

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 560**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/25 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2019** **PCT/EP2019/056336**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2019** **WO19175274**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2019** **E 19709078 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024** **EP 3764992**

54 Título: **Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio basada en alfa-lactoalbúmina**

30 Prioridad:

14.03.2018 IT 201800003557

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2024

73 Titular/es:

KOLFARMA S.R.L. (100.0%)
Via Brigata Bisagno, 14/24
16129 Genova, IT

72 Inventor/es:

MAINARDI, PAOLO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 992 560 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

Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio basada en alfa-lactoalbúmina

5 **Campo de aplicación**

La presente invención se refiere al campo técnico de la industria farmacéutica o la industria de suplementos alimenticios.

- 10 En particular, la invención se refiere a una preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio que contiene alfa-lactoalbúmina y al menos un ácido graso de cadena corta.

Técnica anterior

- 15 Recientemente, la alfa-lactoalbúmina se ha propuesto como suplemento alimenticio principalmente debido a su acción serotoninérgica cerebral.

- La solicitud de patente italiana n.º GE2006A000013 en nombre del solicitante se refiere de hecho al uso de alfa-lactoalbúmina en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, tal como enfermedad de Parkinson, trastornos depresivos y epilepsia, y la patente europea n.º EP 2 218 462 B1 se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un SSRI o un SSNRI y alfa-lactoalbúmina para el tratamiento de trastornos depresivos.

FUNCIÓN DE LA SEROTONINA

- 25 La serotonina es una triptamina, sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano, producida principalmente por células enterocromafines en el tracto gastrointestinal, donde participa en varias funciones biológicas, y por las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central.

- 30 A nivel periférico, desempeña varias funciones de control. En el tracto gastrointestinal, controla el peristaltismo, la secreción de fluidos, controla las náuseas y los vómitos. Tiene acción vasoconstrictora sobre los vasos sanguíneos, incluso los intracraneales, cuya dilatación contribuye a la migraña. Controla la agregación plaquetaria, procesos de reparación y procesos de homeostasis [1, 2], procesos de regeneración del hígado [3], corazón [4], y controla la termogénesis.

- 35 También en el sistema nervioso central, la serotonina desempeña varias funciones, que comprenden la regulación del estado de ánimo, sueño, temperatura corporal, sexualidad, empatía, funciones cognitivas, creatividad y apetito.

- Se cree que las alteraciones patológicas en la funcionalidad de los circuitos de serotonina están implicadas en varios trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos tales como migraña, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo de cualquier tipo, trastornos alimentarios (alimentación emocional y bulimia), eyaculación precoz masculina y fibromialgia.

- 45 La serotonina es, por lo tanto, central en el mecanismo de acción de varios fármacos psicotrópicos, especialmente antidepresivos (tales como, por ejemplo, los antidepresivos SSRI como Dropaxin, Prozac y Zoloft, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamino-oxidasa) y antipsicóticos.

- Estudios recientes reconsideraron el papel de la serotonina en la epilepsia [5, 6], convirtiéndola de proconvulsiva a anticonvulsiva [7, 8, 9]. Parece que el sistema serotoninérgico y noradrenérgico es el elemento de unión tanto entre los mecanismos fisiopatológicos de la depresión y de la epilepsia [10, 11], como entre los mecanismos de acción de fármacos antidepresivos y fármacos antiepilépticos [12], reconfirmando así el papel de estos dos neurotransmisores en la patogénesis de la depresión, como sugirieron los primeros estudios sobre la concentración de sus catabolitos en orina y/o líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, una potenciación de la serotonina facilitaría, a nivel cerebral, el control de las convulsiones epilépticas [13], y otras funciones que están controladas por la serotonina, y de manera similar para las controladas a nivel periférico.

- 55 **TRIPTÓFANO COMO PRECURSOR DE SEROTONINA**

- Tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central, la serotonina se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano, dado que la serotonina plasmática no puede superar la barrera hematoencefálica, mientras que el triptófano es capaz de pasar a través de la barrera hematoencefálica gracias a un transportador activo que se comparte con todos los "aminoácidos neutros grandes" (LNAA) a los que pertenece el triptófano. Esta competencia por la captación cerebral da como resultado que la tasa de síntesis de serotonina cerebral, que depende de la cantidad de captación de triptófano, esté influenciada por la razón plasmática entre este aminoácido y la suma de todos sus competidores (Trp/LNAA) [14]. Sobre esta base, se evaluó una reducción en un tercio de la tasa de síntesis de serotonina cerebral en comparación con controles sanos a partir de las mediciones de las razones plasmáticas de Trp/LNAA en un grupo de pacientes epilépticos. (15).

CÓMO AUMENTAR TRP Y, POR LO TANTO, LA SEROTONINA

La administración oral de triptófano no da como resultado un aumento plasmático de la razón de Trp/LNAA, dada la baja biodisponibilidad de los aminoácidos individuales. Los aminoácidos esenciales plasmáticos solo se derivan de la descomposición de la proteína dietética [16].

Entre todas las proteínas, las proteínas de suero lácteo son las que pueden proporcionar un mayor aumento de los niveles plasmáticos de aminoácidos porque, ya que no precipitan en el entorno ácido del estómago, se descomponen en péptidos, que pasan fácilmente a través de la membrana intestinal. A continuación, la descomposición en aminoácidos individuales continúa en la sangre. Debido a la alta velocidad de su proceso digestivo, se denominan "proteínas rápidas". Las otras proteínas, en su lugar, precipitan en el estómago y las enzimas toman del precipitado, principalmente de forma individual, aminoácidos escasamente biodisponibles, [17]. La biodisponibilidad de la alfa-lactoalbúmina es máxima (=1). En particular, la alfa-lactoalbúmina se descompone en péptidos de tamaño medio-pequeño en el estómago después de solo 15 minutos desde la administración oral, y tales péptidos entran luego en el intestino delgado.

La mejor forma de aumentar la razón plasmática de Trp/LNAA parece ser tomar una proteína de suero lácteo que es rica en Trp y pobre en sus LNAA competidores.

Sobre estas bases, se seleccionó alfa-lactoalbúmina como agente serotoninérgico, ya que es "rico" en triptófano y pobre en sus competidores para la captación cerebral, los LNAA, (18).

HALLAZGO INESPERADO: PERFIL PLASMÁTICO DE TRP/LNAA

Contrariamente a las expectativas (resultantes de la hipótesis de un aumento de TRP como consecuencia de su liberación de alfa-lactoalbúmina), los resultados obtenidos tanto en estudios experimentales como clínicos muestran que el aumento de la razón plasmática de triptófano/LNAA no se debe al triptófano derivado de la descomposición de alfa-lactoalbúmina. De hecho, dada la absorción rápida, debe observarse un pico plasmático rápido de los aminoácidos que constituyen la alfa-lactoalbúmina, con un retorno rápido a los valores basales en el plazo de aproximadamente 20-30 minutos desde la administración.

En su lugar, los estudios en los que se repitieron las administraciones de alfa-lactoalbúmina durante varios días muestran que la razón plasmática de Trp/LNAA continúa aumentando con el tiempo, tendiendo a un valor asintótico entre 0,22-0,23. [19]

El solicitante ha obtenido resultados similares en modelos experimentales de epilepsia [20]. La figura 1, adjunta, muestra en un gráfico el curso temporal de la razón plasmática de Trp/LNAA después de varios días consecutivos de administración oral de alfa-lactoalbúmina; N=7 en cada grupo, datos expresados como media±EEM.

La evolución temporal de la razón plasmática de Trp/LNAA observada es representativa de acciones específicas de alfa-lactoalbúmina en todo el sistema digestivo, adecuadas para reducir una disbiosis intestinal, que es responsable de la descarboxilación excesiva de triptófano en indol y escatol, y, por lo tanto, de aumentar la capacidad de obtener triptófano a partir de proteínas dietéticas.

Además, los resultados obtenidos tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos confirman la necesidad de administraciones repetidas durante varios días. En diferentes modelos experimentales de epilepsia, se observó que la acción protectora contra las convulsiones se producía después de al menos 6 días de administraciones repetidas, y no aumenta cuando se continúan las administraciones (hasta 12 días). Además, no parece depender de la dosis administrada. La figura 2 muestra de hecho los ciclos de tiempo de la protección contra convulsiones audiogénicas en 9 ratas genéticamente propensas a epilepsia (GEPR: n=5 animales para el grupo de dosis y tiempo); (A) resultados después de 5 días consecutivos de tratamiento; (B) resultados después de 12 días consecutivos de tratamiento. El diagrama muestra las medianas ± el intervalo intercuartílico para cada grupo.

Además, después de tres semanas de tratamiento, el efecto protector contra convulsiones, que se inducen por medio de estimulación acústica en ratones audiogénicos, continúa durante al menos un mes desde la suspensión del tratamiento, confirmando que las acciones específicas producen modificaciones que son estables con el tiempo e independientes de la administración. (21)

También en seres humanos se observa que se requieren administraciones consecutivas para obtener el efecto clínico, lo que sugiere que los resultados clínicos se deben a acciones específicas intestinales de la alfa-lactoalbúmina aptas para reducir la disbiosis y la inflamación y no solo a una liberación de triptófano.

ACCIONES INTESTINALES DE LA ALFA-LACTOALBÚMINA

Por otro lado, la alfa-lactoalbúmina se expresa mucho en el calostro de los seres humanos, y solo de seres humanos,

donde desempeña acciones específicas en el sistema digestivo, aptas para activarlo con la primera lactancia materna.

En la bibliografía se notifica que la alfa-lactoalbúmina mejora todos los procesos gástricos: aumenta las prostaglandinas, la secreción de moco y mucina, el vaciado gástrico [22] y la secreción de bicarbonato y ácido a partir de bombas de protones, restaurando de ese modo un pH intestinal correcto, del que depende una simbiosis correcta de la microbiota.

Las acciones prebióticas intestinales se destacan por la capacidad de proteger el sistema digestivo de las úlceras inducidas por estrés o alcohol: después de una administración de una dosis de alfa-lactoalbúmina, una misma cantidad de alcohol ingerido ya no produce úlceras gástricas [23].

La alfa-lactoalbúmina también restaura una respuesta inflamatoria correcta [24], reduce la permeabilidad de la membrana intestinal y tiene una acción antibacteriana intestinal [25].

En su conjunto, todas estas acciones contribuyen a reducir una disbiosis intestinal, responsable de una descomposición excesiva (descarboxilación) de triptófano en indol y escatol. De hecho, administrar proteínas ricas en triptófano, tales como *Griffonia* o *Hypericum perforatum*, en sujetos afectados por disbiosis intestinal, da como resultado un aumento de los niveles urinarios de indol y escatol, no de triptófano en plasma. (26)

En cambio, el solicitante ha encontrado sorprendentemente, midiendo los niveles urinarios de indol y escatol, una reducción progresiva de dichos niveles durante un tratamiento crónico con alfa-lactoalbúmina.

EVIDENCIA DEL PAPEL DE LOS PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA DIGESTIÓN DE ALFA-LACTOALBÚMINA

A partir de estas observaciones, parece claro que las acciones específicas de la alfa-lactoalbúmina sobre todo el tracto digestivo no se producen por la proteína de suero lácteo como tal, sino por sus fracciones peptídicas derivadas de su rápida descomposición en el estómago. Como evidencia adicional de esto, debe observarse que, cuando se ingiere alfa-lactoalbúmina con calostro, el recién nacido produce enzimas salivales específicas para digerirla, ya que su estómago todavía no puede hacerlo. De hecho, el sistema digestivo se ha formado durante la vida intrauterina, pero nunca ha trabajado antes de la primera lactancia materna. La digestión salival de la alfa-lactoalbúmina produce los péptidos específicos que tienen la tarea de activar el sistema digestivo de los seres humanos, y solo de seres humanos, estimulando la producción de todo lo necesario para procesar los alimentos y proteger los tejidos del tracto digestivo. Una vez que se ha activado el sistema digestivo, el recién nacido deja de producir las enzimas específicas salivales y la función digestiva se transfiere al estómago, que aprende gradualmente cómo procesar otros alimentos más complejos durante el destete.

A partir de esto, resulta que la administración oral de alfa-lactoalbúmina en un sistema digestivo débil, con una capacidad reducida de descomposición, puede provocar la formación de fracciones peptídicas distintas de las funcionales, y que las fracciones peptídicas correctas pueden no producir respuestas apropiadas si las células del sistema digestivo son hiporreactivas, ya que estaban desnutridas. También una inflamación intestinal, especialmente una inflamación crónica de bajo nivel, también debida a una debilidad del sistema digestivo en el tratamiento de alimentos complejos, reduce la posibilidad de descomponer correctamente la alfa-lactoalbúmina y, por lo tanto, obtener a partir de la misma los péptidos correctos con acciones específicas sobre el sistema digestivo de los seres humanos. Además, la inflamación está asociada y/o conduce a disbiosis intestinal, siendo la inflamación y disbiosis dos lados de la misma moneda.

LIMITACIONES OBSERVADAS: LA ALFA-LACTOALBÚMINA NO FUNCIONA EN SISTEMAS DIGESTIVOS DÉBILES

La experiencia del solicitante sobre el uso de alfa-lactoalbúmina como suplemento alimenticio mostró que, sorprendentemente, tiene dificultades para funcionar en sujetos con un sistema digestivo realmente débil, por ejemplo, debido a que sus células están desnutridas. Dicha observación fue evidente especialmente en sujetos que habían experimentado dietas de privación durante un período prolongado, a menudo inducidas exactamente por la incapacidad de procesar alimentos complejos. Este tipo de dietas debilita el sistema digestivo, que se vuelve más y más débil en el procesamiento de alimentos y, por lo tanto, da como resultado un aumento progresivo de los tipos de alimentos no tolerados.

El aumento continuo de la incidencia de trastornos como alergias, intolerancias alimentarias y trastornos autoinmunitarios muestran un escenario de sistemas digestivos que son más y más débiles en relación con los alimentos que se vuelven más y más agresivos también debido a los tratamientos con radiación ionizante. Al mismo tiempo, recomendaciones dietéticas erróneas, no respaldadas por la evidencia científica, contribuyeron a debilitar el sistema digestivo de los seres humanos.

La única forma de inferir cuál es la dieta correcta para los seres humanos es conocer la fisiología del sistema digestivo, compararlo con los de otros mamíferos y tener en cuenta las grandes modificaciones que ha experimentado durante el proceso evolutivo.

Gracias a los hallazgos recientes sobre el mundo microbiano, que coexiste en el cuerpo humano, se ha entendido que la tarea principal del sistema digestivo es mantener un entorno cómodo para las bacterias anaerobias que viven en el colon, no alimentarnos. Es obvio que, para funcionar correctamente, sus células tienen que alimentarse. La única alimentación para las células de todos los sistemas digestivos son los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), que se obtienen de una manera diferente, según las diferentes preferencias alimentarias, a partir de diferentes maquinarias digestivas en los diferentes mamíferos.

Dado que los seres humanos descienden de los simios, su sistema digestivo era similar al de los frugívoros, que consiste en un estómago pequeño que constituye el 15% del sistema y un colon largo, que constituye el 60% del sistema. De hecho, los animales frugívoros comen fibras y, entre ellas, las fibras no digeribles alcanzan el colon, donde se fermentan por las bacterias que viven en el mismo y se transforman en SCFA. Los roedores obtienen los valiosos SCFA a partir de la fermentación de celulosa en el ciego, que está desarrollado en gran medida en su sistema digestivo, mientras que en seres humanos está atrofiado (apéndice). Carnívoros depredadores, que comen preferiblemente las entrañas de animales muertos que contienen un 60% de grasas saturadas, obtienen directamente SCFA cortando las grasas por medio de una lipasa fuerte y de un estómago grande, que constituye el 70% de su sistema digestivo, mientras que su colon es solo el 10% del sistema digestivo. Los carnívoros necrófagos comen carne baja en grasa, pero solo después de que se haya descompuesto/digerido fuertemente por bacterias ambientales. Los seres humanos, que inicialmente eran frugívoros, han aprendido en el transcurso de su evolución a obtener SCFA también a partir de grasas saturadas, especialmente a partir de grasas saturadas de la carne, además de a partir de fibras. La introducción de alimentos más agresivos (no solo carne) en comparación con aquellos para los que se diseñó el sistema digestivo de los seres humanos, provocó una reducción del intestino reduciendo el tiempo de contacto entre dicho alimento y el propio intestino. Por lo tanto, hay más energía disponible para el cerebro, que ha crecido de este modo en tamaño, desarrollándose de Neanderthal a Sapiens Sapiens. El colon se ha reducido a un 15% del sistema digestivo en comparación con el 60% inicial. El estómago permaneció en un 15% del sistema digestivo también después de introducir carne, mientras que el intestino delgado se ha extendido para dar una lipasa más débil que la de los carnívoros una vez para cortar ácidos grasos saturados. Por lo tanto, con el sistema digestivo existente, incluso si los seres humanos deben ingerir la misma cantidad de fibra que un frugívoro, no podían obtener suficientes nutrientes específicos del sistema digestivo, (los SCFA), dado el pequeño número de bacterias que viven en el colon.

Esta es probablemente la razón por la que las experiencias clínicas anteriores del solicitante, dirigidas a mejorar la acción de la alfa-lactoalbúmina en pacientes con sistema digestivo débil, por medio de la administración concomitante de oligofructosacáridos, inulina u otras fibras prebióticas, han mostrado resultados no totalmente satisfactorios.

Los seres humanos pudieron sobrevivir porque han aprendido a obtener ácidos grasos de cadena corta a partir de grasas saturadas además de a partir de fibras; el acortamiento del colon del 60% al 15% demuestra que prefirieron esta segunda forma.

Sin embargo, el repudio de las grasas saturadas, acusadas injustamente de ser responsables de un aumento peligroso del nivel plasmático de colesterol, que no es una grasa sino un alcohol y que para el 80% no se deriva de la dieta, ha reducido la capacidad de producir SCFA y, por lo tanto, de alimentar las células del sistema digestivo. Además, hay mucha bibliografía que resalta el riesgo de reducir no solo el colesterol total, sino también solo LDL.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) son, de la mayor a la menor nutrición: ácido butírico, ácido acético, ácido propiónico y ácido valérico.

Los SCFA, además de ser nutrientes específicos, aumentan la motilidad intestinal estimulando la síntesis de serotonina [27], pasan a través del epitelio intestinal y entran en la sangre donde llevan a cabo mecanismos de señalización celular: inhibición de histona desacetilasa (HDAC) [28] y activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR).

Las HDAC regulan la expresión génica, su inhibición da como resultado una amplia gama de consecuencias que aún tienen que entenderse en su mayor parte. Los GPCR se han identificado como receptores para SCFA y están implicados en la regulación del metabolismo y la inflamación [29]. Los SCFA alteran la quimiotaxis, fagocitosis, inducen ROS, modifican la proliferación celular, tienen acciones antiinflamatorias, antitumorales y antimicrobianas. Desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal e inmunitaria [30].

La acción sobre los procesos inflamatorios por los SCFA se confirma por el hecho de que una clase de AINE consiste en derivados sintéticos de ácido acético y propiónico, destacando que la acción inhibitoria sobre los HDAS puede contribuir a su acción antiinflamatoria. Se encuentra que la acción inhibitoria del ácido butírico es mayor que la del ácido acético y propiónico.

Se ha propuesto el uso de ácido butírico en trastornos autoinmunitarios e inflamatorios [31], contra infecciones bacterianas [32], para reducir la proliferación celular en cánceres de colon [33] y para reducir la glucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia y gluconeogénesis en comparación con metformina [34, 35, 36]. El ácido butírico muestra acción protectora en modelos experimentales de atrofia muscular espinal [37], así como también reduce la atrofia muscular durante el envejecimiento [38], tiene acción terapéutica sobre la rinitis alérgica [39], mejora las funciones

cardíacas [40], disminuye la ingesta de alcohol en animales dependientes [41] y protege contra lesiones pulmonares agudas remotas inducidas por quemaduras graves [42].

A la luz de la bibliografía reciente, por lo tanto, se cree que muchas acciones se deben a un solo efecto sobre la microbiota intestinal, dando como resultado una reducción de la inflamación [43, 44].

Hoy en día, no es más sorprendente que las acciones cerebrales puedan corresponder a esta acción intestinal, tales como mejoras conductuales de estados ansiosos depresivos [45, 46], de funciones cognitivas [47, 48], de respuestas al estrés [49], atenuación de comportamientos autistas [50], psicosis maníaca [51]. Dado que se midió que la captación cerebral era del orden del 0,005% [52], está claro que, para influir en los procesos cerebrales, no es necesario entrar en el cerebro, sino que puede actuar sobre el sistema nervioso periférico y sobre el sistema inmunitario.

Los receptores de SCFA son reguladores importantes de las funciones inmunológicas, incluidos neuroinflamación, metabolismo energético, regulación endocrina de la fisiología y del comportamiento. Las respuestas observadas en trastornos psiquiátricos, incluida la depresión, a una hiperacetilación de histonas inducida por butirato, tal como una atenuación del comportamiento depresivo en modelos experimentales [53], pueden depender de un aumento del nivel de BDNF en regiones cerebrales específicas, tales como la corteza prefrontal [54], lo que probablemente se deba a un aumento de la acetilación en el gen de BDNF [55].

El documento WO 2008/138348 divulga un complejo que comprende alfa-lactoalbúmina y un ácido graso o un lípido adecuado para su uso en la fabricación de medicamentos para tratar infecciones del tracto respiratorio, cáncer y verrugas y para la inhibición de la angiogénesis.

El documento US 6 096 870 divulga un método para la separación de proteínas de suero lácteo mediante el uso de cromatografía y menciona la elución de alfa-lactoalbúmina de una columna de intercambio iónico con una disolución de acetato de sodio.

El documento CN 105 746 711 divulga un producto a base de leche para mejorar el sueño, que contiene, entre los otros ingredientes, ácido gamma-amino-butyrico.

La experiencia del solicitante en el uso de alfa-lactoalbúmina como suplemento alimenticio mostró que es posible recuperar una respuesta clínica mediante la asociación de un protocolo dietético complejo capaz de mejorar el sistema digestivo de los seres humanos y, por lo tanto, hacerlo más sensible a las estimulaciones de alfa-lactoalbúmina y, en consecuencia, aumentar la absorción de triptófano y la síntesis de serotonina, con las consiguientes ventajas en la prevención y el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente y, en general, todos los trastornos en los que se notifica que la inflamación tisular es la causa fisiopatológica, ya que esta inflamación deriva de una inflamación crónica intestinal de grado bajo [56].

Estas acciones prebióticas intestinales son hoy en día de gran interés para tratar trastornos, especialmente trastornos neurológicos, debido a la evidencia más y más fuerte del papel del eje intestino-cerebro [30], pero también debido a la creciente evidencia del papel de la microbiota en la inclinación de la balanza hacia un estado saludable o uno patológico [57].

Por lo tanto, el solicitante abordó el problema de reforzar la eficacia de la alfa-lactoalbúmina para tratar los trastornos mencionados anteriormente y planteó la hipótesis, como solución a dicho problema, de obtener una mejora de las condiciones del sistema digestivo, proporcionando al mismo una nutrición correcta y reduciendo la inflamación en el mismo.

Se resolvió el problema, según la presente invención, proporcionando una preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio que incluye alfa-lactoalbúmina y al menos un ácido graso de cadena corta seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) relacionados con deficiencia de serotonina.

Tales trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina se seleccionan preferiblemente entre el grupo que comprende epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.

De hecho, se encontró experimentalmente que, con la administración concomitante de alfa-lactoalbúmina y dicho ácido graso de cadena corta o un precursor o derivado del mismo, se logra un efecto sinérgico.

En un aspecto de la presente invención, el al menos un ácido graso de cadena corta mencionado anteriormente está contenido en al menos una primera unidad de dosificación junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio y la alfa-lactoalbúmina está contenida en al menos una segunda unidad de dosificación junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, siendo dichas unidades de

dosificación unidades distintas destinadas a administración simultánea o separada.

En otro aspecto, la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio para el uso según la invención consiste en una composición farmacéutica o de suplemento alimenticio que comprende el al menos un ácido graso de cadena corta mencionado anteriormente y la alfa-lactoalbúmina junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio.

Preferiblemente, en la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio según ambos aspectos mencionados anteriormente de la presente invención, la alfa-lactoalbúmina está contenida en una cantidad que varía de 0,1 a 2,0 g, más preferiblemente de 0,3 a 1,0 g para cada dosis. Es posible administrar de 1 a 2 dosis al día.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio para el uso según la presente invención contiene además magnesio y/o vitaminas del grupo B para promover la conversión de triptófano en serotonina.

Se usa preferiblemente alfa-lactoalbúmina de origen bovino, no menos importante en virtud del hecho de que su composición de aminoácidos es la más similar a la humana.

La composición o las unidades de dosificación según la invención pueden administrarse por diversas vías, aunque se prefiere la administración oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio según la presente invención es adecuada para administración oral y está, por ejemplo, en forma de comprimidos, jarabes, cápsulas, comprimidos recubiertos con película o sobres de polvo o gránulos.

El al menos un ácido graso de cadena corta mencionado anteriormente contenido en la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio según la presente invención se selecciona preferiblemente entre el grupo que comprende ácido butírico y ácido β -hidroxi- β -metilbutírico y sales alcalinas o alcalinotérreas de los mismos y ésteres de los mismos.

Entre los ésteres de ácido butírico particularmente preferidos se encuentran ésteres con glicerol, especialmente tributirato de glicerilo (tributirina), monobutirato de glicerilo, lactato de etilbutirilo, butirato de pivaloiloximetilo, butirato de 1-octilo, ésteres de butirato de hidratos de carbono y polioles de hidratos de carbono.

La tributirina puede usarse ventajosamente en forma de un complejo con una ciclodextrina, preferiblemente como un complejo de tributirina:gamma-ciclodextrina 1:3 (razón en peso), para reducir el sabor amargo y el olor desagradable de la tributirina.

Preferiblemente, el al menos un ácido graso de cadena corta mencionado anteriormente está contenido en la preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio según la presente invención en una cantidad que varía de 0,1 a 5,0 g, preferiblemente de 0,2 a 1,0 g para cada dosis.

La presente invención también se refiere a alfa-lactoalbúmina para su uso, en asociación con al menos un ácido graso de cadena corta seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, en el tratamiento de trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina.

Tales trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina se seleccionan preferiblemente entre el grupo que comprende epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.

Finalmente, la presente invención se refiere a un kit para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina, que incluye al menos una primera unidad de dosificación que contiene al menos un ácido graso de cadena corta seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, y al menos una segunda unidad de dosificación que contiene α -lactoalbúmina, junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, así como instrucciones para el uso concomitante de dicha al menos una primera y al menos una segunda unidad de dosificación en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

Tales trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina se seleccionan preferiblemente entre el grupo que comprende epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.

La alfa-lactoalbúmina puede administrarse simultáneamente con el ácido graso de cadena corta, por ejemplo, mediante el uso de formas farmacéuticas que contienen ambos principios activos o mediante la administración simultánea de dos formas farmacéuticas o de suplemento alimenticio de las cuales una contiene respectivamente alfa-lactoalbúmina y la otra el ácido graso de cadena corta. Los dos principios activos también pueden administrarse en diferentes momentos en el transcurso del día basándose en el régimen de dosificación especificado por un médico.

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a algunos ejemplos que se proporcionan.

Ejemplo 1

Alfa-lactoalbúmina bovina purificada	500 mg
Ácido β -hidroxi- β -metilbutírico	500 mg
Manitol	50 mg
Agente aromatizante	10 mg

Los ingredientes enumerados anteriormente en forma de polvo se mezclaron hasta que eran homogéneos y se llenaron sobres para administración oral con la mezcla resultante.

Ejemplo 2

Alfa-lactoalbúmina bovina purificada	800 mg
Tributirina	300 mg
Mantequilla anhidra	800 mg
Maltodextrinas	90 mg
Agente aromatizante	10 mg

Se dispersó alfa-lactoalbúmina en agua destilada (8% p/p) y se mantuvo bajo agitación durante 60' a temperatura ambiente, después se calentó hasta 80°C durante 30' con agitación. Después, la disolución se enfrió y se almacenó a 4°C durante 12 horas antes de calentarse hasta 25°C. Se añaden mantequilla anhidra y tributirina fundidas a esta disolución, formando una emulsión con la ayuda de un dispersador (velocidad de 15000 rpm). La emulsión así obtenida se homogeneizó por medio de un homogeneizador de dos fases (1ª fase 7 MPa; 2ª fase 55 MPa) y finalmente se alimentó a un secador por pulverización (Buchi Mini Spray Dryer B-290), cuya temperatura de entrada se mantuvo a 160°C mientras que la temperatura de salida era de 90°C, con una presión de aire comprimido igual a 552 kPa.

A la salida del secador por pulverización, se obtuvieron microcápsulas esféricas, con un diámetro promedio de aproximadamente 4 μ m. El agente aromatizante y las maltodextrinas se añadieron a estas microcápsulas, dentro de un mezclador, para obtener una dispersión uniforme, que luego se dosificó en sobres de dosis única.

Ejemplo 3

Sobres de gránulos de butirato de sodio

Butirato de sodio	300,0 mg
Aceite de palma hidrogenado	1500 mg
Carbonato de calcio	200 mg
Maltodextrinas	90 mg
Agente aromatizante	10 mg

Se produjeron gránulos de butirato de sodio microencapsulados en el aceite de palma hidrogenado, añadiendo butirato de sodio al aceite de palma hidrogenado y al carbonato de calcio contenido en un mezclador calentado hasta 70°C y se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla homogénea obtenida de este modo se pulverizó mediante una boquilla apropiada dentro de una cámara de enfriamiento a aproximadamente -10°C, obteniendo de este modo gránulos con un núcleo interno a base de butirato de sodio y un recubrimiento a base de lípidos y carbonato de calcio. Los gránulos obtenidos de este modo se mezclaron uniformemente con los ingredientes restantes.

Sobres de α -lactoalbúmina:

Alfa-lactoalbúmina bovina purificada	500 mg
Fructosa	200 mg
Agente aromatizante	10 mg

Los sobres de alfa-lactoalbúmina y los sobres de gránulos de butirato de sodio se envasaron en una caja de cartón, en la que también se introdujo un folleto de información que describe indicaciones terapéuticas, métodos para tomar los dos sobres y la posología.

Los efectos de la preparación farmacéutica según la presente invención pueden verificarse usando los modelos animales de inflamación intestinal, que muestran una mayor acción de la formulación en la reducción de la inflamación sobre la inflamación inducida por agentes inflamatorios tales como, por ejemplo, *Croton tiglium* o dextrano. También marcadores de inflamación intestinal, incluidas PCR, calprotectina y la razón de NFkB p65/beta actina más específica, muestran el mayor efecto reductor de la inflamación de la formulación según la presente invención en comparación también con la suma de los efectos de los componentes individuales. Los mismos marcadores también pueden usarse en estudios clínicos para medir la acción de reducción de la inflamación. Las mediciones de inflamación intestinal se realizan actualmente también en estudios sobre trastornos neurológicos y conductuales, dada la reciente evidencia de su papel común en los mecanismos patógenos de diferentes trastornos neurológicos y conductuales. Se notifican resultados interesantes obtenidos con el trasplante de heces sobre estos últimos, mostrando que una disbiosis intestinal, inducida por una inflamación, desempeña un papel fundamental en estos trastornos. Los presentes datos clínicos muestran una estrecha correlación entre la reducción de la inflamación intestinal, en donde el marcador más sensible demostró ser la prueba del gráfico de heces de Bristol, y la reducción de los ataques cefalálgicos en sujetos cefalálgicos adolescentes.

Además, los efectos de la preparación farmacéutica según la presente invención pueden verificarse usando los modelos animales comúnmente usados para evaluar agentes antidepresivos, tal como, por ejemplo, la prueba de natación forzada en ratas según Cristiano M.S. *et al.* ("Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behaviour induced by forced swimming in adult rats." *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (4): 928-932) o la prueba de natación forzada en ratones según Takahiro N. *et al.* ("Antidepressant-like effect of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acids from *Perilla frutescens* in the forced swimming test" *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 26(4): 474-480) o finalmente el modelo de ratón de estrés crónico según D'Aquila P.S. *et al.* ("Effects of chronic mild stress on performance in behavioral tests relevant to anxiety and depression". *Physiol. Behav.* 1994; 56 (5): 861-867).

Finalmente, los efectos de la preparación farmacéutica según la presente invención pueden verificarse usando modelos animales comúnmente usados para evaluar agentes antiepilépticos, tales como, por ejemplo, el divulgado en Russo E. *et al.*, que hace uso del agente convulsivo pentilenotetrazol [21].

Tales efectos se han verificado experimentalmente y los resultados se notifican en el siguiente ejemplo 4.

Ejemplo 4

La acción anticonvulsiva de una preparación según la invención, que consiste en alfa-lactoalbúmina y butirato de sodio, se evaluó en comparación con la de los componentes individuales alfa-lactoalbúmina y butirato de sodio en el modelo animal mencionado anteriormente, usando el agente convulsivo pentilenotetrazol.

El experimento se llevó a cabo en grupos de 10 ratones macho C57BL/6 (Charles River Italia) para cada dosis sometida a prueba (también se usaron grupos de control de 10 ratones macho C57BL/6).

A los animales de todos los grupos se les administró por vía subcutánea pentilenotetrazol (65 mg/kg) al final de un pretratamiento de 15 días con butirato de sodio, alfa-lactoalbúmina, alfa-lactoalbúmina + butirato de sodio o vehículo, es decir, agua (control), respectivamente.

Este pretratamiento se llevó a cabo mediante la administración oral de una disolución de butirato de sodio, alfa-lactoalbúmina, alfa-lactoalbúmina + butirato de sodio en el vehículo, que consiste en agua, y del vehículo (agua) solo.

En primer lugar, a tres grupos de 10 ratones se les administraron por vía oral 30 mg/día, 100 mg/día y 250 mg/día de butirato de sodio respectivamente, en forma de una disolución acuosa contenida en la botella de la jaula, durante 15 días. La botella de la jaula del grupo de control (10 ratones) solo contenía agua.

El 16° día, a los animales de los cuatro grupos se les administraron por vía subcutánea 65 mg/kg de pentilenotetrazol. No se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos, porque el 100% de los animales de cada grupo experimentaron convulsiones inducidas por pentilenotetrazol.

A continuación, a tres grupos de 10 ratones se les administraron por vía oral 125 mg/día, 250 mg/día y 375 mg/día de alfa-lactoalbúmina respectivamente, en forma de una disolución acuosa contenida en la botella de la jaula, durante 15 días. La botella de la jaula del grupo de control (10 ratones) solo contenía agua.

El 16° día, a los animales de los cuatro grupos se les administraron por vía subcutánea 65 mg/kg de pentilenotetrazol (PTZ).

Como puede apreciarse en la figura 1, lado izquierdo, el porcentaje de animales con convulsiones inducidas por PTZ mostró una disminución de una manera dependiente de la dosis, consiguiéndose la mayor disminución con una dosis de 375 mg/día de alfa-lactoalbúmina (menos del 40% de animales que muestran convulsiones).

Finalmente, a un primer grupo de 10 ratones se les administraron por vía oral 125 mg de alfa-lactoalbúmina + 100 mg de butirato de sodio al día, a un segundo grupo de 10 ratones se les administraron por vía oral 250 mg de alfa-lactoalbúmina + 100 mg de butirato de sodio al día, a un tercer grupo de 10 ratones se les administraron por vía oral 375 mg de alfa-lactoalbúmina + 100 mg de butirato de sodio al día, en forma de una disolución acuosa contenida en la botella de la jaula, durante 15 días. La botella de la jaula del grupo de control (10 ratones) solo contenía agua.

El 16° día, a los animales de los cuatro grupos se les administraron por vía subcutánea 65 mg/kg de pentilenotetrazol (PTZ).

La figura 1, lado derecho, muestra una disminución notable del porcentaje de ratones con convulsiones inducidas por PTZ, consiguiéndose la mayor disminución con una dosis de 375 mg/día de alfa-lactoalbúmina + 100 mg/día de butirato de sodio (menos del 20% de animales que muestran convulsiones). Además, puede observarse, con respecto a los valores notificados en el lado izquierdo de la figura 1, que la adición de 100 mg/día de butirato de sodio produce una fuerte disminución del porcentaje de animales con convulsiones inducidas por PTZ en cada dosis de alfa-lactoalbúmina. En particular, cabe destacar que una dosis de 125 mg/día de alfa-lactoalbúmina, que no disminuye significativamente el porcentaje de ratones con convulsiones inducidas por PTZ, cuando se administra junto con una dosis de 100 mg/día de butirato de sodio, reduce significativamente tal porcentaje.

Esto es totalmente inesperado, considerando que se encontró que el butirato de sodio estaba desprovisto de cualquier actividad hacia las convulsiones inducidas por pentilenotetrazol.

Bibliografía:

1) Derek A. Mann y Fiona Oakley, Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis, en *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1832, n.º 7, 2013-7, págs. 905-910).

2) Clifford J Rosen, "Breaking into bone biology: serotonin's secrets", en *Nature Medicine*, vol. 15, n.º 2, págs. 145-146.

3) Ramadhan B. Matondo, Carine Punt y Judith Homberg, "Deletion of the serotonin transporter in rats disturbs serotonin homeostasis without impairing liver regeneration", en *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 296, n.º 4, 1 de abril de 2009, págs. G963-G968.

4) Marieb, Elaine Nicpon, 1936-, "Essentials of human anatomy & physiology", 9ª ed, Pearson/Benjamin Cummings, 2009.

5) Jobe PC. Affective disorder and epilepsy comorbidity: implications for development of treatments, preventions and diagnostic approaches. *Clin EEG Neurosci*. Enero de 2004;35(1):53-68.

6) Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW, Wang C, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci*. 1996;59(21):1763-71.

7) Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*. Diciembre de 2005;7(4):602-19.

8) Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. Octubre de 1995;45(10):1926-7.

9) Albano C, Cupello A, Mainardi P, Scarrone S, Favale E. Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanism. *Neurochem Res*. Abril de 2006;31(4):509-14.

10) Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav*. Octubre de 2003;4 Suppl 3:S14-24.

- 11) Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol.* 1999;13(4):317-56.
- 12) Jobe PC. Shared mechanisms of antidepressant and antiepileptic treatments: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci.* Enero de 2004;35(1):25-37.
- 13) Mainardi P, Leonardi A, Albano C. Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):876-9.
- 14) Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 27 de octubre de 1972;178(4059):414-6.
- 15) Lunardi G, Mainardi P, Rubino V, Fracassi M, Pioli F, Cultrera S, Albano C. Tryptophan and epilepsy. *Adv Exp Med Biol.* 1996;398:101-2.
- 16) Heuther G, Hajak G, Reimer A, Poeggeler B, Biamer M, Rodenbeck A, Rather E. The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;109(4):422-32.
- 17) Frenhani PB, Burini RC. Mechanism of action and control in the digestion of proteins and peptides in humans. *Arq Gastroenterol.* Julio-septiembre de 1999;36(3):139-47.
- 18) Markus CR, Klöpping-Ketelaars WI, Pasman W, Klarenbeek B, van den Berg H. Dose-Dependent Effect of α -Lactalbumin in Combination with Two Different Doses of Glucose on the Plasma Trp/LNAA Ratio. *Nutr Neurosci.* 2000;3(5):345-55.
- 19) Feurté, Sébastien & Gerozissis, Kyriaki & Regnault, Alain & M. Paul, François. (2001). Plasma Trp/LNAA Ratio Increases During Chronic Ingestion of An α -lactalbumin Diet in Rats. *Nutritional neuroscience.* 4. 413-8.
- 20) Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Raggio R, Mainardi P, Perucca E, De Sarro G, Russo E. Preclinical activity profile of α -lactoalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* Junio de 2011;95(1-2):60-9.
- 21) Russo E, Scicchitano F, Citraro R, Aiello R, Camastra C, Mainardi P, Chimirri S, Perucca E, Donato G, De Sarro G. Protective activity of α -lactoalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. *Neuroscience.* 13 de diciembre de 2012;226:282-8.
- 22) Ushida Y, Shimokawa Y, Matsumoto H, Toida T, Hayasawa H. Effects of bovine α -lactalbumin on gastric defense mechanisms in naive rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* Marzo de 2003;67(3):577-83.
- 23) Matsumoto H, Shimokawa Y, Ushida Y, Toida T, Hayasawa H. New biological function of bovine α -lactalbumin: protective effect against ethanol- and stress-induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* Mayo de 2001;65(5):1104-11.
- 24) Rusu D, Drouin R, Pouliot Y, Gauthier S, Poubelle PE. A bovine whey protein extract stimulates human neutrophils to generate bioactive IL-1Ra through a NF-kappaB- and MAPK-dependent mechanism. *J Nutr.* Febrero de 2010;140(2):382-91.
- 25) Pellegrini A, Thomas U, Bramaz N, Hunziker P, von Fellenberg R. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine α -lactalbumin molecule. *Biochim Biophys Acta.* 2 de febrero de 1999;1426(3):439-48.
- 26) Marja-Leena Koskineemi, *Journal of the Neurological Sciences*, volumen 47, tema 1, julio de 1980, páginas 1-6).
- 27) Fukumoto, S., Tatewaki, M., Yamada, T., Fujimiya, M., Mantyh, C., Voss, M., Eubanks, S., Harris, M., Pappas, T.N., Takahashi, T., 2003. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R1269eR1276.
- 28) Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* Julio de 2003;133(7 Suppl): 2485S-2493S.
- 29) Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* Octubre de 2011;3(10):858-76.
- 30) Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* Julio de 2010;90(3):859-904.
- 31) Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative

approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 13 de mayo de 2016;5(5):e82.

32) Corrêa RO, Vieira A, Sernaglia EM, Lancellotti M, Vieira AT, Avila-Campos MJ, Rodrigues HG, Vinolo MA. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria. *Cell Microbiol*. Julio de 2017; 19(7).

33) Han R, Sun Q, Wu J, Zheng P, Zhao G. Sodium Butyrate Upregulates miR-203 Expression to Exert Anti-Proliferation Effect on Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(5):1919-1929.

34) Khan S, Jena G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chem Biol Interact*. 25 de julio de 2016;254:124-34.

35) Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics*. 2015;7(4):669-80.

36) Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract*. Noviembre de 2014;106(2):173-81.

37) Butchbach ME, Lumpkin CJ, Harris AW, Saieva L, Edwards JD, Workman E, Simard LR, Pellizzoni L, Burghes AH. Protective effects of butyrate-based compounds on a mouse model for spinal muscular atrophy. *Exp Neurol*. Mayo de 2016;279:13-26.

38) Walsh ME, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, Qaisar R, Sloane L, Rahman MM, Kinter M, Van Remmen H. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell*. Diciembre de 2015;14(6):957-70.

39) Wang J, Wen L, Wang Y, Chen F. Therapeutic Effect of Histone Deacetylase Inhibitor, Sodium Butyrate, on Allergic Rhinitis In Vivo. *DNA Cell Biol*. Abril de 2016;35(4):203-8.

40) Chen Y, Du J, Zhao YT, Zhang L, Lv G, Zhuang S, Qin G, Zhao TC. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 7 de agosto de 2015;14:99.

41) Simon-O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naassila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol*. Julio de 2015;20(4):676-89.

42) Liang X, Wang RS, Wang F, Liu S, Guo F, Sun L, Wang YJ, Sun YX, Chen XL. Sodium butyrate protects against severe burn-induced remote acute lung injury in rats. *PLoS One*. 11 de julio de 2013;8(7):e68786.

43) Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary MM, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Lab Invest*. Julio de 2013;93(7):834-43.

44) Arpaia N, Rudensky AY. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de febrero de 2014;111(6):2058-9.

45) Resende WR, Valvassori SS, Réus GZ, Varela RB, Arent CO, Ribeiro KF, Bavaresco DV, Andersen ML, Zugno AI, Quevedo J. Effects of sodium butyrate in animal models of mania and depression: implications as a new mood stabilizer. *Behav Pharmacol*. Octubre de 2013;24(7):569-79.

46) Pandey K, Sharma KP, Sharma SK. Histone deacetylase inhibition facilitates massed pattern-induced synaptic plasticity and memory. *Learn Mem*. 15 de septiembre de 2015;22(10):514-8.

47) Valvassori SS, Varela RB, Arent CO, Dal-Pont GC, Bobsin TS, Budni J, Reus GZ, Quevedo J. Sodium butyrate functions as an antidepressant and improves cognition with enhanced neurotrophic expression in models of maternal deprivation and chronic mild stress. *Curr Neurovasc Res*. 2014;11(4):359-66.

48) Blank M, Werenicz A, Velho LA, Pinto DF, Fedi AC, Lopes MW, Peres TV, Leal RB, Domelles AS, Roesler R. Enhancement of memory consolidation by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in aged rats. *Neurosci Lett*. 6 de mayo de 2015;594:76-81.

49) Gagliano H, Delgado-Morales R, Sanz-Garcia A, Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology*. Abril de 2014;79:75-82.

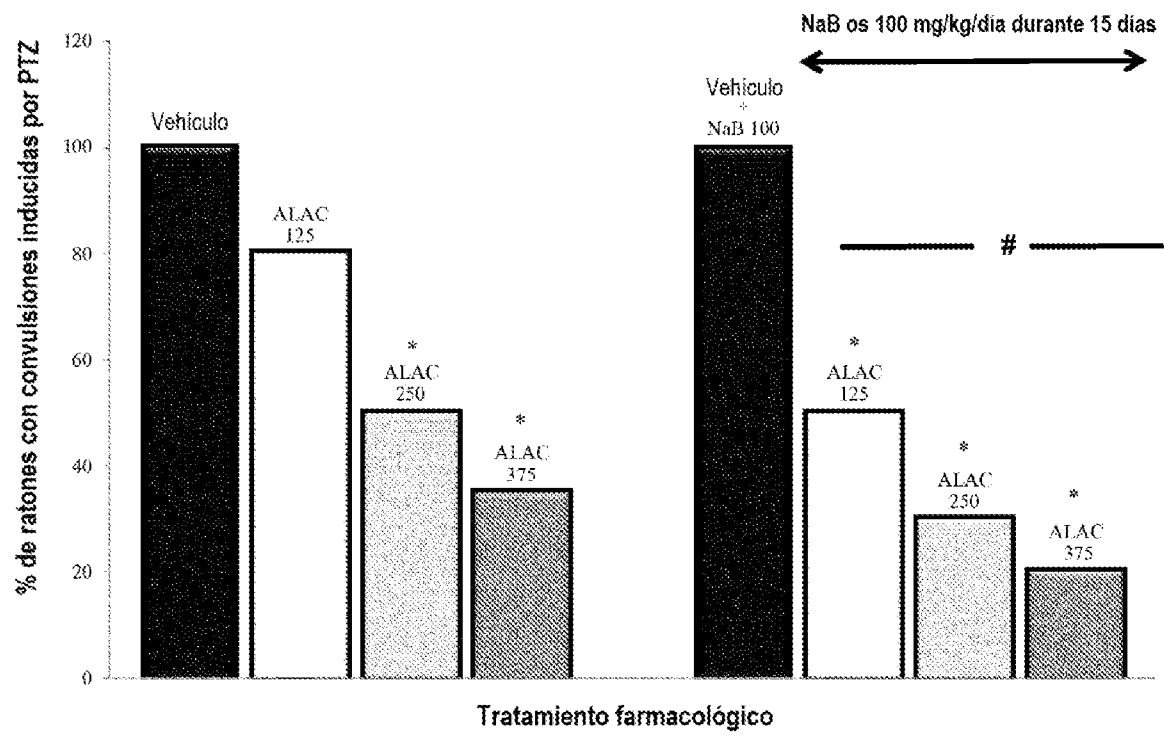
50) Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology*. Marzo de 2016;102:136-45.

- 51) Valvassori SS, Dal-Pont GC, Steckert AV, Varella RB, Lopes-Borges J, Mariot E, Resende WR, Arent CO, Carvalho AF, Quevedo J. Sodium butyrate has an antimanic effect and protects the brain against oxidative stress in an animal model of mania induced by ouabain. *Psychiatry Res.* 30 de enero de 2016;235:154-9.
- 52) Kim, S.W., Hooker, J.M., Otto, N., Win, K., Muench, L., Shea, C., Carter, P., King, P., Reid, A.E., Volkow, N.D., Fowler, J.S., 2013. Whole-body pharmacokinetics of HDAC inhibitor drugs, butyric acid, valproic acid and 4-phenylbutyric acid measured with carbon-11 labeled analogs by PET. *Nucl. Med. Biol.* 40, 912e918.
- 53) Schroeder, F.A., Lin, C.L., Crusio, W.E., Akbarian, S., 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol. Psychiatry* 62, 55e64.
- 54) Wei, Y., Melas, P.A., Wegener, G., Mathe, A.A., Lavebratt, C., 2015. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 18.
- 55) Intlekofer, K.A., Berchtold, N.C., Malvaez, M., Carlos, A.J., McQuown, S.C., Cunningham, M.J., Wood, M.A., Cotman, C.W., 2013. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 2027e2034.
- 56) Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.* Marzo de 2010;89(1):34-42.9.
- 57) Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and diseases. *Adv.Immunol.* 2010; 107:243-74.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio que incluye α -lactoalbúmina y al menos un ácido graso de cadena corta seleccionado del grupo que consiste en ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) relacionados con deficiencia de serotonina.
2. Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio para el uso según la reivindicación 1, en donde dichos trastornos del SNC relacionados con deficiencias de serotonina se seleccionan entre el grupo que comprende epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.
3. Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicho al menos un ácido graso de cadena corta está contenido en al menos una primera unidad de dosificación junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio y la α -lactoalbúmina está contenida en al menos una segunda unidad de dosificación, opcionalmente que contiene además magnesio y/o vitaminas del grupo B, junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, siendo dichas unidades de dosificación unidades distintas destinadas a administración simultánea o separada.
4. Preparación farmacéutica o de suplemento alimenticio para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que consiste en una composición farmacéutica o de suplemento alimenticio que comprende dicho al menos un ácido graso de cadena corta y dicha α -lactoalbúmina junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio.
5. Preparación según la reivindicación 3, en donde la α -lactoalbúmina está contenida en una cantidad que varía de 0,1 a 2,0 g, preferiblemente de 0,3 a 1,0 g.
6. Preparación según la reivindicación 4, en donde la α -lactoalbúmina está contenida en una cantidad que varía de 0,1 a 2,0 g, preferiblemente de 0,3 a 1,0 g.
7. Preparación según la reivindicación 4 o 6, en donde dicha composición farmacéutica o de suplemento alimenticio comprende además magnesio y/o vitaminas del grupo B.
8. Preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es adecuada para una administración oral.
9. Preparación según la reivindicación 4 o 6, en donde dicha composición farmacéutica o de suplemento alimenticio está en forma de comprimidos, jarabes, cápsulas, comprimidos recubiertos con película o sobres de polvo o gránulos.
10. Preparación según la reivindicación 3, 5 o 7, en donde dichas al menos una primera y al menos una segunda unidades de dosificación están independientemente en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con película o sobres de polvo o gránulos.
11. Preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un ácido graso de cadena corta se selecciona entre el grupo que consiste en ácido butírico y ácido β -hidroxi- β -metilbutírico y sales alcalinas o alcalinotérreas de los mismos y ésteres con glicerol de los mismos, preferiblemente entre butirato de sodio, tributirato de glicerilo, monobutirato de glicerilo, ésteres de butirato de hidratos de carbono y polioles de hidratos de carbono, estando dicho al menos un ácido graso de cadena corta preferiblemente contenido en una cantidad que varía de 0,1 a 5,0 g, más preferiblemente de 0,2 a 1,0 g.
12. α -Lactoalbúmina para su uso, en asociación con al menos un ácido graso de cadena corta seleccionado del grupo que consiste en ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, en el tratamiento de trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina.
13. α -Lactoalbúmina para el uso según la reivindicación 12, en donde dichos trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina se seleccionan entre el grupo que consiste en epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.
14. Kit para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina, que incluye al menos una primera unidad de dosificación que contiene al menos un ácido graso de cadena corta

- 5 seleccionado del grupo que consiste en ácido propiónico, ácido butírico, ácido β -hidroxi- β -metilbutírico, ácido valérico y sales, ésteres y mono-, di- y triglicéridos de los mismos, con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, y al menos una segunda unidad de dosificación que contiene α -lactoalbúmina, junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o alimenticio, así como instrucciones para el uso concomitante de dicha al menos una primera y al menos una segunda unidad de dosificación en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.
- 10 15. Kit para el uso según la reivindicación 14, en donde dichos trastornos del SNC relacionados con deficiencia de serotonina se seleccionan entre el grupo que consiste en epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, depresión, ansiedad, psicosis mimética de dopamina, inestabilidad emocional, trastornos compulsivos-obsesivos, insomnio y cefalalgia.



*significativo con respecto al grupo de control relevante

Fig. 1