



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 185**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03759935 .4**  
96 Fecha de presentación : **12.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1515732**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Protección cerebral con un gas que contiene xenón.**

30 Prioridad: **12.06.2002 DE 102 26 191**  
**22.06.2002 DE 102 27 975**  
**10.08.2002 DE 102 36 765**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2009**

73 Titular/es: **Air Liquide Deutschland GmbH**  
**Hans-Gunther-Sohl-Strasse 5**  
**40235 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es: **Neu, Peter;**  
**Pilger, Carsten y**  
**Reyle-Hahn, Matthias**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 321 185 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).

# ES 2 321 185 T3

## DESCRIPCIÓN

Protección cerebral con un gas que contiene xenón.

5 La invención se refiere a la utilización de xen (sic) o una mezcla de gases que contiene xenón.

En el documento WO 02/22141 A2 se describe el empleo de xenón o gases que contienen xenón como medicamento, particularmente como medicamento circulatorio cardiaco.

10 En el documento DE 19933704A1 se describe la utilización de una preparación fluida, que contiene un gas lipófilo como xenón, para neuroprotección y neuroregeneración.

15 En el caso de la neuroprotección y neuroregeneración se trata de la protección y la regeneración de células nerviosas individuales por la acción sobre los receptores NMDA en las células nerviosas. La neuroprotección por modulación de la actividad de los receptores NMDA se conoce también por el documento US 6274633.

El desabastecimiento del cerebro con oxígeno conduce al deterioro cerebral.

20 La invención se propone como objetivo proporcionar un medicamento alternativo, particularmente un medicamento para el tratamiento de trastornos cerebrales.

25 Se ha encontrado que por el suministro de xenón o gases que contienen xenón, particularmente por inhalación, mejora el abastecimiento de oxígeno al cerebro. Adicionalmente, las condiciones cognitivas, sensoriales y motoras y las secuelas de la falta de oxígeno en el cerebro se alivian o incluso se curan de este modo.

Objeto de la invención es la utilización con las características descritas en la reivindicación 1.

30 La protección cerebral se define como la disminución o inhibición de trastornos de la función cerebral de distintos orígenes, pero sobre todo como consecuencia de trastornos de la perfusión de etiología incierta. El medicamento puede utilizarse para el tratamiento de trastornos de la perfusión cerebral.

35 Los resultados disponibles actualmente apuntan a una mejora de la perfusión cerebral por la administración de xenón. De acuerdo con resultados provisionales, el xenón actúa como vasodilatador, particularmente en el área de la circulación capilar, como vasodilatador capilar. Adicionalmente, de acuerdo con los resultados provisionales, se mantiene o se mejora la autorregulación cerebral. La oferta de oxígeno al cerebro aumenta.

40 Objeto de la invención es la utilización de xenón o un gas que contiene xenón para la producción de un medicamento para el tratamiento de los trastornos del riego sanguíneo en el cerebro, particularmente para la vasodilatación cerebral, preferiblemente para la producción de un medicamento para la vasodilatación de los capilares cerebrales, particularmente para la producción de un medicamento para la vasodilatación de los capilares cerebrales en el área de la circulación capilar.

45 El xenón o una mezcla de gases que contiene xenón se utilizan particularmente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia de los trastornos de la capacidad cognitiva, incluso después de operaciones quirúrgicas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome post-isquemia, y para la fabricación de un medicamento para la activación del riego sanguíneo en el cerebro.

50 El xenón o una mezcla de gases que contiene xenón sirven adicionalmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción cognitiva, particularmente de la disfunción cognitiva post-operatoria después de operaciones quirúrgicas cardiacas, incluso con empleo de máquinas corazón-pulmón (HLM) y sistemas de apoyo cardiaco (asistencia cardiaca) después de operaciones de cirugía general.

El medicamento produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la microcirculación.

55 El medicamento comprende xenón o una mezcla de gases que contiene xenón. El mismo está constituido preferiblemente por xenón en forma gaseosa o una mezcla de gases que contiene xenón. El medicamento está constituido por ejemplo por xenón gaseoso, una mezcla de gases basada en xenón y oxígeno o una mezcla de gases basada en xenón, oxígeno y un gas inerte.

60 El medicamento es preferiblemente gaseoso, y particularmente no contiene componente alguno sólido o líquido en el momento de la administración, estando presente por tanto durante la administración preferiblemente como una fase gaseosa pura. El medicamento se administra preferiblemente por inhalación a través del pulmón. El medicamento se administra también por medio de una máquina corazón-pulmón. El medicamento se utiliza preferiblemente para el tratamiento de humanos.

65 El medicamento está disponible por regla general como xenón gaseoso puro. Puede estar disponible también como una mezcla de gases. El medicamento se emplea por regla general como una mezcla de gases que mantiene la respiración, que contiene xenón y oxígeno. Mezclas de gases de este tipo se emplean por ejemplo en la medicina de

## ES 2 321 185 T3

urgencia, donde resultan demasiado caros los aparatos de mezcla de gases o dosificadores de gases para utilización móvil.

5 Xenón gaseoso o mezclas de gases que contienen xenón se emplean de modo particularmente ventajoso para la profilaxis. La administración profiláctica de xenón o mezclas de gases que contienen xenón se realiza por ejemplo preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoriamente.

10 El medicamento proporcionado, o el medicamento fabricado directamente para la utilización, en particular en proximidad inmediata al paciente, es por ejemplo una mezcla de gases, que contiene 1 a 80% en volumen de xenón (referido a condiciones normales, es decir 20°C, 1 bar absoluto) (p.ej., siendo el resto oxígeno). El medicamento, que se administra al paciente, contiene xenón en una cantidad farmacológica o terapéuticamente activa, particularmente en cantidad subanestésica o anestésicamente activa. Es ventajoso un medicamento con xenón en cantidad subanestésicamente activa. Como cantidades subanestésicamente activas (subanestésicas) de xenón deben entenderse aquellas cantidades o concentraciones de xenón que no son suficientes para una anestesia general. Por lo general se trata de 15 cantidades hasta 70% en volumen de xenón, preferiblemente hasta 65% en volumen, de modo particularmente preferible hasta 60% en volumen, y especialmente hasta 50% en volumen de xenón. Por consiguiente, se dosifica xenón puro en las concentraciones mencionadas al gas de respiración del paciente. Es decir el gas de respiración suministrado al paciente contiene por ejemplo 5 a 60% en volumen, 5 a 50% en volumen, 5 a 40% en volumen, 5 a 30% en volumen o 5 a 20% en volumen de xenón. En casos particulares, p.ej. en el caso de la profilaxis, particularmente en el caso 20 de respiración artificial prolongada, puede ser ventajosa una dosificación de xenón en el gas de respiración con una concentración más baja, por ejemplo 1 a 35% en volumen, 5 a 25% en volumen o 5 a 20% en volumen de xenón en el gas de respiración.

25 Los medicamentos, particularmente los medicamentos gaseosos, contienen preferiblemente además de xenón uno o más gases o sustancias gaseosas a la temperatura del cuerpo y la presión normal. Mezclas de gases que pueden utilizarse son por ejemplo mezclas gaseosas xenón-oxígeno o mezclas gaseosas de xenón y uno o más gases inertes como nitrógeno o un gas noble o mezclas gaseosas xenón-oxígeno-gas inerte. La adición de un gas al xenón puede ser muy ventajosa cuando debe administrarse poco xenón al cuerpo.

30 Ejemplos de gases o mezclas de gases que se emplean como medicamento para protección cerebral son 1.) 100% vol. xenón; 2.) 70% vol. xenón/30% vol. oxígeno; 3.) 65% vol. xenón/30% vol. oxígeno/5% vol. nitrógeno; 4.) 65% vol. xenón/35% vol. oxígeno; 5.) 60% vol. xenón/30% vol. oxígeno/10% vol. nitrógeno; 6.) 60% vol. xenón/35% vol. oxígeno/5% vol. nitrógeno; 7.) 60% vol. xenón/40 vol.-% oxígeno; 8.) 55% vol. xenón/25% vol. oxígeno/20% vol. nitrógeno; 9.) 55% vol. xenón/30% vol. oxígeno/1,5% vol. nitrógeno (sic); 10.) 55% vol. xenón/35% vol. oxígeno/10% 35 vol. nitrógeno; 11.) 55 vol.-% xenón/40% vol. oxígeno/5% vol. nitrógeno; 12.) 55% vol. xenón/45% vol. oxígeno; 13.) 50% vol. xenón/50% vol. oxígeno; 14.) 50% vol. xenón/45% vol. oxígeno/5% vol. nitrógeno; 15.) 50% vol. xenón/40% vol. oxígeno/10% vol. nitrógeno; 16.) 50% vol. xenón/30% vol. oxígeno/20% vol. nitrógeno; 17.) 50% vol. xenón/25% vol. oxígeno/25% vol. nitrógeno; 18.) 45% vol. xenón/55% vol. oxígeno; 19.) 45% vol. xenón/50% vol. oxígeno/5% vol. nitrógeno; 20.) 45% vol. xenón/45% vol. oxígeno/10% vol. nitrógeno; 21.) 45% vol. xenón/40% 40 vol. oxígeno/15% vol. nitrógeno; 22.) 45% vol. xenón/35% vol. oxígeno/20% vol. nitrógeno; 23.) 45% vol. xenón/30% vol. oxígeno/25% vol. nitrógeno; 24.) 45% vol. xenón/30% vol. oxígeno/25% vol. nitrógeno; 25.) 40% vol. xenón/30% vol. oxígeno/30% vol. nitrógeno; 26.) 40% vol. xenón/50% vol. oxígeno/10% vol. nitrógeno; 27.) 35% vol. xenón/25% vol. oxígeno/40% vol. nitrógeno; 28.) 35% vol. xenón/65% vol. oxígeno; 29.) 30% vol. xenón/70% vol. oxígeno; 30.) 30% vol. xenón/50% vol. oxígeno/20% vol. nitrógeno; 31.) 30% vol. xenón/30% vol. oxígeno/40% vol. nitrógeno; 45 32.) 20% vol. xenón/80% vol. oxígeno; 33.) 20% vol. xenón/30% vol. oxígeno/50% vol. nitrógeno; 34.) 15% vol. xenón/30% vol. oxígeno/55% vol. nitrógeno; 35.) 15% vol. xenón/50% vol. oxígeno/35% vol. nitrógeno; 36.) 10% vol. xenón/90% vol. oxígeno; 37.) 10% vol. xenón/50% vol. oxígeno/40% vol. nitrógeno; 38.) 10% vol. xenón/30% vol. oxígeno/60% vol. nitrógeno; 39.) 10% vol. xenón/25% vol. oxígeno/65% vol. nitrógeno; 40.) 5% vol. xenón/25% vol. Oxígeno/70% vol. nitrógeno; 41.) 5% vol. xenón/30% vol. oxígeno/65% vol. nitrógeno; 42.) 5% vol. xenón/50% 50 vol. oxígeno/45% vol. nitrógeno; 43.) 5% vol. xenón/30% vol. oxígeno/65% vol. nitrógeno; 44.) 5% vol. Xenón/95% vol. oxígeno; 45.) 1% vol. Xenón/99% vol. oxígeno; 46.) 1% vol. xenón/30% vol. oxígeno/69% vol. nitrógeno; 47.) 1% vol. xenón/25% vol. Oxígeno/74% vol. nitrógeno.

55 De modo particularmente ventajoso, el medicamento se emplea en la medicina intensiva particularmente cuando el medicamento debe ser administrado durante un periodo de tiempo largo, por ejemplo en el caso de la respiración artificial a largo plazo. En este caso el medicamento ofrece la ventaja particular de que, conforme al estado actual de los conocimientos, no presenta efecto secundario alguno, dado que el medicamento propiamente dicho no se metaboliza en el cuerpo. Es decir, que en el caso de la utilización de xenón o gases que contienen xenón como medicamento no se forma en el cuerpo metabolito alguno, y no se produce concentración alguna del medicamento en el cuerpo. 60

El xenón se administra particularmente en el caso de la respiración artificial a largo plazo y en el caso de la profilaxis ventajosamente en concentraciones subanestésicamente activas en un gas respirable (gas de respiración). Particularmente en el caso de la respiración artificial a largo plazo, es ventajosa la administración de gases respirables con un contenido de 5 a 45% en volumen de xenón, preferiblemente 5 a 40% en volumen de xenón. En el caso de 65 la respiración artificial a largo plazo, el gas respirable tiene por ejemplo un contenido de 20 a 30% en volumen de oxígeno, pudiendo aumentarse temporalmente en caso necesario el contenido de oxígeno p.ej. hasta 30 a 95% en volumen de oxígeno. El gas restante contenido en el gas respirable está constituido por regla general por nitrógeno u otro gas inerte.

## ES 2 321 185 T3

El xenón gaseoso empleado tiene por regla general la composición de isótopos natural. La composición de isótopos de xenón puede ser diferente de la composición de isótopos natural, particularmente en el caso de la utilización para fines diagnósticos. El xenón gaseoso se emplea preferiblemente en condiciones de alta pureza, como es habitual para los gases medicinales. El xenón gaseoso sirve preferiblemente como gas puro o en mezcla con otros gases para la fabricación de un medicamento gaseoso para las aplicaciones mencionadas.

El xenón gaseoso (xenón puro) se suministra por regla general como gas comprimido en recipientes de gases a presión tales como botellas de gases a presión o botes a presión. Pueden suministrarse también mezclas de gases que contienen xenón en recipientes de gases a presión. El medicamento gaseoso puede suministrarse también en un recipiente como gas o mezcla de gases licuado(a) o en forma solidificada por enfriamiento.

El medicamento se administra por regla general con un aparato de respiración artificial, con una unidad de dosificación de gases o con un aparato de anestesia. El medicamento se fabrica directamente para la utilización a partir de los gases puros, por ejemplo por mezcla conjunta de xenón, oxígeno y opcionalmente un gas inerte (p.ej. con ayuda de un aparato de anestesia) en proximidad inmediata al paciente.

El medicamento se administra por regla general al paciente como gas seco, gas húmedo o gas saturado de vapor de agua.

Adicionalmente, es ventajosa la combinación del medicamento que contiene xenón con un medicamento que contiene una fuente de NO, para el tratamiento de los trastornos de riego sanguíneo cerebral.

El medicamento contiene por tanto xenón y una fuente de NO o una mezcla de gases que contienen xenón y una fuente de NO, donde el xenón y la fuente de NO están contenidos en concentración farmacológicamente activa.

El objeto de la invención es particularmente la utilización de un medicamento constituido por un medicamento de inhalación, que comprende xenón o un gas que contiene xenón, y un medicamento administrado preferiblemente por vía oral, de inhalación o parenteral, que contiene una fuente de NO, como preparación combinada para la utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo, para el tratamiento de los trastornos del riego sanguíneo en el cerebro.

Un objeto adicional de la invención es particularmente la utilización de xenón y una fuente de NO o un gas que comprende xenón y una fuente de NO para el tratamiento de los trastornos de la perfusión cerebral.

El medicamento que se utiliza como preparado de combinación está constituido preferiblemente por un medicamento de inhalación, que comprende xenón o un gas que contiene xenón, y un medicamento administrado por vía oral, por inhalación (p.ej. como aerosol) o por vía parenteral, que contiene una fuente de NO.

Una fuente de monóxido de nitrógeno (fuente de NO) es NO (monóxido de nitrógeno), un gas o una mezcla de gases que contiene NO, o contiene preferiblemente una sustancia o preparación que libera monóxido de nitrógeno (NO), que estimula la formación endógena de NO o inhibe la degradación de NO en el cuerpo. Una fuente de monóxido de nitrógeno son particularmente compuestos que ceden NO y/o compuestos formadores de NO.

Fuentes de NO y particularmente compuestos que ceden NO se describen en el documento DE 691 27 756 T2 (p.ej. en la página 8, línea 7, hasta la página 9, final del 2º párrafo, de dicho documento) al cual se hace referencia por la presente. Compuestos que ceden NO son p.ej. S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), S-nitrosocisteína, nitroprusiato, nitrosoguanidina, trinitrato de glicerol, nitrito de isoamilo, nitrito inorgánico, azida o hidroxilamina. Los compuestos que ceden NO se incorporan por ejemplo como aerosol por inhalación al pulmón, como se describe en el documento DE 691 27 756 T2 y al cual se hace referencia por la presente.

Si se desea un aumento del nivel de NO en el cerebro durante la administración de los compuestos que ceden NO a través de la sangre, esto puede verse dificultado por la barrera hematoencefálica. Este problema se elude de acuerdo con el documento WO 00/56328 por administración de un agente estimulante de la formación endógena de NO como L-arginina. Los materiales que aumentan la formación endógena de NO, se consideran como sustancias formadoras de NO. Las sustancias estimulantes de la formación endógena de NO se emplean ventajosamente en combinación con los compuestos que ceden NO. La administración previa o simultánea de una o varias sustancias estimulantes de la formación endógena de NO mejora la facilidad de suministro de los compuestos que ceden NO al cerebro, lo que conduce a una eficacia mejorada de los compuestos que ceden NO en el cerebro. Una o más de las sustancias estimulantes de la formación endógena de NO, uno o más compuestos que ceden NO y xenón o un gas que contiene xenón se administran por consiguiente ventajosamente separados en el tiempo o de modo simultáneo. Por ejemplo, se comienza con la administración de una sustancia estimulante de la formación endógena de NO y en una etapa posterior se administran el compuesto que cede NO y xenón. También puede ser ventajoso comenzar con la administración de xenón por inhalación y administrar en un segundo paso una sustancia estimulante de la formación endógena de NO y un compuesto que cede NO, simultáneamente o separada en el tiempo.

El medicamento de combinación contiene xenón y al menos una fuente de NO en cantidad terapéuticamente activa. El medicamento contiene xenón p.ej. en cantidad subanestésica o anestésicamente activa. La dosificación de las sustancias estimulantes de la formación endógena de NO se describe p.ej. en el documento WO 00/56328, al cual

## ES 2 321 185 T3

se hace referencia por la presente. La dosificación de compuestos que ceden NO se describe para la administración en forma de aerosol en el documento US 5485827, al cual se hace referencia por la presente.

5 El xenón o gases que contienen xenón y una fuente de NO se utilizan para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del riego sanguíneo en el cerebro, particularmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de la perfusión cerebral, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o la terapia de los trastornos de la capacidad cognitiva, incluso postoperatoriamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome post-isquemia, y para la fabricación de un medicamento para la activación del riego sanguíneo en el cerebro.

10 Por ejemplo, en el caso de un derrame cerebral, el medicamento se emplea ventajosamente de la manera siguiente. En primer lugar se administra un gas que contiene xenón, p.ej. en cantidad subanestésicamente activa y activa como sedante. En una fase inmediata de la administración temporalmente escalonada del medicamento, se administra ventajosamente una preparación gaseosa, líquida o sólida con una fuente de NO (uno o más materiales para el aumento del nivel de NO en el cerebro) o una preparación con una fuente de NO en combinación con xenón o un gas que contiene xenón.

20 El xenón o una mezcla de gases que contiene xenón y una fuente de NO sirven adicionalmente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia de los trastornos de la capacidad cognitiva, incluso postoperatoriamente.

25 El medicamento de combinación se emplea por regla general como combinación de un componente (p.ej. como medicamento de inhalación) con xenón y un componente adicional con una fuente de NO, p.ej. un medicamento administrado por vía parenteral, de inhalación u oral que contiene al menos una fuente de NO. El medicamento contiene xenón en una cantidad farmacológica o terapéuticamente activa, p.ej. en una cantidad subanestésica o anestésicamente activa. El medicamento contiene la fuente de NO en una cantidad farmacológica o terapéuticamente activa.

30 El medicamento de combinación está constituido por ejemplo por xenón, un gas inerte, y una fuente de NO o por xenón, oxígeno, un gas inerte y una fuente de NO.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de xenón o una mezcla de gases que contiene xenón para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del riego sanguíneo en el cerebro.
2. La utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el xenón está contenido en el medicamento en una cantidad terapéuticamente activa.
- 10 3. La utilización según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el medicamento para el tratamiento de los trastornos del riego sanguíneo contiene como componente restante oxígeno, u oxígeno y un gas inerte.
- 15 4. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza como preparado de combinación con una preparación gaseosa, líquida o sólida, que contiene una fuente de NO, para aplicación simultánea, separada o escalonada en el tiempo.
- 20 5. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el medicamento contiene xenón y una fuente de NO o una mezcla de gases que contiene xenón y una fuente de NO, en la cual el xenón y la fuente de NO están contenidos en cantidad terapéuticamente activa.
- 25 6. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza para la vasodilatación cerebral o para tratamiento, terapia o profilaxis de trastornos de la capacidad cognitiva, o de disfunción cognitiva.
7. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza para el tratamiento de trastornos de la perfusión cerebral.
8. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza para el tratamiento del síndrome post-isquemia.
- 30 9. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza para la activación del riego sanguíneo en el cerebro.
- 35 10. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el medicamento se utiliza para la vasodilatación cerebral.

40

45

50

55

60

65