

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 890**

51 Int. Cl.:

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2005 E 10184846 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2316530**

54 Título: **Triglicéridos, ácidos grasos, alcoholes como moduladores del SNC**

30 Prioridad:

12.05.2004 US 570137 P

20.09.2004 GB 0420856

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

27.10.2014

73 Titular/es:

BTG INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)

5 Fleet Place

London EC4M 7RD, GB

72 Inventor/es:

DIMPFEL, WILFRED y

GREENWOOD, DAVID

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 513 890 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

Triglicéridos, ácidos grasos, alcoholes como moduladores del SNC

- 5 La presente invención se refiere a compuestos y a composiciones que tienen el efecto de modular la actividad del sistema nervioso central de los mamíferos, tal como de aumentar la tolerancia con respecto a los estímulos dolorosos. La presente invención también proporciona el tratamiento de un paciente en necesidad de terapia para el dolor que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición de la invención. Un aspecto adicional más de la presente invención proporciona la mejora de la tolerancia al dolor de un sujeto mamífero que comprende la administración de una cantidad del compuesto o de la composición de la invención suficiente para efectuar dicha mejora.

Se sabe que los estados neurodegenerativos tanto agudos como crónicos en mamíferos, por ejemplo en el hombre, pueden ser tratados mediante la inducción de cetosis. Dicha cetosis puede proporcionarse mediante una restricción en la dieta, por ejemplo, mediante la supresión o la exclusión de carbohidratos, o mediante la administración de materiales cetógenos, tales como triglicéridos, ácidos grasos libres, alcoholes (por ejemplo, butan-1,3-diol), acetoacetato y (R)-3-hidroxiacetato y sus conjugados entre sí y con fracciones adicionales, por ejemplo, ésteres y polímeros de éstos. Los materiales cetógenos producen así una cetosis fisiológicamente aceptable cuando son administrados a un paciente.

Algunas indicaciones terapéuticas adicionales para la aplicación de cetosis incluyen epilepsia, diabetes, distrofias y trastornos mitocondriales. En el caso de la epilepsia, se ha aplicado una dieta cetógena en el tratamiento de las convulsiones intratables con un cierto éxito durante varios años, aunque el mecanismo por el que la supresión de las convulsiones se consigue sigue siendo incierto.

Los presentes inventores han estado estudiando el modo de acción de los materiales cetógenos en lesiones del SNC, y particularmente han estudiado la actividad eléctrica cerebral completa de mamíferos con vistas a comprender más completamente su efecto global sobre el funcionamiento del cerebro. Sorprendentemente, han averiguado ahora que las cetosis inducen cambios completamente imprevistos tales que es evidente que el estado de ánimo, las funciones cognitivas y la tolerancia al dolor se ven todos afectados de una forma positiva.

Se ha demostrado que el análisis de los potenciales de campo cerebrales ("Tele-Stereo-EEG") es una herramienta muy sensible para la caracterización de los efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central (Dimpfel y col., 1986). Después de la administración de un fármaco de acción central, los cambios cuantitativos en los potenciales de campo cerebrales pueden considerarse como una huella característica de ese fármaco en particular. Se han obtenido las "huellas" de más de 100 compuestos, que incluyen 8 categorías farmacológicas establecidas, por ejemplo, analgésicos, antidepresivos, neurolépticos, estimulantes, tranquilizantes, sedantes y narcóticos. Diferentes dosis del mismo fármaco provocan cambios cuantitativos en la potencia eléctrica. Esta metodología puede demostrar también por tanto las posibles relaciones entre la dosis y la respuesta. Una comparación directa con fármacos de referencia específicos, o mediante un análisis discriminatorio con respecto a una amplia base de datos de huellas, permite la detección de cualquier similitud posible con fármacos establecidos. En general, las "huellas" muestran notables diferencias para los fármacos prescritos para indicaciones diferentes, y son similares para los fármacos con indicaciones similares (Dimpfel 2003). Adicionalmente, el patrón de los cambios en el EEG en la rata es una herramienta útil en la predicción de posibles cambios en el espectro eléctrico del EEG en los seres humanos.

Mediante la aplicación de esta técnica a la cetosis, particularmente a la inducida mediante la administración directa de la sal sódica de (R)-3-hidroxiacetato, los presentes inventores han sido capaces de demostrar claramente unos efectos cerebrales completos coherentes con las anteriormente mencionadas actividades antidepresivas, cognitivas y analgésicas.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención se proporciona el tratamiento de un sujeto en necesidad de terapia para el dolor que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un material cetógeno suficiente para producir una cetosis en el sujeto suficiente para proporcionar un efecto analgésico.

La cetosis producida está preferiblemente en un estado en el que se elevan los niveles de una o ambas de las concentraciones sanguíneas del sujeto de acetoacetato y de (R)-3-hidroxiacetato. Preferiblemente la concentración total de estos 'cuerpos cetónicos' en la sangre se eleva por encima de los niveles normales en nutrición entre 0,1 y 30 mM, más preferiblemente entre 0,3 y 15 mM, aún más preferiblemente entre 0,5 y 10 mM y lo más preferiblemente entre 3 y 8 mM. Con el fin de maximizar los niveles de dichos compuestos en el SNC es deseable

saturar el transportador mediante el cual el (R)-3-hidroxi-butirato atraviesa la barrera hematoencefálica: esto se produce entre 3 y 5 mM.

En su interpretación más amplia, el material cetógeno puede ser cualquiera de los usados en el tratamiento de una epilepsia resistente que está dentro de las reivindicaciones, tales como las cremas y las grasas que están dentro de las reivindicaciones, combinadas con carbohidratos inferiores, y posiblemente proteínas superiores, por ejemplo, según se establece en el documento US 6.207.856 (Veech). Sin embargo, con objeto de evitar las consecuencias indeseables de dichas dietas, los materiales preferidos se eligen de entre acetoacetato, (R)-3-hidroxi-butirato, sales, ésteres y oligómeros de éstos. Otros materiales aceptables son los precursores metabólicos de las cetonas, a saber, el (R)-1,3-butandiol.

Algunos materiales en particular son conocidos a partir de las siguientes referencias según se establece en la tabla 1, a continuación. Las dosis y los formatos son según se describen en los documentos identificados en la tabla. Típicamente, la cantidad de material cetógeno requerida puede ser determinada mediante la medición directa de los niveles sanguíneos directamente mediante el uso de un medidor tal como el Medisense Precision Extra (Medisense Inc, 4A Crosby Drive Bedford, MA 01730); BioScanner 2000 (anteriormente conocido como MTM BioScanner 1000) de Polymer Technology Systems Inc. Indianapolis, Indiana. De esta forma puede determinarse la cantidad de cetosis derivada de una dosis establecida, y esa dosis puede repetirse para que se ajuste al individuo.

Los intervalos de dosis típicos, por ejemplo, podrían estar en el intervalo de entre 5 a 5.000 mg/kg de peso corporal, particularmente para un material de (R)-3-hidroxi-butirato que contiene dicho (R)-3-hidroxi-butirato oligómero o sus ésteres con, por ejemplo, glicerol o (R)-butan-1,3-diol, más preferiblemente entre 30 y 2.000 mg/kg de peso corporal, lo más preferiblemente entre 50 y 1.000 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis se administran convenientemente con las comidas cuando se administran por vía oral, convenientemente antes o al mismo tiempo que dichas comidas. Unos niveles sanguíneos regulares se alcanzan más fácilmente mediante una dosificación de tres o cuatro veces al día.

En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un material cetógeno para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

De nuevo, los materiales cetógenos adecuados son según se describe para el primer aspecto de la invención y según se ejemplifica en la tabla 1.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende como principio activo un material cetógeno que está dentro de las reivindicaciones. La composición incluye preferiblemente diluyentes, excipientes y/o materiales portadores.

TABLA 1

Material	Tipo	Referencia
(R)-3-hidroxi-butirato de sodio	Sal	US 4579955 US 4771074
(R)-1,3-butandiol	Precursor metabólico	Guedry al (1994) Metabolic Brain Disease Vol. 9 N° 2
Acetoacetylbutandiol	Precursor metabólico	US 4997976 US 5126373
BHB dímero y trímero	Precursor metabólico	JP 5009185 JP 2885261
Acetoacetyltri-3HB	Precursor metabólico	US 6207856
Triglicéridos de cadena media	Precursor metabólico	WO 01/82928
Triólido	Precursor metabólico	WO 00/15216 WO 00/04895
BHB-triglicérido	Precursor metabólico	US 5420335 US 6306828
Multímeros de BHB	Precursor metabólico	WO 00/14985

La presente invención se describirá ahora mediante los siguientes Ejemplos y Figuras.

FIGURAS

Figura 1: F aproximado - estadística durante varios periodos de tiempo después de la aplicación de una única dosis s.c. de BHB: 30; 100; 300, 600 y 1.000 mg/kg de peso corporal) y de Na-bicarbonato 20 mMol a pH 8,4 y 12,5. Se estimó la varianza/covarianza sobre la base de 88 grupos de parte de nuestra base de datos de fármacos de referencia, con un total de 674 experimentos llevados a cabo en unas condiciones idénticas. Variables: intervalo de frecuencias - región cerebral *F > 1,64 se corresponde con un $p < 0,1$ y **F > 2,10 se corresponde con $p < 0,05$ y ***F > 2,80 se corresponde con un $p < 0,01$. Para la evaluación de 24 variables: *F > 1,33 se corresponde con un $p < 0,1$ y **F > 1,52 se corresponde con un $p < 0,05$ y ***F > 1,79 se corresponde con un $p < 0,01$. Número de experimentos: n = 11 (30 mg/kg) n = 12 (100 mg/kg); n = 12 (300 mg/kg); n = 11 (600 mg/kg); n = 11 (1000 mg/kg) y Na-bicarbonato 20 mMol n = 11 (a pH 8,4); n = 11 (a pH 12,5).

Figura 2: **acción del vehículo** (n = 13) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p.

Definición de los intervalos de frecuencia: delta (1,25 - 4,5 Hz, rojo), theta (4,75 - 6,75 Hz, naranja), alfa 1 (7,00 - 9,50 Hz, amarillo), alfa 2 (9,75 - 12,50 Hz, verde), beta 1 (12,75 - 18,50 Hz, azul claro), beta 2 (18,75 - 35,00 Hz, azul oscuro).

Figura 3: **acción del Na-bicarbonato 20 mMol a pH 8,4** (n = 11) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p.. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2

Figura 4: **acción del Na-bicarbonato 20 mMol a pH 12,5** (n = 12) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 5: **acción del BHB a 30 mg/kg** (n = 11) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 6: **acción del BHB a 100 mg/kg** (n = 12) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 7: **acción del BHB a 300 mg/kg** (n = 12) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 8: **acción del BHB a 600 mg/kg** (n = 11) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 9: **acción del BHB a 1.000 mg/kg** (n = 11) sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata. Cambios dependientes del tiempo (porcentaje de cambio de los valores previos al fármaco) en los patrones del espectro del EEG (de 60 min cada uno) durante 300 min después de la aplicación de una única dosis i.p. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 10: **relación de dosis del BHB** (intervalo de 30 - 1.000 mg/kg); vehículo y Na-bicarbonato (20 mMol a pH 8,4 y 12,5) actuando sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata en comparación con disolución salina en el **período de tiempo de 5 - 65 min**. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 11: **relación de dosis del BHB** (intervalo de 30 - 1.000 mg/kg); vehículo y Na-bicarbonato (20 mMol a pH 8,4 y 12,5) actuando sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata en comparación con disolución salina en el **período de tiempo de 65 - 125 min.**

5 Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 2.

Figura 12: **relación de dosis del BHB** (intervalo de 0 - 1.000 mg/kg); actuando sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata en comparación con disolución salina en el **período de tiempo de 5 - 65 min. Banda de frecuencia elegida: Delta**

10

Figura 13: **relación de dosis del BHB** (intervalo de 0 - 1.000 mg/kg); actuando sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata en comparación con disolución salina en el **período de tiempo de 5 - 65 min. Banda de frecuencia elegida: alfa 1**

15 Figura 14: **relación de dosis del BHB** (intervalo de 0 - 1.000 mg/kg); actuando sobre la potencia eléctrica de cuatro áreas cerebrales de rata en comparación con disolución salina en el **período de tiempo de 5 - 65 min. Banda de frecuencia elegida: alfa 2**

Figura 15: **huellas cuantitativas del EEG** (patrón de frecuencia del EEG) de fármacos estándar (diazepam (0,5 mg/kg; n = 6), cafeína (5 mg/kg; n = 6), clorpromazina (0,5 mg/kg; n = 6), LSD (0,025 mg/kg; n = 6), fentanilo (0,075 mg/kg; n = 6), imipramina (10 mg/kg; n = 5), ácido valproico (75 mg/kg; n = 8) y disolución salina (NaCl₂ al 0,9 %; n = 12)) después de la aplicación de una única dosis durante entre el 20° y el 50° min. Para la definición de los intervalos de frecuencia, véase la fig. 1.

25 Figura 16: comparación del efecto del BHB con varios fármacos de referencia con un perfil similar.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

Se investigaron cinco dosis intraperitoneales (de 30 mg/kg, de 100 mg/kg, de 300 mg/kg, de 600 mg/kg y de 1.000 mg/kg de peso corporal) de (R)-3-hidroxitirato de sodio (BHB) mediante el uso del modelo animal de "Tele-Stereo-EEG" que consiste en el registro continuo de los potenciales de campo intracerebrales en la rata moviéndose libremente. No pudo medirse ningún efecto mediante el uso de 1 ml/kg de una disolución que contenía 20 mM de Na-bicarbonato (a pH 8,4 o a pH 12,5) con propósitos de control. Coherentemente se observaron dosis bien definidas y unos cambios dependientes del tiempo (disminución de la potencia eléctrica en el intervalo delta, theta, alfa y beta 1) durante entre 2 y 3 horas después de la aplicación de 100 mg/kg o más. Los cambios más notables se observaron en el intervalo alfa 2. Los cambios eran estadísticamente muy significativos a unos niveles de dosis de 300 - 1.000 mg/kg. El patrón de los cambios observados con BHB evoca los efectos del EEG notificados previamente observados tras la administración de ciertos fármacos conocidos que poseen, por ejemplo, propiedades de mejora de la función cognitiva, antidepressivas y analgésicas.

40

Materiales y métodos

A ratas Fisher adultas (de 4 - 6 meses de edad y con conversión de día a noche, que pesaban aproximadamente 400 g) se les implantaron 4 electrodos bipolares concéntricos de acero mediante el uso de un procedimiento quirúrgico estereotáctico (Paxinos y Watson, 1982). Los cuatro electrodos se colocaron lateralizados 3 mm en el hemisferio izquierdo. Las coordenadas anteriores eran 12,2, 5,7, 9,7 y 3,7 mm para la corteza frontal, el hipocampo, el cuerpo estriado y la formación reticular, respectivamente. Se fijó una placa de base portadora de los electrodos y un tapón de 5 pines al cráneo mediante cemento dental unido a 3 tornillos de cero fijados al cráneo. A los animales se les dieron dos semanas de recuperación del procedimiento quirúrgico. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices de las autoridades sanitarias alemanas. Las señales del EEG se registraron desde la corteza frontal, el hipocampo, el cuerpo estriado y la formación reticular, y se amplificaron y procesaron según se describió previamente (véase Dimpfel y col., 1986). Después de la extracción automática del artefacto, las señales se recogieron en barridos de 4 s de duración y se sometieron a una transformación rápida de Fourier. Los espectros de potencia eléctrica resultante se dividieron en 6 intervalos de frecuencia: delta (0,8 - 4,5 Hz); theta (4,75 - 6,75 Hz); alfa 1 (7,00 - 9,50 Hz); alfa 2 (9,75 - 12,50 Hz); beta (12,75 - 18,50 Hz); beta 2 (18,75 - 35,00 Hz). Los espectros fueron promediados en etapas de 3 minutos cada uno y se mostraron fuera de línea. En un procedimiento fuera de línea, los espectros fueron promediados para dar periodos de 15 minutos o más para los análisis estadísticos adicionales.

55

Se administraron intraperitonealmente cinco dosis de BHB (de 30, de 100, de 300, de 600 y de 1.000 mg/kg de peso corporal) (suministrado por Solvias AG, CH 4002 Basel, Suiza, número de lote: SO-1058.047.1.120) y un control de vehículo (disolución salina al 0,9 % p/v) a un grupo de 12 animales mediante el uso de un diseño cruzado con al menos 3 días sin fármaco entre las aplicaciones. Los controles adicionales, que consistían en 1 ml/kg de una disolución que contenía 20 mM de Na-bicarbonato (ajustada a 8,4 y a pH 12,5, obtenida mediante una valoración con NaOH 1 N), se ensayaron para comprobar los posibles efectos debidos al pH alcalino de la disolución de BHB. Después de un período previo al fármaco de 45 minutos para el registro de la situación inicial, se observaron los efectos del fármaco de forma continua durante 300 minutos. Los cambios en la potencia eléctrica ($\mu\text{V}^2/\text{W}$) se expresaron como el % de los valores de los 45 min previos al fármaco. Las estadísticas multivariadas se calcularon de acuerdo con Ahrens y Läuter (1974).

Resultados

Controles de disolución salina normal y de bicarbonato de sodio

La administración intraperitoneal de disolución salina al 0,9 % p/v provocó únicamente unos cambios menores insignificantes en el espectro eléctrico del EEG en comparación con los valores previos al fármaco (fig. 1). Asimismo, la inyección i.p. de 1 ml/kg de una disolución que contenía Na-bicarbonato (a pH 8,4 ó 12,5) no tuvo ningún efecto significativo (figs. 2 y 3).

(3R)-Hidroxibutirato de sodio (BHB)

BHB (30 mg/kg de peso corporal) La administración de BHB a 30 mg/kg no tuvo unos efectos estadísticamente significativos sobre las frecuencias del EEG con respecto a la disolución salina de control, y también fue indistinguible del Na-bicarbonato (fig. 4).

BHB (100 mg/kg de peso corporal) La administración de esta dosis mayor de BHB dio como resultado unos cambios en la frecuencia, especialmente en el hipocampo y un poco menos en la formación reticular. Todas las regiones mostraron una disminución en la potencia eléctrica, principalmente con respecto a las frecuencias alfa 2, y en menor grado con respecto a las delta. En el hipocampo también disminuyó la potencia de theta, alfa 1 y beta 1 (fig. 5). Los efectos duraron únicamente 1 - 2 horas. Sin embargo, estos cambios no eran estadísticamente significativos (tabla 1).

BHB (300 mg/kg de peso corporal) El BHB a 300 mg/kg i.p. produjo un patrón coherente de cambios de frecuencias caracterizado por disminuciones en la potencia de alfa 2 en todas las regiones cerebrales. Además, la potencia de delta cambió en todas las regiones pero en menor grado. El patrón de los cambios (fig. 6) duró exactamente dos horas. Los cambios eran estadísticamente significativos para la corteza frontal, el hipocampo y la formación reticular, pero no para el cuerpo estriado (tab. 1).

BHB (600 mg/kg de peso corporal) El BHB a 600 mg/kg i.p. produjo un patrón similar del cambio observado después de 300 mg/kg. Los efectos generalmente duraron 2 horas excepto para la formación reticular, donde el descenso en la potencia persistió a lo largo de la tercera hora (fig. 7). Los resultados eran estadísticamente muy significativos, incluyendo la primera hora dentro del núcleo estriado. Considerando las 24 variables (6 frecuencias en las cuatro áreas cerebrales), el efecto global también se hizo estadísticamente significativo (tab. 1).

BHB (1.000 mg/kg de peso corporal) La administración de 1.000 mg/kg indujo un patrón idéntico de cambio, pero con descensos más prominentes de la potencia que duraron hasta la tercera hora, con respecto a la formación reticular, a lo largo del tiempo experimental total de 5 horas (fig. 8). De nuevo, estos cambios eran estadísticamente muy significativos, incluso para la 5ª hora, en la formación reticular (figura 1).

En resumen, pudieron observarse claramente unos cambios estadísticamente significativos dependientes de la dosis y del tiempo después de la administración de beta-hidroxibutirato en un intervalo de dosis de entre 300 y 1.000 mg/kg i.p. (fig. 9). Las relaciones entre la dosis y la respuesta para las bandas de frecuencia en particular (delta, alfa 1 y alfa 2) se muestran en la fig. 10 a - c.

Una única inyección intraperitoneal de BHB en el intervalo de dosis de entre 100 y 1.000 mg/kg induce unos cambios claros relacionados con la dosis en el espectro de potencia del EEG en la rata moviéndose libremente. Estos cambios son estadísticamente significativos a 300 mg/kg en comparación con el vehículo en la corteza, el hipocampo y la formación reticular, y también a la dosis mayor en el cuerpo estriado (tabla 1). Los efectos persisten

durante entre 2 y 3 horas. Los cambios observados afectan a todas las frecuencias, excepto para el intervalo de beta 2, pero los mayores efectos se observan en las frecuencias delta y alfa 2.

Con respecto a los cambios observados en las frecuencias específicas, a partir de estudios previos se sabe que la actividad delta cambia predominantemente después del tratamiento con fármacos, afectando al sistema colinérgico, por ejemplo, con escopolamina (aumento de la potencia) o con fisostigmina (disminución seguida de un aumento tardío debido al control presináptico de la liberación o como rebote). La actividad theta aumenta en respuesta a los fármacos, por ejemplo, la clonidina, que regula por disminución la actividad del sistema de la norepinefrina, que aparece en el locus ceruleus, mediante la interacción con el receptor presináptico adrenérgico alfa 2 (Dimpfel y Schober, 2001). Por lo tanto, un aumento en la actividad theta puede interpretarse como un cese de la transmisión de norepinefrina central, unos efectos de disminución de la señalización excitatoria. La actividad alfa 1 puede ser modulada con fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico central (resultados no publicados). Los aumentos en la actividad alfa 1 a menudo están acompañados de relajación, mientras que por el contrario, una disminución significa un elevado estado de atención. Adicionalmente, las frecuencias alfa 2 pueden verse afectadas por fármacos que actúan en el sistema dopaminérgico. Esto ha sido ilustrado mediante los estudios con L-dopa, anfetamina o agonistas dopaminérgicos, por ejemplo, SKF 393 (Dimpfel y col., 1987). Las disminuciones en la actividad alfa 2 son, en general, coherentes con un aumento en el estado excitatorio.

Dado que ningún neurotransmisor individual es responsable del comportamiento, la relación o el equilibrio entre estas frecuencias parece ser importante para el estado psicofisiológico del cerebro. Con objeto de ejemplificar esto, se ilustran varios fármacos con indicaciones clínicas conocidas en la fig. 8.

Las diferencias observadas con respecto a los cambios eléctricos inducidos por varios fármacos nos han permitido elaborar la hipótesis de que el equilibrio de la acción neurotransmisora se refleja en cambios en el contenido de frecuencia de los potenciales de campo, es decir, en la "huella eléctrica". Por lo tanto, podría esperarse que fármacos diferentes usados para la misma indicación indujeran unos cambios similares en la actividad eléctrica del cerebro. De hecho, esto se ha observado en el caso de los fármacos antidepresivos (Dimpfel y col., 1988) y de los neurolépticos (Dimpfel y col., 1992), así como en otras categorías farmacológicas (Dimpfel, 2003).

De acuerdo con esta hipótesis - basada en más de 30.000 horas de registro - el BHB a la dosis más baja muestra una similitud con las "huellas eléctricas" del inhibidor de la esterasa de acetilcolina galantamina, y también del antidepresivo paroxetina (3 mg/kg y 2 mg/kg, respectivamente; fig. 9). Por lo tanto se clasifica en grupos farmacológicos que poseen propiedades de mejora de la función cognitiva y del estado de ánimo, aunque la paroxetina también tiene efectos analgésicos. Además, el perfil después de las dosis más altas de BHB evoca los efectos observados después de la administración de tramadol (10 mg/kg), otro fármaco con propiedades analgésicas (fig. 9).

La diferenciación estadística de la acción farmacológica también es posible mediante el uso de la herramienta matemática de análisis discriminador. Teniendo 6 intervalos de frecuencia y 4 áreas cerebrales diferentes, los cálculos se realizan con 24 variables. Los resultados para un período de tiempo se muestran en la fig. 9. Nótese que además de los ejes de 2 proyecciones, los resultados desde la tercera hasta la quinta función discriminatoria están representados mediante el uso de una mezcla de colores adicional (similar a la usada en la TV en color). Por lo tanto, no sólo se usa una proyección bidimensional para la clasificación de la "huella" del EEG, sino también el color. Este análisis de los efectos sobre el EEG del BHB también lo ubica en una cercanía estrecha a la paroxetina y el tramadol. Por lo tanto, podría esperarse una acción de mejora similar en la función cognitiva, antidepresiva y analgésica del BHB en los seres humanos.

En resumen, el BHB tiene unos efectos coherentes sobre la huella del EEG en ratas conscientes con un intervalo de dosis de entre 100 y 1.000 mg/kg de peso corporal i.p. El patrón global del cambio en el espectro de potencia del EEG tiene similitudes con fármacos mejoradores de la función cognitiva / antidepresivos, y ciertos analgésicos.

Referencias

Ahrens H, Läuter J (1974). *Mehrdimensionale Varianzanalyse*. Akademie-Verlag, Berlín.

Dimpfel W, Spüler 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 - 168.

Dimpfel W, Spüler M, Koch R, Schatton W (1987). Radioelectroencephalographic comparison of memantine with drugs acting on the dopaminergic transmission in the freely moving rat. *Neuropsychobiology* 18: 212 - 218.

Dimpfel W, Spüler M, Borbe HO (1988). Monitoring of the effects of antidepressant drugs in the freely moving rat by radioelectroencephalography (Tele-Stereo-EEG) *Neurobiology* 19: 116 - 120.

Dimpfel W, Spüler M, Wessel K (1992). Different neuroleptics show common doses and time dependent effects in quantitative field potential analysis in freely moving rats. *Psychopharmacology* 107: 195 - 202

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

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

15 Paxinos G, Watson C (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, Nueva York.

Suzuki M, Suzuki M, Sato K, Dohi S, Sato T, Matsuura A, Hiraide A (2001) Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats. *Jpn J Pharmacol.* 87: 143 - 50

20 Suzuki M, Suzuki M, Kitamura Y, Mori S, Sato K, Dohi S, Sato T, Matsuura A, Hiraide A (2002) Beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient focal cerebral ischemia. *Jpn J Pharmacol.* 89: 36 - 43

REIVINDICACIONES

1. Un material cetógeno seleccionado de entre el grupo que consiste en (R)-3-hidroxi-
5 butirato, sus sales, oligómeros de (R)-3-hidroxi-
butirato y ésteres de (R)-3-hidroxi-
butirato con glicerol o (R)-1,3-butandiol para el
tratamiento del dolor, en el que el tratamiento es mediante la administración oral de dicho material a una dosis de 5 a
5.000 mg/kg de peso corporal al día.
2. Un material para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 **caracterizado por que** el
tratamiento es para la producción de cetosas tal que la concentración total de acetoacetato y de (R)-3-hidroxi-
10 butirato en la sangre del sujeto tratado se incrementa entre 0,1 y 30 mM.
3. Un material para su uso como se reivindica en la reivindicación 2 **caracterizado por que** la
concentración total de acetoacetato y de (R)-3-hidroxi-
butirato en la sangre es de entre 0,5 y 15 mM.
- 15 4. Un material para su uso como se reivindica en la reivindicación 2 **caracterizado por que** la
concentración total de acetoacetato y de (R)-3-hidroxi-
butirato en la sangre se incrementa entre 1 y 10 mM.
5. Un material para su uso como se reivindica en la reivindicación 2 **caracterizado por que** la
20 concentración total de acetoacetato y de (R)-3-hidroxi-
butirato en la sangre se incrementa entre 3 y 8 mM.
6. Un material para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado por que está en forma de una composición farmacéutica, que comprende el material como principio
activo, junto con diluyentes, excipientes y /o materiales portadores.

25

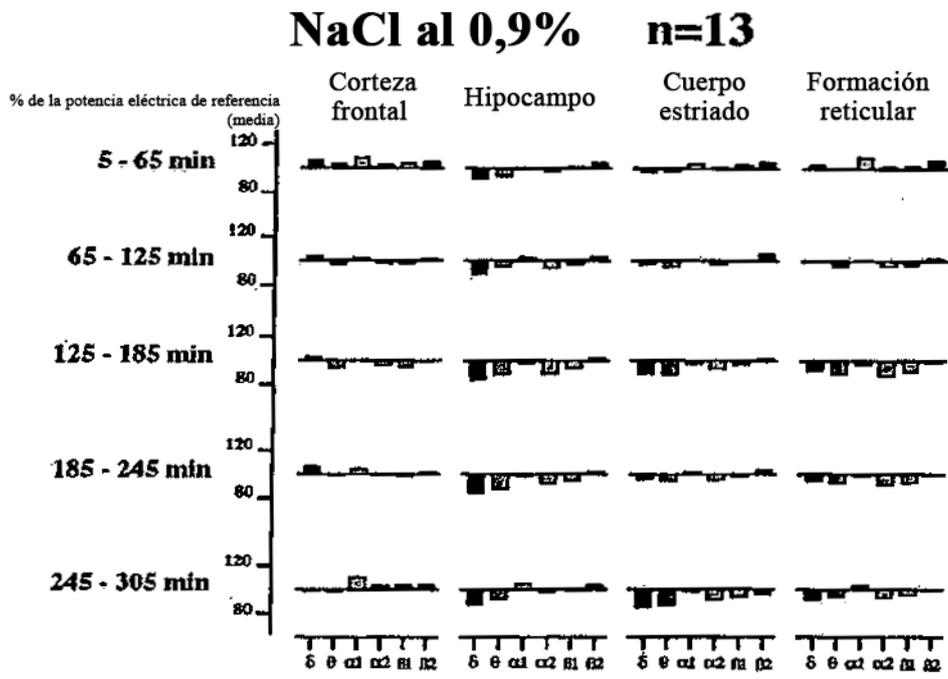


FIGURA 2

Na-bicarbonato 20 mMol pH 8,4 n=11

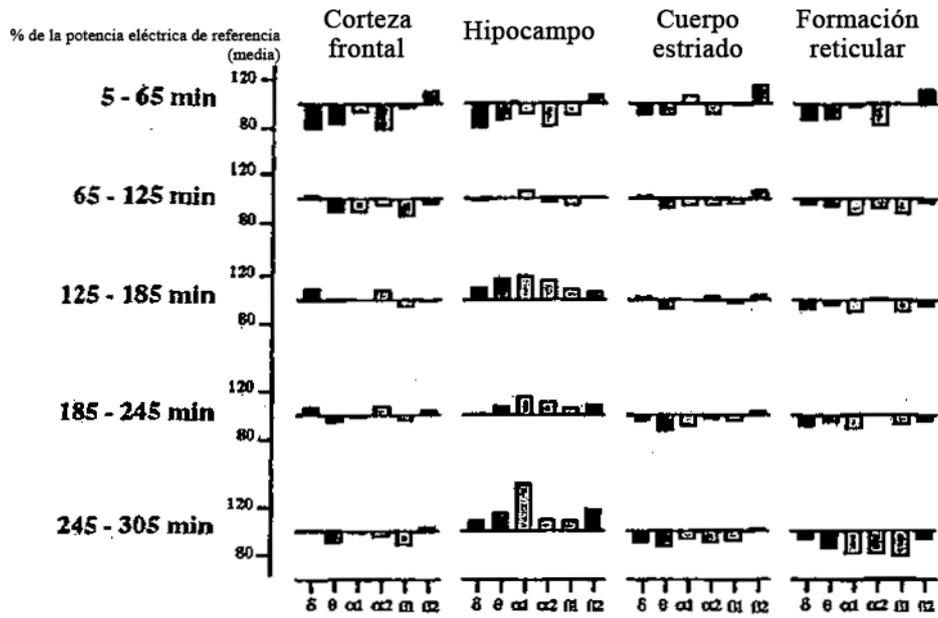


FIGURA 3

Na-bicarbonato 20 mMol pH 12,5 n=12

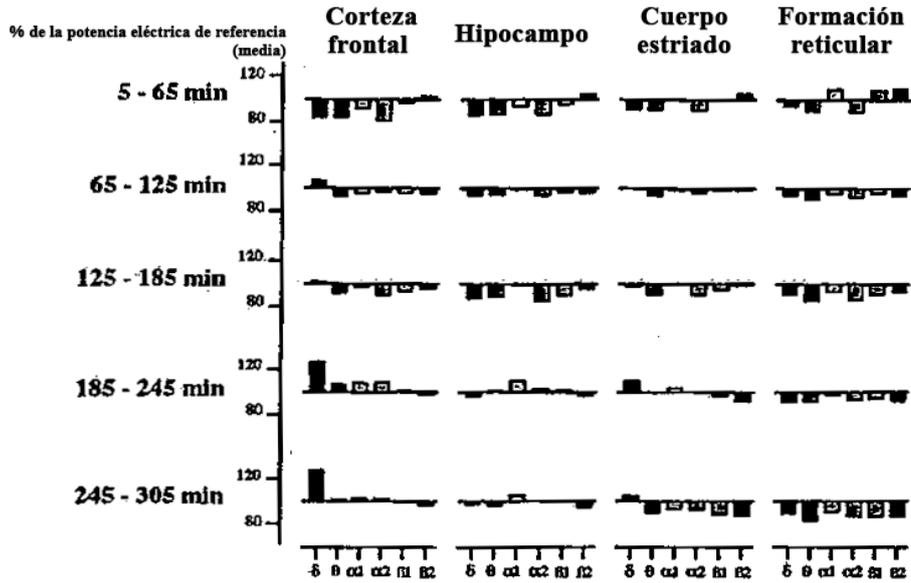


FIGURA 4

BHB 30 mg/kg n=11

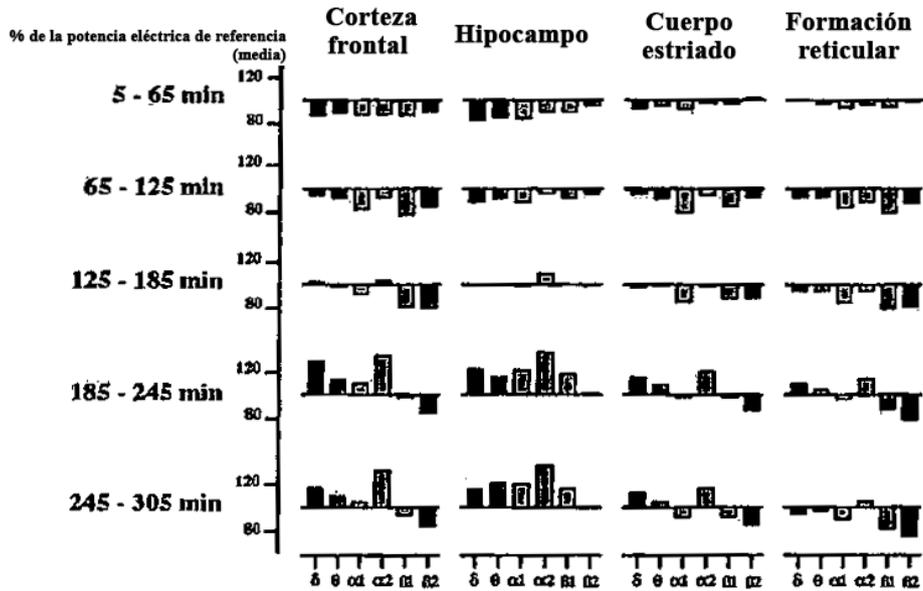


FIGURA 5

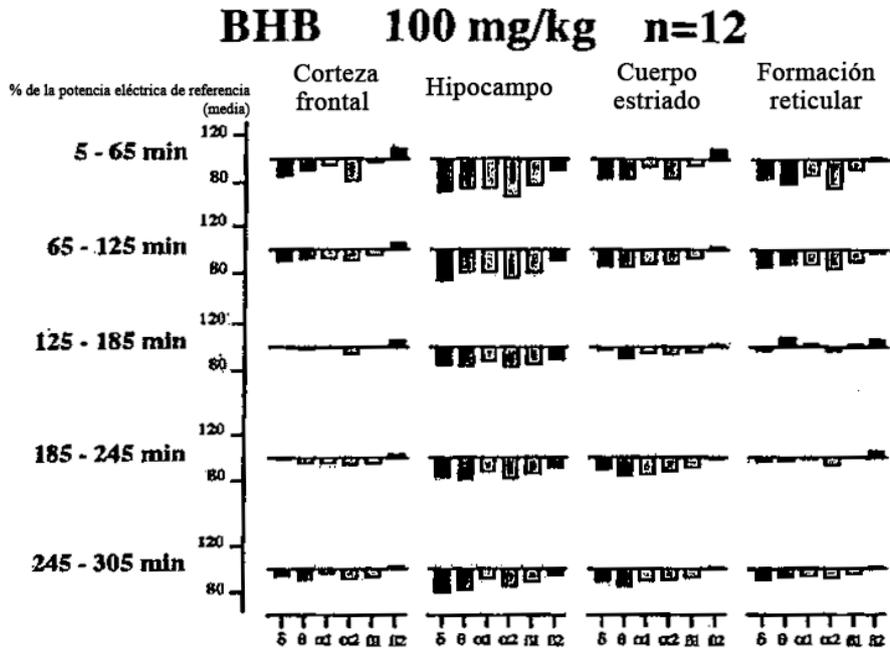


FIGURA 7

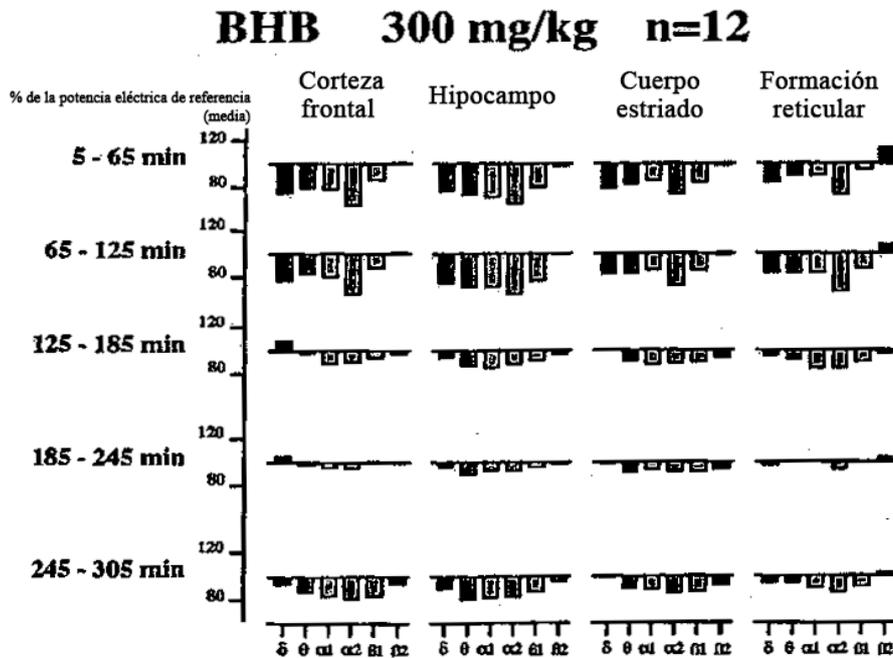


FIGURA 8

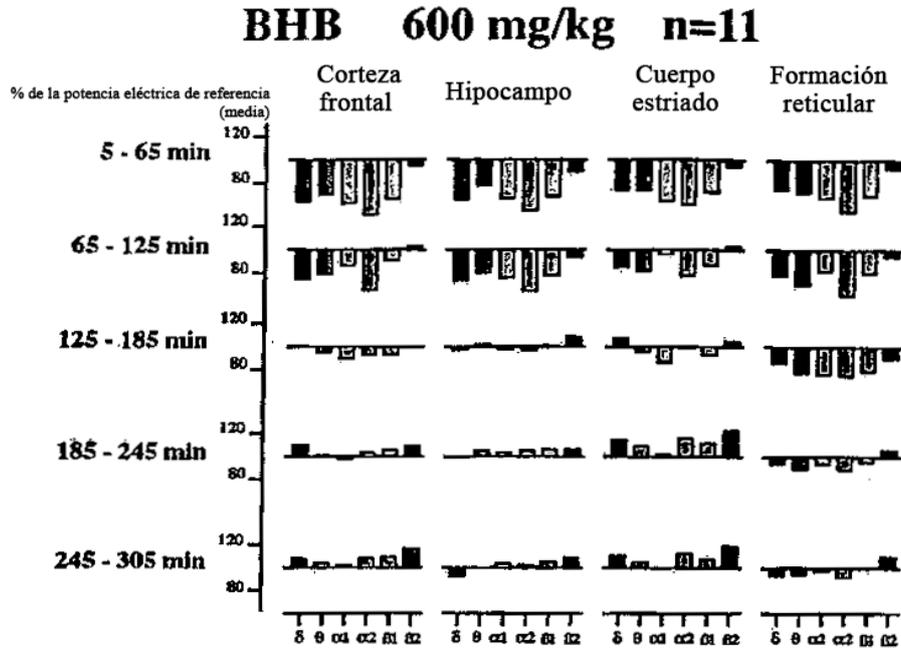


FIGURA 9

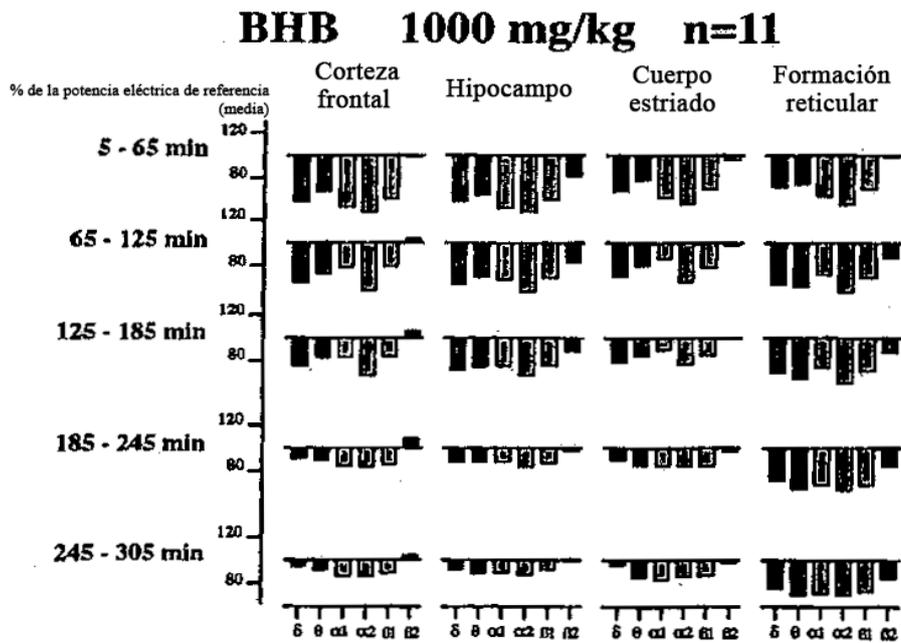


FIGURA 10

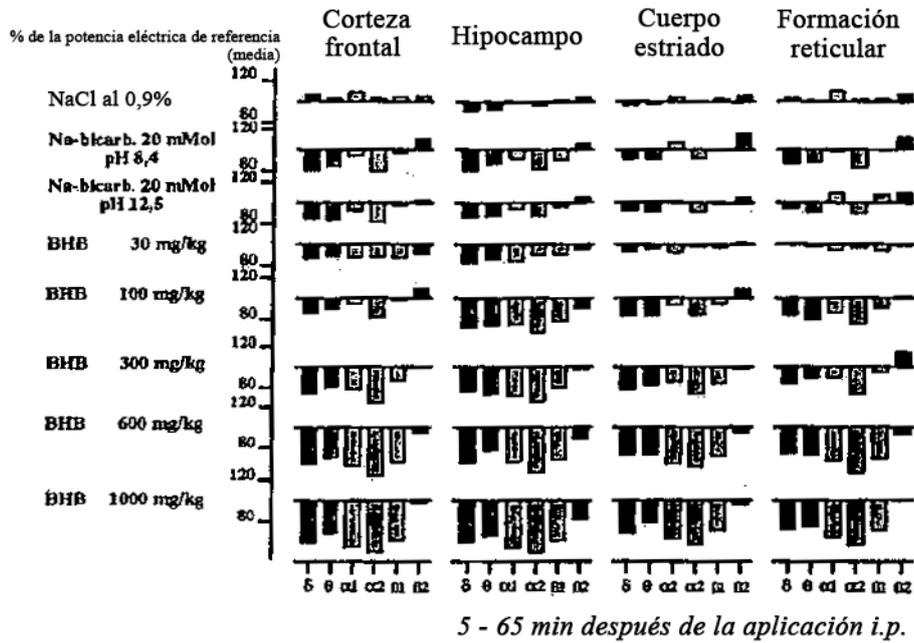


FIGURA 11

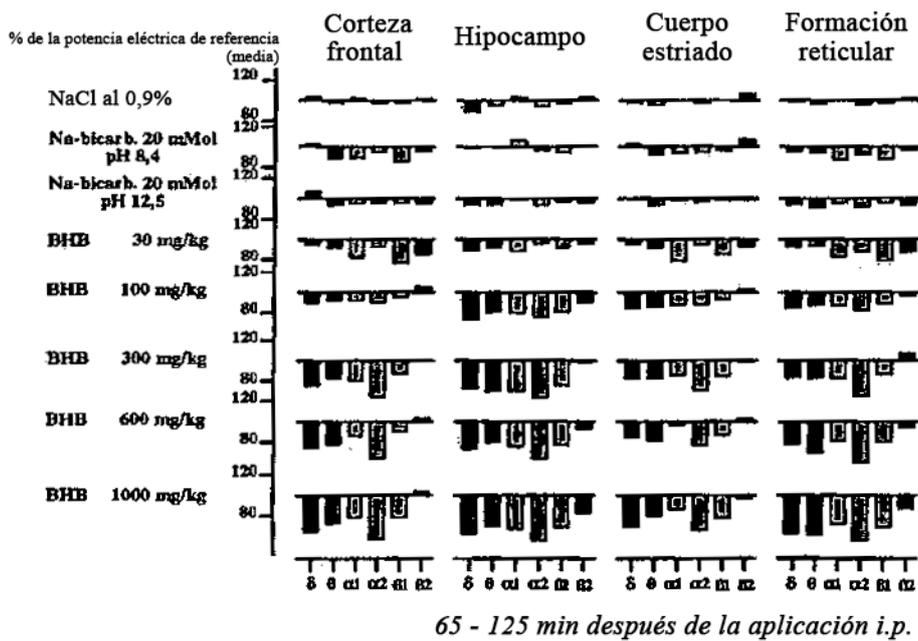


FIGURA 12

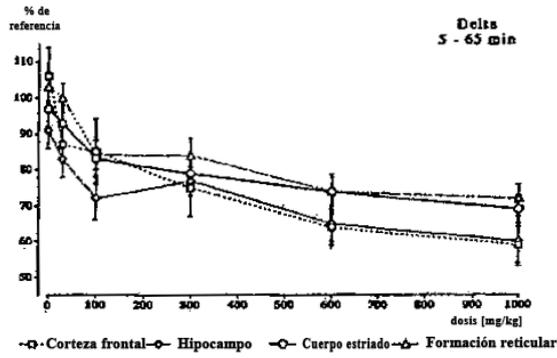


FIGURA 13

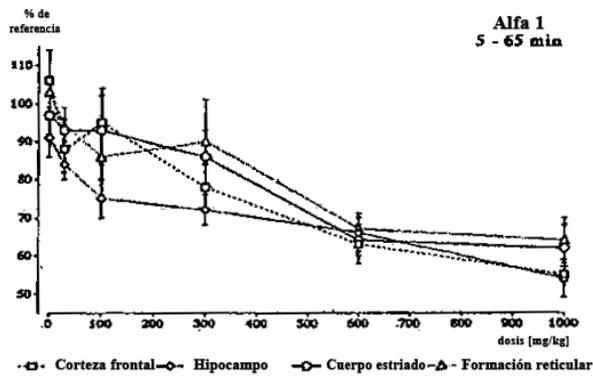


FIGURA 14

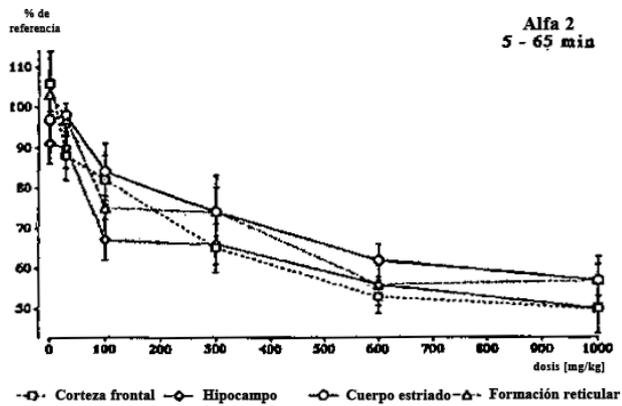


FIGURA 15

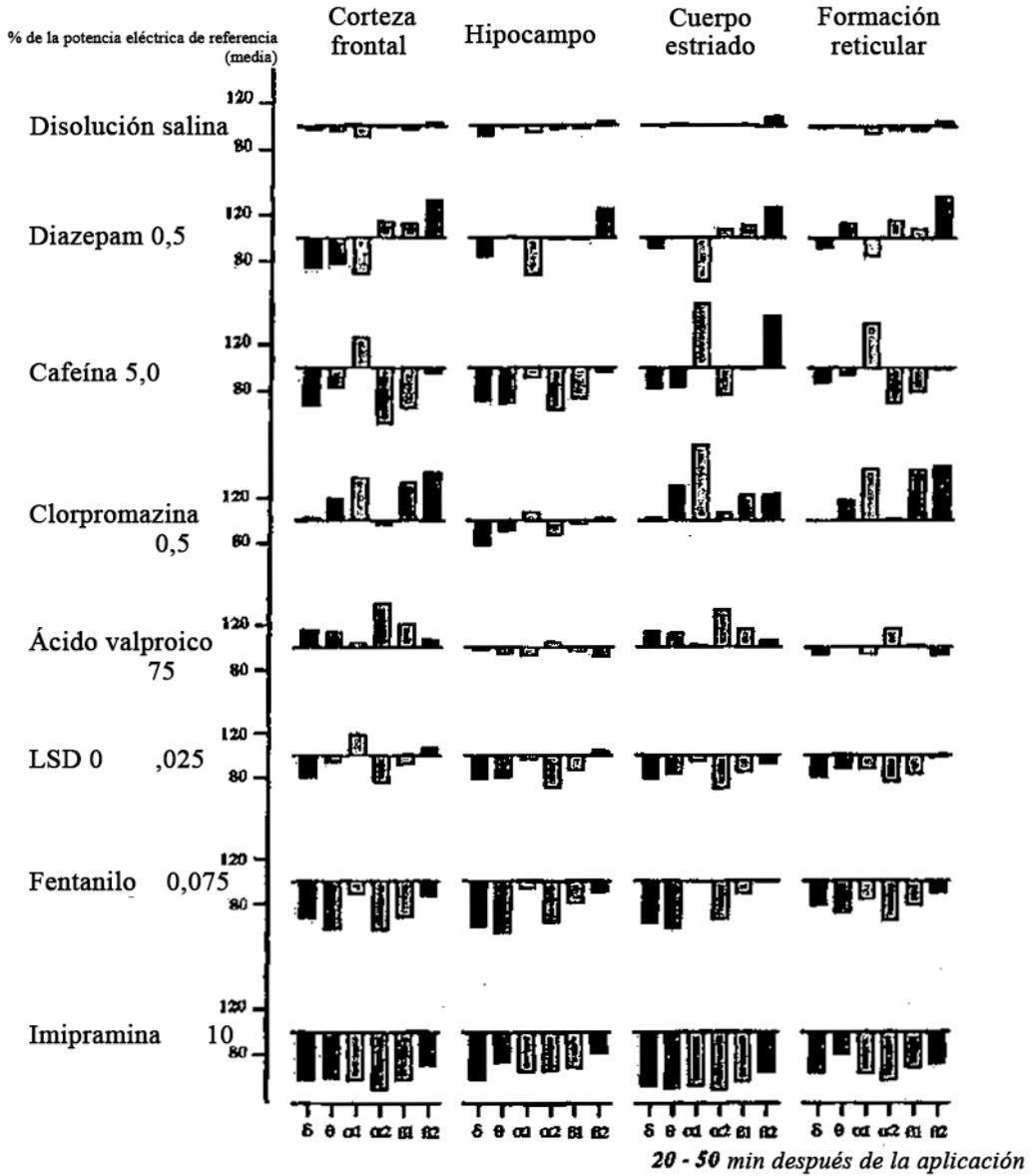


FIGURA 16

