分析软件分析差异表达的基因。喂食硫辛酸 30 天的狗表现出干扰素介导的抗病毒响应。涉及干扰素介导的抗病毒响应的因喂食狗硫辛酸 30 天而上调的基因列于表 4。

[0064] 表 1

[0065]

| <u>基因符号</u> | <u>蛋白质</u> | <u>蛋白名称</u>                        | <u>成年犬的 30-日硫辛酸</u> |            |
|-------------|------------|------------------------------------|---------------------|------------|
|             |            |                                    | <u>上调倍数</u>         | <u>p-值</u> |
| CREBBP      | CBP 人      | CREB-结合蛋白                          | 1.2                 | 0.04       |
| EIF2AK2     | E2AK2 人    | 干扰素介导的双链 RNA-活化蛋白                  | 1.4                 | 0.04       |
| IFNAR2      | INAR2 人    | 干扰素- $\alpha/\beta$ 受体 $\beta$ 链前体 | 1.3                 | 0.01       |
| IFNGR2      | INGR2 人    | 干扰素- $\gamma$ 受体 $\beta$ 链前体       | 1.2                 | 0.03       |
| IRF9        | IRF9 人     | 干扰素调节因子 9                          | 1.3                 | 0.2        |
| JAK2        | JAK2 人     | 酪氨酸蛋白激酶 JAK2                       | 1.4                 | 0.01       |
| RNASEL      | RN5A 人     | 2-5A-依赖核糖核酸酶                       | 1.5                 | 0.04       |

[0066] 基于给狗喂食硫辛酸 30 日的研究, 本发明人惊奇地发现增加干扰素  $\alpha/\beta$  和干扰素  $\gamma$  的细胞表面受体可导致全部干扰素介导的抗病毒防御机制增强的可能性。本发明人发现 JAK2 (STAT1 和 STAT2 的关键活化剂) 被上调。干扰素调节因子 9 (IRF9) 被上调。IRF9、STAT1 和 STAT2 形成复合物 (ISFG3), 该复合物易位至核并增量调节抗病毒基因、干扰素诱导的双链 RNA-活化蛋白质激酶 (PKR) 和 2-5A-依赖性核糖核酸酶 (RnaseL)。PKR 通

过磷酸化作用抑制 eIF2S1, 导致抑制病毒蛋白质合成。RnaseL 裂解抑制病毒复制和起作用的病毒 RNA。

[0067] 本发明并不受限于由实施例中公开的具体实施方案所限定的范围内, 所述实施例仅视为本发明几个方面的示例性说明, 且任何功能上等同的实施方案都包括在本发明的范围内。实际上, 除本文显示和描述的那些实施方案外, 本发明的各种修改对本领域技术人员而言都是显而易见的, 它们均意欲落入所附的权利要求书的范围内。

[0068] 对于已引用的任何参考文献, 均全文结合到本发明中作为参考。