

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 928**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 9/02	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01) A61P 25/06	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01) A61P 15/06	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01) A61P 15/08	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2016 PCT/NL2016/050830**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17091072**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2016 E 16813149 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3380094**

54 Título: **Salas de butirato para uso en enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

27.11.2015 NL 2015874

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

02.03.2021

73 Titular/es:

**BIRBEHEER B.V. (100.0%)
119 Kleizuwe
3633 AG Vreeland, NL**

72 Inventor/es:

VERMEIDEN, JAN PIETER WILLEM

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 808 928 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

Sales de butirato para uso en enfermedades inflamatorias

5 Campo de la invención

[0001] La descripción se refiere al uso de sales de butirato para el tratamiento de una enfermedad. En particular al uso de dichas sales de butirato para administración enteral en una formulación gastroresistente para administración al intestino. La invención se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad que está asociada con una inflamación sistémica, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, enfermedad de Parkinson, migraña, subfertilidad idiopática, resaca y gota, donde la preparación se administra por vía oral y comprende una sal de butirato en una formulación gastroresistente.

15 Antecedentes de la técnica

[0002] El ácido butírico es formado por la microflora del intestino a través de la digestión de fibras dietéticas. El ácido butírico también se genera como metabolito por descomposición de grasas, carbohidratos y proteínas, y se metaboliza adicionalmente a través de las rutas de ácidos grasos y tricarbóxico. El butirato de sodio es la sal sódica del ácido butírico y se caracteriza por un estado sólido que se puede disolver fácilmente en agua.

[0003] Se ha sugerido que el ácido butírico y sus sales tienen efectos beneficiosos en los tratamientos de enfermedades del intestino. A través de la ingesta oral, por ejemplo, de butirato de sodio encapsulado, el butirato se administra al intestino donde debe tener su acción. Las enfermedades del intestino que se beneficiarán del butirato incluyen enfermedades como la enfermedad de Crohn, diverticulitis, colitis ulcerosa y diarrea (véase, por ejemplo, Krokowicz y col., Int. Journal of Colorectal Disease, 2014).

[0004] Debutir contiene butirato de sodio encapsulado (fabricado por Sensilab en Polonia) y está destinado al uso humano. Las fórmulas Globamax (fabricadas por Sanluc en Bélgica) son complementos alimenticios dietéticos para piensos que contienen una sal cálcica encapsulada del ácido butírico. Las fórmulas Globamax son para uso en animales como promotores del crecimiento, refuerzo inmunitario y salud intestinal. Además, el ácido butírico y sus sales también se evalúan para inhibir la oncogénesis en el colon. Se ha demostrado que el butirato sensibiliza a las células cancerosas de colon humano a la apoptosis (Hernández y col., Surgery, 2001).

[0005] El butirato de sodio del mismo se ha utilizado únicamente en el tratamiento de enfermedades del intestino tales como enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, diverticulitis). Se ha demostrado su uso para el tratamiento de la diarrea (Krokowicz y col. Travel Med Infect Dis. 2014 Mar-Abr;12(2):183-8) y se ha sugerido su uso contra el estreñimiento (Pituch y col. Prz Gastroenterol. 2013;8(5):295-8).

[0006] El documento WO 2005/112931 describe procedimientos de neuroprotección, que inducen la liberación de factores neurotróficos, inhiben la sobreactivación de células inmunitarias innatas, atenúan la muerte y/o daños inducidos por toxinas de tejidos, reducen la inflamación, tratan una afección relacionada con la inflamación e inhiben la NADPH oxidasa, que incluye poner en contacto o administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención que incluye: ácido valproico, butirato de sodio y sales de los mismos; péptidos opioides; un péptido que comprende el tripéptido GGF; y morfina, tales como naloxona, naltrexona, 3-hidroximorfina y dextrometorfano.

[0007] El documento WO 01/78704 describe una composición y un procedimiento para tratar los síntomas asociados con afecciones cognitivas y emocionales tales como trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDA/H), síndrome de Tourett, algunas formas de autismo y otras afecciones fisiológicas. El procedimiento implica la administración de una formulación que contiene un sustrato de GABA compuesto de al menos un metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo de ácido n-butírico, preferentemente, una mezcla de calcio y butirato de magnesio, que cruza la barrera hematoencefálica y se transforma en GABA, un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro.

[0008] El documento US 2007004639 describe composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar, mejorar o prevenir los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen en una cantidad eficaz una primera y una segunda composición, la primera composición comprende una cantidad eficaz de una o más formulaciones de fosfatidilcolina y la segunda composición comprende una cantidad eficaz de uno o más constituyentes que comprenden suplementos de ácidos grasos esenciales, oligominerales, butirato, electrolitos, agentes metilantes, glutatión reducido o una combinación de los mismos en un portador adecuado.

[0009] Ankesh Kukkar y col. (Journal of Formosan Medical Association 2014; 113, 921-928) describen un estudio para investigar el potencial del butirato de sodio, un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC), en el dolor

neuropático inducido por lesión por constricción crónica (CCI) en ratas.

Resumen de la invención

- 5 **[0010]** La presente invención se expone en las reivindicaciones. Cualquier objeto que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 10 **[0011]** Sorprendentemente, los inventores han descubierto que las preparaciones que comprenden una sal de butirato para administración enteral no solo son convenientes para el tratamiento de afecciones y enfermedades del intestino, sino que también son muy convenientes para el tratamiento de afecciones y enfermedades que no son enfermedades o afecciones del intestino. Los inventores han encontrado que las preparaciones que comprenden una sal de butirato para administración enteral también son muy convenientes para el tratamiento de afecciones y enfermedades que están asociadas con la inflamación sistémica. Las preparaciones que comprenden una sal de butirato para administración enteral se han encontrado sorprendentemente convenientes en el tratamiento de osteoartritis, arteriosclerosis, reumatismo, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, autismo, depresión, deterioro del funcionamiento renal, subfertilidad idiopática, aborto recurrente, fracaso recurrente de la implantación, resacas y gota. Dichas enfermedades son enfermedades que no son enfermedades del intestino, sino enfermedades que se manifiestan fuera del intestino, es decir, se manifiestan extraintestinalmente. Estas enfermedades que no son enfermedades del intestino son enfermedades del cerebro, del sistema cardiovascular, de las articulaciones, del sistema nervioso, de la piel, del riñón y del sistema reproductor femenino.
- 25 **[0012]** Sin limitarse a la teoría, se cree que dichas preparaciones al administrar el principio activo butirato al intestino, donde el butirato debe tener su acción, que los sujetos que tienen afecciones y enfermedades como las enumeradas anteriormente que no están relacionadas con el intestino se beneficiarán de la mejora o incluso abrogación de dichas afecciones y enfermedades o síntomas de las mismas. Por lo tanto, se entiende que no es un objetivo de la invención administrar a un sujeto la preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral con el fin de obtener niveles sistémicos significativamente mayores de butirato en el sujeto, por ejemplo, en el torrente sanguíneo, lo suficientemente altos como para que el efecto del tratamiento se deba a la acción directa del butirato en el sitio de interés, por ejemplo, la piel, las articulaciones o el cerebro. Además, cualquier exceso de butirato que no sea metabolizado por el intestino terminará en la sangre y se entregará al hígado a través de la vena porta hepática donde se procesa. Por lo tanto, cualquier aumento en los niveles sistémicos de butirato que se logra mediante la administración de la preparación según la invención a un sujeto se considera demasiado bajo e insignificante para que se le pueda atribuir cualquier efecto.
- 40 **[0013]** Más bien, sin limitarse a la teoría, el efecto del butirato cuando se administra al intestino según la invención incluye unirse a las células epiteliales y/o entrar en ellas donde disminuye la permeabilidad paracelular del epitelio intestinal. Por lo tanto, debido a que se reduce la permeabilidad del intestino, se reducirá la concentración sistémica de productos bacterianos como lipopolisacáridos y peptidoglicanos. Dichos productos bacterianos pueden inducir la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias. Además, el butirato tiene un efecto antiinflamatorio al inhibir la diferenciación a células Th1 y Th17 y promover la formación de linfocitos T reguladores, al reducir la síntesis y liberar citocinas proinflamatorias y promover la producción de, por ejemplo, IL-10, una citocina antiinflamatoria. El butirato puede unirse a los receptores GPR109a, GPR41 y GPR43 que pueden desencadenar una cascada antiinflamatoria. En conjunto, los inventores ahora se dieron cuenta de que el efecto del butirato cuando se administra al intestino puede reducir considerablemente el estado inflamatorio sistémico. Los inventores ahora se han dado cuenta además de que debido a que el estado inflamatorio sistémico se reduce, muchas enfermedades o afecciones que están asociadas con inflamación sistémica pueden beneficiarse de ello. Además, el epitelio intestinal también tiene receptores de proteínas receptoras de cáncer de mama (BCRP). Estos receptores dependen del butirato y son, entre otras cosas, transportadores de ácido úrico. Por lo tanto, el aclaramiento de ácido úrico en la sangre puede aumentar mediante el uso de butirato administrado al intestino. Los sujetos que sufren de un funcionamiento renal inadecuado pueden beneficiarse de ello, además de la reducción de la inflamación sistémica y, además, los sujetos que sufren de gota pueden, mediante el uso diario de butirato administrado al intestino, vivir con síntomas drásticamente reducidos o incluso sin ningún síntoma. Por lo tanto, los inventores descubrieron que el efecto de las sales de butirato cuando se administran al intestino no se limitan únicamente a las afecciones del intestino, sino que dichos tratamientos son beneficiosos para afecciones o enfermedades que no son afecciones o enfermedades del intestino. Dichas enfermedades incluyen enfermedades que se pueden asociar, por ejemplo, con inflamación sistémica y/o aumento de los niveles sanguíneos de ácido úrico. Por lo tanto, a diferencia de cualquiera de las aplicaciones en la técnica anterior, la presente invención implica la aplicación de preparaciones que comprenden una sal de butirato para administración enteral para el tratamiento de afecciones o enfermedades que están asociadas con inflamación sistémica y/o que no son enfermedades del intestino. No se consideraron dichos tratamientos en el estado de la técnica hasta que se realizó la presente invención.
- 65

Descripción detallada de la invención

[0014] En un primer aspecto, la descripción se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral en la que la preparación es para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad asociada con inflamación sistémica. En otro aspecto, la descripción se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral donde la preparación es para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad donde la enfermedad no es una enfermedad del intestino. En otro aspecto, la descripción se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral, donde la preparación es para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad asociada con inflamación sistémica y donde la enfermedad no es una enfermedad del intestino. Preferentemente, según la invención, el tratamiento de sujetos implica el tratamiento de sujetos humanos.

[0015] Como ya se explicó anteriormente, los usos de dichas preparaciones per se en la técnica, que se conocen todos, se refieren al tratamiento de enfermedades o afecciones del intestino. En un aspecto adicional, la descripción se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral donde la preparación es para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección, donde la enfermedad o afección no es una enfermedad o afección del intestino y donde dicha enfermedad o afección del intestino es una enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, diverticulitis) o cáncer de colon.

[0016] La inflamación sistémica es el resultado de la liberación de citocinas proinflamatorias de células relacionadas con el sistema inmunitario y la activación del sistema inmunitario innato. La inflamación sistémica también está asociada con la inflamación crónica. Los sujetos que pueden tener un aumento relativo de citocinas proinflamatorias en el plasma sanguíneo y que padecen enfermedades y afecciones que no son enfermedades o afecciones del intestino pueden beneficiarse de la administración de la preparación de la invención que comprende una sal de butirato para administración enteral. El estado de inflamación sistémica se puede determinar midiendo citocinas proinflamatorias en plasma sanguíneo.

[0017] Los valores plasmáticos de citocinas proinflamatorias pueden elevarse en sujetos aparentemente sanos. Los valores evaluados de todos los sujetos se pueden dividir en cuartiles (q1, q2, q3 y q4). Los cuartiles de un conjunto de valores de datos clasificados se proporcionan a partir de tres valores determinados (Q1, Q2 y Q3) que separan un conjunto de datos en cuatro grupos iguales (q1, q2, q3 y q4) y cada grupo comprende una cuarta parte de los puntos de datos, en este caso citocinas proinflamatorias medidas en sujetos. El primer cuartil (q1) se puede definir como el intervalo por debajo de Q1. Q1 es el número medio entre el número más pequeño y la mediana del conjunto de datos. La mediana es Q2. El segundo cuartil (q2) se puede definir como el intervalo entre Q1 y Q2. El tercer cuartil (q3) se puede definir como el intervalo entre Q2 y Q3. Q3 es el valor medio entre la mediana y el valor más alto del conjunto de datos. El cuarto cuartil (q4) se puede definir como el intervalo por encima de Q3. Se puede considerar que el primer cuartil (q1) no se encuentra en un estado de inflamación sistémica. El segundo tercer y cuarto cuartil (q2, q3, y q4), es decir, (por encima del primer cuartil, pueden considerarse que se encuentran en un estado de inflamación sistémica.

[0018] Por ejemplo, en hombres aparentemente sanos, la citocina proinflamatoria IL-6 se midió en plasma sanguíneo (Ridker y col., Circulation, 2001). La concentración de IL-6 en el primer cuartil fue inferior a 1,04 pg/ml (1^{er} cuartil <1,04 pg/ml; intervalo 2^o cuart. 1,04-1,46 pg/ml; intervalo 3^{er} cuart. 1,47-2,28 pg/ml; 4.^o cuart. 2,28 pg/ml). Por lo tanto, del análisis de esta población, se puede considerar que un sujeto que tiene una concentración superior a 1,04 pg/ml tiene inflamación sistémica. IL-6 se puede determinar fácilmente utilizando kits disponibles comercialmente según las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, se puede usar el kit Quantikine ELISA para IL-6 humana tal como se puede obtener de R&D Systems (n.º cat. D6050, R&D Systems Inc., Minneapolis, EE.UU.). Por lo tanto, la inflamación sistémica se puede definir como una afección en un sujeto donde al menos IL-6 en plasma sanguíneo de este sujeto está por encima del primer cuartil, Q1, con respecto a una población de sujetos aparentemente sanos.

[0019] Además, el receptor 1 de TNF soluble en citocina proinflamatoria (sTNFR1) se puede determinar como una medida de inflamación sistémica. Por ejemplo, el kit Quantikine ELISA para sTNFR1 humano se puede obtener de R&D Systems (n.º cat. Drt100, R&D Systems Inc., Minneapolis, EE.UU.). Por ejemplo, dicho kit se utilizó en un grupo de pacientes para determinar el estado inflamatorio (Niewczas y col., J Am Soc Nephrol, 2012). Se determinó la concentración de sTNFR1 en plasma y los sujetos en el primer trimestre (por debajo del primer cuartil) tuvieron una concentración inferior a 1049 pg/ml (1^{er} cuart. <1049 pg/ml; intervalo 2^o cuart. 1049-1310 pg/ml; intervalo 3^{er} cuart. 1311-1837 pg/ml; 4^o cuart. >1837 pg/ml). Por lo tanto, del análisis de esta población, en general, se puede considerar que un sujeto que tiene una concentración superior a 1049 pg/ml tiene inflamación sistémica. La inflamación sistémica también se puede definir como una afección en un sujeto donde al menos sTNFR1 en plasma sanguíneo de este sujeto está por encima del primer cuartil, Q1, con respecto a una población de sujetos aparentemente sanos.

[0020] Por lo tanto, se puede determinar fácilmente si se puede considerar que un sujeto tiene inflamación sistémica determinando la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias en una población de sujetos y determinar si el sujeto se encuentra o no dentro del intervalo por encima del primer cuartil o no. Por lo tanto, la concentración de citocinas proinflamatorias en el plasma sanguíneo, tales como sTNFR1 y/o IL-6, se determina y

compara con las concentraciones plasmáticas en sangre de una población, y cuando un sujeto que padece una enfermedad que puede estar asociada con inflamación sistémica tiene una concentración plasmática que se encuentra dentro del segundo, tercer del cuarto cuartil, dicho sujeto puede beneficiarse del tratamiento con butirato según la invención.

5

[0021] En una realización, se considera que un sujeto tiene inflamación sistémica cuando el sujeto tiene una concentración de IL-6 y/o sTNFR1 en plasma sanguíneo que se encuentra en el intervalo del segundo, tercer y cuarto cuartil. Dichas concentraciones plasmáticas en sangre se pueden determinar utilizando los kits con los números de catálogo D6050 y/o drt100 según disponibilidad de R&D Systems Inc., Minneapolis, EE. UU. Se puede considerar que dichos sujetos tienen inflamación sistémica cuando dichos kits se utilizan para determinar la concentración de IL-6 y/o sTNFR1 y la concentración para IL-6 es mayor que, por ejemplo, 1,04 pg/ml y/o para sTNFR1 es mayor que, por ejemplo, 1049 pg/ml. Se entiende que los valores absolutos de medición de IL-6 y sTNFR1 pueden variar en función de las condiciones de medición y/o el ensayo utilizado.

15 **[0022]** Puede no ser un requisito de la invención determinar el estado inflamatorio de un sujeto. Los sujetos que padecen una enfermedad que está asociada con inflamación sistémica y/o que no es una enfermedad del intestino, tal como se describe en esta invención, pueden usar las preparaciones que comprenden sal de butirato para administración enteral y beneficiarse de ella sin que se determine el estado inflamatorio.

20 **[0023]** Tal como se indicó anteriormente, la descripción se refiere a una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral, donde la preparación es para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad (o afección) asociada con inflamación sistémica y/o donde la enfermedad no es una enfermedad del intestino. Dichas preparaciones según la descripción pueden utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en osteoartritis, arteriosclerosis, reumatismo, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, autismo, depresión, disfunción renal, subfertilidad idiopática, aborto recurrente, fracaso de implantación recurrente, resacas, gota. Según la invención, la enfermedad asociada con la inflamación sistémica se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, enfermedad de Parkinson, migraña, subfertilidad idiopática, resaca y gota. Sin limitarse a la teoría, dichas enfermedades o afecciones tienen en común que estas pueden producirse en sujetos que no sufren de afecciones o enfermedades del intestino. Según la descripción, los sujetos que padecen afecciones o enfermedades del intestino y afecciones o enfermedades que no son del intestino, tal como se describe en esta invención, también pueden beneficiarse de la administración de una sal de butirato.

35 **[0024]** Se entiende que "una sal de butirato" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales de butirato incluyen los compuestos de la invención que son seguros y eficaces para su uso en sujetos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales de base adecuadas incluyen calcio, magnesio, potasio, sodio y amonio.

40 **[0025]** La preparación según la descripción comprende una sal de butirato para administración enteral. La administración enteral según la descripción incluye la administración a través del intestino, la boca o el estómago. Según la invención, la sal de butirato se administra por vía oral y está comprendida en una preparación que es resistente al paso gástrico. Por ejemplo, la sal de butirato puede estar comprendida en un recubrimiento gastrorresistente.

45 **[0026]** La preparación que comprende una sal de butirato también puede estar comprendida en la forma de un depósito para la inserción en el recto. Los supositorios se pueden hacer, por ejemplo, mezclando Witepsol h15 recién fundido (100 gramos) con 20 gramos de butirato de calcio (sin recubrir). El Witepsol h15 se funde a temperaturas de 33,5-35,5 °C y es una base lipofílica comúnmente utilizada para depósitos. Bajo agitación continua, la mezcla se vierte en moldes de supositorios de 2,5 ml. Después de la solidificación, los moldes se sellaron.

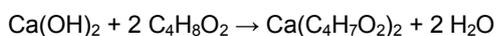
50 **[0027]** Según la invención, la preparación que comprende una sal de butirato está compuesta por una formulación gastrorresistente y se administra por vía oral. La formulación gastrorresistente incorpora la sal de butirato de modo que la preparación de sal de butirato pueda pasar a través del estómago y el tracto gástrico sin liberar sustancialmente la sal de butirato. El término "sin liberar sustancialmente la sal de butirato", tal como se usa en esta invención, significa que al menos el 70 %, tal como al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %, o más en peso de la sal de butirato presente en la preparación, no se libera en el estómago ni en el tracto gástrico, es decir, como máximo el 30 %, tal como máximo el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 % o menos en peso de la sal de butirato presente en la preparación se libera en el estómago y en el tracto gástrico. Cuando la formulación se administra al intestino, el butirato va a estar disponible. Preferentemente, la sal de butirato se pone a disposición en el tracto intestinal de manera que el butirato se libera a lo largo de la longitud del intestino. Preferentemente, la formulación gastrorresistente libera el butirato de forma extendida a lo largo de esencialmente toda la longitud del intestino. Se puede contemplar cualquier formulación gastrorresistente que sea compatible con la sal de butirato y proporcione resistencia al ácido gástrico y permita la liberación, preferentemente liberación prolongada, del butirato en el intestino. Se describe cómo seleccionar y diseñar dicha formulación, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology (manual de tecnología farmacéutica de liberación controlada) editado por Donald Wise, 2000. Siempre que la formulación

65

gastroresistente produzca la liberación del ingrediente activo, es decir, butirato, en el intestino, preferentemente a lo largo de la longitud del intestino, se puede contemplar dicha formulación.

[0028] Preferentemente, el uso comprende una ingesta diaria de como máximo 4 gramos de butirato. La fórmula del ion butirato es $C_4H_7O_2^-$ que corresponde a una masa molar de aproximadamente 87,098 g/mol. Se entiende que cuando se hace referencia a la cantidad de butirato utilizado, se hace referencia al ion butirato y no incluye la masa molar del contraión (por ejemplo, calcio, sodio, etc.). Por ejemplo, cuando la ingesta diaria de butirato consistiría esencialmente en la sal de butirato de calcio (masa molar aprox. 214,234 g/mol), la ingesta diaria de butirato de calcio supera como máximo aproximadamente 5 gramos ($4 \text{ gr} \times (214,234)/(2 \times 87,078) = 4,92 \text{ g}$).

[0029] Preferentemente, la sal de butirato que se utiliza es una sal que tiene una solubilidad moderada a baja en agua. Al seleccionar una solubilidad relativamente baja en agua, las propiedades de liberación intestinal extendida de la preparación pueden mejorarse adicionalmente. Cuando la sal de butirato se libera en el intestino a partir de la preparación, la baja solubilidad resulta además en una liberación gradual de butirato cuando la sal de butirato pasa a lo largo del intestino. Con una sal de butirato que es altamente soluble, tras la liberación de la sal de butirato de la preparación, el butirato estará inmediatamente disponible. Tener la sal de butirato como una sal de solubilidad moderada o baja ayudará adicionalmente a liberar el butirato a lo largo de la longitud del intestino. Preferentemente, la sal de butirato es butirato de calcio. El butirato de calcio se puede preparar, por ejemplo, mezclando hidróxido de calcio (polvo) y ácido butírico (fluido) en la proporción adecuada para permitir la formación de butirato de calcio:



El tiempo de reacción depende del tamaño del reactor, la intensidad de la mezcla y el control de enfriamiento. Preferentemente, el butirato de calcio proporcionado (o preparado mediante la realización de la reacción anterior) según la invención se seca, se muele, se añade agua y aglutinante y se tamiza para seleccionar gránulos de butirato de calcio de un tamaño en el intervalo de 0,5 a 1,5 mm, preferentemente de 1,0 a 1,5 mm. Se entiende que la sal de butirato también puede ser una mezcla de sales de butirato que tienen contraiones diferentes, por ejemplo, cualquier combinación de butirato de sodio, butirato de calcio y sales de butirato farmacéuticamente aceptables adicionales. Por lo tanto, la sal de butirato no consiste necesariamente en su totalidad en una sal de butirato con un único contraión. Las sales de butirato según la invención se muelen y se tamizan preferentemente para obtener gránulos de tamaño en el intervalo de 0,5 a 1,5 mm, preferentemente de 1,00 a 1,5 mm. Sin embargo, se puede seleccionar cualquier tamaño de gránulo adecuado.

[0030] En una modalidad adicional, la formulación gastroresistente, y preferentemente de liberación intestinal extendida, que se utiliza para comprender la sal de butirato comprende un aceite vegetal natural. Preferentemente, dicha formulación comprende un aceite vegetal natural que comprende triglicéridos. Dicho aceite vegetal natural puede ser una fracción de un aceite vegetal natural enriquecido con dichos triglicéridos. Por ejemplo, dicha fracción de aceite vegetal natural que pueda preferirse es aceite de palma endurecido o estearina de palma. La estearina de palma consiste principalmente en tripalmitato de glicerilo. Por lo tanto, la formulación gastroresistente según la invención puede comprender una matriz de triglicéridos, donde preferentemente dicha matriz de triglicéridos puede derivar de aceite de palma endurecido. Por lo tanto, en una realización, la formulación gastroresistente comprende una matriz de triglicéridos, y en una realización adicional, dicha matriz de triglicéridos comprende aceite de palma endurecido. Los gránulos de sal de butirato pueden recubrirse con la formulación gastroresistente. Como se señaló, las sales de butirato según la invención se muelen y tamizan preferentemente para obtener gránulos de un tamaño en el intervalo de 0,5 a 1,5 mm, preferentemente de 1,0 a 1,5 mm. Los gránulos pueden sumergirse posteriormente en un baño de aceite de palma líquido endurecido o similar, tamizarse y secarse en secadora. El espesor medio del recubrimiento puede ser de aproximadamente 0,014 mm, o más, en función del proceso de recubrimiento. De esta manera, se pueden obtener gránulos que tienen un núcleo que consiste sustancialmente en las sales de butirato y que tienen un recubrimiento que proporciona una liberación intestinal prolongada. El recubrimiento evita que el butirato de sodio presente en el núcleo del gránulo se libere en el estómago o el esófago. Cuando los gránulos con el recubrimiento llegan al intestino, las lipasas degradan el recubrimiento lipídico y la sal de butirato está disponible para disolverse y el butirato está disponible para ejercer su acción.

[0031] En una realización, dicha preparación según la invención, donde butirato de calcio está comprendido en una formulación gastroresistente, comprende alrededor del 50 % en peso de butirato de calcio y alrededor del 50 % en peso de aceite de palma endurecido. Dicha formulación comprende alrededor del 40 % en peso de butirato. En otra modalidad, dicha preparación según la invención, donde butirato de calcio está comprendido en una formulación gastroresistente, comprende alrededor del 93 % en peso de butirato de calcio y alrededor del 7 % de aceite de palma endurecido. Dicha formulación comprende alrededor del 75 % en peso de butirato. Preferentemente, estas formulaciones también proporcionan una liberación prolongada del butirato en la longitud del intestino.

[0032] En una modalidad adicional, dicha preparación según la invención, donde la formulación gastroresistente tiene la forma de un gránulo, preferentemente está encapsulada o en forma de un comprimido. Encerrar los gránulos en una cápsula puede proporcionar facilidad de dosificación y/o facilidad de administración oral. Tener los gránulos en forma de comprimido también proporciona facilidad de dosificación y/o administración oral.

[0033] En otra modalidad, se proporciona un kit que comprende una combinación de una formulación gastrorresistente para administración oral tal como se describió anteriormente, que incluye cápsulas o comprimidos que comprenden dichas formulaciones, y un supositorio para inserción en el recto tal como se describió anteriormente.

5 Dicho kit puede ser ventajoso cuando, por ejemplo, la administración oral puede no resultar en una administración óptima de butirato a lo largo de toda la longitud del intestino, cuando, por ejemplo, en el extremo distal del intestino, los niveles de butirato en el intestino son demasiado bajos. En tal caso, la administración de butirato a través de un supositorio puede resultar en la administración de butirato en el extremo distal. En conjunto, la administración tanto por vía oral como a través del recto puede resultar en niveles suficientes de butirato en toda la longitud del intestino.

10

[0034] En una realización, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral de según invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de osteoartritis. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que cuando se administra por vía oral una sal de butirato, en una formulación de liberación prolongada según la invención, a pacientes que sufren de osteoartritis, los síntomas relacionados con esta enfermedad, tales como el dolor articular, se reducen drásticamente. Sin limitarse a la teoría, la osteoartritis, por lo tanto, puede considerarse una enfermedad que puede estar asociada con inflamación sistémica, por ejemplo, con productos bacterianos como lipopolisacáridos y peptidoglicanos en la circulación que pueden inducir la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias. Tales productos bacterianos y ADN bacteriano también se pueden encontrar en las lesiones inflamadas que causan la inflamación local (Toivanen Ann Rheum Dis. 2003 sep;62(9):807-20 11). Los inventores se dieron cuenta de que otras enfermedades que también pueden tener una asociación con la inflamación sistémica también pueden beneficiarse de un tratamiento con butirato. Por lo tanto, en un aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento del reumatismo. El reumatismo también es una enfermedad que puede estar asociada con inflamación sistémica.

25

[0035] Por lo tanto, en otra modalidad, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral según la invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la gota. Como se muestra en los ejemplos, los sujetos que padecen gota también se beneficiaron del butirato. Sin limitarse a la teoría, la gota también puede estar asociada con la inflamación sistémica. Además, el epitelio intestinal también tiene receptores de proteínas receptoras de cáncer de mama (BCRP). Dado que estos receptores también pueden funcionar como transportadores de ácido úrico, la administración de butirato puede ayudar a reducir la concentración de ácido úrico en la sangre, siendo beneficiosa también para los sujetos que padecen gota.

30

[0036] En un aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento del funcionamiento renal deteriorado. Como se mostró anteriormente, la administración de sal de butirato al intestino puede tener efectos reductores sobre las concentraciones de ácido úrico en la sangre y de componentes bacterianos. Dichos efectos reductores pueden ser altamente beneficiosos en sujetos que padecen insuficiencia renal,

35

[0037] En aun otro aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes en general también pueden estar asociadas con la inflamación sistémica. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la psoriasis o para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

40

45

[0038] En un aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la arteriosclerosis. Dado que las placas vasculares a menudo comprenden bacterias que pueden derivarse del intestino, por ejemplo, la colonización enterobacteriana y la arteriosclerosis también pueden asociarse con inflamación sistémica, el uso de butirato, por lo tanto, también puede ser beneficioso para los sujetos que padecen arteriosclerosis.

50

[0039] Los sujetos que tomaron dosis diarias de sales de butirato para administración enteral también observaron que se produjeron mejoras cognitivas. Los sujetos informaron un pensamiento más claro. Por lo tanto, la administración enteral de sales de butirato según la descripción puede ser beneficiosa para los tratamientos de enfermedades neurológicas. En un aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral según la invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En aun otro aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento del autismo. En un aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la depresión. La inflamación sistémica también ha estado implicada en estas enfermedades neurológicas como uno de los factores que contribuyen a ello. Por lo tanto, sin limitarse a la teoría, los sujetos que padecen dichas enfermedades pueden beneficiarse porque

65

la inflamación sistémica puede reducirse y/o el funcionamiento del sistema nervioso puede mejorarse.

[0040] En una realización, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral según la invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la migraña. La sensación de dolor en la migraña puede ser provocada por un proceso inflamatorio en las meninges. Por lo tanto, los sujetos que padecen migraña que se encuentran en un estado de inflamación sistémica pueden beneficiarse del tratamiento con butirato según la invención resultante, por ejemplo, de una disminución de la inflamación sistémica y el dolor asociado con ataques de migraña.

[0041] Una resaca es la afección física temporal y desagradable, típicamente caracterizada por dolor de cabeza y náuseas, después del consumo de una cantidad excesiva de alcohol. En una realización, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral según la invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de una resaca. Este efecto se informó como un efecto secundario positivo por los sujetos que estaban tomando butirato según la invención. Este efecto puede no estar necesariamente asociado con la inflamación sistémica.

[0042] En una realización, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración oral según la invención, donde la preparación es para uso en el tratamiento de la subfertilidad idiopática. Como se muestra en los ejemplos, los sujetos que sufren de subfertilidad idiopática se beneficiaron en gran medida de la administración de butirato según la invención. Por lo tanto, sin limitarse a la teoría, los sujetos que padecen enfermedades o afecciones del sistema reproductor pueden beneficiarse de una reducción del estado inflamatorio. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento del aborto recurrente. En otro aspecto de la descripción, se proporciona una preparación que comprende una sal de butirato para administración enteral según la descripción, donde la preparación es para uso en el tratamiento del fallo de implantación recurrente.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0043] Se seleccionaron diez hombres y mujeres, de entre 25 y 70 años de edad, todos ellos con osteoartritis y no tratados con medicamentos para tratar su reumatismo. Se realizó un estudio de titulación con dos tipos de butirato de calcio encapsulado en microesferas (MECaB), MECaB 40 y MECaB75. MECaB 40 contiene aproximadamente un 40 % de butirato, aproximadamente un 10 % de calcio y aproximadamente un 50 % de aceite de palma endurecido; para MECaB 75 estas cifras son aproximadamente un 75 % de butirato, aproximadamente un 18 % de calcio y aproximadamente un 7 % de aceite de palma endurecido. Los porcentajes son en peso.

[0044] En estudios en animales se encontró que la cinética de disolución de estas dos formas no difería. Esto se confirmó en el estudio con seres humanos. El recubrimiento es esencial para el paso intacto por el estómago, el butirato viene disponible a lo largo de

la longitud del intestino. En este estudio se encontró que 2 veces al día una dosis equivalente de 350 mg de butirato (700 mg en total) era una dosis mínima adecuada. Por esta razón se tomaron 800 mg al día (2x 400 mg) como la dosis mínima efectiva.

[0045] Veinte personas fueron incluidas en el siguiente estudio. Fue un estudio abierto descriptivo. Todos los participantes sufrieron de osteoartritis en las articulaciones de manos y pies. El dolor fue fácilmente evaluable al pellizcar las articulaciones. No se disponía de datos del factor reumático ni de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados. Estas personas no presentaron otras quejas de salud. No tenían problemas intestinales, no tenían dolor en la región abdominal inferior. Algunos (12 de 20) tenían problemas de estreñimiento. Este grupo de 20 personas utilizó dos veces al día MECaB 75 durante seis meses, con una dosis diaria igual a 800 mg de butirato (en forma de 2x 530 mg MECaB 75).

[0046] Cada día los participantes tomaban notas de cómo habían experimentado el dolor. En los 20 participantes el dolor desaparece en un periodo de 10 a 14 días. La hinchazón dolorosa desapareció y todos los participantes hicieron uso pleno de las manos y los pies; no habían experimentado una vida sin dolor durante muchos años. Si un participante dejó de tomar MECaB, las articulaciones dolorosas volvieron en el plazo de una semana. Todos los participantes continuaron el uso del MECaB 75 después de la duración del ensayo. Los participantes con problemas de estreñimiento informaron defecación normal después del inicio del uso de la forma de butirato.

Ejemplo 2

[0047] Se seleccionó un grupo de 20 voluntarios varones con quejas de gota, asociadas con ataques graves de dolor en las articulaciones de manos, muñecas, pies y tobillos. Algunos de ellos usaban alopurinol o colchicina,

pero solo de forma temporal. El IMC varió entre 22 y 32 kg/m². La gota se diagnosticó solo por características clínicas. Se evaluó el valor sérico inicial del ácido úrico. Fue de 7, 9 ±1, 9 mg/dl (0,47 ±0,11 mmol/l; media ±DS). Era evidente que la gota estaba asociada con la forma de vida de estos varones, que puede describirse como un estilo de vida burgués. También era evidente que la gravedad de los ataques de gota aumentaba con el aumento del IMC. Estos 5 hombres no cambiaron su forma de vida durante el periodo de observación. El periodo de observación fue de 6 meses.

[0048] Los sujetos comenzaron la ingesta diaria de MECaB 75. MECaB 75 está formado por microesferas de butirato de calcio recubiertas con aceite de palma endurecido. MECaB 75 contiene aproximadamente un 75 % de butirato, aproximadamente un 18 % de calcio y aproximadamente un 7 % de aceite de palma. La ingesta diaria fue de 10 2x 400 (390-410) mg de butirato en forma de MECaB 75. Un gramo de MECaB 75 contiene aproximadamente 750 mg de butirato, 180 mg de calcio y 70 mg de aceite de palma.

[0049] En todos los participantes desaparecieron las quejas de gota y ya no se necesitaban medicamentos contra la gota. Si se produjo un ataque de gota fue porque el participante se había olvidado de tomar su dosis diaria 15 durante unos días. Tan pronto como se reanudó la dosificación diaria, los ataques de gota desaparecieron.

[0050] Incluso algunos sujetos que habían tomado algún MECaB 75 adicional (como 0, 535 gramos, que corresponden a una dosis adicional de 400 (390-410) mg de butirato) antes de ingerir una comida pesada o beber vino o cerveza, notaron que la ingesta de MECaB 75 reduce drásticamente o protege de resacas. Se evaluó el valor sérico 20 inicial del ácido úrico. Fue de 7, 9 ±1, 9 mg/dl (0,47 ±0,11 mmol/l; media ±DS). Después de una semana de uso, el valor sérico del ácido úrico disminuyó a 6, 4 ±1,7 mg/dl (0,38 ±0,09 mmol/l; p <0, 001; valor medio ±DS)

[0051] Los participantes con estreñimiento informaron que los problemas de estreñimiento desaparecieron después de unos días a una semana después de comenzar la ingesta diaria de MECaB 75 y se restableció una 25 defecación sin problemas.

Ejemplo 3

[0052] Un grupo de 28 pacientes con subfertilidad idiopática participó en un estudio. 30

[0053] Se determinó la concentración plasmática de las citocinas sTNFR1 e IL-6. (sTNFR1: kit Quantikine ELISA (n.º cat. Drt100); kit Quantikine ELISA para IL-6 (n.º cat. D6050), ambos de R&D Systems Inc., Minneapolis, EE. UU.).

[0054] Los 28 pacientes con problemas de fertilidad participaron en un estudio de control aleatorizado abierto. Un brazo se sometió a un tratamiento diario con butirato en una formulación gastroresistente, el otro brazo fue el brazo placebo. La ingesta diaria fue de 2x 400 (390-410) mg de butirato en forma de butirato de calcio en una formulación gastroresistente con aceite de palma endurecido (una cápsula contiene 535 mg del material, o 535 mg del placebo (aceite de palma endurecido)). La duración del estudio fue de ocho semanas; 14 recibieron placebo y 14 40 recibieron butirato. Al inicio del estudio y 8 semanas después se evaluaron IL-6 y sTNFR1 en el plasma sanguíneo. Los valores medios fueron para IL-6 de 2, 6 pg/ml y para sTNFR1 de 1890 pg/ml. Después de 8 semanas, los valores medios del grupo experimental fueron: para IL-6 de 1,7 pg/ml y para sTNFR1 de 1190 pg/ml. Estos fueron significativamente diferentes de los del grupo no tratado (p<0,05); los valores medios en el grupo no tratado no cambiaron significativamente.

[0055] Seis mujeres abandonaron el estudio. A las 22 mujeres restantes se les ofreció iniciar o continuar el uso de butirato durante un período máximo de 12 meses. Se les aconsejó interrumpir el uso de butirato tan pronto como quedaran embarazadas. Se les pidió que nos informaran tan pronto como se notara un embarazo. De estas 22 mujeres, 14 concibieron en un plazo de 12 meses. Esto da una tasa media de concepción o ±9 % por mes. En nuestra 50 población de pacientes con subfertilidad idiopática que no son tratados activamente y tienen relaciones sexuales sin protección, la tasa de concepción es del 5, 0 % por mes (tasa de natalidad 3, 8 % En nuestro grupo de pacientes con subfertilidad idiopática tratados diariamente con butirato gastroresistente la tasa mensual de concepción aumentó al 9 %.

Ejemplo 4 (referencia)

[0056] La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central con una patogénesis que implica una barrera hematoencefálica disfuncional y células T autorreactivas específicas de mielina. Se altera el equilibrio entre Th1/Th17 en células Treg y los pacientes se encuentran en un 60 estado proinflamatorio del sistema inmunitario innato. Por lo tanto, como la enfermedad EM también se puede asociar con una inflamación sistémica, se buscó si los sujetos que sufren de esta enfermedad también podrían beneficiarse del tratamiento con butirato.

[0057] Se analizó un grupo de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los participantes 65 consistieron en sujetos que cumplieron con los criterios del comité McDonald 2010 para EMRR (Polman CH y col. Ann

Neurol. 2011 Feb;69(2):292-302). Todos tenían puntuaciones en las escalas expandidas del estado de discapacidad <2. Todos los sujetos fueron diagnosticados recientemente. Estos pacientes rechazaron el tratamiento estándar modificador de la enfermedad (TME). Instamos a estos pacientes a aceptar el TME, ya que es bien sabido en la técnica que cuanto antes se inicie el TME, mejor será el resultado a largo plazo. Sin embargo, rechazaron el TME porque necesitaban más tiempo para aceptar la enfermedad y el TME propuesto. Pudieron ponerse en contacto con la clínica en cualquier momento para iniciar el TME. En el periodo de transición se ofreció tratamiento con MECa75 por un periodo máximo de seis meses. La ingesta diaria fue de 2x 400 (390-410) mg de butirato en forma de butirato de calcio en una formulación gastrorresistente con aceite de palma endurecido (una cápsula MECaB 75 contiene 535 mg de la formulación gastrorresistente). Se incluyeron veinte pacientes. En total hubo 120 meses de observación. No se notificaron recaídas. Según nuestros registros históricos podríamos esperar 7, 2 recaídas en un grupo comparable de pacientes sin TME ($p < 0,05$). Se concluye que el butirato gastrorresistente puede contribuir al tratamiento de EMRR.

Ejemplo 5

[0058] La migraña es una enfermedad neurológica caracterizada por dolores de cabeza recurrentes de moderados a graves que no solo afectan a la mitad de la cabeza de forma secuencial, sino que todo el cuerpo está gravemente enfermo. Durante un ataque de migraña la gente se siente muy mal. La patogénesis de la migraña es compleja y multifacética. La afección está asociada con inflamación estéril e hipersensibilización de las vías del dolor. El péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y la degranulación de mastocitos juegan un papel central en la inflamación neurogénica. También existe y aumenta la liberación de varias citocinas proinflamatorias, especialmente IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α . CGRP y estas interleucinas también son de importancia fundamental en la osteoartritis. Lo que demuestra similitudes entre estas dos enfermedades. Un ataque de migraña puede ir acompañado de molestias intestinales como estreñimiento o diarrea que indican que un funcionamiento intestinal alterado puede ser parte de un ataque de migraña. Por lo tanto, como la migraña puede estar asociada con una inflamación sistémica y el funcionamiento intestinal, se investigó si los sujetos que sufren ataques de migraña también podrían beneficiarse del tratamiento con butirato.

[0059] En un estudio de inventario abierto se pidió a 20 pacientes con migraña que mantuvieran notas sobre el uso de medicamentos (triptanos y AINE), la gravedad del dolor durante los ataques de migraña y de sus problemas intestinales (estreñimiento, diarrea). Después de un mes sin intervención y describiendo el ataque de migraña y el consumo de medicamentos, fueron tratados durante 2 meses con MECaB 75. Cuatro personas no tuvieron ningún beneficio del tratamiento. Dieciséis beneficios reportados del tratamiento. El número medio de días de migraña fue en el primer mes 6, 5, este número disminuyó a 5, 0 días (media de dos meses de tratamiento). El número medio de unidades de AINE (comprimidos, cápsulas) disminuye con 3, 1 (media de dos meses de tratamiento). El número medio de días con estreñimiento se redujo (de 1, 5 a 0, 6 (media de dos meses de tratamiento)). Todas estas diferencias fueron significativamente diferentes ($p < 0,05$). Se concluye que el tratamiento con MECaB75 puede contribuir al bienestar de los enfermos de migraña.

Ejemplo 6

[0060] Se supone que la enfermedad de Parkinson (EP) tiene su origen en el intestino. El agente inflamatorio en la enfermedad de Parkinson es α -sinucleína mal plegada (β plegada), una proteína abundante presente en las células nerviosas. Los agregados de α -sinucleína fosforilada mal plegada en los cuerpos de Lewy y neuritas son el componente principal en pacientes con EP. La α -sinucleína se puede encontrar en las células nerviosas del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto. Los primeros rastros de la EP se pueden encontrar en los cuerpos de Lewy y neuritas en nervios intestinales. Se cree que las proteínas α -sinucleína β plegadas migran al sistema SNC y a la sustancia negra. Aquí activan a las células glía y provocan procesos inflamatorios, el equilibrio entre T1/T17 y Treg se altera en una dirección proinflamatoria y se producen citocinas proinflamatorias. El proceso inflamatorio destruye las células nerviosas productoras de dopamina, lo que resulta en una escasez de dopamina y los movimientos característicos asociados con la EP.

[0061] El mal plegamiento de la α -sinucleína es comparable al de los priones. Las enfermedades priónicas hasta la fecha no son curables y por ello, como lo es la EP. Sin embargo, hay resultados prometedores con tratamientos con anticuerpos que se dirigen a la α -sinucleína. La EP también se asocia con muchas afecciones y síntomas entre los que se encuentra una función de barrera intestinal deteriorada y con una mayor síntesis local de citocinas proinflamatorias. Los pacientes con EP a menudo tienen un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado e infecciones del intestino delgado por Helicobacter. Se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos y la irradiación de la

infección por Helicobacter, el estado de los pacientes con EP puede mejorar y ralentizar la progresión de la enfermedad.

[0062] Nuestra hipótesis era que al restaurar la permeabilidad intestinal normal, que puede reducir la síntesis de citocinas proinflamatorias por células del intestino, lámina propia y área esplácnica, y reduciendo así, entre otras cosas, la inflamación sistémica, se puede ralentizar el progreso de la EP y la calidad de vida de los pacientes con EP

mejorará.

[0063] Se seleccionaron 10 pacientes con EP de larga duración (5 años después del diagnóstico inicial), todos con problemas de estreñimiento. El estreñimiento también se asocia a menudo con la EP. Los pacientes fueron 5 tratados durante al menos 3 meses con 2x 400 butirato de calcio en forma MeCaB75 (cápsulas que contenían 535 mg del material). Los 10 tuvieron un alivio de los problemas de estreñimiento después de dos semanas e informaron un aumento en la calidad de vida. Informaron sentirse menos rígidos.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que comprende una sal de butirato para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad que está asociada con inflamación sistémica, donde la enfermedad se selecciona del grupo que
5 consiste en osteoartritis, enfermedad de Parkinson, migraña, subfertilidad idiopática, resaca y gota, y donde la preparación se administra por vía oral y comprende sal de butirato en una formulación gastroresistente.
2. Una preparación para uso según la reivindicación 1, en la que el butirato se libera en el tracto intestinal, preferentemente de forma extendida a lo largo de toda la longitud del tracto intestinal.
10
3. Una preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el uso comprende una ingesta diaria de como máximo 4 gramos de butirato.
4. Una preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la sal de butirato es
15 butirato de calcio.
5. Una preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la formulación gastroresistente comprende una matriz de triglicéridos.
- 20 6. Preparación para uso según la reivindicación 5, en la que dicha matriz de triglicéridos comprende aceite de palma endurecido.
7. Una preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la formulación gastroresistente comprende alrededor del 50 % (p/p) de butirato de calcio y alrededor del 50 % (p/p) de aceite de
25 palma endurecido, o alrededor del 93 % (p/p) de butirato de calcio y alrededor del 7 % (p/p) de aceite de palma endurecido.
8. Una preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación gastroresistente tiene la forma de un granulado, en el que el granulado comprende gránulos de sal de butirato de 0,
30 5 a 1,5 mm
9. Una preparación para uso según la reivindicación 1, en la que la preparación es parte de un kit que comprende adicionalmente una sal de butirato en forma de un supositorio para inserción en el recto.