

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 638**

51 Int. Cl.:

A61K 35/57 (2015.01)
A23L 33/18 (2006.01)
G09B 19/00 (2006.01)
A23K 20/147 (2006.01)
A23K 20/189 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2012** **PCT/EP2012/057638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012** **WO12146651**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2012** **E 12717282 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2701716**

54 Título: **Hidrolizados de proteínas como agentes para superar la adicción**

30 Prioridad:

28.04.2011 EP 11164063

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.01.2018

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

FERNANDEZ-REUMANN, GUILLEN SANTIAGO
EUSEBIO;
GORALCZYK, REGINA;
KLOEK, JORIS;
KROES, MARIJN CHRISTOFFEL WAANDER;
MOHAJERI, HASAN;
WINGEN VAN, GUIDO ALEXANDER y
WITTWER, JONAS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 638 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

Hidrolizados de proteínas como agentes para superar la adicción

5 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere al uso de un hidrolizado de proteínas y, de una forma particular, a un hidrolizado de lisozima de huevo para ayudar a un animal, incluyendo a un humano, a superar una adicción, o a romper con un hábito no deseado.

10

ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

La adicción, es un estímulo físico o emocional, es un problema en crecimiento constante, en la sociedad actual. Las adiciones, son notoriamente difíciles, para que un individuo pueda superarlas, y éstas pueden involucrar más de una mera determinación, y una falta de fuerza de voluntad del individuo el cual está deseando cambiar su actitud. De una forma alternativa, muchas personas, tienen hábitos, con los cuales desearían romper, pero tienen dificultades para lograrlo.

15

Se conocen, en el arte especializado de la técnica, un gran número de estrategias farmacológicas / fisiológicas, las cuales ayudan, a una persona, a romper con una adicción. Los ejemplos de éstas estrategias farmacológicas y fisiológicas, incluyen el uso de un suplemento de nicotina, para ayudar a un fumador, el uso de la metadona, para los adictos a la heroína, el uso de la naloxona, para los alcohólicos, y / o el uso de varias terapias / ayudas en grupo, para aquellas personas las cuales desean cambiar su actitud. Sin embargo, no obstante, tal y como se evidencia mediante la alta tasa de fallos y / reversiones para la adicciones, todas estas terapias, podrían mejorarse.

20

25

Existe todavía menos ayuda, disponible, para las personas las cuales desean deshacerse, por sí mismas, de malos hábitos, los cuales, si bien no llegan al nivel de las adiciones clínicas, sin embargo, no obstante, éstas pueden considerarse como hábitos no deseables. Para estas personas, las ayudas farmacéuticas o farmacológicas, no pueden garantizarse, bien ya sea desde un punto de vista de riesgo, o bien ya sea desde un punto de vista financiero, o bien, tales tipos de ayudas, pueden incluso no existir.

30

El documento de patente internacional WO 2008 / 052 995 (patente concedida a la firma DSM) y el trabajo de Kloeck et al, publicado en el año 2011, en AgroFOOD Industry Hi-Tech (Alta tecnología de la industria agro-alimenticia) 22 (1): 27 – 29, describen, ambos, una composición de lisozimas hidrolizadas, la cual está elaborada a base la lisozima que se encuentra en los huevos de gallina. La composición en cuestión, contiene una cantidad de péptidos pequeños, correspondiente a un porcentaje del 50 %, conteniendo ésta, de una forma preferible, una cantidad de péptidos pequeños, correspondiente a un porcentaje del 75 %, teniendo, dichos péptidos pequeños, un peso molecular inferior a los 500 Da. Este hidrolizado, se caracteriza así mismo, también, por el hecho de que, el factor de relación o razón, del triptófano (Trp), con respecto a los aminoácidos neutros, grandes (LNNA) (a saber, la suma de la tirosina, más la fenilalanina, más la leucina, más la isoleucina, y más la valina), y al cual se le designa, a menudo como "Trp / LNAA ratio" (factor de relación Trp / LNAA), (LNNA, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Large Neutral Amino Acids) (Trp, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a tryptophan) es, el correspondiente a un valor de por lo menos 0,15, siendo dicho valor de relación o cociente Trp/LNAA, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre 0,15 y 0,20. Se encontró el hecho de que, procediendo a la ingesta de dicho hidrolizado, el factor de relación Trp / LNAA de una persona, en el suero, en la sangre, puede incrementarse muy rápidamente, y este hecho, puede tener una gran cantidad de efectos beneficiosos, incluyendo el beneficio de influencia positiva en la calidad del sueño, un efecto positivo del estado de ánimo de una persona, un incremento de la cognición (a saber, en la resolución de problemas, en el aprendizaje, en la capacidad de memoria y en la habilidad del lenguaje), en la agudeza mental / estado de alerta, en una ansiedad disminuida, y una libido incrementada. Sin embargo, no obstante, no se menciona su uso como un agente, el cual ayude en la superación de las adicciones, o el cual ayude en la desadicción.

35

40

45

50

El documento de patente internacional (de la firma WO 2005 / 049 012 (patente concedida a la firma SHS International), da a conocer el hecho de que, una dosis diaria de 1 - 7 gramos de triptófano (14 - 100 mg / kg de peso corporal), puede utilizarse para fomentar y / para mantener la abstinencia de sustancias adictivas, o bien, los comportamientos o hábitos mediatizados por recompensas y, de una forma particular, el alcohol. El triptófano, se encuentra bien ya sea en forma triptófano libre, o bien ya sea en forma de sales de triptófano, y de una forma preferible, éste previene o evita la provisión de otros LNAAs (aminoácidos neutros, grandes, tratándose éstos, a saber, de la fenilalanina, de la tirosina, de la valina, de isoleucina, de la metionina, y de la histidina). En formas preferidas de presentación, el Trp (triptófano), se suministra con un hidrato de carbono.

55

60

Sería deseable el hecho de poder disponer de un suplemento alimenticio, el cual tuviera la función de poder servir como ayuda a una persona, para disminuir o para finalizar con una adicción, o hábito, y el cual pudiera utilizarse, a dosificaciones más bajas, con respecto a las que se habían utilizado en el paso, ya que, el triptófano puro, puede tener efectos secundarios, tales como los consistentes el adormecimiento o somnolencia.

65

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha encontrado, en concordancia con la presente invención, el hecho consistente en que, una composición de lisozimas hidrolizadas, la cual se caracterice por un factor de relación o cociente Trp / LNNA, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentren situados entre 0,15 y 0,20, y la cual proporcione una dosis diaria de hasta 800 mg de Trp, puede actuar, de una forma rápida, en las porciones del cerebro, las cuales se encuentran involucradas en la recompensa, mediante la reducción de las funciones del cerebro, durante la anticipación de la recompensa. Así, de este modo, la composición de lisozimas hidrolizadas, puede utilizarse para ayudar en una superación individual de un hábito no deseado, o en una adicción, no deseada, mediante la reducción de la recompensa, la cual se deriva del complacimento en el comportamiento.

Así, de este modo, un aspecto de la presente invención, consiste en una composición de lisozimas hidrolizadas, la cual es de utilidad para ayudar, a un animal, incluyendo a un humano, en la abstención o de un comportamiento no deseado, y / o en la resistencia frente a la complacencia en un comportamiento o hábito adictivo, o un comportamiento o hábito, el cual busca una recompensa.

La composición de lisozimas hidrolizadas, no contiene ningún Trp libre; y el Trp, se encuentra presente únicamente en forma de péptido.

Otro aspecto de la presente invención, es el consistente en un procedimiento para ayudar a un animal, incluyendo a un humano, en abstenerse de un hábito o comportamiento no deseado y / o de resistirse de la complacencia procedente de un hábito o comportamiento adictivo, o un comportamiento o hábito basado en una recompensa, procedimiento éste, el cual comprende: a) la administración de una composición de lisozimas hidrolizadas, la cual proporcione una dosis diaria de hasta 800 mg de Trp, y b) notar o apreciar una reducción en la incidencia del comportamiento o hábito, o la abstinencia del comportamiento o hábito.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1, es un diagrama de la "Tasca de recompensa". Al mismo tiempo que se obtuvo una exploración de rastreo por imágenes, mediante una resonancia magnética funcional (fMRI – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Magnetic Resonance Imaging] -), de la dependencia del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes Blood Oxygen Level Dependent] -), se presentaron, de una forma aleatoria, tests de ensayo de recompensa, y de no recompensa. A los sujetos, se les facilitó una señal con un cuadrado rojo (recompensa) o con un cuadrado verde (no recompensa). Subsiguientemente a una demora flexible, apareció una tarjeta diana (círculo de color negro). Se les solicitó, a los sujetos, que hicieran una presión agilizada sobre el pulsador, en el momento de la aparición de la tarjeta en cuestión. Si respuesta se hacía a tiempo, el sujeto en cuestión, obtenía una recompensa monetaria, para la cual, éstos recibían un comentario de respuesta. Sin embargo, no obstante, la recompensa, sólo se obtenía cuando se había presentado una señal o indicación de recompensa, tal y como se había informado a los sujetos, previamente a llevar a cabo la tasca o tarea.

La FIGURA 2, es un diagrama de flujo del estudio. El estudio, se llevó a cabo mediante 3 visitas. Durante la visita 1, se procedió a evaluar y seleccionar los sujetos. A continuación, se procedió a someter a tests de ensayo a los sujetos, mediante un estudio doble ciego con placebo, controlados, en la visita 2 y en la visita 3. Durante la visita 2 y la visita 3, se procedió a administrar cuestionarios sobre el estado de ánimo, y se procedió a extraer muestras de sangre, para la determinación de Trp / LNNA, en tres puntos de tiempo. T1: previamente al consumo de ambos, bien ya sea el producto de ensayo, o bien ya sea el producto de control; T2: 90 minutos después del consumo, justo antes de la exploración de rastreo mediante fMRI; T3: exploración de rastreo posterior, 150 minutos después del consumo.

La FIGURA 3, muestra los resultados de Trp / LNAA, en plasma. **A:** A continuación del consume del producto de ensayo (lisozima hidrolizada), el factor de relación o cociente Trp / LNAA, se encuentra incrementado en un valor de más de dos veces. **B:** El cambio del factor de relación o cociente Trp / LNAA, desde el punto de tiempo 1 (punto de referencia o base de partida), hasta el punto de tiempo de 2, medido en dicho punto 2 (90 minutos después del consumo de los productos) ($\Delta 2$), y en el punto de tiempo 3 (después de la exploración de rastreo; 150 minutos después del consumo de los productos) ($\Delta 3$).

La FIGURA 4, muestra los resultados del comportamiento de la tasca o tarea de procesado de la recompensa. Número de aciertos (A), Tiempos de reacción (B), probabilidad de que la respuesta sea correcta (C), y tiempo de reacción, únicamente para los aciertos (D), se encuentran representados para las condiciones de recompensa y de no recompensa. Procediendo a comparar los productos de ensayo (barras en la parte izquierda), con el producto de control (barras en la parte derecha), no se revelaron efectos del consumo del producto. Las respuestas del cerebro, no pueden atribuirse así, de este modo, a diferencias del comportamiento.

La FIGURA 5, muestra el hecho de que, la anticipación de la recompensa, tenía éxito, en la prohibición de circuitos neutros, los cuales se encuentran involucrados en el proceso de recompensa. Éstos incluyen al núcleo estriado, a la corteza cingulada, a la ínsula, y a la corteza motora.

La FIGURA 6, muestra el hecho de que, a continuación del consumo del producto de ensayo, de control, las respuestas neurales a la recompensa, se encuentran altamente inducidas en el núcleo caudado dorsal. Esta área, se ha venido viendo implicada en el proceso cognitivo mayor, el cual integra a los componentes afectivos, motores y de la memoria de trabajo. (Área indicada por una flecha).

La FIGURA 7, muestra el efecto del consumo del producto, en el proceso neural de una caída o disminución de la recompensa (indicada mediante un círculo), en el ámbito de las áreas las cuales se indican mediante el efecto principal del procesamiento de la recompensa.

DEFINICIONES

Las definiciones las cuales se facilitan abajo, a continuación, se aplican en la totalidad de la especificación y de las reivindicaciones.

La "lisozima hidrolizada", de la presente invención, se trata, de una forma preferible, de una lisozima de huevo de gallina, y de una forma más preferible, ésta se trata de una lisozima de gallina, de la forma la cual se encuentra descrita en el documento de patente internacional WO 2008 / 052 995. Ésta es una mezcla de por lo menos dos péptidos que contienen triptófano, los cuales son solubles en agua, y que tienen un factor de relación o cociente Trp / LNAA, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,15 y 0,20. Ésta puede producirse en concordancia con el procedimiento el cual se encuentra descrito, así mismo, también, en el documento de patente internacional WO 2008 / 052 995, el cual se ha mencionado anteriormente, arriba, y el cual incluye la etapa de hidrolización de la lisozima, a un grado de hidrólisis correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes los cuales se encuentran situados entre 5 y 45, siendo dicho grado de hidrólisis, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes los cuales se encuentran situados entre 10 y 40. En algunas formas de presentación, en concordancia con la presente invención, la masa molecular de los péptidos producidos, es de menos de 500 D. Uno de tales tipos de lisozima hidrolizada, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma DSM Nutritional Products, Basilea, Suiza, bajo la marca comercial de lumiVida®. La lisozima hidrolizada en cuestión, puede mezclarse con productos alimenticios y / o con productos farmacéuticos o farmacológicos y / o con productos nutracéuticos, como portadores o soportes.

Los términos consistentes en los comportamientos o hábitos "adictivos" o "no deseados" o "que buscan recompensas", pretenden hacer referencia a los comportamientos o hábitos los cuales se consideran (tanto como si se refieren a un comportamiento o hábito del individuo, como si se refieren a un comportamiento o hábito en sociedad), como siendo peligrosos, como siendo potencialmente dañinos, o de otro modo, como siendo no deseables, o de los cuales se pretende abstenerse o desprenderse, pero que, el individuo en cuestión, encuentra difícil abstenerse o desprenderse de ellos. Los ejemplos de tales tipos de comportamientos o hábitos, en los humanos, incluyen:

- al fumar.
- al abuso del alcohol,
- al juego o las apuestas,
- al abuso de los fármacos o drogas (tales como las consistentes en la cocaína, en la heroína, en los analgésicos o calmantes de prescripción, y por el estilo),
- a los comportamientos o hábitos compulsivos (incluyendo a los comportamientos o hábitos, los cuales se encuentran asociados, de una forma típica, con los trastornos obsesivos / compulsivos, tales como los consistente en lavarse las manos de una forma excesiva, con la reejecución repetitiva de las etapas de uno mismo, o con levantarse y salir repetitivamente de la cama, para comprobar si se ha cerrado la puerta o no,
- a otros comportamientos o hábitos incontrolables, tales como los consistentes en las compras compulsivas, en el comer convulsivamente, en los comportamientos sexuales, en la cleptomanía, en la piromanía, etc.).
- a los comportamientos de riesgo potencialmente perjudiciales, tales como los consistentes en la búsqueda de emociones, tales como los de un "adicto a la adrenalina",
- al ansia o trastorno obsesivo del comer,
- al cortarse u otras autolesiones,
- a un comportamiento sexual impropio / el "voyeurismo".

Cada uno de estos comportamientos o hábitos, tiene un elemento común: cada uno de ellos, estimula un centro de recompensa / de placer, en el cerebro, y el compromiso o promesa del placer de rendirse a la actividad, puede anular la capacidad del individuo, para abstenerse de la actividad, incluso a pesar de hecho de que, el individuo, en último lugar, desde no actuar de este modo.

"Abstención o "prevención" del comportamiento, no pretende abarcar únicamente a la situación, en donde, el comportamiento, no se perpetuará de nuevo, sino que, más bien, en su lugar, éste puede también abarcar una disminución de la incidencia o aparición del comportamiento, una disminución de la gravedad del comportamiento, o una mejora general de la condición o trastorno asociado con el comportamiento. Así, por ejemplo, puede reducirse el

número de cigarrillos fumados, se reduce la cantidad del tiempo empleado en los comportamientos compulsivos, o la se reduce la cantidad del abuso de drogas o fármacos.

La composición de lisozimas hidrolizadas, puede utilizarse sola, o bien, ésta puede utilizarse en combinación con otra terapia. Así, por ejemplo, para algunas personas las cuales deseen abandonar el hábito de fumar cigarrillos, la composición de lisozimas en cuestión, puede utilizarse en combinación con ayudas anti-fumar (anti-tabaco), tales como las consistentes en los parches o en los chicles de nicotina, en los asesoramientos anti-fumar (anti-tabaco), o por el estilo. Para los adictos a la heroína, el hidrolizado de lisozima, puede utilizarse en combinación con la metadona, o con otros tratamientos de una base similar. Para los alcohólicos, éste puede utilizarse en combinación con la naloxona, y / o con terapias de grupo, o en combinación con tratamientos similares. Así, de este modo, otro aspecto de la presente invención, es el uso de una lisozima hidrolizada, como un tratamiento complementario o dieta de acompañamiento de apoyo, durante los programas de deshabituación, o para ayudar en determinados procedimientos o procesos de deshabituación.

La presente invención, tiene así mismo, también, una aplicación veterinaria. Los animales, de una forma particular, los animales bajo estrés, pueden desarrollar los así llamados comportamientos estereotípicos. Los ejemplos de estos tipos de comportamientos estereotípicos, incluyen a los ritmos del paseo observados en los animales que viven en los parques zoológicos (tales como los de los osos polares), la deglución repetitiva de aire (la cual se observa en los caballos), el comer incontrolado (el cual puede observarse en los perros), o el aseo / lamido incontrolado. Así, de este modo, otro aspecto de la presente invención, es el uso de un hidrolizado de lisozimas, como parte de una comida para animales, con el propósito de controlar los comportamientos estereotípicos o patológicos, no deseados, en un animal. Otro aspecto adicional de la presente invención, es un procedimiento para controlar comportamientos estereotípicos en una animal, no deseados, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de hidrolizado de lisozima, al animal en cuestión, y observar los comportamientos mejorados. Los animales los cuales pueden beneficiarse de ello, incluyen: a los animales de granja, a los animales de compañía o domésticos, a los animales de carreras, a los animales de trabajo, y a las mascotas.

DOSIFICACIONES

El hidrolizado de lisozima en concordancia con la presente invención, puede ser el consistente en cualquier forma la cual sea apropiada para la administración oral, tal como un aditivo o un suplemento, para una comida, para un producto alimenticio, una premezcla de producto alimenticio o comida, tabletas, píldoras, gránulos (granulados), grageas, cápsulas, o formulaciones efervescentes, tales como las consistentes en materias en polvo o en tabletas.

Éste puede encontrarse, así mismo, también, en una forma líquida, tal como la consistente en una solución, en una emulsión, o en suspensiones, tal como en las bebidas, en las pastas, o en las suspensiones óleas. Las formulaciones provistas de una liberación controlada o de una liberación retardada, pueden también formar parte de la presente invención. De una forma adicional, un suplemento multivitamínico / multimineral, puede añadirse a la composición nutracéutica.

Para el uso humano, una cantidad recomendada, es la correspondiente a una dosis de 0,25 – 5 gramos por día de lisozima hidrolizada en base a 60 kg de peso corporal), per ésta puede ser superior, tal como una cantidad correspondiente a una dosis de hasta 12 ó 15 g / día. De una forma alternativa, la cantidad de enzima hidrolizada, debería proporcionar un equivalente de aprox. por lo menos 500 mg de Trp, de una forma preferible, un equivalente de 500 – 800 mg de Trp.

Para animales, esta cantidad, puede ajustarse en concordancia con el peso del animal.

En un test de ensayo para humanos, el cual se encuentra detallado en los ejemplos los cuales se facilitan más abajo, a continuación, nosotros, los solicitantes, encontramos que, el consumo de la composición de lisozimas hidrolizadas, en concordancia con la presente invención, tiene como resultado un factor de relación o cociente Trp / LNAA, el cual afectaba el proceso neural de la recompensa. De una forma más específica, el consumo de la composición de hidrolizado de lisozimas en concordancia con la presente invención, reducía la respuestas en el núcleo caudado dorsal, durante la anticipación de la recompensa.

La tarea o tasca de la anticipación de la recompensa, fue exitosa, en probar circuitos neurales los cuales se encuentran implicados en la anticipación de la respuesta, en el contexto de las respuestas instrumentales. Estas regiones, incluían al núcleo estriado, a la corteza cingulada, a las áreas motoras suplementarias, y al giro frontal medial.

El consumo de la composición de lisozimas hidrolizadas, condujo a una disminución en las respuestas relacionadas con la recompensa, en el núcleo caudado dorsal. Mientras que, el estriado ventral, se ha venido implicando en la motivación y en el putámen en la implementación sensoriomotor (acoplamiento estímulo – respuesta), el núcleo caudado, se ha venido asociando con los procesos cognitivos de orden superior. De una forma más específica, el núcleo caudado dorsal, se ha venido asociando con el mantenimiento activo de representación de objetivos o

dianas, en la memoria de trabajo, de una forma posible, vía las conexiones con la corteza prefrontal dorsolateral. Los aspectos ventrales del cuerpo estriado, reciben proyecciones de la corteza prefrontal medial (PFC – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a medial prefrontal cortex] -) y la corteza orbitofrontal, y la corteza motora, se proyecta hacia el putámen dorsolateral, con un gradiente de proyección decreciente, hacia el cuerpo o núcleo estriado dorsomedial. Esto permitirá al núcleo caudado dorsal, la integración de las respuestas emocionales iniciales, con la información cognitiva y las señales motoras de salida. Así, de este modo, la composición de lisozimas hidrolizada, reducía la actividad relacionada con la recompensa, en áreas implicadas en la integración de las señales de recompensa y de castigo o penalización, con la información cognitiva de orden mayor, y las señales motoras de salida.

Si bien no se pretende ligarlas a ninguna teoría, estos descubrimientos, pueden ser debidos a unos niveles tónicos incrementados de la serotonina en el cerebro, los cuales reflejan una situación totalmente negativa. Las señales relacionadas con una anticipación de la recompensa, se encuentran disminuidas, con relación a una situación global más negativa, la cual se refleja en una anticipación de respuesta negativa, para proceder a estas señales integradas.

Como soporte a esta sugerencia, el núcleo estriado dorsal, se ha venido asociando con el control del valor, durante prolongadas demoras, un proceso éste, el cual se mejora mediante altos niveles de serotonina, y que se refleja en los niveles de Trp en el plasma. (El Trp, es el precursor de la serotonina en el cerebro). Así, de este modo, las señales disminuidas del núcleo caudado dorsal, mediante el incremento de los niveles de serotonina incrementados, pueden ser el reflejo de un mejor mantenimiento de los objetivos o dianas, durante prolongados transcurros de tiempo, y de un cambio impulsivo. Las respuestas disminuidas del núcleo caudado dorsal, para la anticipación de la recompensa, subsiguientemente a la serotonina incrementada, sugeriría el hecho de que, el núcleo caudado, integra una negatividad situacional media (la cual se lleva a cabo mediante una señal tónica de serotonina), con señales de recompensa (señales fásicas de dopamina), en concordancia con las cuales, éstas últimas, tienen la envergadura de menos recompensantes. Esto implica el hecho consistente en que, el núcleo caudado, integra la señales fásicas de la recompensa y de la penalización o castigo, señales medias de recompensa y de penalización o castigo.

En resonancia con esta idea, el núcleo estriado dorsal, se ha venido reportando como respondiendo a ambos, los resultados positivos y los resultados negativos y que, éste, responde de una forma distinta, a la recompensa y a la penalización o castigo, en relación al estado motivacional de un sujeto, sugiriendo ello el hecho de que, el núcleo caudado, refleja respuestas sopesadas. Considerando el hecho de que, el gradiente, en las proyecciones de serotonina, en el núcleo estriado, y el solapado con las proyecciones de DA, en el núcleo estriado dorsal, el núcleo caudado dorsal, se adecuará para integrar señales ponderadas de recompensa y de castigo o penalización.

Nosotros, los solicitantes, sugerimos que, un Trp incrementado, tiene como resultado unos niveles incrementados de serotonina, indicando una situación negativa. Las señales de recompensa, se encuentran reducidas, con relación a esta situación más negativa. Esto tiene como unas señales reducidas con relación a la recompensa, en esta tasca de anticipación de la recompensa, conduciendo a una reducción de actividad del núcleo caudado dorsal, la cual integrada, esta señal con el rendimiento motor. En un nivel de comportamiento, esto puede conducir a una mayor inhibición de una búsqueda de recompensa impulsiva, y de las ideas negativas, y una capacidad de respuesta reducida para los eventos aversivos o la agitación aversiva. Partiendo de este punto de vista, es interesante el hecho de tomar debida nota de que, la búsqueda (ansia) impulsiva de la recompensa, se ha venido asociando con las respuestas hiperactivas del núcleo estriado ventral, en desórdenes o trastornos de dependencia, y que la hiperactividad del núcleo caudado, se encuentra asociada con los desórdenes o trastornos compulsivos obsesivos, la cual se reduce mediante un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Selective Serotonin Reuptake Inhibitors] -). Finalmente, se ha sugerido el hecho de que, la anhedonia, el cual se trata de un síntoma clave de un desorden o trastorno mayor de la depresión, refleja la incapacidad de sostener un efecto positivo a medida que avanza el tiempo, lo cual es análogo a una incapacidad para inhibir los pensamientos negativos, y que el volumen del núcleo caudado, se correlaciona con las valoraciones en la escala de depresión de Beck.

Los ejemplos no limitativos, los cuales se facilitan a continuación, en este documento de solicitud de patente, se proporcionan con objeto de ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1

ENSAYOS CLÍNICOS EN HUMANOS

Sujetos

En el presente estudio, se incluyeron treinta y dos mujeres sanas (rango de edad: 18 – 39 años; media de edad: 22,387, s.e.m. 0,7019), con visión normal o con visión corregida a normal, y con audición normal, no corregida. La totalidad de los sujetos facilitaron su consentimiento por escrito, y éstos se encontraban exentos d un historial neurológico o psiquiátrico, estas eran diestras, utilizaban contraceptivos hormonales, y se sometieron a los tests de ensayo en la segunda semana de su ciclo menstrual. Los sujetos (mujeres) en cuestión, se encontraban exentos de

contraindicaciones para su sometimiento a exploraciones de rastreo por imágenes, mediante resonancia magnética MRI – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Magnetic Resonance Imaging] no se encontraban embarazadas en la actualidad, ni amamantaban, ni planeaban, un embarazo, no habían dado a luz durante el transcurso del último año, ni tampoco experimentaban síntomas de menopausia. Los sujetos, es decir, las mujeres, no tenían un historial de medicación prescrita, durante el último mes, previamente al estudio, o de medicamentos de venta libre, o del uso de cannabis, en los últimos dos meses, previamente al estudio, con la excepción de contraceptivos orales y paracetamol, y éstas no receptores de productos de investigación, como parte de estudios de investigación, en los tres meses previos a la dosis inicial en este estudio. Los sujetos, es decir, las mujeres, no habían donado sangre en los dos meses previos a la dosis de estudio inicial. Los sujetos, no consumían más de 10 cigarrillos diarios ó 3 unidades de alcohol diarias. Los sujetos, dieron resultados negativos, en los tests de ensayo de rastreo para drogas y alcohol. El estudio, se aprobó por parte del Comité de Ética Institucional (CMO Regio Arnhem-Nijmegen, Países Bajos).

Tabla 1: Características de la exploración de rastreo de los sujetos (mujeres)

Medición	Media	SD	Mín	Máx
Edad (años)	22,387	3,955	18	39
Ritmo cardíaco (unidades)	71,452	11,384	50	100
Presión sang. sistólica (unidades)	118,903	12,726	92	139
Presión sang. diastólica (unidades)	70,548	8,012	60	91
Altura (cm)	169,984	7,646	158	185
Peso (Kg)	68,148	8,258	53,3	83,5
Índice de masa corporal (unidades)	23,531	1,789	20,24	27,11

Consumo de productos alimenticios

Los sujetos del estudio, es decir, las mujeres, consumieron bebidas (300 ml), las cuales contenían una cantidad igual de proteínas de base, pero unas concentraciones diferentes de triptófano (Trp) y de Aminoácidos Neutros Grandes ("LNAA"), (Valina, Isoleucina, Leucina, Tirosina, y Fenilalanina). El Producto de Control, contenía 30 g de hidrolizado de proteína de caseína, con 0,4 g de Trp y 10 g de LNAA. El producto de ensayo (LumiVida®; de la firma DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Suiza), contenía una digestión enzimática hidrolizada de clara de huevo, con 0,8 g de Trp y 4 g de LNAA (12 g de LumiVida®). Se procedió a añadir un edulcorante (0,10 g de acesulfamo), con objeto de convertir, a las dos formulaciones, en más sabrosos y apetecibles.

Anticipación de la recompensa

La tasca o tarea de la anticipación de la recompensa (Figura 1), se trata de una versión modificada de un retardo del incentivo monetario (MID – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a monetary incentive delay]-), en el cual se presentan indicaciones las cuales, son ensayos de señales, que son potencialmente recompensables o no recompensables.

Esta tarea o tasca, consiste en 25 ensayos potencialmente recompensables, y 25 ensayos potencialmente no recompensables, y 25 períodos de fijación de bajo nivel, con una duración media igual a los ensayos. En total, los ensayos, duraban un transcurso de tiempo comprendido entre los 8,5 segundos y los 11,5 segundos (media, 10 seg.). Así, de este modo, la duración total de la tarea o tasca, es de 12,5 minutos. En el inicio de cada ensayo, se presenta una señal o indicación, (duración de la señal, 3,5 – 8,5 seg; media: 6 seg.), la cual señala un ensayo potencialmente recompensable (cuadrado rojo) o no recompensable (cuadrado verde). A continuación de esta señal o indicación, se presenta una tarjeta (círculo rojo), a las cuales deben responder los sujetos (las mujeres), tan rápido como sea posible (procediendo a pulsar y pulsador), de una forma indistinta del tipo de señal o indicación. Cuando el pulsador se ha pulsado, dentro del tiempo de presentación del círculo, la tarjeta permanece en la pantalla, proporcionando así, de este modo, al participante, una respuesta retroinformativa, de que la tarjeta se ha pulsado con éxito. En caso contrario, ésta desaparece. Cuando la tarjeta de pulsa con éxito, en un ensayo de recompensa, los sujetos, ganan un euro. Después de la desaparición de la tarjeta (duración: 1,2 – 5,3 seg.; Media 3,25 seg), se proporciona una corta respuesta retroinformativa (500 ms), de la ganancia acumulativa actual). Con objeto de comprobar el hecho de que, los resultados de la recompensa, son similares, a través de los participantes y de las sesiones, la duración de las tarjetas, es variable (150 – 500 ms), y acortada mediante 20 ms, para el subsiguiente ensayo, cuando la tarjeta previa, se ha pulsado con éxito. La duración de la tarjeta, se alargó en un transcurso de tiempo de 10 ms, para el subsiguiente ensayo, cuando se ha fallado en la tarjeta previa. Este procedimiento, tiene como resultado una tasa de pulsaciones con éxito o aciertos correspondiente a un porcentaje de $\pm 33\%$, de media, asegurando el hecho de que, todos los participantes, ganaron aproximadamente la misma cantidad de dinero (entre 8 y 11 Euros).

DATOS DE LA MRI FUNCIONAL (fmri)

Secuencias de fMRI: los datos de la MR (resonancia magnética), se obtuvieron en un aparato de exploración o escáner, del tipo “1,5 T MR scanner” (Avanto, Siemens, Medical, Erlangen, Alemania), equipado con una bobina de cabeza transmisora – receptora de 8 canales. Se llevó a cabo el procedimiento de ajuste automático de gradiente 3D, del tipo “automatic 3D-shimming procedure”, proporcionado por el fabricante, en el inicio de cada experimento. Los sujetos (mujeres), se emplazaron en un suave reposacabezas, en el interior del escáner, con objeto de limitar los movimientos de la cabeza, durante la obtención de datos.

Estado de reposo: Las imágenes, en estado de reposo, se obtuvieron mediante la utilización de imágenes eco-planares (EPI – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a echo-planar imaging] -), con gradiente de disparo individual, consistiendo, cada una de las 266 imágenes, en 39 cortes axiales (3,0 mm, 17 % de abertura, TR = 1,87 s, TE = 35 ms, ángulo de inclinación $\alpha = 80^\circ$, Campo de vista (FOV – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Field of View] = 224 x 224 mm², tamaño de la matriz = 64 x 64.

Obtención de los resultados de la fMRI: Se procedió a la obtención de imágenes eco-planares (EPI) con gradiente rápido de disparo, sensibles a la respuesta del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes Blood Oxygen Level Dependent] -), mediante la utilización de los siguientes parámetros: 32 cortes transversales oblicuos, con un espesor del corte = 3,5 mm, con un tamaño de la matriz de 64 x 64, distancia intercorte de supresión de grasa = 10 % tiempo de repetición (TR – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a repetition time] -), ángulo de inclinación $\alpha = 90^\circ$, tiempo de eco (TE- [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a echo time (TE) = 35 ms (FOV) = 212 x 212 mm², tamaño de la matriz 64 x 64, supresión de grasa.

Exploración de rastreo (escaneo): Se procedió a la obtención de imágenes de eco de gradiente rápido, preparadas mediante magnetización 3 D (MPRAGE- [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a magnetization-prepared rapid gradient echo] -), mediante la utilización de los siguientes parámetros: TR = 2250 ms, TE = 3,95 ms, 176 cortes contiguos de 1 mm, FOV = 256 x 256 mm², matriz = 256 x 256.

Análisis:

Procedimiento de preprocesado: Se procedió a procesar y a analizar los datos obtenidos mediante la fMRI, con un pack de software informático del tipo SPM (de procedencia del centro de procesamiento y análisis de imágenes neurológicas, de fMRI, “Wellcome Trust Centre for Neuroimaging”, Londres, Reino Unido; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Los volúmenes de los primeras 5 EPI, se descartaron, con objeto de permitir una equilibrio en T 1. El resto de la imágenes funcionales, procedentes de cada sujeto, se realinearon o reorientaron, mediante la utilización de una transformación del cuerpo rígido, con objeto de poder corregir los movimientos de la cabeza, a la imagen funcional media, mediante la utilización una interpolación de estriado B de 2º grado, y corregistrada la imagen de MR, ponderada, en T 1, mediante la utilización de una información mutua normalizada. A continuación, las imágenes, se corrigieron en tiempo de corte, al corte medio. A continuación, se normalizaron espacialmente, en el ámbito de un espacio estereostático común (modelo MNI 152 T1), y se procedió a su remuestreo, a vóxeles isotrópicos (vóxel, de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a volumetric píxel –píxeles volumétricos -), mediante la utilización de una interpolación trilineal. Finalmente, se procedió a aplicar un alisamiento espacial, con un núcleo Gaussiano 3 D, con un valor de máxima media de una amplitud total de 9 mm.

Estadística general: Se procedió a modelar los datos obtenidos, a modo de voxels, mediante la utilización de un modelo lineal general. Los efectos específicos de los ensayos, se modelaron mediante la formación de funciones de bastón o vagón (stick-or boxcar), y éstos se convolucionaron con función de base hemodinámica, convencional de SPM5. De una forma adicional, los parámetros de realineamiento, se incluyeron a artificios de movimiento potencial de modelos. Los datos obtenidos, se filtraron a un paso alto (corte, 128 s), para eliminar las derivaciones de señales de baja frecuencia, y se utilizó un modelo autorregresivo de primer orden, para modelar las correlaciones seriales restantes. Se procedió a crear, para cada individuo, imágenes de contraste procedentes de los parámetros de los efectos específicos de estimación de las condiciones codificadas. Las imágenes de contraste de cada sujeto individual, se introdujeron, a modo de voxels, en tests de ensayo t de una muestra, con objeto de valorar los efectos principales de la tarea o tarea, y test de ensayo t de muestras emparejadas, para valorar la tarea o tarea, mediante las interacciones de los fármacos, implementada en un segundo análisis de los efectos aleatorios de segundo nivel. Procedemos a reportar las regiones la cuales sobrevive a la corrección del nivel de grupo, para múltiples comparaciones (tasa de error de por familia FWE – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Family-wise error] -), a través del cerebro, a $p < 0,05$, mediante la utilización de un umbral de límite de $p < 0,001$, a menos de que se indique de otro modo.

Análisis en estado de reposo: La significativa tarea mediante la interacción de los fármacos, se siguió mediante un análisis de la región de semilla, para valorar la covariancia de la región del cerebro específica con una región fuente. Para cada sujeto, se extrajeron las series temporales de la región fuente (el primer vector de Eigen, variaba a partir de las series temporales de la totalidad de los voxels) y se entraron conjuntamente con los parámetros de realineamiento, como regresores, en el modelo del primer nivel. Se añadieron campos de trayectoria para la materia

banca y el fluido cerebroespinal, a los modelos del primer nivel, para corregir estas señales de compartimiento. Análisis posteriores adicionales, siguieron el mismo procedimiento que el que se ha descrito anteriormente, arriba.

Test de ensayo covariante Trp / LNAA: Finalmente, y con objeto de evaluar el hecho de si, los cambios inducidos por los productos, en el factor de relación o cociente Trp / LNAA, predecían una actividad neutral, se procedió a llevar a cabo un análisis de regresión, a base de voxels, entre los cambios inducidos por los productos, en actividad neutra, y los cambios del factor de relación o cociente Trp / LNAA, desde el punto de tiempo 1 (línea de base), al punto de tiempo 2 (un transcurso de tiempo de 90 minutos, después de la captación o entrada del compuesto de estudio), así como los cambios relativos del factor de relación o cociente Trp / LNAA, a partir del punto de tiempo 2 (un transcurso de tiempo de 90 minutos, después de la captación o entrada del ingesta del compuesto de estudio), hasta el punto de tiempo 3 (después de las tascas de la fMRI).

Definiciones del modelo específico de la tarea

Tasca de la anticipación de la recompensa: Se crearon dos regresores separados, los cuales modelaron los inicios y la duración de la predicción de la recompensa, y pulsaciones con éxitos o aciertos no recompensados.

Análisis de Trp / LNAA: Se procedió a recolectar muestras de sangre, en duplicados de tubos Vacutainer de 5 ml de capacidad útil, los cuales contenían heparina sólida, y éstos se centrifugaron a 1550 g durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una temperatura de 4 °. A continuación, se procedió a mezclar el sobrenadante de plasma heparinizado con litio (750 µl), con 120 µl de ácido sulfosalicílico, en duplo, y éste se almacenó a una temperatura de – 80 °C, hasta proceder a llevar a cabo el análisis. Los análisis de la determinación de los aminoácidos en el plasma, se llevó a cabo mediante un procedimiento de cromatografía líquida a alta presión – de alto rendimiento -(HPLC – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a high performance liquid chromatography] -), para cuya realización de recurrió al uso de una columna del tipo Bischof Spherisorb ODS II. El factor de relación o proporción del triptófano en el plasma, se calculó procediendo a dividir la concentración del triptófano en el plasma (en µmol / l), entre la suma de los otros aminoácidos grandes, tales como los consistentes en la valina, en la isoleucina, en la leucina, en la tirosina, y en la fenilalanina, y procediendo a efectuar a promediar los resultados obtenidos en las dos muestras.

Procedimiento

Visita 1: Exploración de rastreo o escaneo: Los sujetos participantes en los tests de ensayo, fueron informados por escrito y firmaron un formato de consentimiento para llevarlo a cabo, formato éste en el cual se incluía un cuestionario de la demografía y el historial médico (véase, a dicho efecto, la FIGURA 2). Se procedió a medir, en cada sujeto, los signos vitales (a saber, el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, la altura corporal, el peso corporal, y la temperatura en la oreja). Se procedió, así mismo, también, a la obtención de una muestra de orina, procediéndose, a continuación, a un urianálisis mediante varilla graduada, para evaluar el valor pH, los leucocitos, el nitrito, las proteínas, la glucosa, las cetonas, el urobilinogeno, la bilirrubina, y los eritrocitos / hemoglobina, tests de ensayo de embarazo y de drogas o fármacos, opiáceos, metanfetaminas, anfetaminas, benzodiacepinas, cannabinoides, cocaína). Se procedió a llevar a cabo un test de ensayo de alcohol, en el aliento. Se obtuvo una muestra de sangre, para los análisis químicos (3 ml; en los cuales se evaluaron los contenidos de albúmina, de fosfatasa alcalina, de bilirrubina, de calcio, de creatina, de gamma-glutamyl-transferasa, de fósforo inorgánico, de lactato de deshidrogenasa, de potasio, de proteína, de S-alino aminotransferasa, de S-aspartato aminotransferasa, de sodio, de triglicéridos, de urea), para la hematología (3 ml, para la valoración de los contenidos de la tasa de sedimentación de eritrocitos,; el valor hematocrito, la hemoglobina, los trombocitos, el recuento de células rojas (glóbulos rojos), el recuento de células blancas (leucocitos)), la deposición (2,4 ml) y la glucosa (2 ml). Cuando el sujeto cumplía con todos los criterios de inclusión, y ninguno de los criterios de exclusión, éstos se asignaron, de una forma aleatoria, a un orden de administración de drogas o fármacos, y en paradigma cruzado doble ciego.

Visitas 2 y 3: Se procedió a proporcionar, a los sujetos integrantes de los ensayos, un desayuno ligero, a base de productos lácteos o cafeína. Se procedió a requerir información, sobre el número de días a partir de la última menstruación, y a la medición de los signos vitales. A continuación, se obtuvieron muestras en el punto temporal 1 (T 1), para la determinación del valor de Trp / LNAA (2 x 6 ml). A continuación, se procedió al consumo del producto de ensayo o de Control. La descongelación de las muestras, tuvo lugar en un refrigerador, durante el transcurso de toda la noche, antes de proceder al inicio del estudio. Las muestras, ya descongeladas, se consumieron a las 4 horas después de haberse producido la descongelación de éstas. Las muestras, se consumieron frías. Después de un transcurso de tiempo de 90 minutos en punto temporal 2 (T 2), se procedió a la obtención de otra muestra de sangre, para la determinación del valor de Trp / LNAA (2 x 6 ml). A continuación, los sujetos, entraron en el aparato de exploración de rastreo (escáner), y se condujo la tasca de la anticipación de la recompensa. Después de haber salido del aparato de exploración de rastreo o escáner, en el punto temporal 3 (T 3 – a los aproximadamente 150 minutos después de haber procedido al consumo del producto), se procedió a la obtención de una muestra de sangre (2 x 6 ml), para la determinación del valor de Trp / LNAA. En la vista 3, se procedió a llevar a cabo el mismo procedimiento, excepto en cuanto a lo referente de que se consumió el otro fármaco o droga / placebo, y que no se obtuvo una exploración de rastreo o escáner estructural ponderado en T1. A continuación de haber completado el

estudio, se procedió a interrogar a los sujetos participantes, con la finalidad de la obtención de información sobre los propósitos del estudio, y los detalles de éste.

Resultados

Trp / LNAA: Para cada uno de los de los sujetos, se procedió a promediar el factor de relación o cociente Trp / LNAA, para cada punto temporal (T 1: previamente a la suplementación; T 2: previamente a la exploración de rastreo o escáner, aproximadamente 90 minutos después de la suplementación; T 3, posteriormente a la exploración de rastreo, aproximadamente 150 minutos después de la suplementación) (FIGURA 3). Las mediciones repetidas de un producto (Producto de ensayo, Producto de Control), mediante llevadas a cabo mediante un análisis estadístico de la varianza ANOVA (de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a ANalysis Of VAriance), corregido para el orden de suplementación (Visita 1, Visita 2), en las mediciones de referencia, en T1, no revelaron ningunos efectos principales o mayores (FIGURA 3 A). Como tales, las mediciones individuales en los puntos temporales T 2 y T 3, se dividieron, mediante la división en el punto temporal T 1, y éstas se expresaron como una diferencia en porcentaje con respecto a la base de referencia (FIGURA 3 B).

La medición repetida de un producto (Producto de ensayo – Producto de Control), x tiempo ($\Delta T 2$, $\Delta T 3$), mediante la realización repetida, 2 x 2, de un análisis estadístico de la variancia del tipo ANOVA reveló un efecto principal o mayor del Producto ($F_{1,29} = 337,350$, $P < 0,001$), un efecto principal o mayor del Producto ($F_{1,29} = 240,593$, $P < 0,001$), y un efecto de interacción de Producto x Tiempo ($F_{1,29} = 257,017$, $P < 0,001$). Los tests de ensayo T emparejados, revelaron un factor de relación o cociente Trp / LNAA incrementado, subsiguientemente al consumo de un producto de ensayo, con relación al consumo del Producto de Control, en ambos, $\Delta T2$ ($t(29) = 26,031$, $P < 0,001$ (de dos colas); Media el Producto de Ensayo: 119.723, s.e.m.: 4.667, Media del producto de Control: -21.148, s.e.m.: 1.586) y $\Delta T 3$ ($t(29) = 9,429$, $P < 0,001$ (de dos colas); Media del Producto de Ensayo: 43,837, s.e.m.: 6,07, Media del Producto de Control: -23.124, s.e.m.: 1,998), y una significativa diferencia entre T 2 y T 3, a continuación del consumo del Producto de ensayo ($t(29) = 16,484$, $P < 0,001$ (de dos colas)).

El consumo del Producto de Ensayo, provocó un incremento de dos veces en los niveles de Trp / LNAA, en el plasma. Si bien la variancia individual existe en una cantidad de cambio inducido por el Producto de Ensayo, el incremento, es altamente consistente, entre los sujetos.

Comportamiento

Procesado de la recompensa: Se procedió a calcular el número de pulsaciones con éxito o aciertos, para cada condición (Recompensa, No Recompensa), en cada sesión, para cada sujeto (Figura 4 A). Una medición repetida del producto, (Producto de Ensayo, Producto de Control) x Recompensa (Recompensa, No Recompensa), llevada a cabo mediante la realización repetida, 2 x 2, de un análisis estadístico de la variancia del tipo ANOVA reveló un efecto principal o mayor de la recompensa ($F_{1,27} = 19,822$, $P < 0,001$), sin ningún otro efecto o interacciones principales o mayores.

Se procedió a calcular la probabilidad de que una respuesta pulsación, sea exitosa o con acierto, por sesión, para cada sujeto (FIGURA 4 C). Una medición repetida del producto, (Producto de Ensayo, Producto de Control) x Recompensa (Recompensa, No Recompensa), llevada a cabo mediante la realización repetida, 2 x 2, de un análisis estadístico de la variancia del tipo ANOVA reveló un efecto principal o mayor de la recompensa ($F_{1,27} = 19,822$, $P < 0,001$), sin ningún otro efecto o interacciones principales o mayores.

Se procedió a promediar los tiempos de reacción para cada condición (Recompensa, No Recompensa), para cada sesión, y para cada sujeto, para únicamente los las pulsaciones exitosas o aciertos (FIGURA 4 D). Una medición repetida del producto, (Producto de Ensayo, Producto de Control) x Recompensa (Recompensa, No Recompensa), llevada a cabo mediante la realización repetida, 2 x 2, de un análisis estadístico de la variancia del tipo ANOVA reveló un efecto principal o mayor de la recompensa ($F_{1,25} = 44,726$, $P < 0,001$), sin ningún otro efecto o interacciones principales o mayores.

fMRI

Procesado de la recompensa: La comparación de la condición de Recompensa, con la condición de No Recompensa, reveló una señal mayor de BOLD (Nivel de oxígeno en la sangre - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes Blood Oxygen Level Dependent] -), en la región usualmente detectada en los estudios de anticipación de la recompensa (Figura 5). Éstas incluían a las regiones estriadas, a la corteza cingulada media, a las áreas motoras, y al giro frontal medio (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de la tarea del efecto principal de la recompensa: áreas de Brodmann, coordenadas MNI, y valores Z, para activaciones significativas.

RECOMPENSA versus NO RECOMPENSA		Coordenadas MNI				
Focos de activación	BA	X	Y	Z	Valor Z	Tamaño del cluster
R corteza cingulada media	24 / 32	4	22	36	7,59	8176
R SMA	6	6	8	52	7,47	
R SMA	6	2	0	62	6,93	
R núcleo caudado		12	0	4	7,23	14290
L núcleo caudado		- 8	2	0	7,11	
L cerebelum		- 34	- 42	- 38	6,73	
L giro fronal medio	9	- 34	44	32	5,02	2,61
R giro fronal medio	9	38	48	28	4,98	456
R giro fronal medio	9	40	58	14	4,49	
Valor significativo a $P < 0,05$ FWE (tasa de error por familia) del nivel del cluster del cerebro entero, corregido Tamaño del cluster, en un número significativo de voxels, no corregido Se reportan las máximas locales significativas en el ámbito de una distancia de 8 mm						

5 Efectos del producto en el procesado de la recompensa (Producto de control versus Producto de ensayo [lumiVida] -)

10 En los tests de ensayo para la influencia del consumo de los productos, en el procesado neutral, en la tarea o tasca de la recompensa, encontramos una mayor señal de BOLD (nivel de oxígeno en la sangre – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Blood Oxygen Level Dependent] -), durante la anticipación de la recompensa, en comparación con la anticipación de la no recompensa, a continuación del consumo del Producto de Control (FIGURA 6). Este efecto, se centra en el núcleo caudado dorsal (Tabla 3).

15 Tabla 3. Efecto del producto en la tasca de la recompensa: áreas de Brodmann; coordenadas de MNI y valores Z, para las activaciones significativas.

Producto de Control Producto de Ensayo		Coordenadas MNI				
Focos de activación	BA	X	Y	Z	Valor Z	Tamaño del cluster
L núcleo caudado		- 20	10	22	4,86	143
Valor significativo a $P < 0,05$ FWE (tasa de error por familia) del nivel del cluster del cerebro entero, corregido Tamaño del cluster, en un número significativo de voxels, no corregido Se reporta las máximas locales significativas en el ámbito de una distancia de 8 mm						

20 La región afectada por el consumo de producto, se encuentra dentro de aquellas regiones indicadas en el efecto principal o mayor de la anticipación de la demanda (FIGURA 7).

25 Como conclusión, el consumo del Producto de ensayo, reducía las diferencias del procesado neuronal, entre la anticipación de y la no anticipación de la recompensa y de la no recompensa.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en la ayuda, a un ser humano, a abstenerse de involucrarse en un comportamiento no deseable, y / o a abstenerse de la satisfacción en un comportamiento adictivo y / o comportamiento que busca una recompensa, la cual proporciona una dosis diaria de hasta 800 mg de Trp, y en donde, el comportamiento, se selecciona de entre grupo consistente en: el fumar, el abuso de alcohol, el juego o apuestas, el abuso de las drogas o fármacos, los comportamientos compulsivos, los comportamientos incontrolables, seleccionados de entre la compra compulsiva, tales como los consistentes en el acaparamiento o guardar, en la cleptomanía, en la piromanía, en cortarse o hacerse daño a uno mismo, en los juegos o apuestas, y en la búsqueda de emociones, y en donde, la composición de lisozimas hidrolizadas en cuestión, no contiene triptófano libre.
- 2.- Una composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en la ayuda, a un animal, a abstenerse de involucrarse en un comportamiento no deseable, la cual proporciona una dosis diaria de hasta 800 mg de Trp, y en donde, el comportamiento en cuestión, se trata de un comportamiento estereotípico, y en donde, la composición de lisozimas hidrolizadas, se caracteriza por el hecho de que, el factor de relación o cociente Trp / LNAA , es el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,15 y 0,20, y en donde, dicha composición, no contiene triptófano libre.
- 3.- La composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en concordancia con la reivindicación 2, en donde, el animal en cuestión, se trata de un animal en un parque zoológico, de un animal de granja, de un animal de compañía o doméstico, o de un animal de carreras.
- 4.- La composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en concordancia con la reivindicación 1, en donde, el comportamiento en cuestión, se trata de un hábito, con el cual desea romper el individuo.
- 5.- La composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en donde, la composición de lisozimas hidrolizadas en cuestión, se encuentra presente en un producto alimenticio, en un alimento o pienso, en un producto nutracéutico, o en un suplemento alimenticio.
- 6.- La composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, como una dieta complementaria o de soporte, de acompañamiento, durante los programas de deshabituación, o para ayudar en los procesos de deshabituación.
- 7.- La composición de lisozimas hidrolizadas, para su uso en concordancia con la reivindicación 1, en donde, la dosis diaria, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 800 mg hasta los 800 mg de Trp.

FIGURA 1

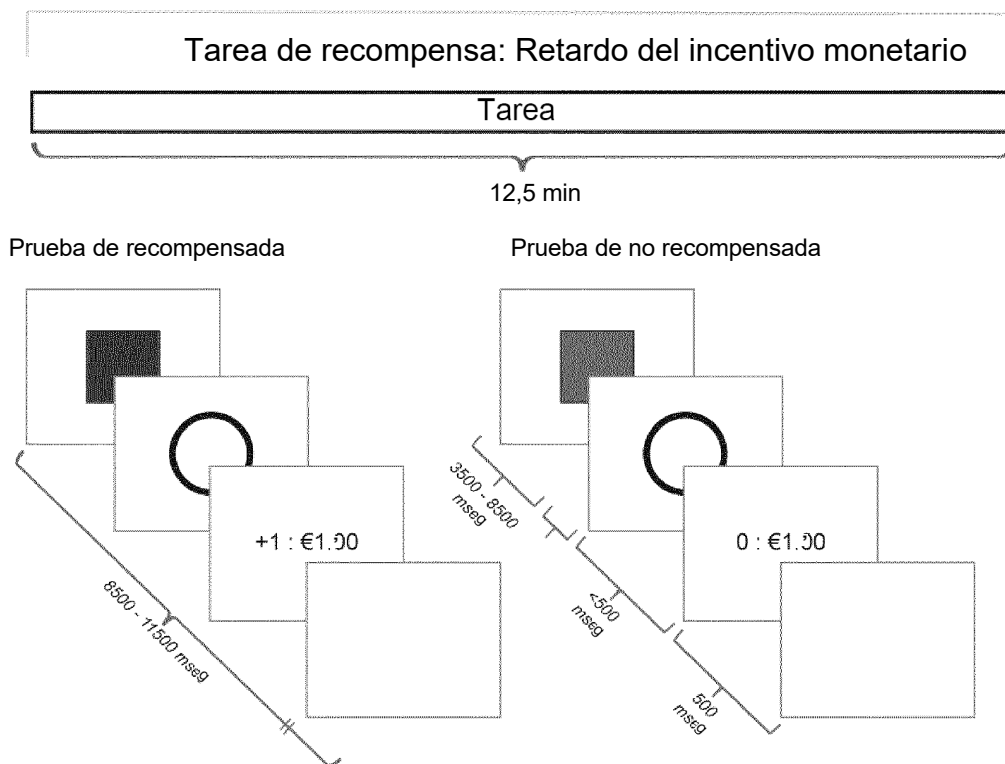


FIGURA 2

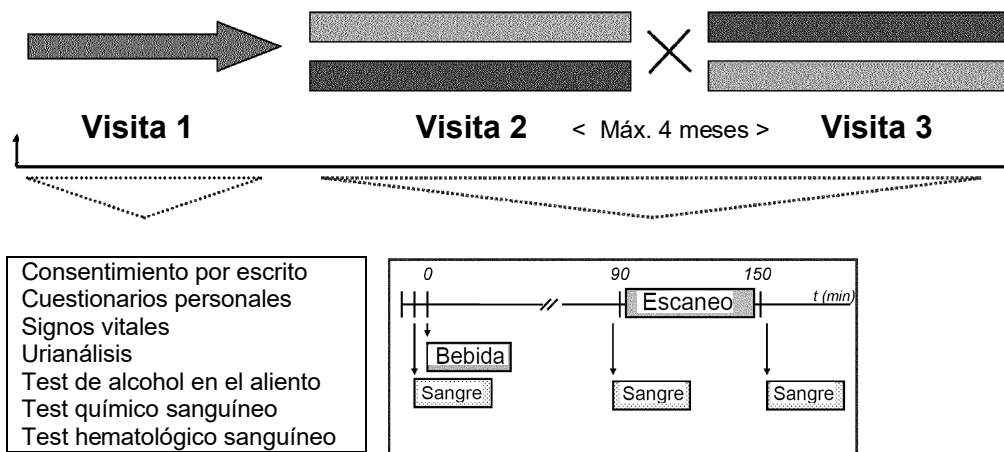


FIGURA 3

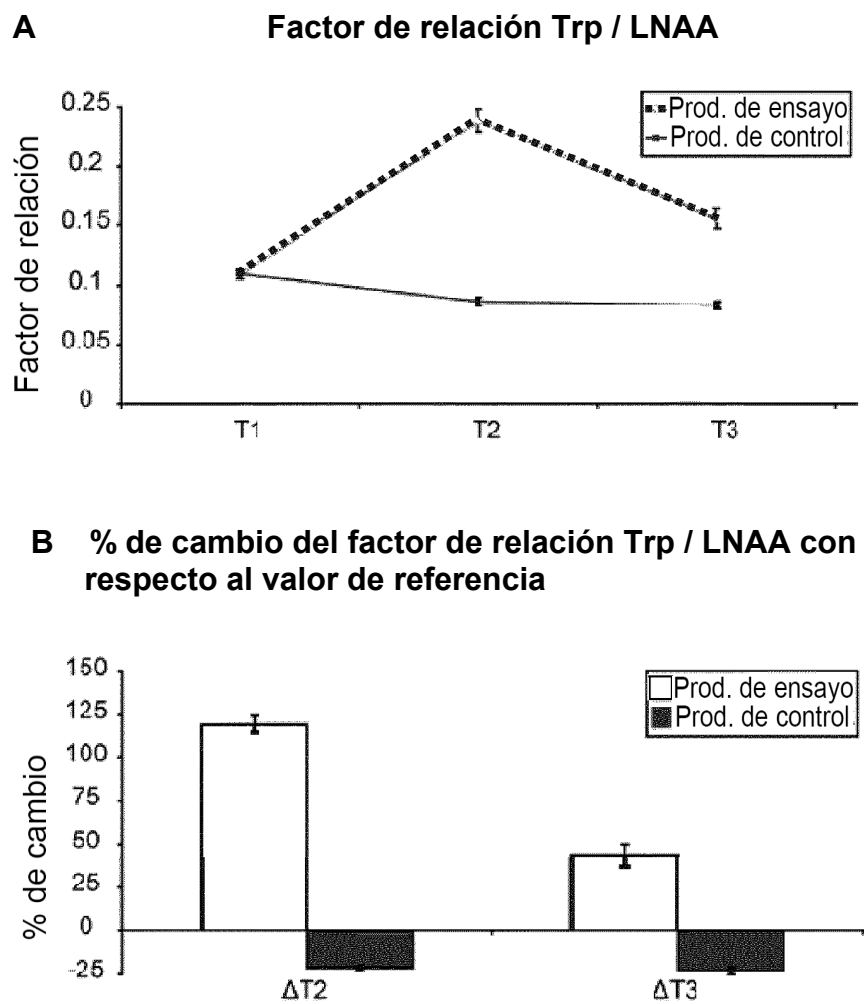


FIGURA 4

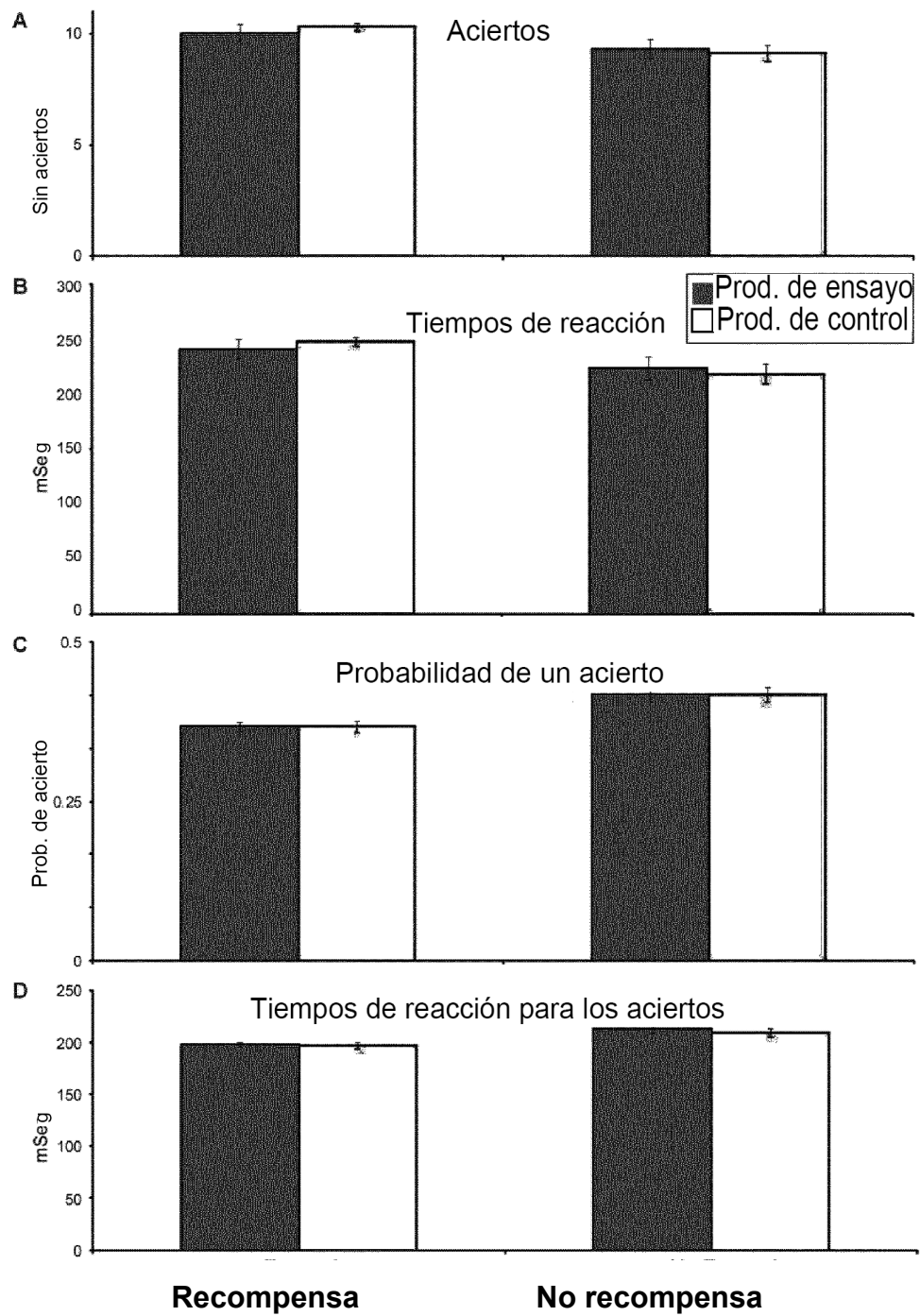


FIGURA 5

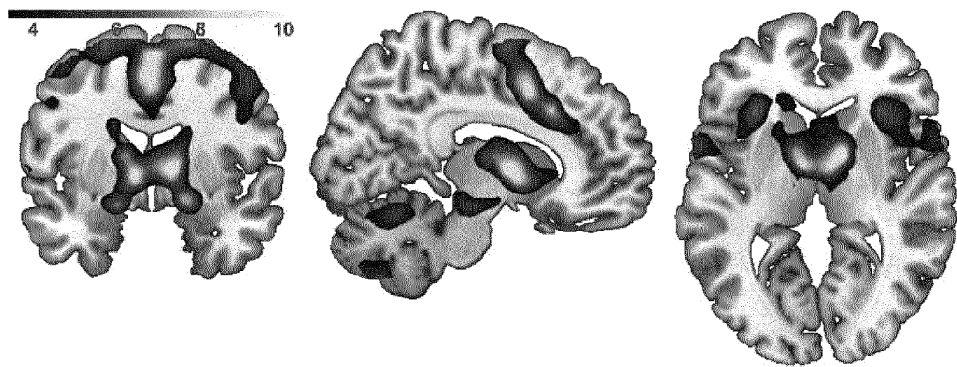


FIGURA 6

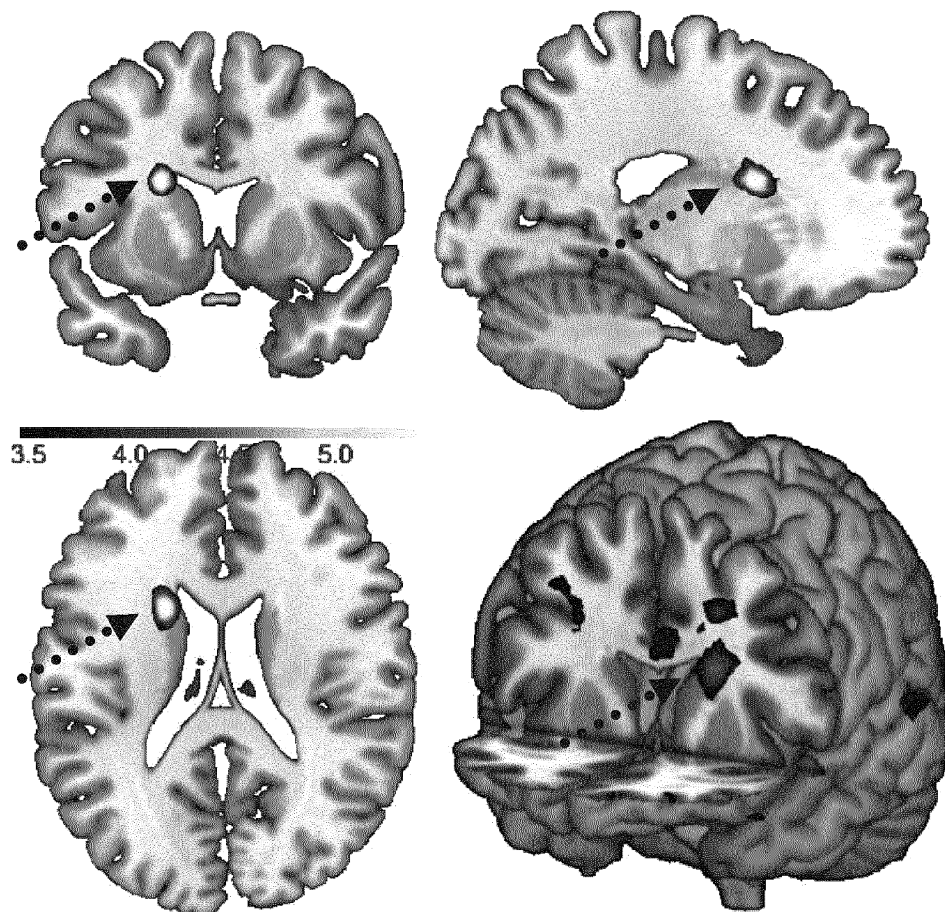


FIGURA 7

