

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 859**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**C07H 3/02** (2006.01)  
**A61P 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05711532 .1**  
96 Fecha de presentación: **14.01.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1703913**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

54 Título: **Uso de ribosa para la recuperación de la anestesia**

30 Prioridad:  
**14.01.2004 US 536460 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2012**

73 Titular/es:  
**RiboCor, Inc.**  
**7077 Northland Circle North, Suite 100**  
**Minneapolis, MN 55428 , US**

72 Inventor/es:  
**ST. CYR, John, A. y**  
**PERKOWSKI, David, A.**

74 Agente/Representante:  
**Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 388 859 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**

Uso de ribosa para la recuperación de la anestesia

**5 Antecedentes de la invención**

Se sabe bien que el azúcar pentosa ribosa es importante en el ciclo energético como constituyente del adenosín trifosfato (ATP) y de los ácidos nucleicos. También se sabe bien que la ribosa se encuentra sólo a concentraciones bajas en la dieta, y que además el proceso metabólico mediante el cual el cuerpo produce ribosa, la ruta de las pentosas fosfato, tiene una velocidad limitada en muchos tejidos.

Se sabe que la ribosa mejora la recuperación de corazones de perros sanos que se han visto sometidos a isquemia global a temperaturas corporales normales, cuando se administra durante cinco días tras la retirada del pinzamiento cruzado. Estos inventores han descubierto previamente (patente estadounidense número 6.159.942) que la administración de ribosa potencia la energía en sujetos que no se han visto sometidos a ataque isquémico. En el caso de pacientes humanos, en el momento en que es necesaria cirugía cardíaca, el estado del corazón y, posiblemente, el estado general de salud, están ambos alterados. La morbimortalidad tras la isquemia de miocardio que proporciona un campo de trabajo seco puede aumentar debido al daño tisular. Además, el paciente está bajo anestesia durante un periodo de tiempo considerable.

La mayoría de las técnicas anestésicas actúan induciendo una alteración reversible del sistema nervioso central (SNC). La aplicación medular o epidural de anestésicos locales produce una inhibición localizada de la transmisión de impulsos al nivel de la médula espinal conduciendo a bloqueo nervioso central en el que las características esenciales son pérdida segmentaria de la función sensorial y motora. Los anestésicos generales administrados por vía intravenosa actúan a través de la unión a receptores específicos tales como receptores opioides o de GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico); sin embargo, los mecanismos de acción para anestésicos inhalados están peor descritos. Independientemente de si el anestésico es local o general, la depresión de la función del SNC está prevista como parte de la anestesia. Todos los procesos corporales se ralentizan por la depresión del SNC. Además, es necesario habitualmente durante una cirugía importante intubar al paciente para lograr soporte respiratorio debido a la parálisis provocada por la administración de un fármaco de tipo curare. A pesar del soporte respiratorio, la función pulmonar es inferior a la óptima. El tono muscular reducido del diafragma y de los músculos intercostales conduce a atelectasia, con hipoxemia resultante. El tono muscular reducido o ausente de los músculos esqueléticos también puede conducir a una reducción de la circulación e hipoxia localizada. Asimismo, otras funciones de órganos tales como la función renal y hepática se suprimen un tanto, conduciendo a la acumulación de metabolitos tóxicos. En el peor de los casos, la disfunción cerebral puede ser irreversible y manifestarse por una pérdida sutil de la capacidad cognitiva, accidente cerebrovascular o coma irreversible o muerte cerebral.

Tras la recuperación de la anestesia, el paciente experimenta habitualmente riesgos físicos y mentales durante un periodo de tiempo. Durante el primer mes tras la anestesia, es común que el paciente requiera dormir más, esté menos alerta cuando está despierto y tenga una fuerza física disminuida. El dolor recurrente de la cirugía puede necesitar la administración de analgésicos potentes que pueden empeorar el estado mental y físico ya comprometido.

Sería beneficioso para los pacientes que se someten a cirugía o cualquier intervención que requiera anestesia general tener un menor deterioro de la función tras la anestesia y una recuperación más rápida al estado de alerta normal, función ambulatoria y fuerza.

El documento US-A-621 8366 (St. Cyr) da a conocer que la administración de ribosa eleva el umbral hipóxico de mamíferos que experimentan un estado hipóxico. La presencia de una cantidad eficaz de ribosa en el tejido de un mamífero aumenta la tolerancia a la hipoxia y disminuye los síntomas de hipoxia en mamíferos que experimentan hipoxia crónica debido a enfermedad cardiovascular o enfermedad vascular periférica. También se benefician mamíferos que experimentan hipoxia transitoria debido a alta altitud, anestesia o ejercicio. En un ejemplo, se usa ribosa para acondicionamiento preoperatorio de pacientes. Se sugiere que la elevación del umbral hipóxico cualquier periodo de tiempo, incluso cinco minutos preoperatorios, reducirá o eliminará los efectos de la hipoxia tales como la formación de radicales libres que no se deben a niveles de energía deprimidos. Se piensa que los radicales libres y otros metabolitos que se acumulan durante la hipoxia son una posible causa de la lesión por reperfusión que retrasa la recuperación del paciente. Se sugiere también que la administración de ribosa proporcionará un mejor desenlace quirúrgico, un tiempo de recuperación más rápido y el mantenimiento o la mejora de la función del miocardio junto con una disminución de la necesidad de soporte farmacéutico o adicional tras la cirugía.

**60 Sumario de la invención**

La invención proporciona D-ribosa para su administración a pacientes que se someten a anestesia general para su uso para lograr una recuperación más rápida al estado de alerta normal.

La D-ribosa se administra como único agente o más preferiblemente en combinación con D-glucosa a un paciente

programado para un procedimiento que requiere anestesia general. El agente o agentes se administran antes y después de la anestesia general. Preferiblemente, el agente o agentes se administran antes, durante y después de la anestesia general. Lo más preferiblemente, el agente o agentes se administran durante de uno a siete días antes de la cirugía, durante la cirugía y durante de uno a siete días tras la cirugía. El agente o agentes se administran por vía oral a un paciente que puede ingerir una disolución y por vía intravenosa durante periodos en los que se administran fluidos intravenosos.

Se da a conocer un método de preparación de ribosa libre de pirógenos, sustancialmente pura adecuada para administración intravenosa. La dosificación intravenosa administrada de cada agente o agentes es de desde 30 hasta 300 mg/kg/hora, suministrada a partir de una disolución de desde el 5 hasta el 30% p/v de D-ribosa libre de pirógenos en agua. Cuando va a coadministrarse D-glucosa, puede suministrarse a partir de una disolución de desde el 5 hasta el 30% p/v de D-glucosa en agua. El agente o agentes que van a administrarse se introducen en una vía intravenosa y se fija el flujo para suministrar de desde 30 hasta 300 mg/kg/hora de agente o agentes. Lo más preferiblemente, la D-ribosa libre de pirógenos se administra con D-glucosa, suministrándose cada una por vía intravenosa a una tasa de 100 mg/kg/hora. Cuando el agente o agentes se administran por vía oral, se mezclan de desde uno hasta 20 gramos de D-ribosa en 200 ml de agua y se ingieren de una a cuatro veces al día. Lo más preferiblemente, se disuelven cinco gramos de D-ribosa y cinco gramos de D-glucosa en agua y se ingieren cuatro veces al día.

Se administran a pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) D-ribosa libre de pirógenos como único agente o más preferiblemente en combinación con D-glucosa. El agente o agentes se administran por vía intravenosa durante la estancia en la UCI. La dosificación intravenosa que va a administrarse de cada agente o agentes es de desde 30 hasta 300 mg/kg/hora, suministrados a partir de una disolución de desde el 5 hasta el 30% p/v de D-ribosa libre de pirógenos en agua. Cuando va a coadministrarse D-glucosa, puede suministrarse a partir de una disolución de desde el 5 hasta el 30% p/v de D-glucosa en agua. El agente o agentes que van a administrarse se introducen en una vía intravenosa y se fija el flujo para suministrar de desde 30 hasta 300 mg/kg/hora de agente o agentes. Lo más preferiblemente, se administra D-ribosa libre de pirógenos con D-glucosa, suministrándose cada una a una tasa de 100 mg/kg/hora. Cuando se les da de alta a los pacientes de la UCI, es beneficioso continuar la administración del agente o agentes. Se continuará la administración intravenosa mientras esté en su lugar una vía i.v.. Cuando el agente o agentes se administran por vía oral, se mezclan desde uno hasta 20 gramos de D-ribosa en 200 ml de agua y se ingieren de una a cuatro veces al día. Lo más preferiblemente, se disuelven cinco gramos de D-ribosa y cinco gramos de D-glucosa en agua y se ingieren cuatro veces al día.

### **Descripción detallada de la invención**

Los siguientes ejemplos se facilitan para mostrar cómo se ha puesto en práctica o va a ponerse en práctica la invención. En particular, se observará que, en la mayoría de los ejemplos, se sugiere que se administre D-glucosa junto con D-ribosa. Debe observarse que la administración de D-glucosa se recomienda no como terapia, sino para evitar que pueda producirse hipoglucemia cuando se administra D-ribosa. Si se ha determinado que un sujeto particular no muestra hipoglucemia con la administración de D-ribosa, la D-glucosa puede eliminarse. Se sugiere que el agente se administre de uno a siete días antes y de uno a siete días después de haberse suministrado el anestésico. Muchos sujetos pueden haberse autoadministrado ribosa durante un periodo más largo. Por tanto, el método no se limita a los tiempos mínimos facilitados, sino que incluye la administración de ribosa a largo plazo tanto antes como después del procedimiento anestésico.

#### **Ejemplo 1. Preparación de ribosa libre de pirógenos, sustancialmente pura.**

Generalmente, los productos producidos mediante fermentación tienen algún residuo de pirógenos, es decir, sustancias que pueden inducir fiebre cuando se administran por vía intravenosa. Entre los contaminantes pirogénicos más frecuentes están las endotoxinas bacterianas. Por tanto, se usa el análisis de endotoxinas para determinar si una sustancia está o no esencialmente libre de pirógenos. Adicionalmente, pueden portarse congéneres, es decir, productos secundarios no deseados producidos durante la fermentación y metales pesados y estar presentes en el producto de fermentación.

La D-ribosa preparada mediante fermentación y purificada es pura aproximadamente al 97% y puede contener niveles variables de endotoxina. Aunque este producto es seguro para su ingestión oral y puede denominarse de "calidad alimentaria", no es de "calidad farmacéutica", adecuado para administración intravenosa. La D-ribosa puede purificarse hasta calidad farmacéutica y hacerse libre de pirógenos. En resumen, todos los equipos se limpian cuidadosamente con un aclarado final de agua libre de pirógenos, que puede destilarse dos veces o prepararse mediante ósmosis inversa. Todas las disoluciones y reactivos se constituyen con agua libre de pirógenos.

Se prepara una disolución de ribosa a aproximadamente del 30% al 40% en agua. Se añade carbón activado y se mezcla la suspensión al menos 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 50-60°C. Se elimina el carbón mediante filtración. La disolución filtrada debe ser clara y casi incolora.

Se añade etanol para inducir la cristalización y se dejan crecer los cristales durante uno o dos días. Para una

manipulación conveniente, se trituran los cristales y se transfieren a tambores, bolsas u otros envases. Se suministra preferiblemente a cada envase una bolsa de desecante. El producto final es esencialmente puro y libre de pirógenos, metales pesados y congéneres.

## 5 Ejemplo 2. Recuperación de la anestesia

Durante la anestesia profunda, todas las funciones corporales están deprimidas. Después de cualquier anestesia general prolongada, es decir, anestesia en la que el paciente humano está inconsciente durante al menos tres horas, la recuperación al estado energético completo puede requerir un mes completo o más. Para fines de descripción de esta invención, por "recuperación" quiere decirse la capacidad de un paciente que se ha sometido a anestesia general para volver al estado de alerta normal, función ambulatoria y alimentación. Si el paciente experimenta dolor a partir de un procedimiento quirúrgico, un aspecto importante de la recuperación es el alivio del dolor. Hendricks *et al.* (Resuscitation noviembre de 1984: 12(3): 213-21, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento como referencia) encontraron que ratas anestesiadas con halotano durante 30 minutos mostraban actividad espontánea reducida y déficit neurológico durante la primera semana después de la anestesia. Los autores concluyeron que el halotano y el óxido nitroso tienen efectos prolongados sobre el comportamiento locomotor más allá del periodo de recuperación tras la anestesia inmediato. Se observan frecuentemente efectos similares en pacientes humanos después de la cirugía. Los pacientes descubren que necesitan dormir más, se fatigan fácilmente a lo largo del día y no están lo suficientemente alertas como para conducir un automóvil durante varias semanas. Además, el dolor posoperatorio puede requerir el uso prolongado de fármacos analgésicos, que pueden inhibir adicionalmente la actividad física, ya que los pacientes tienden a ser más sedentarios para minimizar el dolor. Tal como puede observarse en el ejemplo 4, no todos los efectos mostrados en la cirugía cardíaca en la que el corazón se somete a pinzamiento cruzado, con una disminución resultante de la función cardíaca debido a la isquemia, pueden deberse a la isquemia sola. Tal como se indica, los pacientes que no se someten a isquemia y por tanto se supone que tienen una función cardíaca más normal, también se beneficiaban de la administración de ribosa tal como se muestra por un mejor desenlace cardíaco. Otros aspectos de la recuperación de la anestesia no se registraron en ese ensayo. Se realizaron ensayos para determinar si la mejor función más allá de los parámetros cardíacos debidos a la administración de ribosa puede mostrarse en otros casos de anestesia general.

### 30 A. Resultados anecdóticos a partir de cirugía no cardíaca con anestesia general.

Informes anecdóticos han indicado que la administración de D-ribosa acelera la recuperación hasta un estado energético completo y además que el grado y duración de los episodios de dolor parecen haberse reducido. Por ejemplo, una mujer de 69 años de edad se sometió a dos operaciones de sustitución de cadera, con una separación de cinco meses. Con la segunda operación, comenzó a tomar ribosa oral inmediatamente después de su recuperación de la anestesia. Su recuperación hasta una sensación de estado de alerta y energía fue más rápida que después de la primera operación. Además, su nivel de dolor fue menor. Asimismo, un hombre de 52 años de edad también se sometió a dos operaciones de sustitución de rodilla. Con la segunda operación, se autoadministró D-ribosa de manera pre y posoperatoria. Su recuperación hasta una sensación de estado de alerta y energía fue más rápida que después de la primera operación. Bauer *et al.* (Z. Geb. Neonatal Mayo-Junio de 2001, 205(3): 80-85) estudiaron la eficacia de la glucosa oral para tratar el dolor procedimental en recién nacidos. Se encontró que la colocación de una disolución de glucosa sobre la lengua del lactante reducía el grado de dolor experimentado durante la toma de muestras de sangre venosa. Los autores propusieron que la estimulación orogustativa por el sabor dulce provocaba una liberación de endorfinas. No se sabe si el resultado observado se debía al efecto local o a un efecto sistémico de la glucosa.

### B. Cirugía cardíaca, estudio en ovejas.

Se llevó a cabo un estudio sobre la sustitución de la válvula aórtica en ovejas. Se usaron catorce ovejas sometidas a fecundación cruzada (machos y hembras) (intervalo de edad de 25 a 68 semanas, intervalo corporal de 47 a 68 kg) en estos estudios. Hubo dos muertes posoperatorias. El tiempo de CPB medio fue de dos horas. (1 Heart Valve Disease vol 9. n.º 6, noviembre de 2000, cuyas enseñanzas se incorporan como referencia). El protocolo quirúrgico fue tal como sigue: dos días antes de la cirugía, se administró a cada animal una inyección intramuscular de antibiótico: ticarcilina disódica, 0,03 g/kg (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Filadelfia) y gentocina 1 mg/kg (Fermenta Veterinary Products, Kansas City, MO). En el día de la cirugía, se administró a cada animal una inyección intramuscular de gentocina 1 mg/kg y sulfato de atropina (Medco, St. Joseph, MO), 5 ml de una disolución al 2% p/v en solución salina normal. Se insertó una vía intravenosa periférica. Pentotal sódico (2,5%, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) y ticarcilina disódica (0,03 g/kg). Se mantuvo la anestesia general con isoflurano y oxígeno complementario con dosis adicionales de pentotal sódico administradas según fuese necesario. Se intubaron los animales y se estableció soporte respiratorio. Se administró succinilcolina antes de realizar cualquier incisión.

Se siguieron los parámetros intraquirúrgicos habituales, entre los que están EEG, temperaturas rectal y esofágica, gas en sangre arterial en serie. Se colocó al animal una derivación cardiopulmonar usando un oxigenador de membrana de fibra hueca Maxima® con una bomba de depósito venoso y una bomba centrífuga de vórtice limitado BioMedicus 80. Se inició el enfriamiento. Cuando se había producido un enfriamiento adecuado, se aplicó un pinzamiento cruzado aórtico a través de la aorta ascendente distal y se administró cardioplejía fría (4°C) con 10 meq

de KCI (Plegisol, Abbott Laboratories) próxima al pinzamiento cruzado aórtico aplicado, se colocó hielo picado sobre y alrededor del corazón, que se detuvo inmediatamente. Se seccionó completamente de manera transversal la aorta ascendente, próxima al pinzamiento cruzado. Durante el procedimiento, se administraron dosis adicionales de cardioplejía a intervalos de aproximadamente 20 a 25 minutos directamente en cada orificio coronario. Se escindieron las valvas aórticas y se dimensionó el anillo de la válvula para la selección de la válvula protésica. Se implantaron válvulas aórticas protésicas (19 mm) en cada animal, colocándose una sutura Ethibond de colchonero, adyacente, de eversión, discontinua en el interior del anillo de la válvula aórtica y después de eso se coloca en el interior del faldón de la válvula protésica seleccionada. Se reaproximó y suturó la aorta seccionada. Se recalentó la sangre circulada hasta 42°C y se desfibriló el corazón. Una vez que el animal se alejó del CPB y era hemodinámicamente estable, se cerró el pecho. Se continuó con la ventilación hasta que el animal podía respirar espontáneamente. Cuando se consideró que el animal estaba alerta, se retiró el tubo endotraqueal. El tiempo promedio hasta la extubación fue de aproximadamente 3 a 4 horas tras el cierre del pecho. Se proporcionó alimento sólido y se observaron los animales. El animal promedio permaneció tranquilo e inactivo durante 2 horas adicionales y se observó que no comía alimento hasta aproximadamente de 2 ½ a 3 horas tras la extubación.

Con el fin de determinar si la administración de ribosa podría acortar el tiempo de recuperación posquirúrgica, se administró a seis ovejas sometidas a fecundación cruzada (machos y hembras) (intervalo de edad de 25 a 68 semanas, intervalo corporal de 46 a 65 kg) D-ribosa al 5% libre de pirógenos en agua con dextrosa al 5% mediante infusión intravenosa a una velocidad de 100 cc/hora desde el momento en que se insertó el goteo preoperatorio hasta que se retiró. En esta serie de procedimientos quirúrgicos, el tiempo promedio en CPB fue ligeramente más largo, de desde 2 ½ hasta 3 horas. No obstante, el tiempo promedio hasta la extubación se redujo hasta de 1 ½ a 2 ½ horas. Se monitorizaron los animales con gasto cardiaco, tensión arterial y observación del estado de relajación del miocardio durante y tras la cardioplejía, tiempo hasta el paro cardiaco con cardioplejía, el intervalo de tiempo entre las infusiones cardiopléjicas y el grado de contractilidad vigorosa tras la desfibrilación del corazón al finalizar la cirugía.

Todos los animales toleraron la ribosa complementaria sin anomalías metabólicas o químicas. La infusión de cardioplejía que contiene ribosa da como resultado un paro cardiaco un tanto más rápido que en los animales a los que no se les administra ribosa, no siendo la diferencia estadísticamente significativa. Se desfibriló el corazón fácilmente. El corazón pudo aumentar su función rápidamente y sacarse de la derivación. Tras la retirada del ventilador, los animales pudieron asumir un estado de consciencia más rápido que los animales a los que no se les administró ribosa, luego se extubaron. Los animales estuvieron tranquilos e inactivos durante sólo aproximadamente una hora, aumentaron su actividad estando en pie e incluso mostrando actividad ambulatoria. Algunos empezaron a comer alimentos sólidos en el plazo de la siguiente hora. Debido al aumento de actividad y a un interés en comer, se supuso que el nivel de dolor fue menor que el notificado por los sujetos humanos del ejemplo 5A.

#### C. Colocación de injerto vascular.

Se usarán cánidos u ovejas adultas como modelo animal para determinar el efecto de la ribosa sobre la recuperación de animales que se someten a injertos vasculares. Los injertos vasculares variarán, siendo algunos de materiales artificiales, tales como Dacron, y siendo algunos de vasos sanguíneos naturales tomados de un animal donante. Tras hacer pasar al animal bajo anestesia general, como en el ejemplo 5B, se realizará un corte en el cuello, aislando tanto la arteria carótida común como la vena yugular. Se colocará un catéter arterial en el interior de la arteria carótida común para monitorizar la tensión arterial y tomar muestras de sangre posteriormente. Se colocará un catéter venoso en el interior de la vena yugular. Se administrará por vía intravenosa D-ribosa o D-glucosa libre de pirógenos (cada una a 12,5 gm/l) al comienzo de la operación a una velocidad de 100 cc/hora. Se afeitarán ambas ingles del animal, se prepararán y se cubrirán de manera estéril. Se realizarán cortes generosos en la ingle izquierda y derecha. Se aislarán ambas arterias femorales (izquierda y derecha) y se formará un bucle con cintas umbilicales, tanto de manera proximal como distal. Se obtendrán biopsias de músculo distal de ambas extremidades del animal. Se congelarán estas biopsias inmediatamente para el análisis de nucleótidos de adenina. El animal recibirá heparinización sistémica aceptable, tal como se determina mediante los valores de ACT. Se realizará una inyección en bolo de 400 cc de D-ribosa o D-glucosa libre de pirógenos (cada una de 7 gm/l). Se aplicarán pinzamientos vasculares tanto de manera proximal como distal sobre cada arteria femoral aislada. Se escindirá un segmento de arteria nativa y se adaptará un segmento interpuesto de material de injerto y se coserá en su lugar usando una técnica de sutura continua. Cada anastomosis incorporará dos suturas, discurriendo cada una a 180 grados y atándose entre sí.

Al finalizar cada anastomosis, se retirarán los pinzamientos vasculares en un orden específico para asegurarse de que cualquier aire residual se haya evacuado. Se administrará otra inyección en bolo de 400 cc de D-ribosa o D-glucosa libre de pirógenos (cada una de 7 gm/l) en la zona de la arteria femoral proximal. Se usará la misma sustancia de prueba en la extremidad apropiada tal como se determina en el momento del primer bolo, antes de las anastomosis. Se harán evaluaciones hemodinámicas y fluoroscópicas durante el tiempo de cicatrización para establecer la permeabilidad e integridad de los injertos.

Se monitorizará la recuperación de los animales para determinar si los animales de prueba pueden extubarse más pronto, parecen alertas más pronto y se mueven de manera voluntaria. Se administrarán bolos de analgésicos

adicionales para el dolor según indique el comportamiento de los animales.

D. Cirugía no cardíaca, estudio en ratas.

- 5 Con el fin de establecer más definitivamente si estos resultados observados en las secciones B y C anteriores se deben a una mejora en la función cardíaca o a una mejora en los déficits debidos a la anestesia general tal como se indicó en la sección A anterior, se diseñó el siguiente estudio. Se precondicionarán ratas Wistar apareadas por camada con D-ribosa oral (250 mg/día, 10 animales) como fármaco de prueba o D-glucosa (250 mg/día, 10 animales) como placebo durante cinco días. Tras el precondicionamiento, se anestesiaron las ratas con halotano, se intubarán para la respiración artificial y se paralizarán con curare. Tras la anestesia general, se administrará a las ratas o bien el fármaco de prueba o bien el placebo, por vía intravenosa (i.v.). Se hará una incisión abdominal de dos pulgadas y se manipularán cuidadosamente las vísceras para simular una cirugía exploratoria abdominal. Se cerrará la incisión y se mantendrán los animales bajo anestesia durante una hora adicional. Tras esa hora, se interrumpirá la anestesia y se detendrá la infusión i.v.. Se colocarán los animales de manera individual en jaulas de actividad y se evaluará su actividad diariamente durante cinco días. Se añadirá fármaco de prueba o placebo al agua de bebida a una dosificación del 5% p/v. Se observarán los resultados de manera ciega para: el primer movimiento (retorno a la consciencia tras la operación fingida) y actividad diaria a lo largo del primer día y los siguientes cinco días. Se medirá la ingesta de alimento y agua y la función gastrointestinal.
- 10
- 15
- 20 Se espera que las ratas a las que se les administra D-ribosa antes, durante y después de la operación fingida demuestren un movimiento más temprano tras la anestesia y un aumento de actividad durante los siguientes cinco días, indicando que su nivel de recuperación es mayor que el de los controles de placebo y/o que su dolor experimentado se reduce.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. D-ribosa para su administración a pacientes que se someten a anestesia general para su uso para lograr una recuperación más rápida al estado de alerta normal.
2. D-ribosa para su uso según la reivindicación 1, en donde la ribosa es para administración oral antes y después de la anestesia general.
- 10 3. D-ribosa para su uso según la reivindicación 2, en donde la ribosa es para administración de dos a cuatro veces al día en una cantidad de 2-10 gramos.
4. D-ribosa para su uso según la reivindicación 1, en donde la ribosa está libre de pirógenos y es para administración intravenosa durante y después de la anestesia general.
- 15 5. D-ribosa para su uso según la reivindicación 4, en donde la ribosa está libre de pirógenos y es para administración intravenosa.
- 20 6. D-ribosa para su uso según la reivindicación 5, en donde la ribosa está en una composición que comprende además D-glucosa.
7. D-ribosa para su uso según la reivindicación 6, en donde la composición comprende D-ribosa libre de pirógenos al 5-10% y D-glucosa al 5-10%.
- 25 8. D-ribosa para su uso según la reivindicación 1, en donde la D-ribosa es para administrarse por vía oral mientras el mamífero pueda ingerir D-ribosa y la D-ribosa libre de pirógenos es para administrarse por vía intravenosa mientras el mamífero está inconsciente o si no puede ingerir D-ribosa.
- 30 9. D-ribosa para su uso según la reivindicación 8, en donde la ribosa es para administración oral de dos a cuatro veces al día en una cantidad de 2-10 gramos o para administración intravenosa en una cantidad de 20-300 mg/kg/hora.