



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 438**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04722501 .6**

86 Fecha de presentación : **22.03.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1617834**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54

Título: **Uso de una composición farmacéutica que contiene ácido láctico o lactato y potasio para tratar edema cerebral o lesiones cerebrales.**

30

Prioridad: **01.05.2003 ID 20030213**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73

Titular/es: **Innogene Kalbiotech Pte. Ltd.**
18 Cross Street
nº 07-06 Marsh & McLennan Centre
Singapore 048423, SG

72

Inventor/es: **Leverve, Xavier, M. y**
Iqbal, Mustafa

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 274 438 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 una composición farmacéutica que contiene ácido láctico o lactato y potasio para tratar edema cerebral o lesiones cerebrales.

5

La presente invención se refiere a usos terapéuticos de un lactato que contiene una composición farmacéutica como se ha definido en las reivindicaciones. En el contexto de esta invención se describe un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica así como diversos usos médicos y terapéuticos de esta composición. En particular, en el contexto de la invención se describe una composición farmacéutica y el uso de la misma en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como enfermedades cardiovasculares, trastornos cerebrales, insuficiencia de órganos, obesidad, distrés hemodinámico agudo debido a razones clínicas y quirúrgicas, choque séptico u obesidad. En un aspecto particular, la invención también se relaciona con el uso de una solución hipertónica de lactato para el tratamiento de trastornos cerebrales.

10

El ácido láctico como tal o en la forma de su anión, el anión lactato o sales del mismo, ha encontrado un amplio campo de aplicación en el área de la farmacéutica. Tradicionalmente, el anión lactato se usa como agente amortiguador del pH en composiciones para diálisis, véase, por ejemplo, Chung *et al. Perit. Dial. Int.* 2000, Supl. 20, 5: S57-67, o la Patente de EE.UU. N°: 6.610.206. El lactato también es un ingrediente del lactato de Ringer, una solución acuosa que es isotónica con respecto a la sangre humana (contiene Na⁺ 130 mmol/l, K⁺ 5,4 mmol/l, Ca²⁺ 1,85 mmol/l, lactato 27 mmol/l y Cl⁻ 112 mmol), utilizado como solución salina fisiológica para la infusión intravenosa en la hipovolemia. Además, el lactato se ha descrito en la Patente de EE.UU. N°: 5.100.677 como uno de los metabolitos mono-aniónicos permanentes seleccionado del grupo formado por piruvato, lactato, d-betahidroxibutirato, acetoacetato, que se puede emplear en las terapias con líquidos. De acuerdo con esta patente, una solución que contiene entre 0,01 y 2400 mmol/l de L-lactato es adecuada para una terapia parenteral, oral, de diálisis y de irrigación. Los ejemplos específicos de las afecciones que pueden ser tratadas de acuerdo con esta Patente de EE.UU. son: acidosis, deshidratación, depleción de electrolitos sanguíneos, choque, desnutrición y uremia.

15

20

25

La solicitud de patente europea 1 078 636 describe composiciones que contengan, entre muchas otras sales tales como cloruro sódico, de sulfato de magnesio, lactato sódico en una concentración de 1,5 a 6,9% (p/v) para el uso de terapia anti choque. DE manera similar, Zhu S y col., *Medine Database*, noviembre de 1995, n° de acceso NLM8728930 (haciendo referencia a *Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns* 11 (6), 1995, 430-432) describe una solución que contiene lactato en el uso de resurrección después de quemaduras graves.

30

El lactato también se ha mencionado como ingrediente en la composición para propósitos de nutrición. Por ejemplo, la solicitud de patente europea n° 0 736 256 describe soluciones que contienen triésteres de glicerilo, y posiblemente entre otros lactato para el propósito de nutrición entérica o parenteral.

35

WPI Database Section Ch, Week 199716, Class Bo5, AN 1997-175598 y JP 09.040.554 A (Nissho KK), 10 de febrero de 1997 describe una solución que contiene glutamina solubilizada con 1-500 mmoles/litro de ácido L-láctico para nutrición intravenosa. De acuerdo con esta publicación, se añade ácido láctico para lograr una alta solubilidad de glutamina.

40

La publicación "Liquid Composition for treating obesity and constipation-contain edible fibre and lactic acid" DERWENT 5 de octubre de 1993, se refiere a composiciones líquidas que contienen ácido láctico y fibra comestible para la prevención y terapia de obesidad y estreñimiento.

45

Además, King P y col., *Diabetics Medicine*, 14 (1), 1997, 19-28, y King P y col., *Clinical Science*, 94 (2), 1998, 157-163 investigan el efecto protector potencial de lactato en la (dis)función cerebral durante hipoglicemia. Para este propósito, los autores administraron una solución de 600 mmoles/litro de lactato a voluntarios sanos con el fin de analizar el trastorno cerebral que se produce.

50

Rotto y col., *Journal of Applied Physiology*, 64 (6), 1988, 2306-2313 investiga los efectos de soluciones de lactato administradas de manera exógena sobre la contracción muscular.

55

Ebihara K, *Nutrition Research*, 16 (9), 1996, 1575-1585, describe los efectos de la presencia de ácido láctico en soluciones de glucosa en los niveles en plasma postprandial, es decir, los niveles de glucosa después de la administración oral.

Ya que incluso otra referencia, el documento WO 98/08500 describe las composiciones hipertónicas que contienen L-arginina como un ingrediente activo además de un cristaloides para el tratamiento entre otros de, lesión cerebral traumática. Entre otros compuestos tales como cloruro sódico o acetato de sodio, el lactato de sodio se describe en el documento WO 98/08500 como un agente potencial cristaloides/de tamponación.

60

Más recientemente, el anión lactato también fue investigado en pacientes sometidos a una cirugía cardíaca. En este estudio, se investigaron los efectos metabólicos y hemodinámicos de una solución hipertónica de lactato 1 M (que consistía de 90 g de lactato y 23 g de sodio por litro) en pacientes postoperatorios quienes habían sido sometidos a un implante electivo de derivación de arteria coronaria (CABG) (Mustafa, I. y Lerverve, X.M. *Shock*, 18, 306-310, 2002).

65

ES 2 274 438 T3

Los autores concluyeron a partir de este estudio que la solución hipertónica de lactato es segura y bien tolerada en pacientes sometidos a este tipo de cirugía.

5 Sin embargo, a pesar de estos resultados promisorios aún sería deseable contar con una composición que contiene lactato que sea de fácil elaboración, fácil de usar y adecuada para una gran variedad de aplicaciones terapéuticas. Por ello, un objeto de la invención es la provisión de dicha composición.

10 Este objeto se resuelve, entre otras maneras, con una composición farmacéutica que presenta las características de la respectiva reivindicación independiente. Dicha composición es una composición farmacéutica que contiene entre 250 y 2400 milimoles por litro de ácido láctico o lactato y entre 2 y 10 milimoles por litro de potasio. Además, la invención también está dirigida al uso de una composición hipertónica de lactato, es decir una composición que tiene una concentración de ácido láctico o lactato entre 250 y 2400 milimoles por litro, para el tratamiento de un trastorno de cerebro, tal como lesión traumática de cerebro, isquemia cerebral o lesión no traumática de cerebro. Por consiguiente, una composición farmacéutica adecuada que se utilizará para el tratamiento de dichos trastornos cerebrales solamente puede contener lactato o ácido láctico en el intervalo de concentraciones especificado como único componente (farmacéuticamente activo), es decir no puede contener potasio.

15 La invención se basa en el hallazgo inesperado que las composiciones hipertónicas que contienen lactato (composiciones que comprenden lactato como ingrediente activo a las concentraciones que se describen aquí) tienen aplicaciones muy versátiles y presentan una gran eficacia en indicaciones terapéuticas tan diversas como, p. ej., el tratamiento de presión sanguínea intracraneana (ICP) elevada o edema cerebral que puede ser causado por una lesión traumática de cerebro. También se describe en esta memoria descriptiva el uso de tal composición que contiene lactato para el tratamiento, por ejemplo, de distrés hemodinámico agudo causado por politraumatismo, choque o situaciones postoperatorias.

20 En formas de realización preferidas de la invención, la concentración de ácido láctico o del anión lactato se encuentra en un intervalo entre aproximadamente 350 y aproximadamente 2000 mmol o entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1500 mmol o en el intervalo entre 500 y 1500 milimoles por litro aproximadamente. En otras formas de realización preferidas, la concentración de ácido láctico o del anión lactato se encuentra en un intervalo entre aproximadamente 800 y aproximadamente 1200 milimoles por litro. En algunas formas de realización, ha resultado particularmente adecuada una concentración de ácido láctico o lactato entre aproximadamente 500 o aproximadamente 1000 milimoles por litro. Sin embargo, dependiendo de la aplicación concreta y también de la severidad de la afección y del individuo a tratar, se puede elegir cualquier concentración de lactato adecuada dentro de un intervalo entre 250 y 2400 mmol/l. Por consiguiente, se puede usar cualquier concentración de lactato dentro de este intervalo, por ejemplo, 350, 500, 800 ó 2200 mmol de lactato en combinación con cualquier concentración de los demás ingredientes que pueden estar presentes en la composición de la invención, por ejemplo, cualquier concentración de potasio que se encuentra en un intervalo entre 2 y 10 milimoles o una concentración de calcio que se encuentra en un intervalo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 milimoles por litro (véase más adelante).

30 En este sentido también se debe indicar que el término "lactato" comprende ambas formas enantioméricas, es decir D-lactato así como L-lactato, siendo preferido el L-lactato. Sin embargo, siempre que las cantidades de D-lactato presentes no tengan un efecto adverso o aún tóxico en el paciente a tratar, también se puede usar una mezcla de L- y D-lactato en la invención. Por consiguiente, el término "ácido láctico" también incluye ácido D-láctico y L-láctico y además incluye formas poliméricas u oligoméricas de ácido láctico, tal como ácido poliláctico (polilactato). Aun más, los derivados de ácido láctico, tal como ésteres de ácido láctico, también están comprendidos dentro del significado del término "ácido láctico". Los ejemplos de dichos ésteres son metil lactato, etil lactato, o ésteres de lactato ácido con polioles tal como glicerol, para nombrar unos pocos. Aun más, el uso de mezclas de ácido láctico, derivados de ácido láctico, tal como ésteres de los mismos, y de lactato también se encuentra dentro del alcance de la invención, es decir, una composición farmacéutica puede contener ácido láctico, ácido poliláctico y una sal de lactato.

35 Con el fin de lograr la electroneutralidad de la composición de la invención (en especial, una vez que la composición se encuentra como un fluido), la composición también puede contener un catión, tal como amonio, dimetilamonio, dietilamonio, sodio o una mezcla de dichos cationes, si se usa lactato. Preferentemente, en algunas formas de realización se utiliza sodio como contraión para el anión lactato, es decir en dichos casos la concentración de sodio es idéntica a la concentración de lactato elegida. Por esta razón, el lactato de sodio es un compuesto preferido para su uso en la preparación de una composición de la invención. Si se usa ácido láctico, no es necesaria la presencia de ningún otro catión (excepto protones o H_3O^+ , que provienen de la disociación de ácido láctico) con el fin de lograr electroneutralidad. Sin embargo, si se desea, puede haber cationes fisiológicamente útiles que se describirán más adelante además del ácido láctico, si se usa ácido láctico como ingrediente activo en la presente invención.

40 Además, la composición también contiene potasio. Se ha encontrado que la presencia de potasio resulta de particular utilidad para prevenir una hipocalemia que puede ser causada por el tratamiento con lactato de sodio hipertónico solamente. En algunas formas de realización de la composición de la invención, la concentración de potasio se encuentra en un intervalo entre 2,5 y 6 milimoles por litro, siendo preferida una concentración de potasio de aproximadamente 3,5 mmol o aproximadamente 4 mmol/l en algunas formas de realización.

45 La composición usada en la invención también puede contener calcio en una concentración entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 milimoles por litro de calcio. En algunas formas de realización de la invención, en

ES 2 274 438 T3

la cual se usa calcio, se prefiere en realidad una concentración de calcio en el intervalo entre 2,5 y 4 milimoles por litro. Una concentración de 2,7 milimoles/litro es particularmente adecuada en algunas aplicaciones. Se ha encontrado que la combinación del ion calcio y del anión lactato metabolizable en el intervalo de concentraciones especificado incrementa poderosamente la función hemodinámica de un paciente. Por ej., la presencia combinada de lactato y calcio incrementa significativamente la contracción cardíaca (debido a un efecto inotrópico). Además, esta combinación permite relajar el tono tanto en la circulación general como en la vascularización pulmonar (disminución de la resistencia vascular), que da como resultado un incremento significativo en la salida cardíaca, aún, p. ej., en pacientes con insuficiencia cardíaca (compárese con el ejemplo 3). A este respecto, se debe tener en cuenta que la composición que aquí se describe tiene un notable efecto anti-isquémico/antioxidante y que entonces se puede usar para mejorar la recuperación de los pacientes afectados después de una lesión por isquemia-reperfusión (compárese con el ejemplo 4). En este sentido, cabe destacar además que la composición de la invención también posee un efecto significativo sobre el volumen (reposición de fluido) que lo convierte en un agente atractivo para los pacientes que requieran infusión de fluidos, p. ej. para resucitación. Inesperadamente, este efecto de volumen es más fuerte que el efecto hemodinámico de soluciones cristaloides conocidas, tal como una solución de manitol. Se ha demostrado que solamente un 50 a 70% del volumen de dicha solución conocida es necesario para obtener el mismo efecto hemodinámico (compárese con el ejemplo 2). Dicha reducción da como resultado una disminución significativa del estrés que representa el tratamiento para el paciente, p. ej., dado que el fluido debe ser purificado por el riñón o a medida que disminuye el riesgo de producir hinchazón y edema. Por consiguiente, la composición de la invención puede disminuir significativamente los posibles efectos secundarios del tratamiento. Finalmente, se ha encontrado inesperadamente que la composición de la invención puede disminuir fuertemente la presión intracraneal durante un incremento agudo (debido a un traumatismo de cerebro). Se ha encontrado que este incremento es más pronunciado y más prolongado que el efecto del manitol, que hasta el momento constituye el tratamiento estándar para este trastorno (compárese con el ejemplo 2).

Además de los componentes descritos previamente, la composición acorde con la invención comprende típicamente cloruro (Cl) como contraión de carga negativa para los cationes potasio y calcio.

De acuerdo con la descripción anterior, la composición de la invención se usa preferentemente como una solución acuosa.

Actualmente, en una forma de realización particularmente preferida, la composición de la invención contiene los ingredientes mencionados previamente en las siguientes concentraciones:

- 1000 milimoles por litro de lactato,
- 9,4 milimoles por litro de cloruro (Cl),
- 4 milimoles por litro de potasio (K),
- 2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y
- 1000 milimoles por litro de sodio (Na).

Actualmente, en otra forma de realización particularmente preferida, la composición contiene estos ingredientes en las siguientes concentraciones:

- 1000 milimoles por litro de lactato,
- 8,9 milimoles por litro de cloruro (Cl),
- 3,5 milimoles por litro de potasio (K),
- 2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y
- 1000 milimoles por litro de sodio (Na).

Actualmente, en otras formas de realización particularmente preferidas, se usan las siguientes concentraciones en la composición:

- 500 milimoles por litro de lactato,
- 8,9 a 9,4 milimoles por litro de cloruro (Cl),
- 3,5 a 4 milimoles por litro de potasio (K),
- 2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y
- 500 milimoles por litro de sodio (Na).

ES 2 274 438 T3

Aún otro ejemplo de una forma de realización que se prefiere actualmente es una composición que tiene las siguientes concentraciones:

750 milimoles por litro de lactato,

8,9 a 9,4 milimoles por litro de cloruro (Cl),

3,5 a 4 milimoles por litro de potasio (K),

2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y

750 milimoles por litro de sodio (Na).

La composición puede contener además otros ingredientes, p. ej., otros cationes fisiológicamente importantes, tal como magnesio o zinc. La concentración de magnesio puede comprender hasta y aproximadamente entre 3 ó 4 mmol/litro. La composición también puede contener fosfato, además de dichos cationes fisiológicamente importantes o independientemente de la presencia de los mismos. El fosfato se puede agregar en cualquier forma adecuada, p. ej., como fosfato monoácido o diácido. Los ejemplos de sales de fosfato adecuadas son NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 . Si está presente, el fosfato es emplea típicamente a una concentración de hasta 5 mmol/litro. Otro compuesto que también se puede agregar a la composición de la invención en una concentración de hasta y aproximadamente 5 mmol/litro es ATP. El ATP se puede usar en la forma de su sal de magnesio.

Otros aditivos adecuados que se pueden incluir en la composición son agentes que ejercen un efecto osmótico (osmolitos y agentes oncóticos) y pueden entonces incrementar aún más el efecto osmótico de la composición de la invención. Los ejemplos de dichos osmolitos y agentes oncóticos incluyen compuestos de hidratos de carbono, gelatina, proteínas séricas tal como albúmina o mezclas de los mismos. Los ejemplos de compuestos de hidratos de carbono adecuados son sorbitol, xilitol, dextrosa, polidextrosa, almidón modificado y no modificado tal como almidón de hidroxietilo (HES) o mezclas de estos compuestos de hidratos de carbono. Estos hidratos de carbono habitualmente estarán presentes a una concentración de hasta y aproximadamente un 10% (p/v). Por ej., una concentración típica de almidón de hidroxietilo es del 6% (p/v). Si se elige otro agente oncótico como aditivo, tal como gelatina, típicamente la cantidad presente comprende hasta y aproximadamente entre 3,5% o 4%.

Como ya se mencionó previamente, la composición de la invención se puede usar en una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas. Se puede usar, p. ej., en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedades coronarias, trastornos cerebrales, insuficiencia de órganos, obesidad y distrés hemodinámico agudo debido a razones médicas y quirúrgicas. La composición también se puede usar para una resucitación y además para el tratamiento operatorio/postoperatorio de pacientes. La composición de la invención se puede usar entonces en casos de emergencia (p. ej., para el tratamiento de una mayor presión intracraneal como se describirá con detalle más adelante), como un agente en las unidades de cuidados intensivos (ICU), así como un suplemento alimentario parenteral para pacientes obesos o hipercatabólicos.

Una aplicación terapéutica que es de particular interés es el uso de una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de un trastorno de cerebro. En este caso, solamente es necesaria la presencia de lactato y/o ácido láctico en la composición de la invención. Los ejemplos de dichos trastornos cerebrales comprenden una lesión traumática de cerebro, una isquemia cerebral o una lesión no traumática de cerebro, los trastornos metabólicos asociados con una disfunción cerebral y las complicaciones asociadas con una cirugía.

En una forma de realización, la lesión traumática de cerebro es un traumatismo craneocerebral cerrado o abierto (CCT). Para sorpresa de los inventores, se encontró que la composición farmacéutica de la invención no sólo puede reducir significativamente un incremento en la presión intracraneal (ICP) causada por dicha lesión traumática cerebral, sino que la eficacia excede a la del manitol, que constituye el enfoque osmoterapéutico estándar para disminuir una ICP incrementada.

Además, la composición de la invención también puede ser administrada a un paciente que sufre de una lesión no traumática de cerebro, tal como un accidente cerebrovascular [ACV] o lesión fría o a un paciente que sufre de un trastorno metabólico asociado con una disfunción cerebral, tal como coma hepático o hipoglucémico. Debido a su fuerte efecto osmótico, la composición de la invención también es de utilidad en el tratamiento de cualquier tipo de edema cerebral (intracelular) causado por una lesión traumática o no traumática (trastorno) de cerebro de manera tal que se previene o reduce dicho edema.

Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares o enfermedades coronarias que pueden ser tratadas con la composición de la invención son isquemia de miocardio, disfunción cardíaca, complicaciones cardíacas y vasculares de la diabetes, infarto agudo, lesión por reperfusión isquémica o complicaciones de arteriosclerosis, para nombrar unos pocos.

Dado que la composición descrita en esta memoria descriptiva ejerce un efecto anti-isquémico general, también se puede usar en el tratamiento de un paciente que sufre de insuficiencia de cualquier órgano. Los ejemplos específicos de insuficiencia de órganos que pueden ser tratados incluyen, por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática

ES 2 274 438 T3

o insuficiencia cardíaca. Además, también es posible, por ejemplo, tratar el choque cardiogénico, que es causado por una insuficiencia cardíaca, con la composición de la invención.

Se ha encontrado también que la composición usada en la invención es de utilidad en el tratamiento de cualquier forma de distrés hemodinámico agudo. Este tipo de estrés agudo puede ser causado, por ejemplo, por politraumatismos, situaciones postoperatorias, choque séptico, enfermedades respiratorias o el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

De acuerdo con la descripción anterior, la composición que se describe en la presente es administrada habitualmente como un líquido. Para tal fin, se puede usar cualquier modo adecuado de administración de un líquido a un paciente. Preferentemente, la composición es administrada por vía parenteral por infusión o inyección (por ejemplo, mediante administración intravenosa, intramuscular o intracutánea). Para una administración intravenosa, la composición de la invención se puede aplicar como infusión en bolo o inyección en bolo. La típica dosificación máxima diaria de lactato comprende entre 4,5 y 7,5 mmol/kg peso corporal/día aproximadamente o el valor calculado para un peso corporal de 70 kg que comprende entre 0,315 y 0,525 mol de lactato/día. En el caso de utilizar una composición de la invención que contiene lactato 500 mM para el tratamiento de un paciente como se describe aquí, la cantidad que se puede administrar comprende 4,5 mmol/kg peso corporal/día por infusión en bolo sobre 15 a 20 min usando una dosificación de 3 a 5 ml de solución/kilogramo de peso corporal. Por supuesto, también se pueden usar otras dosificaciones, dependiendo de la afección y el paciente específicos a tratar. Para el tratamiento de un accidente cerebrovascular, la dosificación típica de una composición que contiene lactato 500 mM es de 10 ml de solución/kg peso corporal/hora, es decir 5 mmol/kg peso corporal/hora. Por consiguiente, si se usa una solución de lactato 1 M, se puede aplicar la misma cantidad de lactato por infusión a una velocidad de 5 ml/kg peso corporal/hora. Si se emplea polilactato en la composición de la invención, la ruta preferida es la administración oral.

En el contexto de la invención se describe además con un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que contiene entre 250 y 2000 milimoles por litro de ácido láctico o de lactato, entre 2 y 10 milimoles por litro de potasio y, si está presente, también entre 2 y 5 milimoles por litro de calcio. Este procedimiento comprende, en una forma de realización preferida, la provisión de cantidades respectivas de lactato de sodio o ácido láctico, cloruro de potasio y, optativamente, cloruro de calcio y la disolución de los compuestos en un solvente aceptable para uso farmacéutico. A este respecto, se debe tener en cuenta que los ingredientes necesarios para preparar la composición líquida de la invención, por ejemplo, lactato de sodio, ácido láctico, cloruro de calcio y cloruro de potasio, se pueden mezclar también como sólidos y después se puede disolver esta mezcla en un solvente aceptable para uso farmacéutico recién en el momento de su administración a un paciente que la necesita. Por consiguiente, una composición farmacéutica que comprende lactato o ácido láctico y potasio (y optativamente también cualquier ingrediente adicional, tal como calcio o magnesio o un agente osmolítico) en forma sólida, también se encuentra dentro del alcance de la presente invención. En algunas circunstancias, p. ej., si es limitado el espacio en el lugar de almacenamiento, hasta puede ser una ventaja preparar una mezcla sólida de los componentes de la composición de la invención y preparar la forma líquida a partir de dicha mezcla solamente cuando sea necesario.

En principio, se puede usar cada combinación adecuada de compuestos que permiten una composición que tenga el contenido deseado para preparar la composición de la invención. Por ejemplo, la composición se puede preparar a partir de ácido láctico, lactato de sodio, cloruro de calcio ($\times 2 \text{H}_2\text{O}$) y cloruro de potasio. Como alternativa, también se puede utilizar una mezcla de lactato de calcio, lactato de sodio y cloruro de sodio para preparar la composición de la presente invención.

El solvente puede ser cualquier solvente adecuado aceptable para uso farmacéutico, por ejemplo, agua, o una mezcla de agua con un solvente orgánico, tal como etanol, siempre y cuando este solvente pueda disolver los componentes sólidos, en particular en las cantidades especificadas de la composición. Típicamente, el solvente es agua desionizada, destilada o bidestilada o microfiltrada, cuya pureza sea aceptable para aplicaciones farmacéuticas. La composición líquida así preparada puede ser tratada además, por ejemplo, con esterilización por calor o filtración estéril antes de su administración a un paciente. Un ejemplo de un solvente/vehículo farmacéutico preferido para su uso en la preparación de la composición de la invención es Agua para Inyecciones Estéril (WFI), según su clasificación por la Farmacopea de los EE.UU. [*United States Pharmacopiea*] (USP).

La invención se ilustra además con las figuras adjuntas y los siguientes ejemplos no taxativos.

En la figura 1 se muestra el cambio en la presión intracraneal de un grupo de 12 pacientes que sufren de traumatismo cerebral después de recibir una infusión de la composición de la invención (cuadrados cerrados, contienen lactato 500 mmol/l, Cl 9,4 mmol/l, K 4 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l y Na 500 mmol/l) en comparación con un grupo de 12 pacientes que también sufren de traumatismo cerebral que están siendo tratados con la terapia convencional de manitol (cuadrados abiertos).

En la figura 2 se muestra el índice de supervivencia del grupo de 12 pacientes que sufren de traumatismo de cerebro tratados con una composición de la invención en comparación con el grupo de 12 pacientes que han recibido tratamiento con manitol.

En la figura 3 se muestra el cambio en la osmolaridad de la sangre y el cambio en el hematocrito (Hte) y la concentración de hemoglobina (Hb) en la sangre para el tratamiento con una composición de la invención (barras abiertas) en comparación con el tratamiento convencional con manitol (barras cerradas).

ES 2 274 438 T3

En la figura 4 se muestra el cambio de la presión de perfusión cerebral para el grupo de 12 pacientes que sufre de traumatismo de cerebro tratados con una composición de la invención (barras abiertas) en comparación con un grupo de pacientes que recibieron tratamiento con manitol (barras cerradas).

5 En la figura 5 se muestran los efectos de una composición de la invención (que contiene lactato 500 mmol/l, Cl 9,4 mmol/l, K 4 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l y Na 500 mmol/l, círculos abiertos) sobre la presión arterial media (MAP, Fig. 5A), frecuencia cardíaca (HR, en latidos por minuto, Fig. 5B), el índice cardíaco (CI, Fig. 5C) y el índice de resistencia vascular sistémica (SVRI, Fig. 5D) cuando fue administrado a un grupo de 110 pacientes después de cirugía cardíaca en comparación con la administración de lactato de Ringer (cuadrados abiertos) a un grupo de pacientes control que
10 también comprendía 110 individuos.

En la figura 6 se muestra el efecto de la composición administrada a 110 pacientes después de cirugía cardíaca sobre el índice de resistencia vascular pulmonar (PVRI) en comparación con el efecto de la administración de lactato de Ringer.
15

En la figura 7 se muestra el efecto de la composición administrada a 110 pacientes después de cirugía cardíaca sobre la presión capilar pulmonar de enclavamiento en comparación con el efecto de la administración de lactato de Ringer (cuadrados abiertos).

20 En la figura 8 se muestra el volumen total de la composición hipertónica de lactato de la invención (barras cerradas), aplicada por infusión a 110 pacientes en comparación con el volumen total de infusión de lactato de Ringer (barras abiertas), así como la producción de orina (Fig. 8A), el balance hídrico (Fig. 8C) de los 110 pacientes en cada uno de los dos grupos, mientras que en las figuras 8D, E y F se muestra el contenido de hemoglobina (Hb) (Fig. 8D), la concentración de lactato en sangre (Fig. 8E) y la concentración de sodio (Fig. 8F) en el transcurso de la infusión de
25 la composición usada en este estudio con pacientes postoperatorios (círculos abiertos) en comparación con lactato de Ringer (cuadrados abiertos). En la figura 8G se muestra el cambio en la concentración de cloruro en sangre expresado en mmol/l (antes y después de la infusión) en dos grupos de 40 pacientes cada uno que habían recibido una infusión ya sea de la composición que contiene lactato de sodio de la invención (2,5 mmol/kg de peso corporal sobre 15 minutos; barras abiertas) o una composición que contiene cloruro de sodio (2,5 mmol/kg de peso corporal sobre 15 minutos,
30 barras cerradas).

En la figura 9 se muestra el efecto de lactato (5 mM en medio de perfusión, cuadrados cerrados) en un modelo de isquemia *in vitro* (corazones perfundidos de rata) sobre el producto presión-frecuencia (RRP, Fig. 9A), la presión diastólica (Fig. 9B) y la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) en comparación con un medio de perfusión [control] que contiene glucosa 5,5 mM y ácido hexanoico 0,2 mM.
35

Ejemplo 1

Preparación de una composición farmacéutica

40 Se prepararon 500 litros de una composición con las siguientes concentraciones: lactato 500 mmol/l, Cloruro (Cl) 9,4 mmol/l, potasio (K) 4 mmol/l, Calcio (Ca) 2,7 mmol/l y sodio (Na) 500 mmol/l, (con lo cual se obtuvo una osmolaridad de 1008 mmol/l) utilizando una solución de L-lactato de sodio (50% en peso), $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (96,5% de pureza), KCl (99,85 % de pureza) y agua para inyecciones de la siguiente manera:

45 Se introdujeron 400 kg de agua para inyecciones en un tanque de mezclado esterilizado, a una temperatura de 30 a 40°C. A continuación, se agregó de forma continua y bajo agitación 103,6 kg de cloruro de calcio, 56,2 kg de solución de lactato y 150 kg de cloruro de potasio. Una vez completada la adición de los ingredientes, se continuó mezclando durante otros 45 minutos a 38°C. Después, se agregaron los 56,60 kg restantes de agua para inyecciones con el fin de
50 obtener una composición con las concentraciones mencionadas previamente.

Ejemplo 2

Tratamiento del incremento de presión intracraneal causado por un traumatismo de cerebro

55 En este estudio, se usó la composición farmacéutica preparada en el ejemplo 1 (que contiene lactato 500 mmol/l, Cloruro (Cl) 9,4 mmol/l, potasio (K) 4 mmol/l, Calcio (Ca) 2,7 mmol/l y sodio (Na) 500 mmol/l) para el tratamiento de pacientes que sufren de una lesión de cerebro (traumatismo de cerebro). En este estudio se incluyeron los pacientes cuyos datos demográficos se muestran en la tabla 1 que sufren de una lesión severa de cabeza (según la Escala de Coma de Glasgow (GCS) ≤ 9 o una tomografía computarizada de cerebro anormal (CT)) y recibieron tratamiento
60 con la composición mencionada previamente o con una solución convencional de manitol (20% p/v) si mostraban una presión intracraneal (ICP) ≤ 20 mm Hg (considerada un riesgo de vida). Para tal fin, se administró la composición de la invención o el manitol (por infusión) a grupos de doce pacientes cada uno y se midió la ICP cada 15 minutos. Si la ICP de un paciente aumentaba a 30 mm Hg o no caía en más de 5 mm Hg, se cambiaban los tratamientos, es decir, si
65 no funcionaba el tratamiento de un paciente con manitol, el paciente recibía una infusión con la solución hipertónica de lactato acorde con la invención, y viceversa.

ES 2 274 438 T3

TABLA 1

Datos demográficos (media ± DEM) de pacientes tratados

	grupo tratado con manitol	grupo tratado con lactato hipertónico
Edad (años)	35 ± 4	39,6 ± 4,9
Calificación de gravedad (IGS II)	43,8 ± 3,6	48,7 ± 2,6
GCS	5,4 ± 0,5	5,2 ± 0,5
Tomografía CT (TDB)	3 ± 0,2	5,2 ± 0,5
Episodios de ICH	25	26
GCS = escala de coma de Glasgow, ICH = hipertensión intracraneana		

Los resultados de este estudio, en el cual 12 pacientes recibieron tratamiento, ya sea con manitol o con la solución hipertónica de lactato de la invención, se muestran en las figuras 1 a 4, así como en las tablas 2 a 5.

TABLA 2

Resultados del tratamiento

	grupo tratado con manitol, n = 11	grupo tratado con lactato hipertónico, n = 13
Nº de supervivencia	7 de 11	12 de 13
Nº de cruzamientos	4 de 11	6 de 13
Nº de tratamientos con éxito (todos los tratamientos)	14 de 25	19 de 26
Nº de tratamientos (sólo el primer tratamiento)	5 de 11	11 de 13

ES 2 274 438 T3

TABLA 3

Presión intracraneal (ICP) y CPP antes y después del tratamiento

	grupo tratado con manitol, n = 25	grupo tratado con lactato hipertónico, n = 26
ICP (mm Hg) antes del tratamiento	31 ± 1,8	31,9 ± 2,5
ICP (mm Hg) después del tratamiento	25,7 ± 1,7**	25,2 ± 1,9**
CPP (mm Hg) antes del tratamiento	67,6 ± 2,2	65,8 ± 2,3
CPP (mm Hg) después del tratamiento	73,2 ± 2,4	72,3 ± 2,3
** p ≤ 0,01 (prueba T apareada, comparación dentro del mismo grupo antes y después del tratamiento)		

TABLA 4

	grupo tratado con manitol, n = 25	grupo tratado con lactato hipertónico, n = 26
Presión osmótica (mosm/kg) antes del tratamiento	299 ± 2,6	298,5 ± 1,6
Presión osmótica (mosm/kg) después del tratamiento	302 ± 2,5**	300,0 ± 1,9**
Hte arterial (%) antes del tratamiento	32,7 ± 1,1	32,0 ± 0,9
Hte arterial (%) después del tratamiento	31,6 ± 1,1**	31,0 ± 0,9

TABLA 5

	grupo tratado con manitol, n = 25		grupo tratado con lactato hipertónico, n = 26	
	antes	después	antes	después
pH arterial	7,39 ± 0,02	7,39 ± 0,02	7,38 ± 0,02	7,42 ± 0,01**
pH venosa	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,33 ± 0,01	7,37 ± 0,01**
CO ₂ total (mm Hg) arterial	21,5 ± 0,6	21,6 ± 0,6	23,2 ± 0,6	24,0 ± 0,7***
CO ₂ total (mm Hg) arterial	22,9 ± 0,7	22,5 ± 0,8	24,5 ± 0,7	25,8 ± 0,7**
Saturación O ₂ (%) arterial	99,3 ± 0,8	99,4 ± 0,6	98,9 ± 0,3	99,0 ± 0,3
Saturación O ₂ (%) venosa	75,2 ± 1,6	77,5 ± 1,3**	74,5 ± 1,4	77,2 ± 1,6**
** p ≤ 0,01 (prueba T apareada, comparación dentro del mismo grupo antes y después del tratamiento); *** p ≤ 0,01 (prueba T apareada, comparación dentro del mismo grupo antes y después del tratamiento)				

Tal como se ilustra en la figura 1, la administración de manitol y de la solución de lactato 0,5 M de la presente invención (que se utiliza a modo de ejemplo para mostrar la eficacia de una solución hipertónica de lactato que contiene entre 250 mmol/l y 2400 mmol/l de lactato o ácido láctico) dio como resultado una disminución del 20% aproximadamente en la presión intracraneal dentro de los primeros 30 minutos después del tratamiento. Sin embargo, en tanto el manitol mostró el típico efecto conocido de rebote, que significa que la ICP aumentó de forma constante dentro de las siguientes 3,5 horas después del tratamiento y aproximadamente un 90% con respecto a la ICP inicial no tratada, la ICP disminuyó para sorpresa de los inventores al cabo de los primeros 30 minutos después de la administración de la solución hipertónica de lactato, mostrando de esa manera que el tratamiento con la solución hipertónica de lactato tiene un efecto prolongado. Asimismo, tal como se muestra en la figura 4, la administración de la solución de lactato acorde con la invención conduce a un mayor cambio en la presión de perfusión cerebral (figura 4, véase también la tabla 3).

Esta eficacia prolongada e incrementada de la solución de lactato 0,5 M para disminuir la ICP que se encontró aquí provee otra ventaja significativa. A saber, de esta manera es posible aplicar hasta una segunda dosis de solución de lactato 0,5 M sin ninguna complicación para disminuir aún más la ICP y así continuar el tratamiento; algo que es prácticamente imposible con el tratamiento estándar con manitol. Según el comportamiento superior para disminuir la ICP, 11 de los 12 pacientes que recibieron tratamiento con la solución de lactato de sodio 0,5 M acorde con la invención sobrevivieron el traumatismo de cerebro, en tanto solamente fue posible rescatar 7 pacientes con el tratamiento convencional con manitol (fig. 2, tabla 2). En la figura 3 y la tabla 4 se muestra que el uso de dicha solución hipertónica de lactato presenta ventajas adicionales en comparación con el tratamiento con manitol. Mientras que la osmolaridad de la sangre cambió en más de un 1% hasta un valor de más del 101% debido a la aplicación de manitol, la osmolaridad de la sangre cambió solamente en un 0,5% con la administración de la misma osmolaridad de una solución de lactato de sodio 1 M de la invención. Se hace notar aquí que el cambio global puede parecer pequeño. Sin embargo, la diferencia relativa de un 50% aproximadamente en el cambio (cuando se considera a partir del incremento causado por manitol) es significativa, en particular cuando dicho menor incremento en la osmolaridad con el uso de la solución de lactato de la invención aún da como resultado una disminución mucho mayor de la ICP. Esto también se puede observar con la determinación de los valores de hematocrito y hemoglobina en la fig. 3 y en la tabla 4. Una

disminución en estos valores en más de un 3% a 97% con respecto a los valores originales para el tratamiento de manitol indica una dilución bastante significativa de la sangre debido a la infusión con manitol. Por el contrario, y a pesar de la mayor eficacia, la aplicación del mismo volumen de lactato de sodio 0,5 M solamente dio como resultado una disminución en el nivel de hematocrito y hemoglobina hasta un 98,5% aproximadamente. Esto significa que el lactato hipertónico, tal como una solución 0,5 M (o cualquier otra concentración en el intervalo entre 250 y 2000 mM según se especifica en la presente) no tiene dicho efecto de dilución y, más importante aún, que es necesario administrar una menor cantidad de líquido de infusión. Esto a su vez significa que los efectos secundarios debidos a la captación adicional de líquido en un paciente que ya está severamente afectado y debilitado por la lesión traumática de cerebro, son significativamente menores. Y también se asocia, a su vez, con un riesgo mucho menor de (otro) edema cerebral causado por el tratamiento.

Sin desear quedar ligado a alguna teoría, los inventores creen que las ventajas del lactato se deben a un modo de acción diferente en comparación con el manitol. El manitol no puede ingresar en las células afectadas del cerebro y no es metabolizado. Por consiguiente, el manitol ejerce su efecto exclusivamente por un efecto osmótico, lo cual significa que en tanto la presión osmótica en el flujo sanguíneo-compartimiento extracelular sea mayor que la ICP, el agua fluirá desde el compartimiento intracelular hacia el compartimiento extracelular y por consiguiente hacia el flujo sanguíneo-compartimiento extracelular debido a la diferencia en la presión osmótica. Cuando se elimina manitol del flujo sanguíneo a través de orina, disminuye la diferencia de presión osmótica, causando un reflujo del agua nuevamente hacia el compartimiento celular y por consiguiente se observa el conocido efecto rebote. A este respecto, también cabe destacar que esta diferencia de presión es la única razón por la cual el manitol habitualmente es administrado dos veces únicamente, dado que la diferencia en la presión osmótica de la sangre y del cerebro disminuye con cada aplicación. A diferencia de ello, los inventores creen que el lactato es captado y metabolizado por cualquiera de las células que contienen mitocondrias, inclusive en las células del cerebro dentro de las primeras 4 horas aproximadamente después de la aplicación. Sin embargo, solamente es metabolizado el anión lactato (el producto final de la vía metabólica es dióxido de carbono y agua), en tanto el respectivo contraión, tal como sodio, permanece en el líquido extracelular. Con el fin de lograr una electroneutralidad, el cloruro es transportado junto con el agua fuera del espacio intracelular. Este efecto se demostró en dos grupos de 40 pacientes (véase la figura 8G) cuando se investigaba el efecto sobre la concentración de cloruro plasmático después de una infusión de cantidades equimolares de lactato de sodio y cloruro de sodio (2,5 mmol/kg de peso corporal durante 15 minutos). Esta elevación en la concentración de cloruro en la sangre era mayor para el grupo de cloruro de sodio en comparación con lactato de sodio. Sin embargo, se observó un aumento significativo en la concentración de cloruro después de lactato de sodio lo cual indicaba también que el cloruro es impulsado desde el líquido intracelular al extracelular dado que en el caso de lactato de sodio no se había administrado cloruro. Por consiguiente, cuando se aplica una composición hipertónica de lactato de la invención, la pérdida de agua celular se debe a la pérdida de la osmolaridad celular. Por ende, no habrá ningún efecto rebote y por consiguiente, esto también ofrece la posibilidad de administrar una segunda dosis de lactato. Finalmente, cabe destacar que el consumo del anión lactato y el incremento en la concentración de sodio en el cuerpo es de utilidad además para prevenir una acidosis.

Ejemplo 3

40 *Tratamiento postoperatorio de pacientes después de una cirugía cardíaca*

La composición utilizada en el ejemplo 1 también se empleó en la resucitación de pacientes postoperatorios sometidos a implante electivo de derivación de arteria coronaria (CABD). Se incluyeron 110 individuos en este estudio y se comparó la eficacia de la composición con la de una composición de lactato de Ringer (Na^+ 130 mmol/l, K^+ 5,4 mmol/l, Ca^{2+} 1,85 mmol/l, lactato 27 mmol/l y Cl 112 mmol/l). La infusión se llevó a cabo sobre un período de seis horas, durante cuyo transcurso el volumen del líquido aplicado fue regulado por el personal médico de modo tal que los valores de la Presión Arterial Media (MAP), la presión venosa central (CVP), el índice cardíaco y la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) se mantuvieran en valores predeterminados.

Se obtuvieron los siguientes resultados con este estudio. La medición de la Presión Arterial Media (mm Hg) y de la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) no reveló ninguna diferencia significativa entre la infusión de la solución hipertónica de lactato de la invención y el lactato de Ringer convencional (véase las figuras 5A y 5B). Sin embargo, el Índice cardíaco (CI), que mide la cantidad de sangre bombeada por el corazón, por minuto, por metro cuadrado de superficie corporal eran significativamente mayores cuando se aplicaba la solución de lactato 0,5 M (figura 5C). Al mismo tiempo, la resistencia vascular sistémica (SVRI), que es una medición de la resistencia o el impedimento del lecho vascular sistémica al flujo sanguíneo, había disminuido dentro de las 6 horas de infusión (figura 5D). Esto significa que la infusión de la composición de la invención no sólo conduce a un mejor rendimiento del corazón, y por consiguiente a la estabilización del paciente, sino también que da como resultado una disminución en la resistencia del flujo sanguíneo y a un efecto sinérgico positivo general en el tratamiento postoperatorio. Aún más, tal como se ilustra en la figura 6, la infusión de la hipertónica solución de la invención también provee una resistencia vascular pulmonar significativamente menor como se puede observar por el índice de resistencia vascular pulmonar (PVRI, una medida de la resistencia o del impedimento del lecho vascular pulmonar al flujo sanguíneo), lo cual hace que la composición de la invención constituya un medio muy adecuado para la resucitación y el tratamiento de pacientes que sufren de afecciones tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (o del adulto) (ARDS), lesiones agudas de pulmón (ALI), enfermedad intersticial de pulmones (ILD) o síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Además, se evaluó el relleno capilar de los pacientes monitoreando la presión capilar pulmonar de enclavamiento (CPWP). Tal como se muestra en la figura 7, la CPWP era idéntica en ambos grupos de pacientes durante la infusión de la solución respectiva, lo cual es indicativo de la misma eficacia en el relleno capilar de los pacientes.

La fig. 8 ilustra otras ventajas de la composición de la invención comparada con el lactato de Ringer. El volumen total aplicado por infusión dentro de las primeras 12 horas después de la cirugía cardíaca es significativamente menor (1200 ml aproximadamente) para la composición de la invención en comparación con la necesidad de usar 2000 ml de lactato de Ringer (figura 8A), en tanto la producción de orina de los pacientes es casi idéntica con 1800 ml aproximadamente después de 12 horas (figura 8B). En consecuencia, el balance hídrico es negativo para los pacientes que reciben una infusión con la solución hipertónica de lactato de la invención (figura 8C), lo cual significa que se reduce significativamente el riesgo de desarrollar un edema que a su vez puede causar, p. ej., una disfunción de órganos. Esta propiedad de la composición de la invención resulta particularmente ventajosa dado que tradicionalmente se necesita un gran volumen de líquido (tal como lactato de Ringer) durante la cirugía para mantener la Presión Arterial Media (MAP) de los pacientes por lo cual siempre están edematosos después de una cirugía. Entonces, la composición de la invención no solo disminuye el edema (o el riesgo de desarrollar edema) sino que al mismo tiempo tampoco disminuye el estado hemodinámico del paciente.

Con el fin de determinar el flujo de líquidos en el cuerpo, se determinó el contenido de hemoglobina en sangre. Tal como se ilustra en la figura 8D, el contenido de hemoglobina disminuye durante el transcurso de la infusión de la composición hipertónica de lactato de la invención, en tanto permanece constante en el caso de una administración de lactato de Ringer. Dado que no se observó diferencias en cuando al estado hemorrágico y de transfusión de sangre en los dos grupos de pacientes, este ligero efecto de dilución durante la infusión de la composición lactato se debe a la transferencia de líquidos de los tejidos circundantes al flujo sanguíneo. A este respecto, cabe destacar que, tal como se muestra en la figura 8E, la concentración de lactato en sangre (nivel de lactato en sangre) era más alta en el grupo que solamente había recibido la composición hipertónica de lactato de la invención durante las primeras seis horas de tratamiento postoperatorio, es decir solamente durante la infusión de la composición de lactato. Aún más, tal como se muestra en la figura 8F, la concentración de sodio en sangre se encontraba dentro del intervalo de concentración normal cuando se administraba por infusión la composición de lactato de la invención. Por el contrario, la administración de la composición de lactato de Ringer estaba asociada con una concentración de sodio en sangre que se encuentra por debajo de la concentración fisiológica normal.

Ejemplo 4

30 *Conveniencia de lactato para el tratamiento de isquemia*

Con el fin de determinar la conveniencia de lactato para el tratamiento de afecciones tales como isquemia-reperfusion, se perfundieron corazones aislados de rata ya sea con un medio de perfusión que contenía lactato 5 mM o con un medio de perfusión (control) que contenía ácido hexanoico 0,2 mM y glucosa 5,5 mM de acuerdo con el protocolo descrito por Gamier A. *et al.*, *J Mol Cell Cardiol* 1996, 28, 1671-1682.

Tal como se puede observar en la fig.9, después de 40 minutos de separación de los corazones de rata (con el fin de simular una isquemia), la perfusión de lactato sobre un período de 40 minutos dio como resultado un incremento significativamente mayor y más prolongado del producto de frecuencia-presión (fig.9A) y de la frecuencia cardíaca (fig. 9C) en comparación con el control. Aún más, como se muestra en la fig. 9B, la presión diastólica aumentó significativamente con la infusión de la solución de lactato en comparación con el control, lo cual muestra que la descompresión del corazón mejora mucho con la administración de la solución de lactato, con lo cual es posible prevenir o revertir la formación del denominado "corazón pétreo". Por consiguiente, estos datos demuestran que se puede emplear ventajosamente la solución hipertónica de lactato que aquí se describe para el tratamiento de una lesión, p. ej., por reperfusion isquémica, isquemia de miocardio o cualquier otra forma de disfunción cardíaca.

50

55

60

65

ES 2 274 438 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición que contiene entre 250 y 2400 milimoles por litro de ácido L-láctico o L-lactato, y entre 2 y 10 milimoles por litro de potasio, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de edema cerebral, en el que el edema cerebral está causado por una lesión cerebral traumática o no traumática.
- 10 2. El uso de una composición que contiene entre 250 y 2400 milimoles por litro de ácido láctico o lactato, y entre 2 y 10 milimoles por litro de potasio, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una lesión cerebral traumática, en el que la lesión cerebral traumática es trauma craneoencefálico cerrado o abierto.
- 15 3. El uso de una composición que contiene entre 250 y 2400 milimoles por litro de ácido L-láctico o L-lactato, y entre 2 y 10 milimoles por litro de potasio, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de lesión cerebral no traumática, en el que la lesión cerebral no traumática es accidente cerebrovascular o lesión fría.
- 20 4. El uso de la reivindicación 1, en la que la lesión cerebral traumática es trauma craneoencefálico cerrado o abierto.
5. El uso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que disminuye la mayor presión intracraneal causada por la lesión traumática de cerebro.
- 25 6. El uso de la reivindicación 1 ó 3, la lesión no traumática de cerebro es una apoplejía o una lesión fría.
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la concentración de ácido láctico o lactato está en el intervalo de 400 a 1500 milimoles por litro.
- 30 8. El uso de la reivindicación 7, en el que la concentración de ácido láctico o lactato se encuentra en un intervalo entre 500 y 1500 milimoles por litro.
9. El uso de la reivindicación 8, en el que la concentración de ácido láctico o lactato se encuentra en un intervalo entre 800 y 1200 milimoles por litro.
- 35 10. El uso de la reivindicación 9, en el que la concentración de ácido láctico o lactato es 1000 milimoles por litro.
11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se usa sodio (Na) como un contraion para el lactato.
- 40 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición comprende además potasio en una concentración entre 2,5 y 6 milimoles por litro
13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la composición comprende además entre 2 y 5 milimoles por litro de calcio.
- 45 14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la composición se encuentra en un intervalo entre 2,5 y 4 milimoles por litro.
- 50 15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la composición es una solución acuosa.
16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la composición tiene las concentraciones:
- 55 1000 milimoles por litro de lactato,
9,4 milimoles por litro de cloruro (Cl),
4 milimoles por litro de potasio (K),
2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y
1000 milimoles por litro de sodio (Na).
- 60 17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la composición tiene las concentraciones:
- 65 1000 milimoles por litro de lactato,
8,9 milimoles por litro de cloruro (Cl),
3,5 milimoles por litro de potasio (K),

ES 2 274 438 T3

2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y

1000 milimoles por litro de sodio (Na).

5 18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la composición tiene las concentraciones:

500 milimoles por litro de lactato,

10 9,4 milimoles por litro de cloruro (Cl),

4 milimoles por litro de potasio (K),

2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y

15 500 milimoles por litro de sodio (Na).

19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la composición tiene las concentraciones:

20 500 milimoles por litro de lactato,

8,9 milimoles por litro de cloruro (Cl),

3,5 milimoles por litro de potasio (K),

25 2,7 milimoles por litro de calcio (Ca) y

500 milimoles por litro de sodio (Na).

30 20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la composición comprende además un osmolito seleccionado entre el grupo formado por un compuesto de hidrato de carbono, gelatina, una proteína sérica y mezclas de los mismos.

35 21. El uso de la reivindicación 20, en el que el compuesto de hidrato de carbono es dextrosa, povidona, almidón de hidroxietilo, sorbitol, xilitol o una mezcla de los mismos.

40

45

50

55

60

65

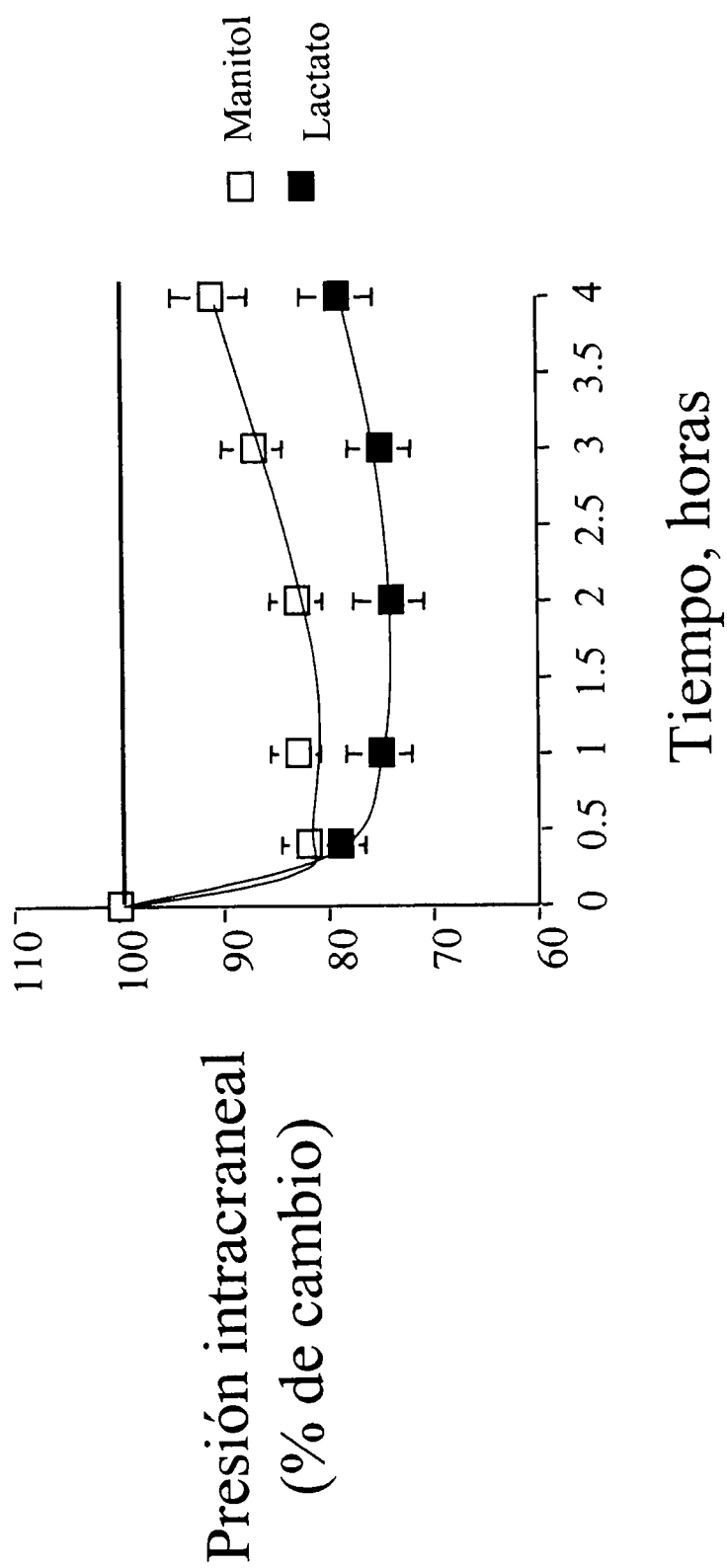
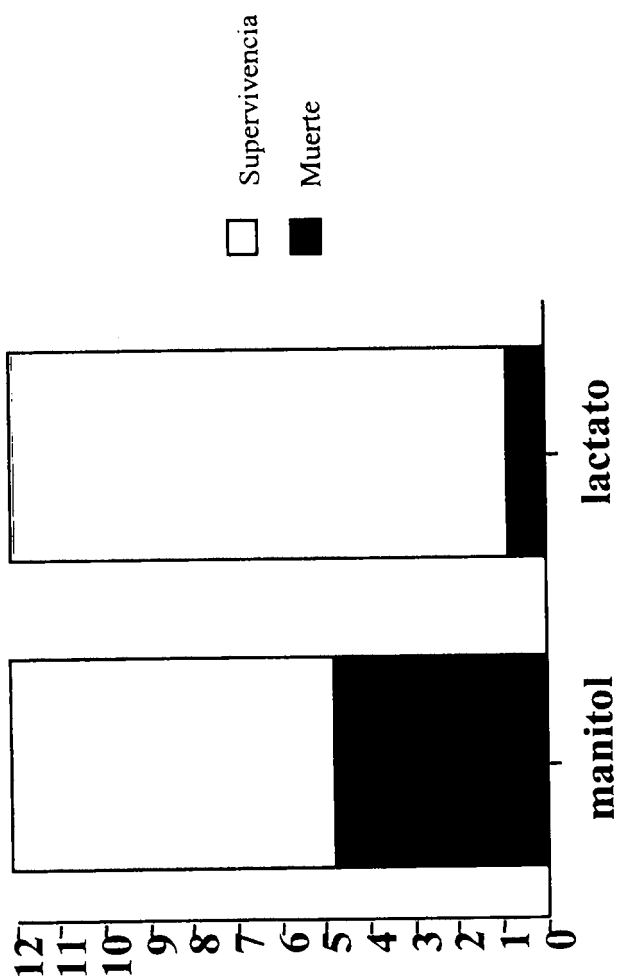


Fig. 1



Supervivencia $p = 0,07$

Fig.2

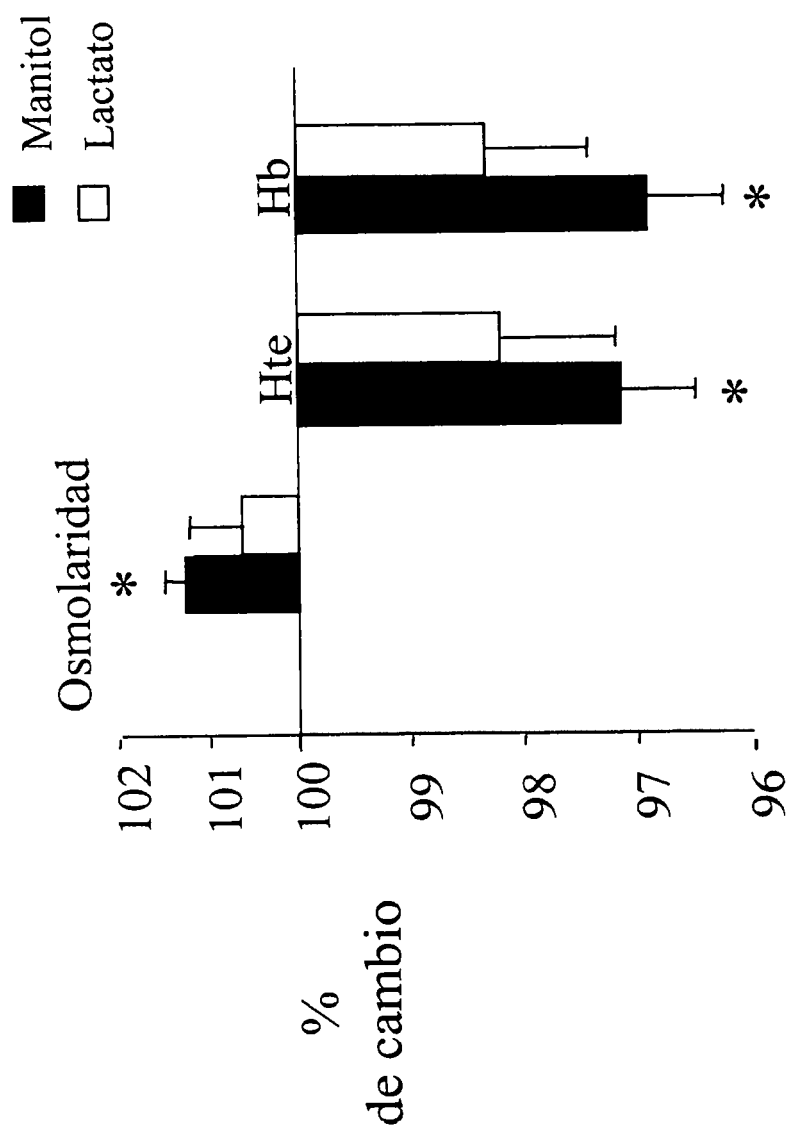


Fig. 3

Presión de Perfusión Cerebral

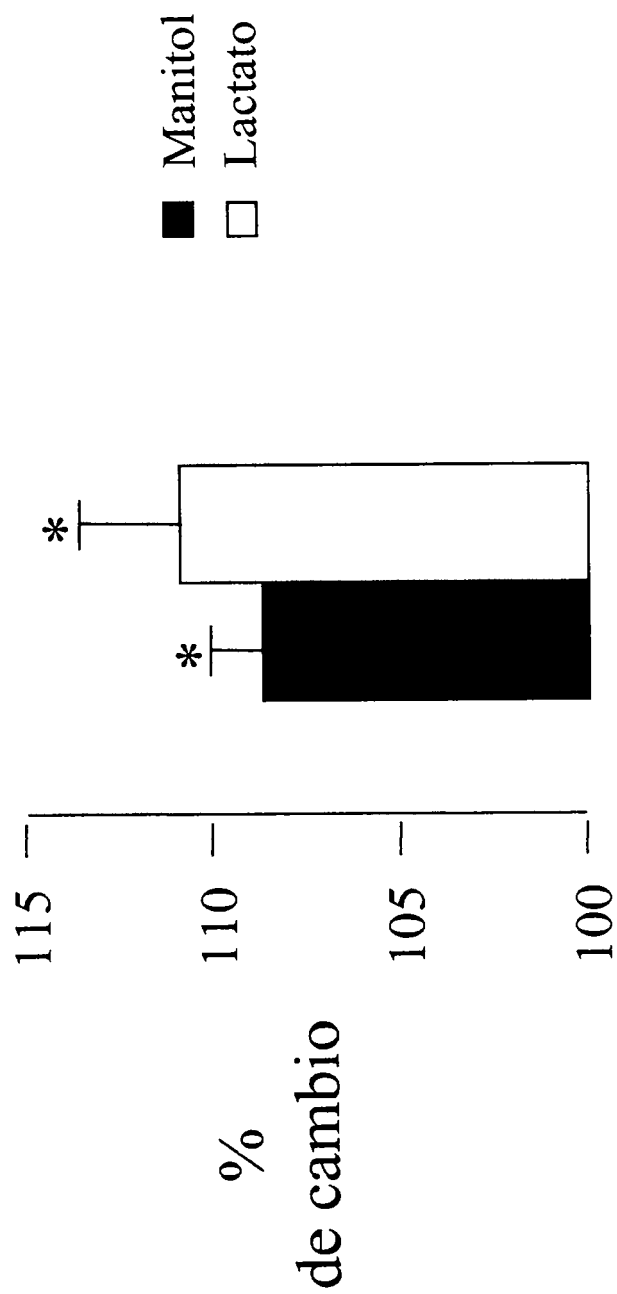


Fig. 4

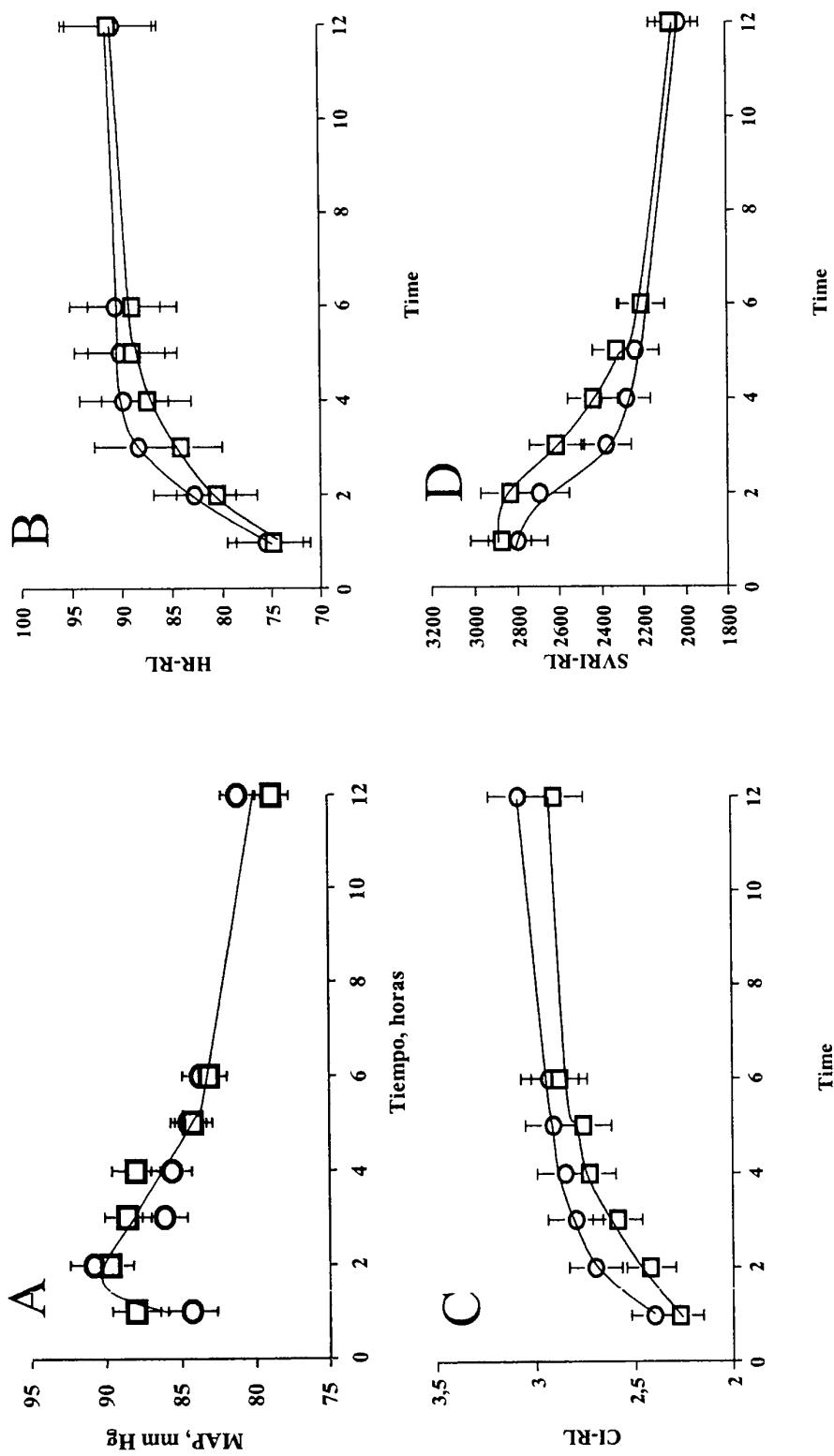


Fig. 5

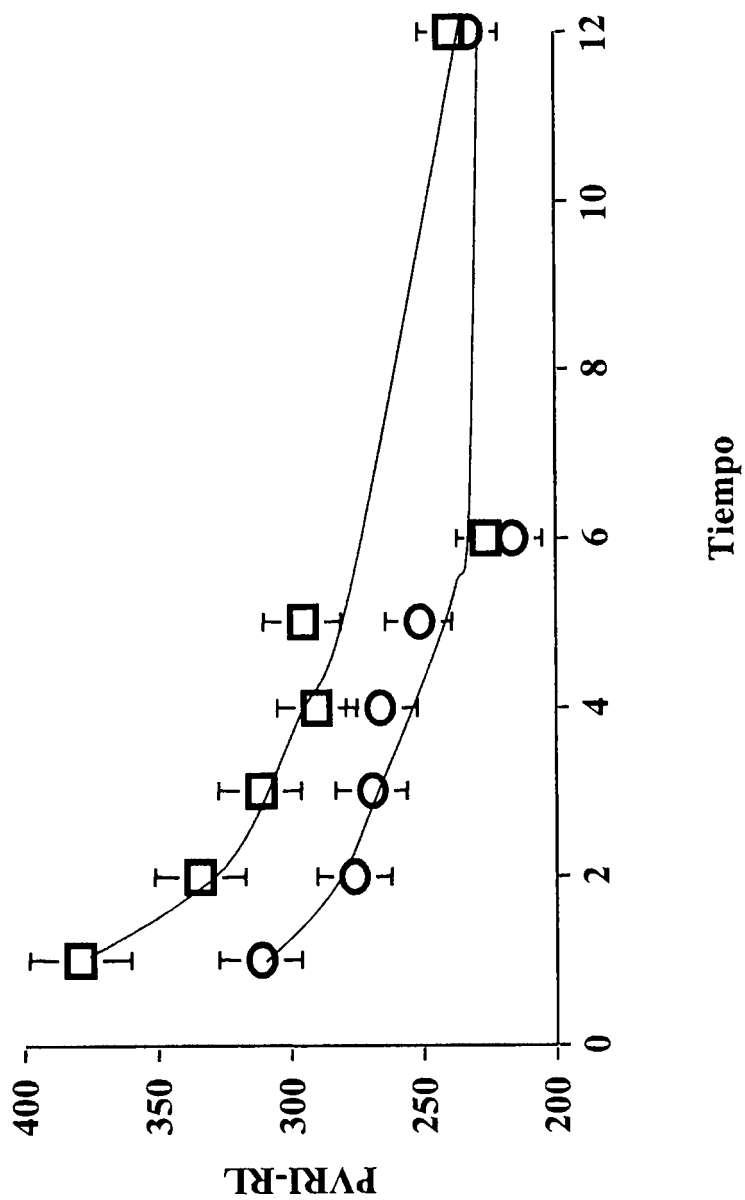
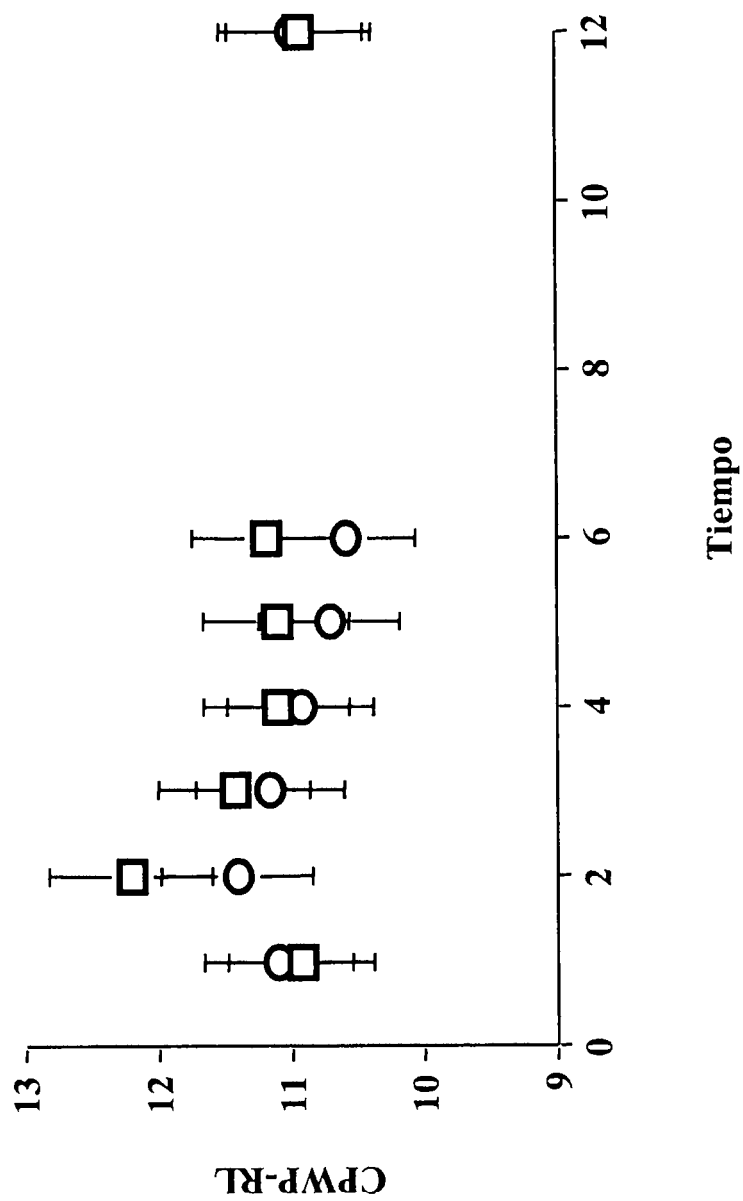


Fig. 6
 □ Controles (Lactato de Ringer)
 ○ Composición de la invención (lactato 500 mmol/l, Cl 9,4 mmol/l, (K) 4 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l, Na 500 mmol/l)



Controles (Lactato de Ringer)
 Composición de la invención
 (500 mmol/l lactato, 9,4 mmol/l Cl, 4 mmol/l K, 2,7 mmol/l Ca, 500 mmol/l Na)

Fig. 7

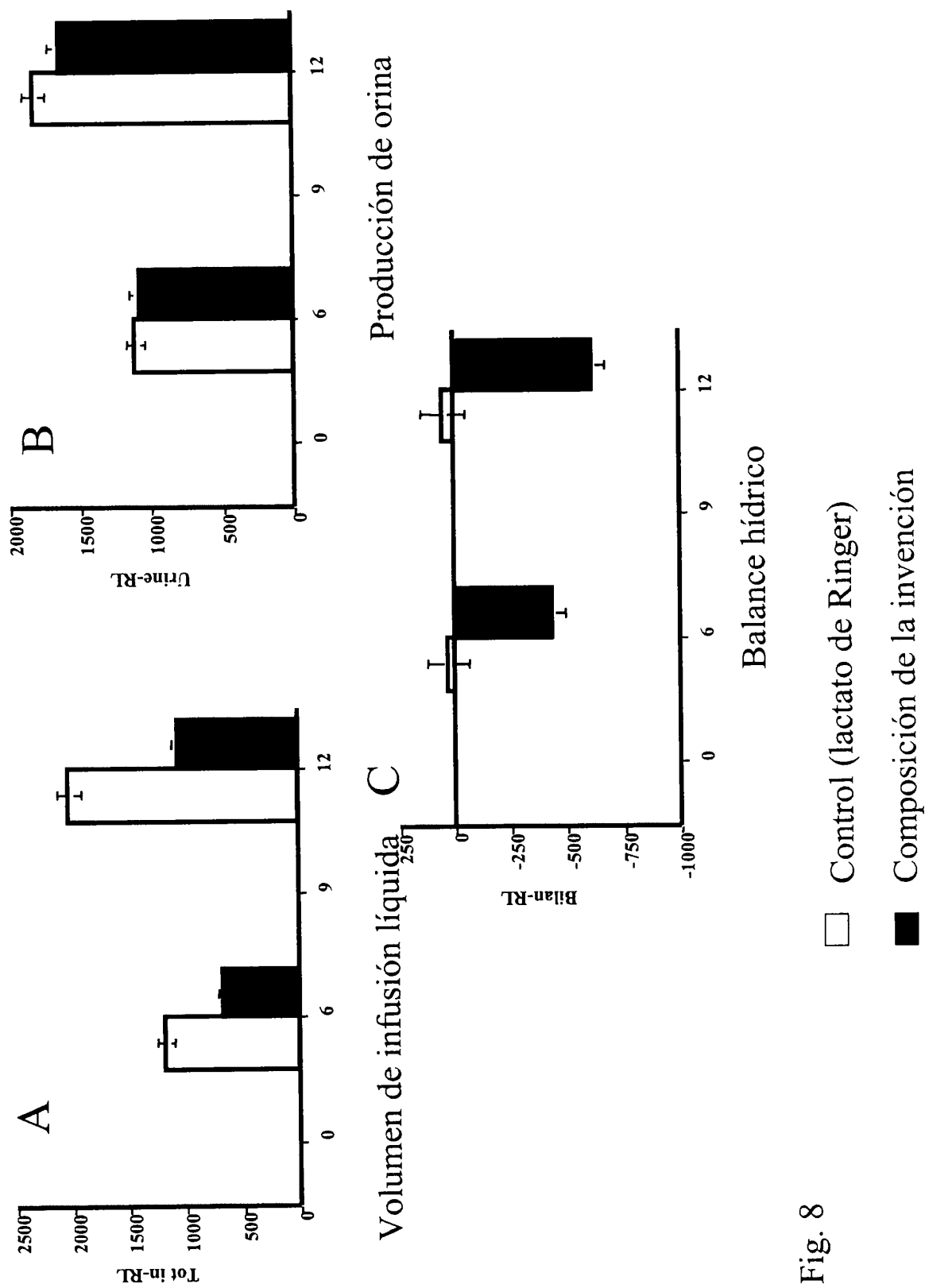


Fig. 8

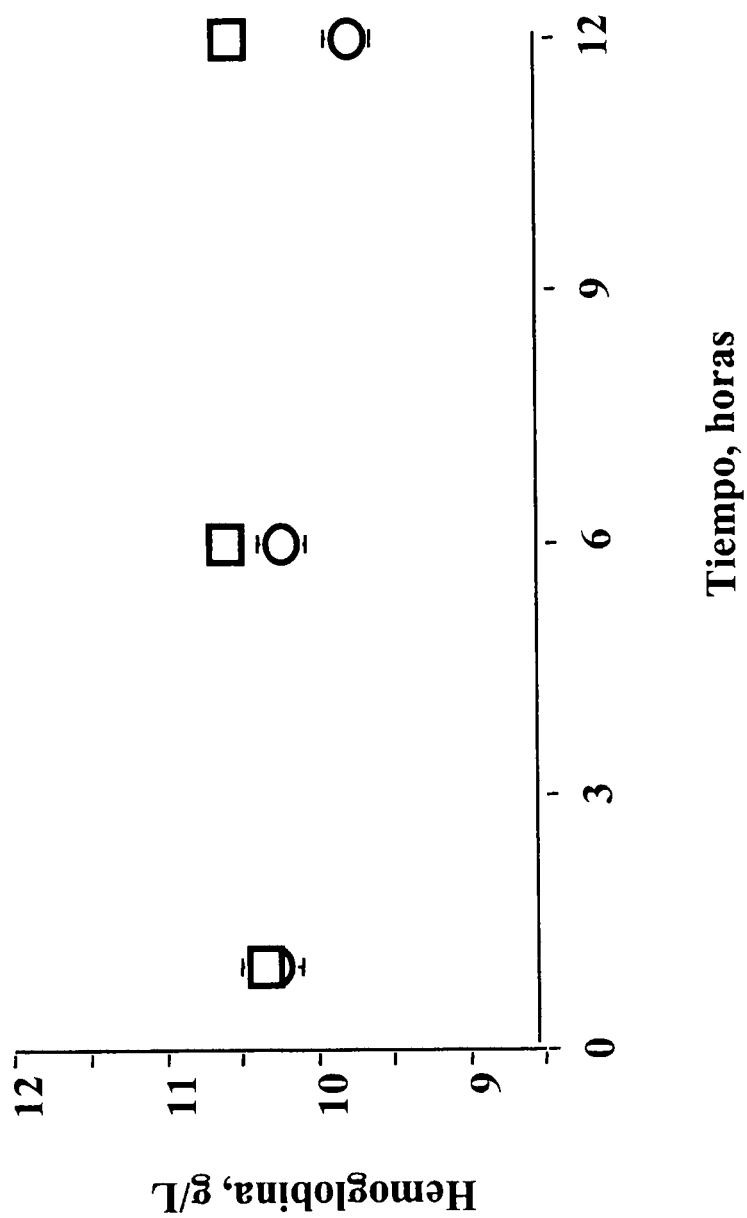
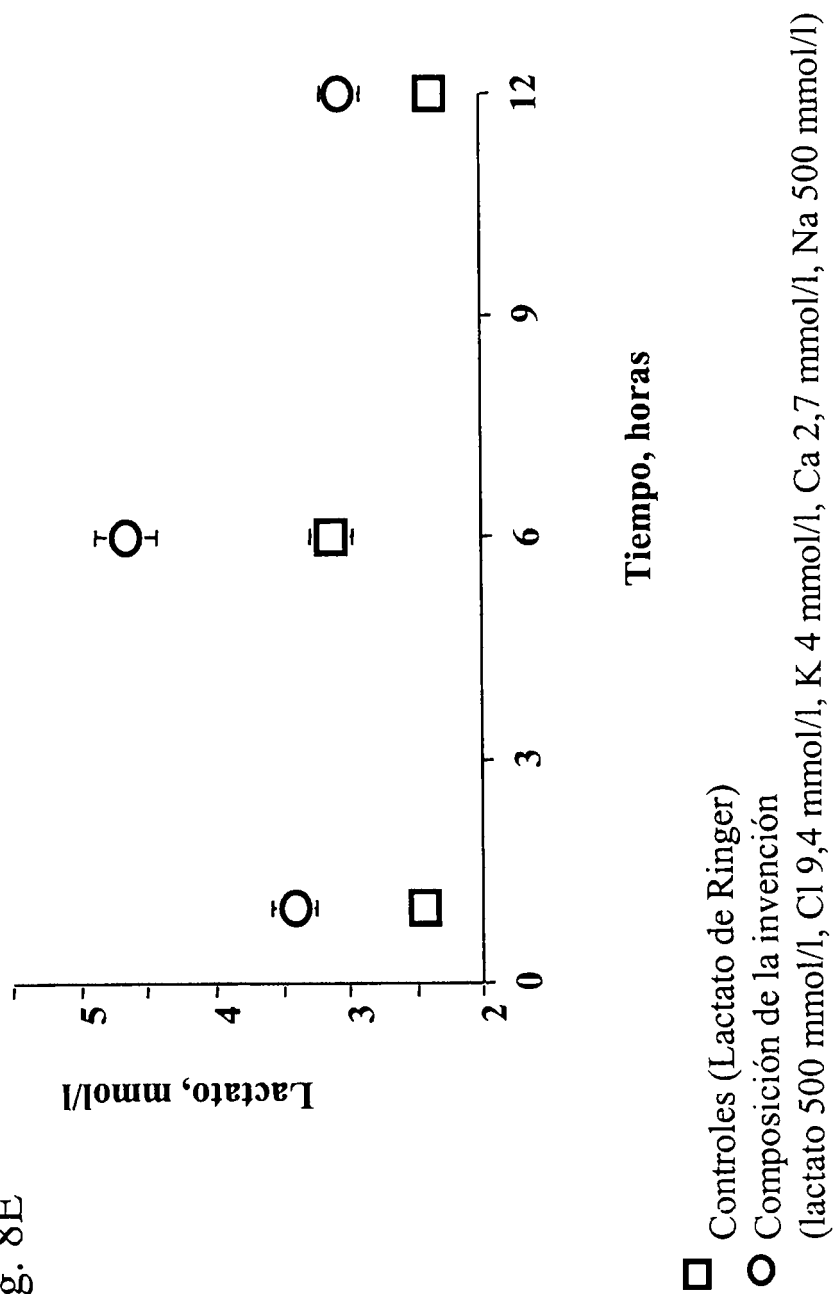


Fig. 8D

- Controles (Lactato de Ringer)
- Composición de la invención
(lactato 500 mmol/l, Cl 9,4 mmol/l, K 4 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l, Na 500 mmol/l)

Fig. 8E



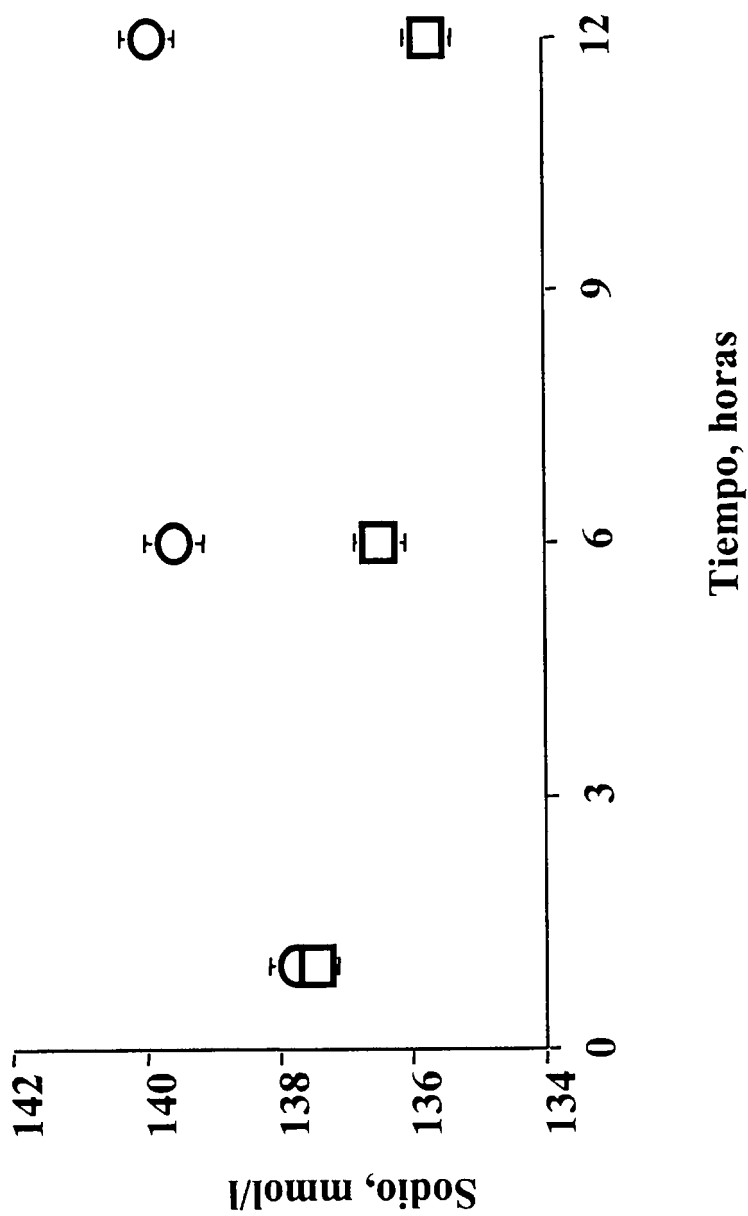


Fig. 8F

- Controles (Lactato de Ringer)
- Composición de la invención (lactato 500 mmol/l, Cl 9,4 mmol/l, K 4 mmol/l, Ca 2,7 mmol/l, Na 500 mmol/l)

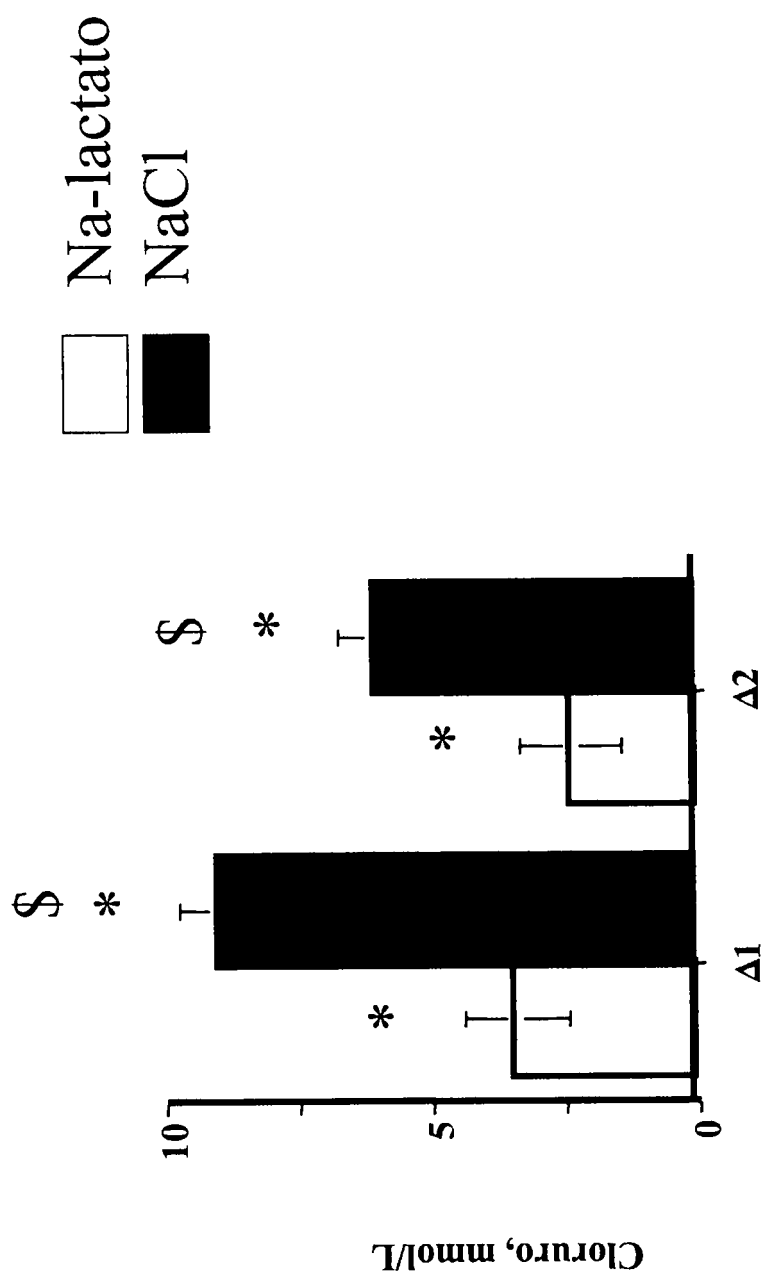


Fig. 8G

Δ1 después de 15 minutos, Δ2 = después de dos horas * p<0,05 versus antes de la infusión, \$ p<0,05 versus Na-lactato

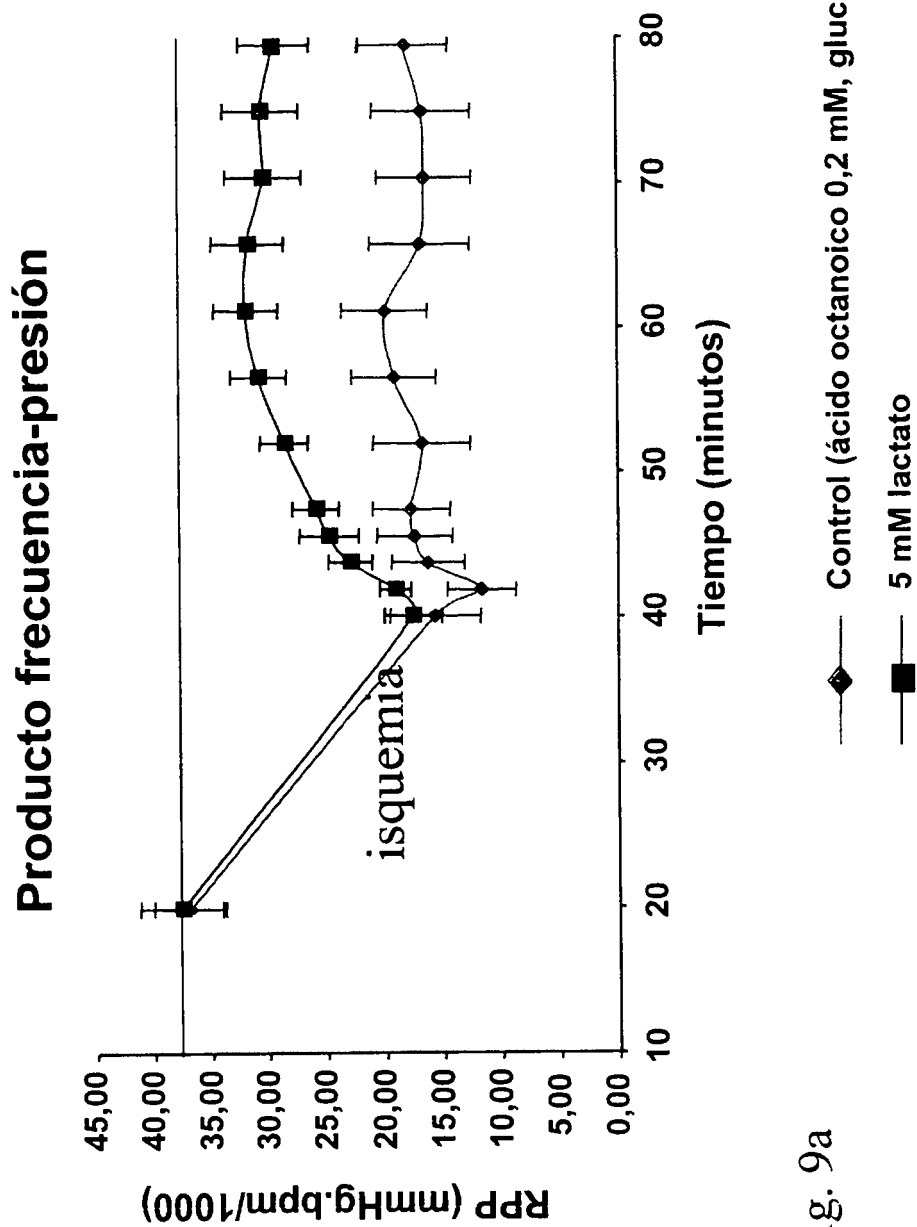


Fig. 9a

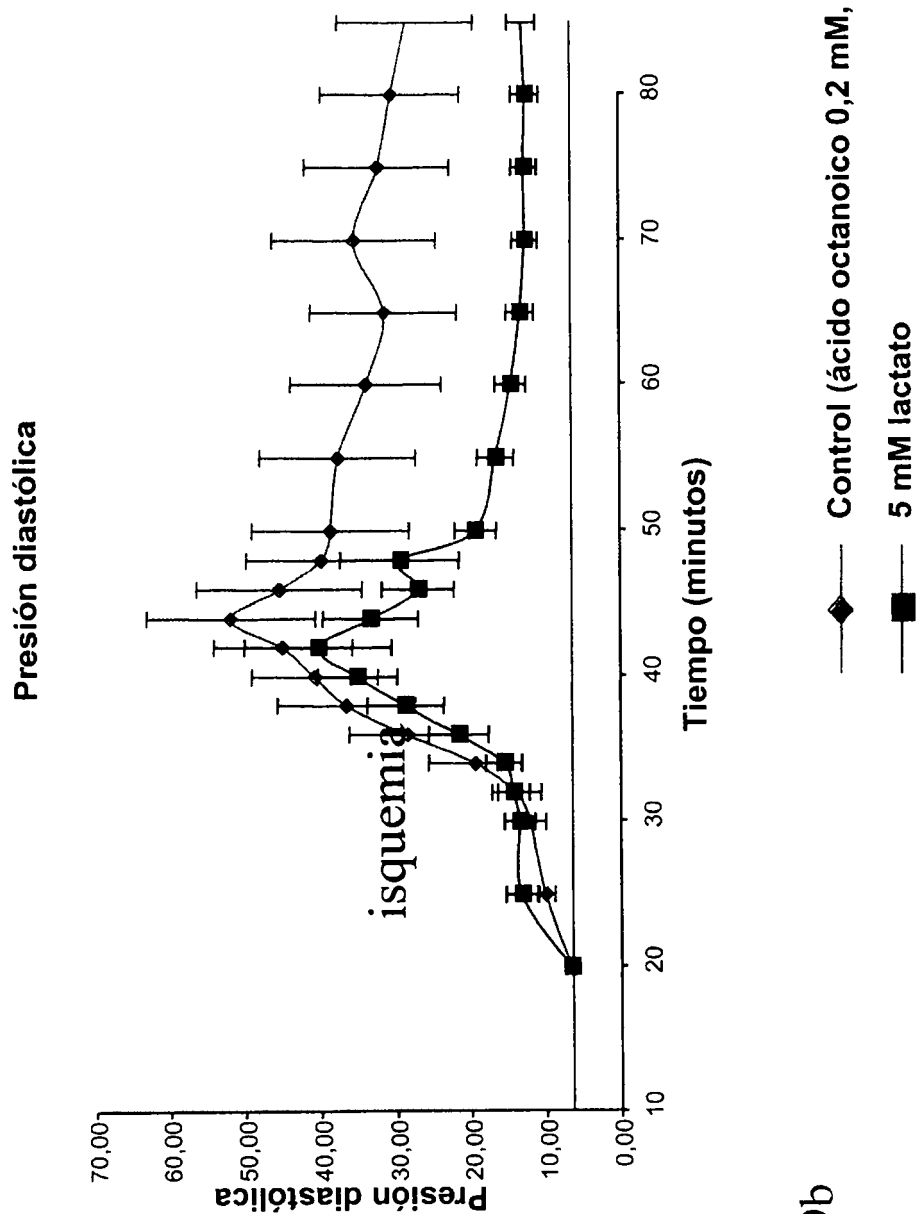


Fig. 9b

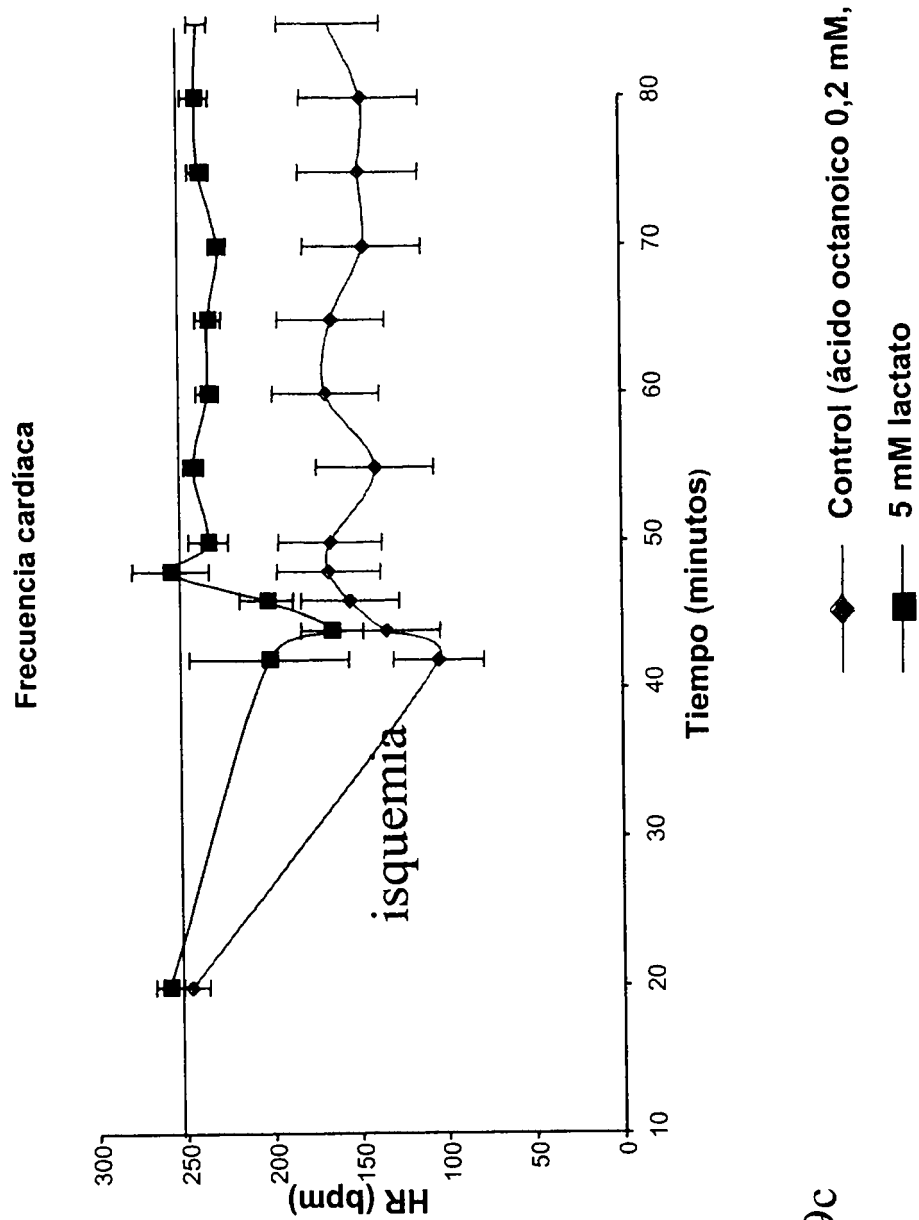


Fig. 9c