

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 107**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005** **E 05814069 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 1827412**

54 Título: **Composiciones para uso en cirugía**

30 Prioridad:

10.12.2004 GB 0427145

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

06.03.2014

73 Titular/es:

BTG INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
5 Fleet Place
London EC4M 7RD , GB

72 Inventor/es:

HEAL, DAVID JOHN y
MARTIN, KEITH FRANK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 446 107 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

Composiciones para uso en cirugía

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que poseen el efecto de modular la actividad del sistema nervioso central de los mamíferos, tal como efecto benéfico en procesos operatorios quirúrgicos en que puede desearse estabilizar al paciente.

Es bien sabido que los procesos operatorios quirúrgicos producen estrés en los pacientes de todos los grupos de edades, y especialmente en el grupo de los jóvenes y el de los mayores (véanse, p.ej. las publicaciones de Burkhardt et al., 1997); Ornaque et al., y 2000; Pace et al., 2004) y que se emplea generalmente premedicación antes de la cirugía para reducir la incidencia de ansiedad, tensiones musculares e insomnio en tales pacientes (véanse, p.ej. las publicaciones de Tolksdorf et al., 1987; Drautz et al., 1991 Ornaque et al., 2000; Frank et al., 2002). Los fármacos empleados como agentes de premedicación incluyen las benzodiazepinas (por sus propiedades ansiolíticas, sedantes y relajantes musculares), agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos (por su efecto sedante, analgésico, antiemético y limitadamente anestésico) y terapia de combinaciones de opiáceos/tranquilizantes (asimismo por sus efectos sedantes, analgésicos, antieméticos y limitadamente anestésicos).

Además, estos agentes tienen valor terapéutico en el posoperatorio, situación en la que se emplean, predominantemente, para inducir sedación (con frecuencia en situaciones críticas de cuidados) y para reducir las complicaciones posteriores a la cirugía y el dolor (véanse, p.ej. las publicaciones de Martin et al. 2003; Moore et al., 1983; Galasko et al., 1985; Reithmuller-Winzen, 1987; Kulka et al., 1996; Oliver et al., 1999; Frank et al., 1999, 2002; Kuchta y Golembiewski et al., 2004). Sin embargo el tratamiento con varios preparados farmacéuticos puede conducir a interacciones desfavorables entre fármacos en esos pacientes, particularmente en la población geriátrica, que pueden dar por resultado complicaciones graves e incluso la muerte. Por tanto, existe la oportunidad en todos los tipos de cirugías, es decir en los procesos quirúrgicos llevados a cabo bajo anestesia general o local, del uso de una intervención perquirúrgica, que pueda proporcionar "estabilización" del paciente, es decir, que pueda producir sedación, ansiolisis, limitación anestésica y/o analgesia, sin la posibilidad potencial de interacciones de fármaco con fármaco. En esta invención, los presentes inventores han demostrado que la cetogénesis proporciona, inesperadamente, una intervención terapéutica tal.

Es sabido que ciertos estados neurodegenerativos, tanto agudos como crónicos, de los mamíferos, p.ej. el hombre, pueden ser tratados induciendo cetosis. Tal cetosis puede producirse mediante restricción de la dieta, p.ej. por inanición o exclusión de carbohidratos, o por administración de materiales cetogénicos, tales como triglicéridos, ácidos grasos libres, alcoholes (p.ej. 1,3-butanodiol), acetacetato y (R)-3-hidroxitirato y sus conjugados, unos con otros, y compuestos adicionales, p.ej. ésteres y polímeros de estos compuestos. Por tanto, los materiales cetogénicos producen una cetosis fisiológicamente aceptable cuando se administran a un paciente.

Otras indicaciones terapéuticas para la aplicación de cetosis incluyen epilepsia, diabetes, distrofias y patologías mitocondriales. En el caso de las epilepsias se ha venido empleando durante muchos años con algún éxito, una dieta cetogénica para el tratamiento de crisis convulsivas intratables, aunque el mecanismo por el cual se consigue la supresión de las convulsiones permanece incierto.

La solicitud de patente en tramitación con la presente, documento WO 2005/107.875, describe como pueden utilizarse materiales cetogénicos para proporcionar tratamiento de la depresión, función cognitiva dañada, dolor, condiciones apoptóticas, trastorno de déficit de atención, (ADHD) y síntomas afines de patologías del CNS de una o más de aprendizaje perjudicado, resolución deteriorada de problemas, impulsividad y agresión.

Los presentes inventores han analizado el modo de acción de materiales cetogénicos en daño del CNS y han estudiado, en particular, la actividad eléctrica total del cerebro de mamíferos con objeto de poder comprender más completamente su efecto global sobre el funcionamiento del cerebro.

Sorprendentemente, han descubierto ahora que por cetosis son inducidos en el hombre, completamente sin anticipar, cambios en la actividad eléctrica del cerebro, de tal modo que es evidente que la cetosis posee un efecto benéfico en todos los tipos de cirugía en que es necesario o deseable estabilizar al paciente para permitir que los otros aspectos del proceso quirúrgico procedan con seguridad. En el contexto de la presente invención, "estabilizar" es proporcionar particularmente, sedación y/o limitación anestésica, preferiblemente con ansiolisis y/o analgesia.

El análisis de potenciales de campo del cerebro ("Tele-Stereo-EEG") ha puesto de manifiesto que constituye una herramienta muy sensible para la caracterización de efectos de fármacos sobre el sistema nervioso central (Dimpfel et al., 1986). Después de la administración de un fármaco activo sobre el sistema nervioso central, los cambios cuantitativos de los potenciales de campo del cerebro pueden considerarse como una huella dactilar característica de tal fármaco particular. Se han obtenido las "huellas dactilares" de más de 100 compuestos, que se incluyen en 8 categorías de fármacos, p.ej. analgésicos, antidepresivos, neurolépticos, estimulantes, tranquilizantes, sedantes y narcóticos (particularmente anestésicos generales). Diferentes dosis del mismo fármaco ocasionan cambios cuantitativos en el potencial eléctrico.

Esta metodología, por consiguiente, puede demostrar, asimismo, posibles relaciones entre las dosis y las respuestas. Una comparación directa con fármacos específicos de referencia, o mediante análisis discriminante con respecto a una base de datos amplia de huellas dactilares, permite la detección de cualesquiera posible semejanzas con fármacos establecidos. En general, las "huellas dactilares" ponen de manifiesto diferencias sobresalientes para fármacos prescritos para diferentes indicaciones, y similares para fármacos con una indicación similar (Dimpfel, 2003). Además, el tipo de cambios de EEG de la rata, es una herramienta útil para predecir posibles cambios en el espectro del potencial de EEG en los seres humanos.

Aplicando esta técnica a la cetosis, particularmente la inducida por administración directa de la sal sódica de (R)-3-hidroxiubutirato, los presentes inventores han podido poner de manifiesto cambios claros en los espectros del potencial de EEG de seres humanos, que son consecuentes con efectos clínicos benéficos, es decir, la provisión de sedación, ansiolisis y/o analgesia. Estos son efectos totales cerebrales coincidentes con efectos benéficos adecuados para aplicar a pacientes sometidos a todo tipo de cirugías, en particular cirugía mayor.

Los presente inventores han estudiado ahora el efecto de la cetosis, en el caso, puesto de ejemplo, de haber sido inducida por administración de la sal sódica de (R)-3-hidroxiubutirato (a la que se alude en esta memoria como KTX 0101) en forma de una infusión intravenosa única, de dosis y duración crecientes, a 3 grupos (Partes A, B y C) con 3 conjuntos de 3 sujetos cada uno en la Parte A y 1 conjunto en cada una de las Partes B (n=3) y C (n=8). Las Partes A y B eran un diseño parcial de entrecruzamiento y la Parte C era un diseño de entrecruzamiento. Para apreciar los detalles véase el protocolo.

Se registró un EEG de 17 electrodos antes de administrar las dosis (pre-dosis) y a 6, 12 y 24 horas durante la infusión, y a 1 y 24 horas después del final de la administración del fármaco. Los registros se realizaron bajo dos condiciones fisiológicas, a saber, con ojos abiertos y con ojos cerrados 5 minutos, respectivamente. Se administró KTX 0101 por vía intravenosa a la dosis de 300 mg/kg a lo largo de 24 horas a 1 conjunto (n=8) en un diseño de entrecruzamiento al doble ciego, controlado con placebo (Parte C del estudio).

El análisis de los resultados registrados reveló que se habían encontrado desviaciones consecuentes de los valores anteriores a la administración del fármaco, durante y después de la infusión, que podían atribuirse a la aplicación del fármaco. Mientras que el potencial delta y el potencial theta (estaba comprometido el promedio de 15 posiciones de los electrodos debidos a la recogida de resultados de dos electrodos, es decir, Fz y Pz) disminuían en las condiciones del placebo (tensión medioambiental debida a la infusión de un fármaco desconocido), este efecto no se observaba en las condiciones del fármaco activo. Por el contrario, se observaron aumentos del potencial eléctrico, especialmente con respecto al potencial de las ondas theta, alfa y beta. Utilizando un ensayo estadístico no paramétrico para comparar los cambios dependientes del tiempo entre el placebo y el fármaco activo, se apreciaron algunas diferencias en el tiempo de registro de 6, 12 y 24 horas después del comienzo de la infusión de KTX 0101 con respecto a las frecuencias de theta, alfa_{1,2} y beta_{1,2}. Cambios aumentados de potencial de las frecuencias de delta, theta, alfa_{1,2} y beta₁, algunos sumamente importantes desde el punto de vista estadístico, se observaron también 1 hora y 24 horas después de terminar la infusión de KTX 0101.

Dado que el potencial eléctrico de las frecuencias de las ondas theta y beta aumenta durante el enfriamiento de los pacientes (véase la publicación de Kocha, 1995), estos cambios pueden interpretarse como indicativos de una acción citoprotectora de KTX 0101 en estos sujetos ya que la hipotermia ejerce acciones citoprotectoras potentes (Wagner y Zuccarello, 2005; Lasater, 2005; Citerio et al., 2004). Aumentos de potencial de grados variables con respecto a la amplitud de las ondas beta, han sido observados en la rata después de la administración de analgésicos sedantes, que incluyen fenobarbital (sedante analgésico, ansiolítico, relajante muscular, de la clase de los barbituratos), diazepam (sedante, ansiolítico, amnésico, relajante muscular del tipo de las benzodiazepinas), buprenorfina y morfina (analgésicos opiáceos, narcóticos) y flupertina analgésico no opiáceo (véase la publicación de Dimpfel et al., 1986). Estas clases de fármacos se usan todas como premedicaciones en cirugía y como agentes para tratar el dolor posoperatorio, así como también otras complicaciones (véanse las publicaciones de Tolksdorf et al., 1987; Drautz et al., 1991; Burkhardt et al., 1997; Frank et al., 1999, 2002; Ornaque et al., 2000). Se ha indicado también que tienen lugar aumentos combinados del potencial de theta, alfa_{1,2} y beta_{1,2} en la rata después de la administración de agonistas noradrenérgicos de receptores α_2 -adrenérgicos, p.ej. metedomidina, guanfacina, clonidina, maxonidina y (-)lofexidina, (véase la publicación de Dimpfel y Schober, 2001). Esta clase de fármacos ha sido empleada largo tiempo en situaciones prequirúrgicas por su efecto sedante, analgésico, antiemético y de limitación anestésica, y en situaciones posteriores a la cirugía para prolongar la analgesia inducida por anestesia y reducir el estremecimiento posoperatorio (véanse las publicaciones de Kulka et al., 1996; Oliver et al., 1999; El-Kerdawy et al., 2000; Frank et al., 2002; Akbas et al., 2005). Finalmente, se ha indicado que ocurren aumentos combinados del potencial de alfa_{1,2} y beta_{1,2} en la rata después de la administración de anestésicos generales, p.ej. halotano, desflurano, enflurano e isoflurotano (anestésicos gaseosos halogenados) y propofol (anestésico esteroideo inyectable) (véase la publicación de Dimpfel, 2003). En conjunto, estos cambios observados en, los espectros de potencial de EEG provocados por infusión de KTX 0101, que están presentes no solo durante el período de infusión sino también durante muchas horas después, indican que KTX 0101 posee la capacidad inesperada de proporcionar "estabilización" a pacientes en el período peri-quirúrgico, en virtud de su acción sedante, ansiolítica, limitante anestésica y/o analgésica. El compuesto KTX 0101 no es una intervención farmacológica debido a que produce sus efectos benéficos proporcionando un sustrato clave de fosforilación fisiológica, mitocondrial oxidativa, y, por consiguiente, no puede dar lugar a efectos secundarios o acontecimientos adversos

graves que surgen de las interacciones de fármaco con fármaco, y que pueden presentarse con agentes convencionales, p.ej. barbituratos, benzodiazepinas, opiáceos o agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos (véase la publicación de Kuchts y Goliembiewski, 2004).

5 Se describe en la presente memoria un método de tratamiento de un sujeto necesitado de medicación, como un auxiliar de la cirugía electiva, que comprende la administración de un material cetogénico suficiente para producir en el paciente una cetosis fisiológicamente aceptable. Este método lleva la aplicación de cetosis en el campo de la cirugía electiva en ausencia de trauma preexistente, p.ej de la cabeza o el tronco y, también, en cirugía general (tanto urgente como no urgente). Además, se considera que esta cirugía pudiera incluir, sorprendentemente, la extirpación de tumores, la eliminación de órganos superfluos tales como nódulos linfáticos y apéndice, cirugía a corazón abierto, cirugía cosmética, cirugía de articulaciones y huesos, y trasplante de órganos, etc.

10 Preferiblemente, la cetosis es tal que los cuerpos cetónicos existentes en la sangre de los pacientes son suficientes para elevar el potencial eléctrico de una o más de las frecuencias de las ondas theta, alfa1 y beta1, en los EEG de los pacientes, en comparación con niveles testigo.

15 La cetosis producida es, preferiblemente, un estado en el que están elevados en la sangre del paciente los niveles de una o ambas de las concentraciones de acetoacetato y (R)-3-hidroxiacetato. Preferiblemente, la concentración total de estos "cuerpos cetónicos" en la sangre está elevada por encima de los niveles normales a entre 0,1 y 30 mM, más preferiblemente a entre 0,3 y 15 mM, todavía más preferiblemente a entre 0,5 y 10 mM y lo más preferiblemente, a entre 3 y 8 mM. Para la finalidad de hacer máximos los niveles de tales compuestos en el CNS, es deseable saturar el transportador a través del cual el (R)-3-hidroxiacetato atraviesa la barrera de la sangre cerebral. Esto ocurre entre 3 y 5 mM.

20 El material cetogénico según la invención es (R)-3-hidroxiacetato, sus sales, oligómeros de (R)-3-hidroxiacetato y ésteres de (R)-3-hidroxiacetato con glicerina o (R)-1,3-butanodiol.

25 Se conocen materiales cetogénicos según las referencias que siguen, expuestas en la Tabla 1 que figura más adelante. Las dosis y los formatos son como se describe en los documentos identificados en la Tabla. Típicamente, la cantidad de material cetogénico que se requiere puede determinarse midiendo directamente los niveles en sangre utilizando un medidor tal como el Medisense Precision Extra (Medisense Inc, 4A Crosby Drive Bedford, MA 01730); BioScanner 2000 (denominado antiguamente MTM BioScanner 1000) de Polymer Technology Systems Inc. Indianapolis, Indiana. De este modo puede determinarse la cuantía de la cetosis que deriva de una dosis establecida, y repetirse tal dosis para ajustarla al individuo.

30 Los intervalos típicos de las dosis, pueden ser, por ejemplo, de 5 a 5000 mg/kg de peso, en particular para un material que contenga (R)-3-hidroxiacetato tal como (R)-3-hidroxiacetato oligomérico o sus ésteres con, p.ej. glicerina o (R)-1,3-butanodiol, más preferiblemente 30 a 2000 mg/kg de peso, y lo más preferiblemente, 50 a 1000 mg/kg de peso, por día. Los niveles regulares en sangre se alcanzan más fácilmente mediante una dosificación que emplee una conducción parenteral a través de un catéter y alimentado por goteo o mediante una inyección única de un bolus por medio de un conducto de suero salino.

35 Para una inyección parenteral se suministra una disolución que contiene 1 a 5.000 mg/kg por día, estando el material cetogénico, típicamente, p.ej. (R)-3-hidroxiacetato, en solución acuosa, tal como en agua o en suero salino. Tal solución para la inyección de un bolus puede tener una concentración de 5 a 500 mM, preferiblemente, 28 a 300 mM, para inyección, o una concentración más alta como un concentrado para diluir en un goteo. Cuando el material cetogénico no es soluble en agua puede administrarse en forma de una emulsión inyectable tal como se conoce por los expertos en la técnica.

40 El uso del material cetogénico reivindicado, es para la fabricación de un medicamento para administrar en cirugía, tanto como premedicación que como durante el curso de la cirugía. Tal cirugía es, ventajosamente, la que o bien es cirugía electiva o bien es cirugía general (tanto urgente como no urgente), en oposición a la requerida para un trauma preexistente según ya se enseña como tratable en la técnica anterior

45 La composición farmacéutica según las reivindicaciones es para uso en cirugía, siendo particularmente la cirugía la que es o bien cirugía electiva o bien cirugía general (tanto urgente como no urgente), más bien que la asociada con trauma de cabeza o tronco. Por tanto se contempla la cirugía realizada para extirpar un tumor, o una sección del tracto intestinal o de un tejido.

50 Tabla 1

Material	Tipo	Referencia
(R)-3-hidroxiacetato sódico	Sal	US 4.579.955 US 4.771.074

Material	Tipo	Referencia
(R)-1,3-butanodiol	Precursor metabólico	Gueldry et al., (1994). Metabolic Brain Disease, Vol. 9, No. 2
Acetoacetilbutanodiol	Precursor metabólico	US 4.997.976 US 5.126.373
BHB dímero y trímero	Precursor metabólico	JP 5.009.185 JP 2.885.261
Acetoacetiltri-3HB	Precursor metabólico	US 6.207.856
Triglicérido de cadena media	Precursor metabólico	WO 01/82928
Triólido	Precursor metabólico	WO 00/15216 WO 00/04895
BHB-triglicérido	Precursor metabólico	US 5.420.335 US 6.306.828
Multímeros de BHB	Precursor metabólico	WO 00/04895

BHB indica β -hidroxibutirato

La presente invención será descrita ahora por medio de los siguientes Ejemplos y Figuras.

Figuras

5
10
Figura 1: Documentación de cambios en posiciones aisladas de los electrodos, en tanto por ciento de los valores obtenidos antes de la administración de la dosis (pre-dosis) para cada uno de los tiempos de registro: 6, 12 y 24 horas durante la infusión de KTX 0101 (300 mg/kg, iv, infusión durante 24 horas) y 1 hora y 24 después de la infusión (pi). Los gráficos de barras representan las amplitudes de las frecuencias de delta (1ª columna izquierda), theta (2ª izquierda), alfa1 (3ª izquierda), alfa2 (4ª izquierda), beta1 (5ª izquierda) y beta2 (columna derecha). Las posiciones corticales de los electrodos están marcadas como C para central, F para frontal, T para temporal, P para parietal y O para occipital. Los números pares se refieren al hemisferio derecho y los números impares al hemisferio izquierdo. Los resultados de las posiciones de los electrodos ϕ Fz y ϕ Pz (cruzadas en la Figura) no se han incluido debido a resultados inciertos obtenidos de ellos. Los resultados se indican para la condición "ojos abiertos".

15
20
Figura 2: Documentación de cambios en posiciones aisladas de los electrodos, en tanto por ciento de los valores obtenidos antes de la administración de la dosis (pre-dosis) para cada uno de los tiempos de registro: 6, 12 y 24 horas durante la infusión de KTX 0101 (300 mg/kg, iv, infusión durante 24 horas) y 1 hora y 24 después de la infusión (pi). Los gráficos de barras representan las amplitudes de las frecuencias de delta (1ª izquierda), theta (2ª izquierda), alfa1 (3ª izquierda), alfa2 (4ª izquierda), beta1 (5ª izquierda) y beta2 (columna derecha). Las posiciones de los electrodos están marcadas como C para central, F para frontal, T para temporal, P para parietal y O para occipital. Los números pares se refieren al hemisferio derecho y los números impares al hemisferio izquierdo. Los resultados de las posiciones de los electrodos ϕ Fz y ϕ Pz (cruzadas en la Figura) no se han incluido debido a resultados inciertos obtenidos de ellos. Los resultados se indican para la condición "ojos cerrados".

25
Figura 3: Curso de tiempo de períodos de registro durante la administración de placebo. El período de infusión del placebo fue 24 horas. Se hicieron registros pre-dosis, 6, 12 y 24 horas durante la infusión y 1 y 24 horas después de la infusión (pi). Los períodos de registro consistían en 5 minutos "ojos abiertos" (Eo) seguido de 5 minutos "ojos cerrados" (Ec) para cada punto de tiempo. Se expone la media global del potencial.

Figura 4: Curso de tiempo de períodos de registro durante la administración del fármaco. El período de infusión fue 24 horas. Se hicieron registros pre-dosis, 6, 12 y 24 horas durante la infusión y 1 y 24 horas después de la infusión (pi). Los períodos de registro consistían en 5 minutos "ojos abiertos" (Eo) seguido de 5 minutos "ojos cerrados" (Ec) para cada punto de tiempo. Se expone la media global del potencial

30
Figura 5: Documentación de cambios del potencial eléctrico en períodos de registro durante y después de infusión del placebo y de KTX 0101 (300 mg/kg, iv, durante 24 horas) para la condición de "ojos abiertos". Los valores de pre-dosis se fijaron en el 100% (representado por línea de puntos). Los efectos del placebo se exponen mediante las barras del histograma claras y los del KTX 0101 (300 mg/kg, iv, infusión durante 24 horas [indicado como Verum]) se exponen mediante las barras sombreadas. Cada una de las amplitudes de las frecuencias se muestra

por separado desde delta, a través de theta, alfa1, alfa2, beta1 y beta2. Para la definición de amplitudes de frecuencias véanse Métodos (más adelante).

Figura 6: Documentación de cambios del potencial eléctrico en períodos de registro durante y después de infusión del placebo y de KTX 0101 (300 mg/kg, iv, durante 24 horas) para la condición de "ojos cerrados". Los valores de pre-dosis fueron fijados en 100% (representado por la línea de puntos). Los efectos del placebo se exponen mediante las barras del histograma claras y los del KTX 0101 (300 mg/kg, iv, infusión durante 24 horas [indicado como Verum]) se exponen por las barras sombreadas. Cada una de las amplitudes de las frecuencias se muestra por separado desde delta, a través de theta, alfa1, alfa2, beta1 y beta2. Para la definición de amplitudes de frecuencias véanse Métodos (a continuación).

10 Métodos

Dado que puede tenerse acceso con la máxima facilidad a los cambios funcionales de la actividad del cerebro registrando la actividad eléctrica del cuero cabelludo, se empleó tecnología de EEG avanzada (CATEEM®) para caracterizar los efectos de KTX 0101 sobre el cerebro.

Monitorización de la actividad cerebral mediante EEG cuantitativo

15 La monitorización de la actividad eléctrica del cerebro humano ha constituido un motivo de enfrentamiento principal desde el primer informe sobre la posibilidad de su medida por el investigador alemán, Hans Berger en 1929 (Berger, 1929). Tan pronto como 1932, este investigador, junto con Dietsch, sugirió el uso del enfoque matemático del análisis de frecuencias con objeto de describir cuantitativamente el contenido de la información de las señales registradas (Dietsch y Berger, 1932). Esta idea tuvo que esperar hasta que se encontraron disponibles las modernas tecnologías de ordenador, desde los años 1960 (Fink et al., 1967) para llevar a cabo los cálculos necesarios dentro de un período de tiempo razonable. Desde entonces, una cantidad de bibliografía en constante crecimiento, describe cambios de la actividad eléctrica del cerebro en respuesta a estados de enfermedad, administración de fármacos y estados de comportamientos (Saletu y Grünberger, 1988, Itil et al., 1991, Itil y Itil, 1995). Reflexión de trabajo mental sobre el EEG topográfico se llevó a cabo después de esto (Schober et al., 1995)

25 Diseño del estudio

El estudio se diseñó para que cumpliera diversos objetivos. Los objetivos principales fueron los de obtener datos de seguridad y farmacocinéticos que se indicarán por separado. Los otros objetivos fueron obtener información preliminar sobre cambios posibles de la actividad eléctrica del cerebro humano, ya que tal actividad es un marcador muy sensible de posibles acciones del fármaco sobre el cerebro.

30 Dosis únicas, crecientes, de KTX 0101 o de placebo fueron administradas a grupos de voluntarios masculinos sanos según un plan de aumento previamente especificado (véase el informe principal). Se administraron dosis crecientes de modo escalonado procediendo a cada una de las dosis más altas solamente si el fármaco era bien tolerado y no había necesidad de cumplir los criterios de interrupción de la administración de las dosis. Los dos últimos conjuntos obtuvieron las dosis máximas de 300 mg/kg y estaban constituidos por voluntarios suficientes para justificar una evaluación preliminar de los resultados de EEG registrados, con objeto de obtener información sobre los efectos farmacodinámicos del fármaco potencial. Después de registrar los valores de pre-dosis se inició la infusión y se continuó durante 24 horas. Se realizaron registros de EEG durante la infusión (6, 12 y 24 horas) y 1 y 24 horas después del fin de la infusión. Cada uno de los períodos de registro se llevó a cabo con 5 minutos con ojos abiertos y 5 minutos con ojos cerrados.

40 Metodología

Análisis de EEG

El EEG se registró bipolarmente partiendo de 17 electrodos de superficies, según el sistema internacional 10/20, con Cz como electrodo físico de referencia (electroencefalometría topográfica asistida por ordenador: CATEEM® procedente de MediSyst GmbH, 35440 Linden, Alemania), usando un electrocap. Las señales primarias fueron amplificadas, digitalizadas (2048 Hz/12 bites) y transmitidas al ordenador mediante dispositivos de fibra óptica. El rechazo automático de artefactos del sistema CATEEM®, que elimina las alteraciones ocasionadas en el EEG por parpadeo, deglución, respiración, etc. durante la realización del registro, se reguló automáticamente y se ajustó individualmente por el técnico investigador. ECG y EOG se registraron en un canal cada uno de ellos, con objeto de facilitar la detección de las señales que se superponían a las del EEG. El rechazo de artefactos establecido se observó durante aproximadamente 5 minutos antes del comienzo de la realización del registro para asegurar que todos los artefactos habían sido eliminados correctamente de la evaluación posterior. Con fines de seguridad, los datos de los resultados primarios originales se salvaron en un disco óptico con objeto de permitir la reevaluación del modo de rechazo de los artefactos si eso fuera necesario. En estos casos, la sesión experimental se volvió a examinar "off line" con un modo de rechazo adaptado de nuevo. El número de resultados rechazados se determinó automáticamente y se dio en tanto por ciento del tiempo total de registro. No obstante, el registro entero y el rechazo automático de artefactos mediante ordenador, fueron supervisados continuamente y ajustados por un técnico

entrenado. (Schober y Dimpfel, 1992). Los datos de los resultados obtenidos fueron registrados en dos condiciones fisiológicas durante un período de 5 minutos cada uno (ojos abiertos y ojos cerrados).

5 Empleando la interpolación de Lagrange, se calcularon las señales procedentes de 82 electrodos virtuales adicionales obteniendo mapas topográficos de alta resolución. Las señales de el total de las 99 posiciones de los electrodos (17 reales y 82 virtuales) se sometieron a la Transformación Rápida de Fourier (FFT) basada en barridos de 4 segundos de épocas de datos (ventana de Hanning). Los datos obtenidos fueron analizados desde 0,86 a 35 Hz utilizando el soporte lógico (software) de CATEEM®. En este software los espectros de las frecuencias resultantes están divididos en seis bandas de frecuencias: delta (1,25 – 4,50 Hz), theta (4,75 – 6,75 Hz), alfa1 (7,00 – 9k50 Hz), alfa2 (9,75 – 12,50 Hz), beta1 (12,75 – 18,50) y beta2 (18,75 – 35,00 Hz). Este análisis de frecuencias
10 está basado en los valores absolutos del potencial espectral. La adquisición de datos y el análisis se llevaron a cabo simultáneamente y proporcionaron mapas topográficos expuestos “on line” en la pantalla del ordenador. Los registros resultantes, procedentes de cada punto de tiempo, fueron concatenados para formar un único archivo para cada administración (es decir, para cada día de estudio) con objeto de presentar un curso continuo de tiempo de efecto del fármaco. Los datos del curso del tiempo se presentan como media de todas las posiciones de 17
15 electrodos (media global).

Documentación de los datos sin tratar y análisis estadísticos

Después de una comprobación de los datos obtenidos, sin tratar, para realizar un rechazo óptimo de artefactos (se efectuó un nuevo análisis “off-line”), los datos obtenidos fueron concatenados para producir un solo archivo para cada sujeto, que contenía todos los períodos de registro en las condiciones de ojos abiertos y ojos cerrados.
20 Seguidamente, se construyeron archivos de los grupos para cada período de registro y condiciones de registro para documentación y análisis estadístico.

Se presentan los resultados para cada una de las posiciones de los electrodos, como el curso con el tiempo del potencial medio global y con gráficos de barras que muestran la diferencia entre placebo y fármaco activo para cada período de registro. Con objeto de analizar cualesquiera cambios inducidos por KTX 0101, los datos procedentes
25 del período de pre-dosis se fijaron en 100% y se calcularon y representaron los cambios con respecto a estos valores para las condiciones de ojos abiertos y cerrados, por separado. Los valores obtenidos para cada período de registro fueron promediados para dar lugar a valores medios. Los cuartiles no han sido representados ya que el ensayo estadístico se llevó a cabo para cada período de registro y cada frecuencia.

Para la evaluación estadística se utilizó el ensayo de Wilcoxon- Whitney, no paramétrico, aun cuando se usó un diseño parcial de cruzamiento. Esto puede justificarse ya que solamente se intentaba una evaluación estadística explorativa. Se evaluaron por lo menos 5 elementos por grupo utilizando esta metodología estadística (algunos sujetos no tuvieron un registro adecuado). Los datos fueron analizados con éxito para sujetos de n=5-6. Como este estudio era un estudio preliminar en un número pequeño de voluntarios, se consideró que las siguientes diferencias estadísticas tenían importancia biológica, a saber, $P \leq 0,20$, $P \leq 0,10$, $P \leq 0,05$ (probabilidades de 80%, 90% y 95%,
35 respectivamente, de la diferencia entre el efecto del placebo y el efecto del fármaco).

Resultados

Efecto de 300 mg/kg, intravenoso, sobre la actividad eléctrica del cerebro durante la condición de ojos abiertos

Se realizó una evaluación cuantitativa de los datos de EEG, registrando la actividad eléctrica de la fase de pre-dosis durante 5 minutos, en las condiciones fisiológicas de ojos abiertos y ojos cerrados, respectivamente. Se realizaron
40 los períodos de registro subsiguientes (5 minutos, ojos abiertos, y 5 minutos, ojos cerrados) a 6, 12 y 24 horas durante la administración intravenosa de KTX 0101 (300 mg/kg, iv, infusión durante un período de 24 horas) y 1 hora y 24 horas después de esto.

Como se documenta en la Fig. 1, la infusión del placebo dio por resultado disminuciones del potencial de las ondas lentas delta y theta, acompañadas de algunos aumentos del potencial, frontal y temporal, de las ondas rápidas beta..
45 En la condición de fármaco activo, se observó un aumento del potencial de delta y theta así como también del potencial de alfa. Estos cambios son lo más pronunciado a las 6 horas durante la infusión disminuyendo algo en el valor de las 12 horas, pero continúa siendo bastante evidente durante el resto del tiempo de registro. Desgraciadamente hubo algunos artefactos en las posiciones de los electrodos Fz y Pz durante el tiempo de pre-dosis. Por consiguiente, estas posiciones han sido excluidas de los análisis cuantitativos posteriores..
50 Especialmente, con respecto a los electrodos P3 y P4 parietales, los inventores apreciaron claramente por primera vez aumentos del potencial de delta y theta a las 6 horas, durante la infusión, un aumento después del potencial de alfa2 a las 12 horas y, finalmente, aumentos de alfa., además, al término de la infusión de 24 horas. Estos efectos disminuyen algo 1 hora después del final de la infusión, pero todavía se observan extensamente a las 24 horas después del final de la infusión. La Fig. 3 muestra el curso de los cambios con el tiempo, para la media de 15
55 posiciones de electrodos (las Fz y Pz se omitieron debido a artefactos surgidos durante el registro de pre-dosis) para las condiciones de placebo y de fármaco activo, respectivamente. Promedios del potencial eléctrico para cada período de registro en relación con los valores de pre-dosis, se exponen en la Fig. 5. Como puede apreciarse de las

gráficas, la diferencia entre placebo y fármaco activo es la mayor para el potencial de theta, alfa1 y alfa2 durante el período de infusión. Todavía existen diferencias notables hasta 24 horas después del final de la infusión.

Efecto de 300 mg/kg, intravenoso, sobre la actividad del cerebro durante la condición de ojos cerrados

5 Se apreciaron cambios bastante similares en la condición de ojos cerrados. Había alguna disminución de las ondas lentas, en especial durante las últimas horas, pero, en general, los registros pusieron de manifiesto condiciones estables. En presencia del fármaco activo, pudieron observarse aumentos del potencial eléctrico en el período de 6 horas y menos para el período de 12 horas, pero consistentemente después de eso. Esos aumentos fueron apreciados principalmente en las regiones centro-parietales del cerebro y estaban confinados a los intervalos de frecuencias de theta, alfa1, alfa2 y beta 1. Un análisis estadístico detallado se proporciona en la Tabla 1. La Fig. 4 muestra el curso de los cambios con el tiempo para la media de 15 posiciones de los electrodos (se omitieron las Fz y Pz debido a artefactos surgidos durante el registro de pre-dosis). En la Fig. 6 se proporcionan promedios del potencial eléctrico para cada período de registro. Se observaron diferencias esencialmente idénticas entre el placebo y el fármaco activo, en la condición de ojos cerrados. La evaluación estadística mostró que los cambios observados eran significantes de modo importante a 6 horas durante la infusión y también con respecto al período de 24 horas posterior a la infusión (pi). En la Tabla 1 se proporcionan los detalles.

Tabla 1: Análisis estadísticos (Wilcoxon-Whitney) que comparan el placebo con el fármaco activo en los diferentes períodos de registro con respecto a amplitudes de frecuencias aisladas. Los números representan los valores p de las significaciones

Ojos cerrados

Tiempo	Delta	Theta	Alfa1	Alfa2	Beta1	Beta 2
6 horas		0,10			0,07	0,07
12 horas						
24 horas	0,07					
1 hora pi.	0,14		0,14	0,14	0,06	
24 horas pi	0,14	0,14	0,14			

20

Ojos abiertos

Tiempo	Delta	Theta	Alfa1	Alfa2	Beta1	Beta 2
6 horas		0,07	0,07			
12 horas			0,14		0,14	
24 horas						
1 hora pi.					0,09	
24 horas pi	0,14	0,14	0,02	0,03	0,09	

sin Pz+Fz

25 Por tanto, pudieron observarse diferencias entre el placebo y KTX 0101 principalmente con respecto a frecuencias medias (theta, alfa y beta1). Se apreciaron aumentos del potencial eléctrico con respecto a los valores de pre-dosis, solamente en el conjunto de fármaco activo. Los cambios duraron más tiempo que el que duró la infusión y pudieron seguirse hasta 24 horas después de esto.

Discusión

30 Dado que el potencial eléctrico de las frecuencias de las ondas theta y beta aumenta durante el enfriamiento de los pacientes (véase la publicación de Kochs, 1995), estos cambios pueden interpretarse como indicativos de una acción citoprotectora de KTX 0101 en esos sujetos, y este descubrimiento es totalmente consistente con las acciones conocidas del compuesto (véase la publicación de Smith et al., 2005). Lo que era inesperado fue descubrir que la infusión de KTX 0101 producía en el espectro del potencial de EEG cambios similares a los de fármacos que incluyen barbituratos, opiáceos, benzodiazepinas y agonistas de receptores α_2 adrenérgicos, que tienen empleo tanto como premedicaciones en procesos quirúrgicos, que como agentes para tratar el dolor y el estrés posoperatorio, así como también otras complicaciones. Así pues, se han observado en la rata aumentos de potencial

35

de grados variables de las ondas beta, después de la administración de analgésicos sedantes, que incluyen fenobarbital (barbiturato sedante, analgésico, ansiolítico, relajante muscular), diazepam (benzodiazepina sedante, ansiolítica, amnésica, relajante muscular), buprenorfina y morfina (analgésicos opiáceos, narcóticos) y flupertina (analgésico no opiáceo) (véase la publicación de Dimpfel et al., 1986). Estas clases de fármacos se emplean, todas, como premedicaciones en cirugía y como agentes para el tratamiento del dolor posoperatorio así como otras complicaciones (véanse las publicaciones de Tolksdorf et al., 1987; Drautz et al., 1991; Burkardt et al., 1997; Frank et al., 1999, 2002; Ornaque et al., 2000). Se ha informado que ocurren en la rata aumentos combinados del potencial de las ondas theta, alfa_{1,2} y beta_{1,2}, después de la administración de agonistas noradrenérgicos de receptores α_2 -adrenérgicos p.ej. metedomidina, guanfacina, clonidina, maxonidina y (-)lofexidina (véase la publicación de Dimpfel y Schober, 2001). Esta clase de fármacos ha sido empleada largo tiempo en el período prequirúrgico por su efecto sedante, analgésico, antiemético y limitante de la anestesia, y después del proceso quirúrgico, para prolongar la analgesia inducida por anestesia y reducir el estremecimiento posoperatorio (véanse las publicaciones de Kulka et al., 199; Oliver et al., 1999; El-Kerdawy et al., 2000; Frank et al., 2002; Akbas et al., 2005)

Finalmente, se ha informado de que ocurren aumentos combinados del potencial de alfa_{1,2} y beta 1,2 en la rata después de la administración de anestésicos generales, p.ej. halotano, desflurano, enflurano e isoflurotano (anestésicos halogenados gaseosos) y propofol (anestésico esteroideo inyectable) (véase la publicación de Dimpfel, 2003). Cuando se comparan los efectos en EEG inducidos por KTX 0101 con los de los fármacos anteriormente descritos, existe la semejanza más marcada entre sus acciones y las acciones previamente indicadas para el analgésico no opiáceo, flupertina (Dimpfel et al., 1986), con fuertes semejanzas también con las de los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos, moxonidina y (-)lofexidina (Dimpfel y Schober, 2001) y los anestésicos generales, propofol y enflurano (Dimpfel, 2003).

En conjunto, estos cambios en los espectros de potencial de EEG provocados por infusión de KTX 0101, que están presentes no sólo durante el período de infusión, sino también durante muchas horas después, indican que KTX 0101 posee la capacidad inesperada de proporcionar "estabilización" a pacientes en el período peri-quirúrgico, en virtud de su acción sedante, ansiolítica, limitante anestésica y/o analgésica. KTX 0101 no es una intervención farmacológica ya que produce sus efectos benéficos proporcionando un sustrato clave de fosforilación fisiológica, mitocondrial oxidativa, y, por consiguiente, no da lugar a efectos secundarios graves ni a acontecimientos adversos que surgen de interacciones de fármaco con fármaco, que pueden ocurrir con agentes convencionales, p.ej. barbituratos, benzodiazepinas, opiáceos o agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos (véase la publicación de Kuchta y Golembiewski, 2004).

Referencias Bibliográficas

Akbas M, Akbas H, Yegin A, Sahin N, Titiz TA (2005). Comparison of the effects of clonidine and ketamine added to ropivacaine on stress hormone levels and the duration of caudal analgesia. *Paediatr Anaesth.* 15:580-5.

Berger H (1929). Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr* 87:527-570.

Burkhardt U, Wild L, Vetter B, Olthoff D (1997). Modulation of the stress response in children in the pre-operative preparation. *Anaesthesist.* 46:850-5. [in German].

Citerio G, Cormio M, Polderman KH (2004). Moderate hypothermia in traumatic brain injury: results of clinical trials. *Minerva Anesthesiol.* 70:213-8. [in Italian].

Dietsch G, Berger H (1932). Fourier Analyse von Elektroenzephalogrammen des Menschen. *Pflügers Arch* 230: 106-112.

Schober F, Dimpfel W (1992). Relation between psychometric tests and quantitative topographic EEG in pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 30:428-30.

Dimpfel W, Schober F (2001). Norepinephrine, EEG theta waves and sedation. *Brain Pharmacol.* 1:89-97.

Dimpfel W, Spuler M, Nickel B (1986). Radioelectroencephalography (Tele-Stereo-EEG) in the rat as a pharmacological model to differentiate the central action of flupirtine from that of opiates, diazepam and phenobarbital. *Neuropsychobiology.* 16:163-8.

Dimpfel W (2003). Preclinical data base of pharmaco-specific rat EEG fingerprints (tele-stereo-EEG). *Eur J Med Res.* 8:199-207.

Drautz M, Feucht A, Heuser D (1991). A comparative study of the efficacy and tolerance of dipotassium clorazepate and flunitrazepam for oral premedication. *Anaesthesist.* 40:651-60. [in German].

El-Kerdawy HM, Zalingen EE, Bovill JG (2000). The influence of the α_2 -adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 17:105-10.

Fink M, Itil TM, Shapiro DM (1967). Digital computer analysis of the human EEG in psychiatric research. *Compr Psychiatry.* 8:521-38.

Frank T, Thieme V, Olthoff D (1999). Pre-operative clonidine comedication within the scope of balanced inhalation anesthesia with sevoflurane in oral surgery procedures. *Anaesthesiol Reanim.* 24:65-70. [in German].

Frank T, Wehner M, Heinke W, Schmadicke I (2002). Clonidine vs. midazolam for premedication - comparison of

- the anxiolytic effect by using the STAI-test. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 37:89-93. [in German].
- Galasko CS, Courtenay PM, Jane M, Stamp TC (1985). Trial of oral flupirtine maleate in the treatment of pain after orthopaedic surgery. *Curr Med Res Opin.* 9:594-601.
- Itil TM, Mucci A, Erarp E (1991). Dynamic brain mapping methodology and application. *Int J Psychophysiol.* 10:281-91.
- Itil TM, Itil KZ (1995). Quantitative EEG brain mapping in psychotropic drug development, drug treatment selection and monitoring. *Am J Ther.* 2:359-367.
- Kochs E (1995). Electrophysiological monitoring and mild hypothermia. *J Neurosurg Anaesthesiol.* 7:222-8.
- Kuchta A, Golembiewski J (2004). Medication use in the elderly patient: focus on the perioperative/peri-anesthesia setting. *J Perianesth Nurs.* 19:415-24.
- Kulka PJ, Tryba M, Zenz M (1996). Preoperative α 2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 24:947-52.
- Lasater M (2005). The role of thermoregulation in cardiac resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 17:97-102, xii.
- Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST (2003). The role of the α 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 18:29-41.
- Moore RA, Bullingham RE, Simpson S, O'Sullivan G, Evans PJ, McQuay HJ, Lloyd JW (1983). Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth.* 55:429-32.
- Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I (1999). Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology.* 91:951-61.
- Ornaque I, Carrero E, Villalonga A, Roux C, Salvador L (2000). Study of presurgical anxiety in urologic, gynecologic and ophthalmologic surgery as a function of the administration or non-administration of anxiolytic premedication. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 47:151-6. [in Spanish].
- Pace MC, Palagiano A, Pace L, Passavanti MB, Iannotti M, Sorrentino R, Aurilio C (2004). Sedation in gynaecologic oncology day surgery. *Anticancer Res.* 24:4109-12.
- Riethmuller-Winzen H (1987). Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J.* 63 (Suppl 3):61-5.
- Saletu B, Grünberger J (1988). Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psychiatr.* 49 (Suppl):59-71.
- Schober F, Schellenberg R, Dimpfel W (1995). Reflection of mental exercise in the dynamic quantitative topographical EEG. *Neuropsychobiology* 31:98-112.
- Smith SL, Heal DJ, Martin KF (2005). KTX 0101: a potential metabolic approach to cytoprotection in major surgery and neurological disorders. *CNS Drug Rev.* 11:113-40.
- Tolksdorf W, Gerlach C, Hartung M, Hettenbach A. (1987). Midazolam and pethidine/promethazine for intramuscular premedication. *Anaesthesist.* 36:275-9. [in German].
- Wagner KR, Zuccarello M (2005). Local brain hypothermia for neuroprotection in stroke treatment and aneurysm repair. *Neurol Res.* 27:238-45.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un material cetogénico seleccionado de (R)-3-hidroxiacetato, sus sales y un material que contiene (R)-3-hidroxiacetato seleccionado de (R)-3-hidroxiacetato oligomérico y ésteres de (R)-3-hidroxiacetato con glicerina o (R)-1,3-butanodiol, para uso en el tratamiento de un paciente, que proporciona estabilización durante la cirugía, caracterizado por que el tratamiento es para la provisión de sedación y el tratamiento se realiza con una dosis de material de 5-5000 mg/kg y eleva la concentración total de acetoacetato y de (R)-3-hidroxiacetato en la sangre del paciente a entre 0,1 y 30 mM.
- 2.- Un material cetogénico para el uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el tratamiento es un auxiliar perquirúrgico de la cirugía.
- 3.- Un material cetogénico para el uso según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, caracterizado por que la cirugía se lleva a cabo bajo anestesia general o local.
- 4.- Un material cetogénico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el tratamiento es limitante anestésico y/o analgésico y/o ansiolítico.
- 5.- Un material cetogénico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la cirugía se selecciona del grupo que consiste en la extirpación o sección de tumores, la extirpación de órganos superfluos tales como nódulos linfáticos y apéndice, cirugía cardiorábrica, ginecológica, urológica, oftalmológica, cosmética y ortopédica, neurocirugía y trasplante de órganos.
- 6.- Un material cetogénico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cirugía se selecciona del grupo que consiste en cirugía de corazón abierto y cirugía de articulaciones y huesos.
- 7.- Un material cetogénico para el uso según la reivindicación 1, en donde la concentración total de acetoacetato y (R)-3-hidroxiacetato en la sangre, está entre 0,5 y 15 mM.
- 8.- Un material cetogénico para el uso según la reivindicación 7, caracterizado por que la concentración total de acetoacetato y (R)-3-hidroxiacetato en la sangre, se eleva a entre 1 y 10 mM.
- 9.- Un material cetogénico según la reivindicación 8, caracterizado por que la concentración total de acetoacetato y (R)-3-hidroxiacetato en la sangre, se eleva a entre 3 y 8 mM.
- 10.- Un material cetogénico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el material cetogénico se selecciona de (R)-3-hidroxiacetato sódico, multímeros de (R)-3-hidroxiacetato, triglicérido de (R)-3-hidroxiacetato y trióido de (R)-3-hidroxiacetato.

Fig.1.

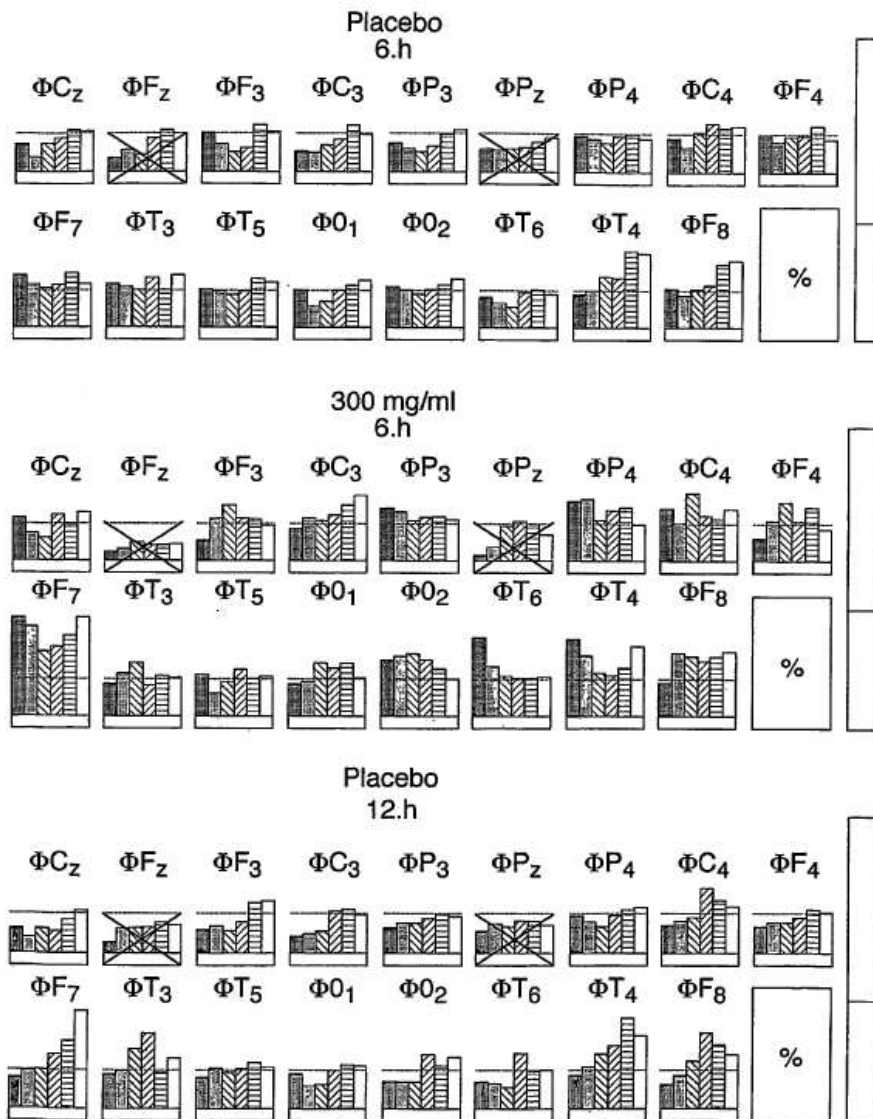


Fig.1 (cont I).

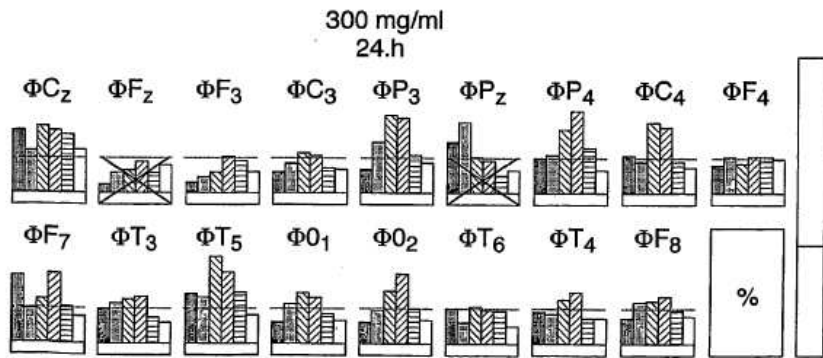
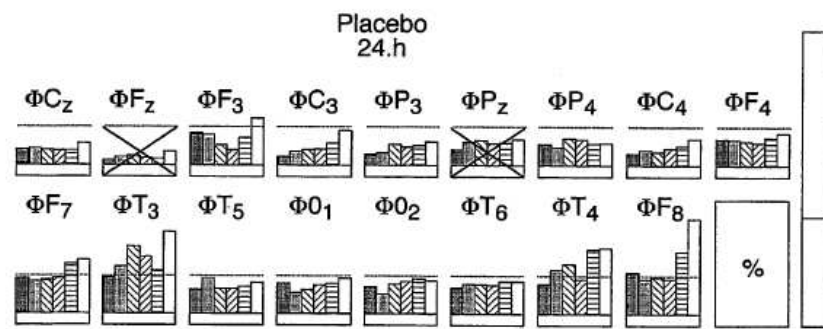
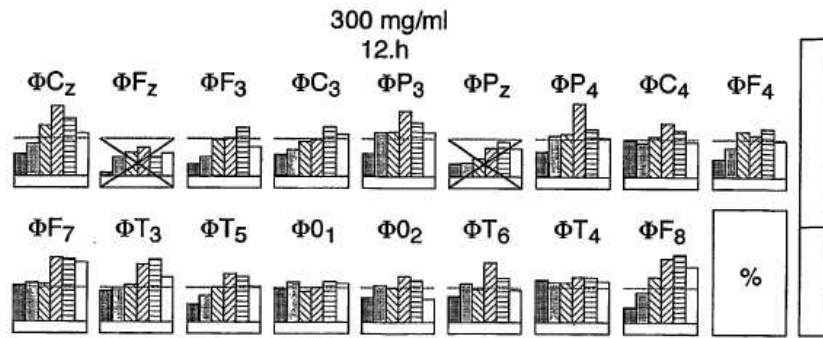


Fig.1 (cont II).

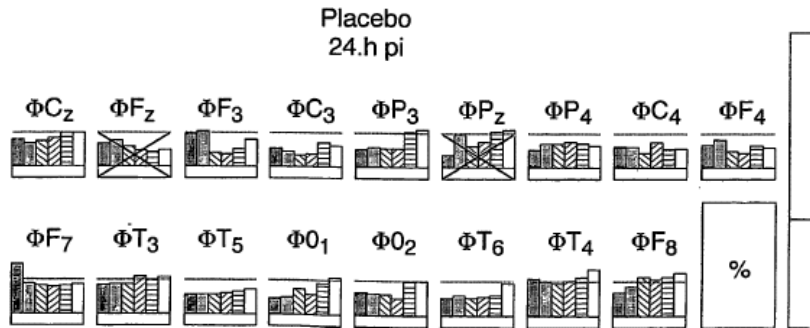
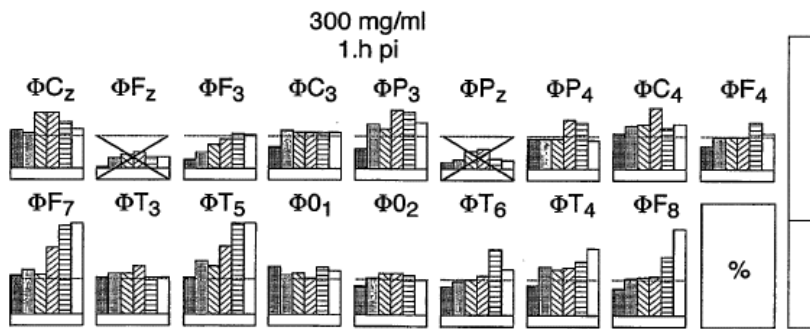
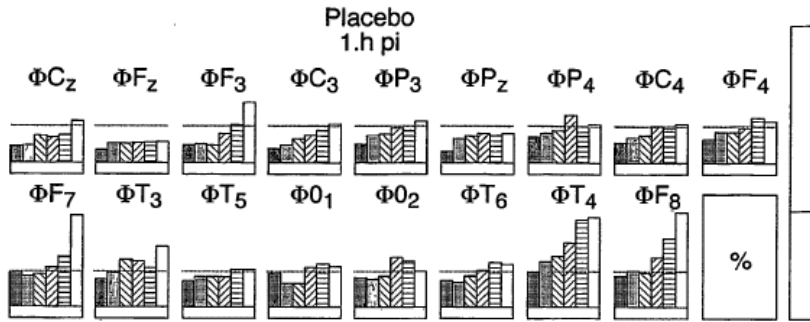


Fig.1(cont III)

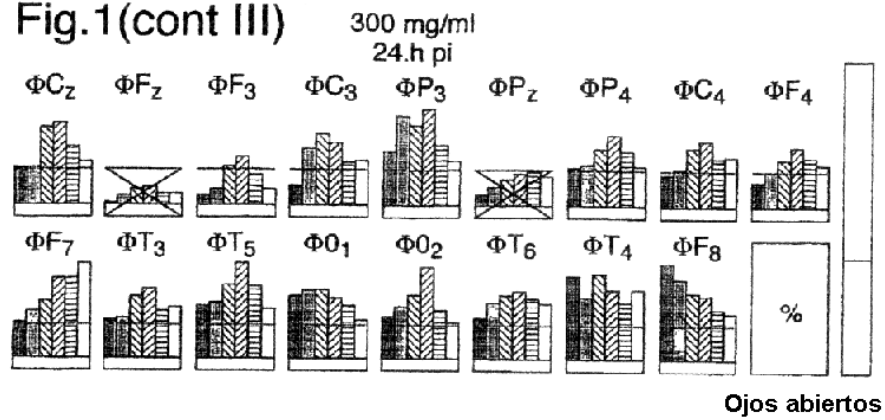


Fig.2.

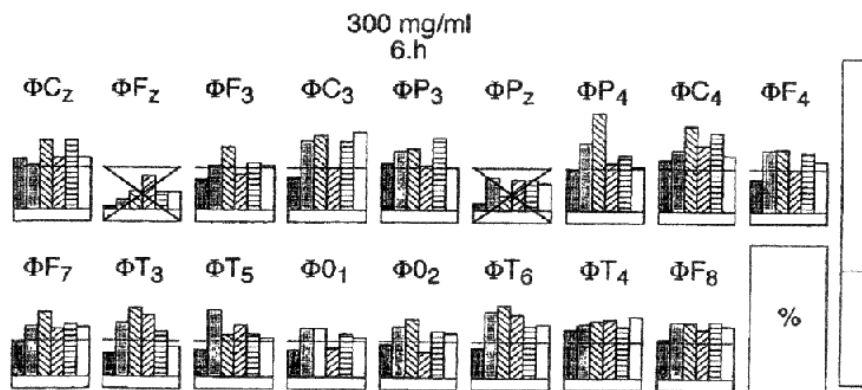
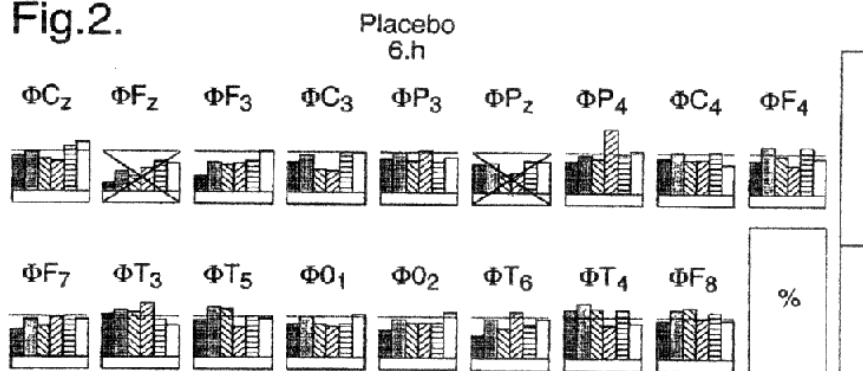


Fig.2 (cont I)

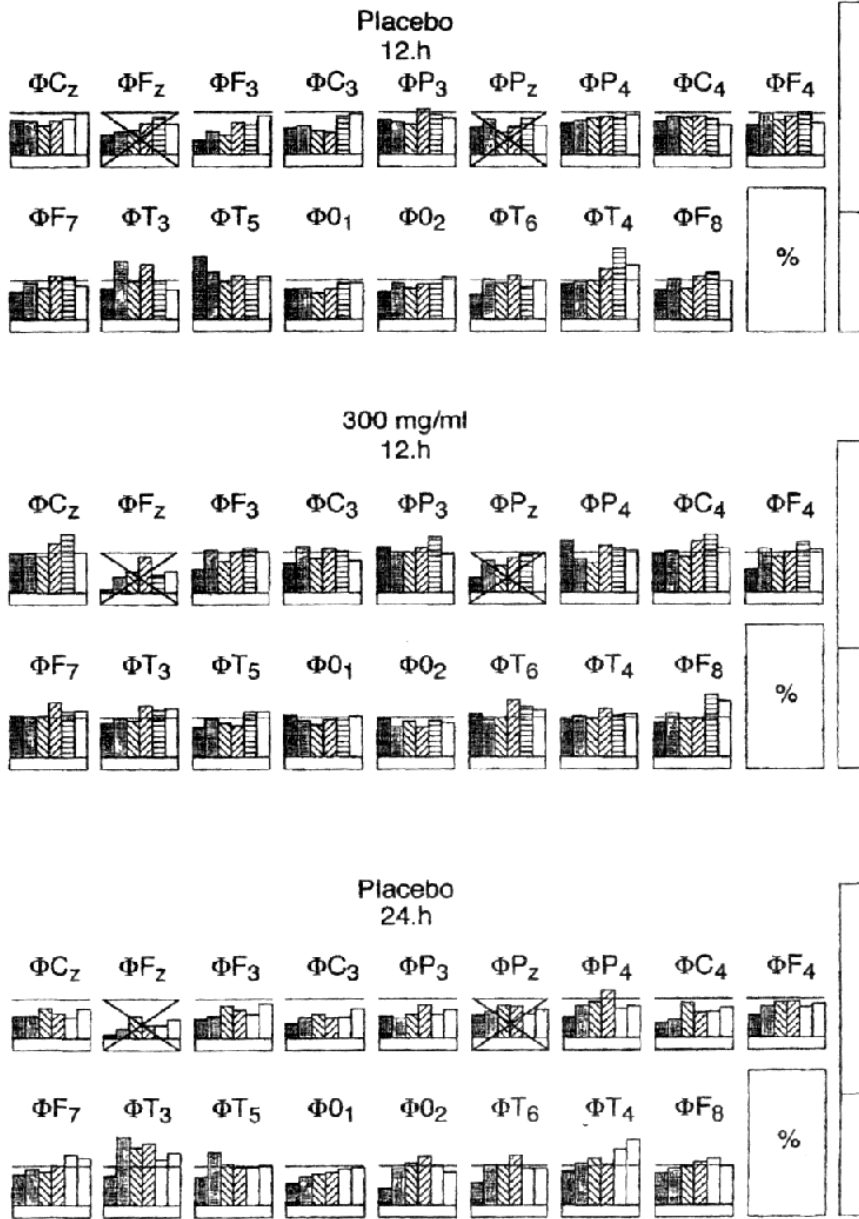


Fig.2 (cont II).

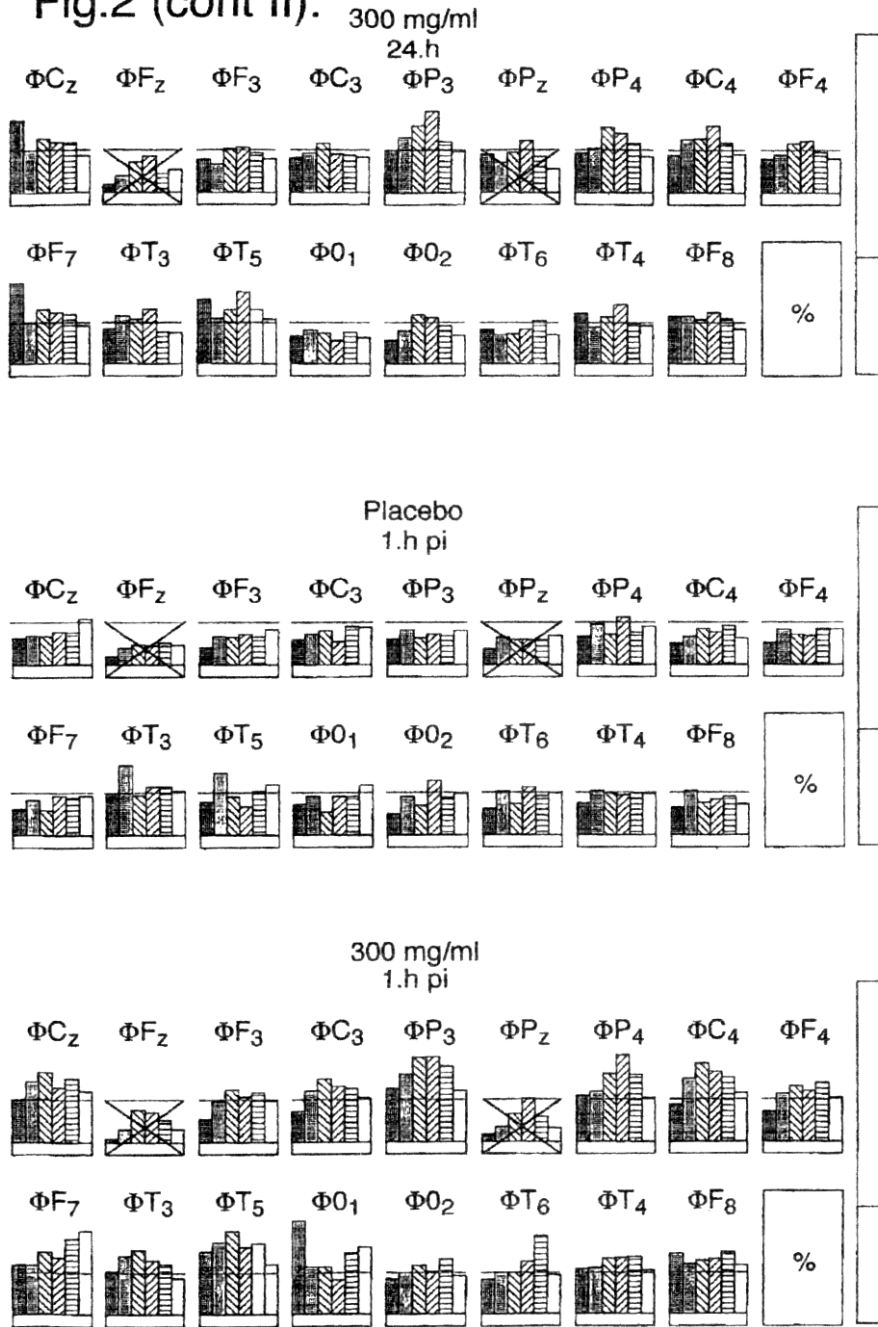
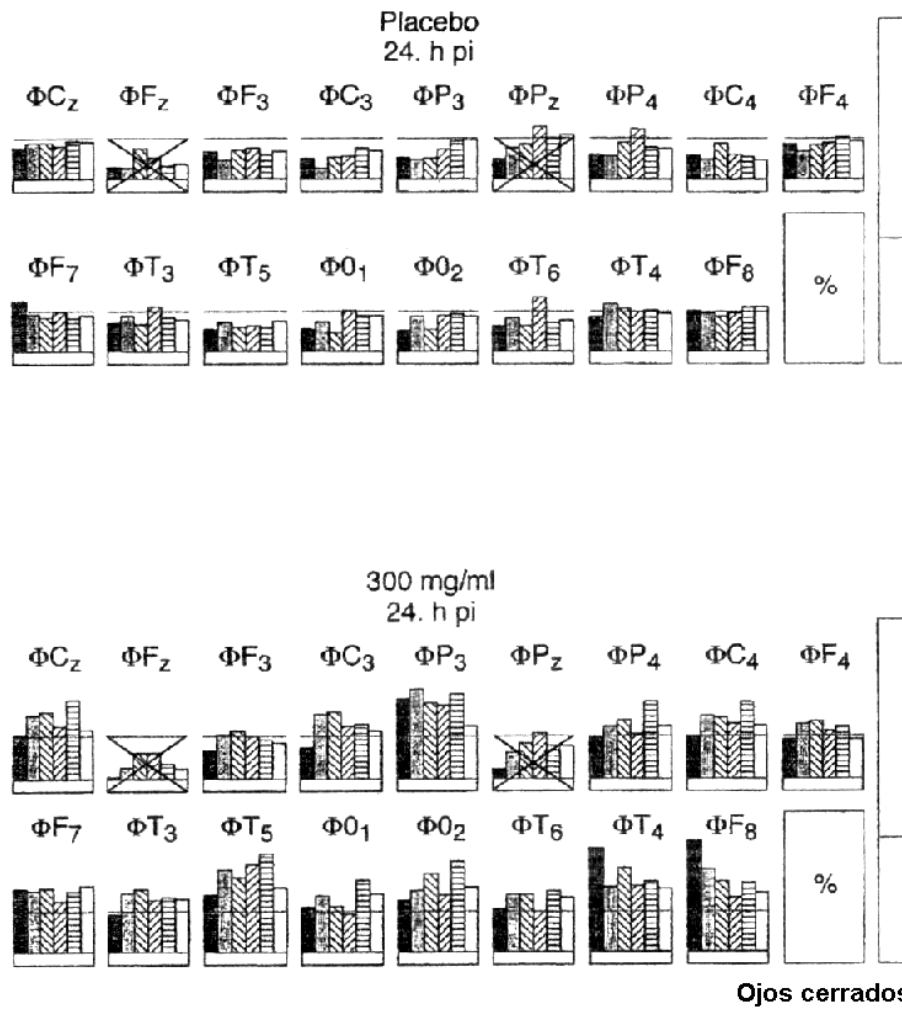
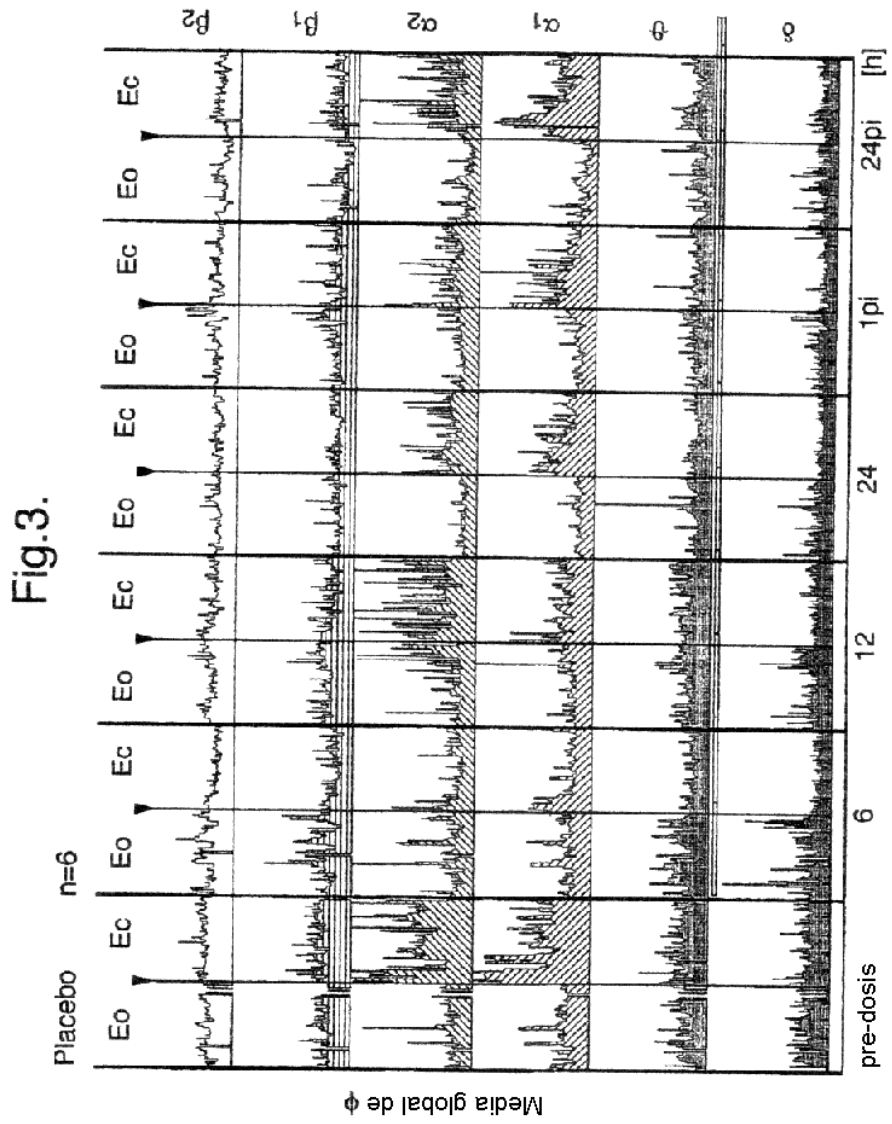


Fig.2 (cont III).





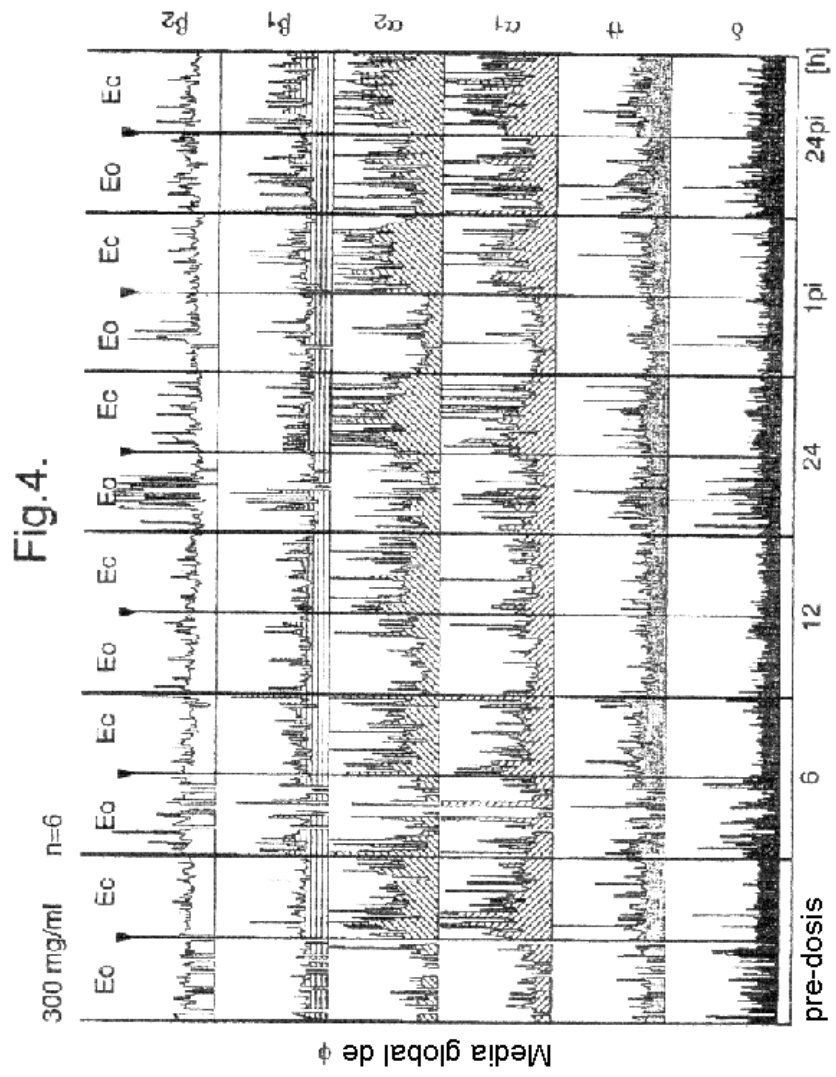


Fig.5.

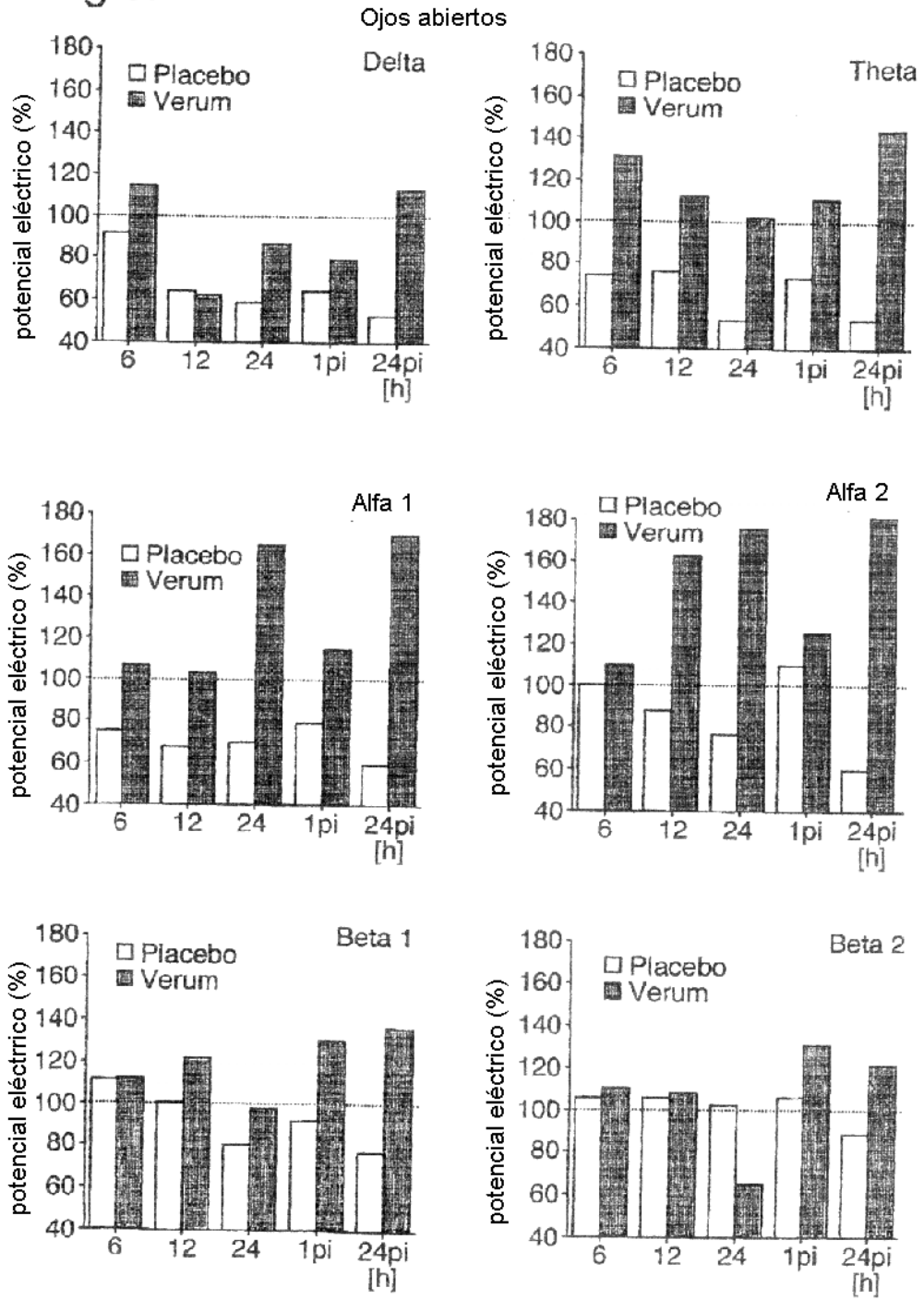


Fig.6.

