



MD 2935 B2 2005.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2935** <sup>(13)</sup> **B2**  
(51) Int. Cl.: *A61K 33/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2001 0349 (22) Data depozit: 2000.03.08  (31) Nr.: 199 10 986.9 (32) Data: 1999.03.11 (33) Țara: DE (41) Data publicării cererii: 2002.02.28, BOPI nr. 2/2002	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.12.31, BOPI nr. 12/2005  (85) 2001.10.09 (86) PCT/EP00/02025, 2000.03.08 (87) WO 00/53192, 2000.09.14
(71) Solicitant: AGA AB, SE (72) Inventatori: PETZELT, Christian, DE; KOX, Wolfgang J., DE (73) Titular: AGA AB, SE (74) Reprezentant: SIMANENKOVA Tatiana, MD	

(54) Utilizare a xenonului pentru tratamentul neurointoxicațiilor

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, și anume la neurologie.

În invenție este descrisă utilizarea xenonului sau a amestecurilor gazoase conținând xenon pentru tratamentul neurointoxicațiilor. În particular, invenția se referă la utilizarea xenonului în acele cazuri, când neurointoxicația este cauzată de un exces de neuromedatori. Xenonul poate reduce

2  
5 eliberarea neuromediatorilor, în primul rând a dopaminei, care este cauzată de condițiile hipoxiei, cum ar fi apoplexia sau traumatismul cranio-cerebral.

Revendicări: 17  
Figuri: 2

10

MD 2935 B2 2005.12.31

## MD 2935 B2 2005.12.31

3

### Descriere:

Prezenta invenție se referă la medicină, și anume la neurologie.

5 Eliberarea necontrolată a neurotransmițătorilor, în special a glutamatului, noradrenalinei și dopaminei este responsabilă de numeroase neurointoxicații cerebrale acute și cronice, care se numesc neurointoxicații sau neuroalterări. Acești neurotransmițători distrug neuronii afectați inducând apoptoza (moartea celulară necontrolată) și/sau în mod secundar cu metabolizării acestora prin formare de radicali ai oxigenului care exercită efecte toxice. Eliberarea necontrolată a neurotransmițătorilor, care rezultă cu o creștere drastică a concentrației de neurotoxine în țesutul afectat, poate fi declanșată de diverse cauze endogene sau exogene. De exemplu, o eliberare sporită de glutamat sau dopamină 10 poate fi rezultatul unei traume craniocerebrale acute. Amplificarea eliberării neurotransmițătorului se constată de asemenea ca răspuns la deficiența de oxigen în creier, de exemplu, în caz de apoplexie (ischemie) sau în cazul altor hipoxii, în particular în timpul nașterii copilului. Abuzul de medicamente reprezintă o altă cauză a eliberării excesive de neurotransmițători. Anumite forme de schizofrenie, recidivele induse de stres în schizofrenie (episoadele acute) sunt de asemenea însoțite de o creștere a eliberării neurotransmițătorilor. În cele din urmă, tulburarea cronică a echilibrului 15 neurotransmițătorilor, în particular a echilibrului dopaminei, se relevă de asemenea în diferite regiuni cerebrale în cazul bolii Parkinson. Se constată de asemenea amplificarea eliberării dopaminei și formarea ulterioară de radicali liberi. Diferite investigații cu culturi celulare pe animale experimentale demonstrează eliberarea neurotransmițătorilor, în special ca rezultat al deficienței de oxigen. 20 De exemplu, la șobolanii la care s-a administrat în infuzie neurotoxină 6-hidroxi-dopamină unilateral în substanța neagră având ca rezultat o depleție unilaterală a dopaminei în striația ipsilaterală, se poate observa că ischemia indusă experimental în regiunile cu depleția dopaminei provoacă o deteriorare mai puțin pronunțată decât în alte regiuni cerebrale. Aceste rezultate sugerează că dopamina are un anumit rol în moartea ischemic indusă a celulei striate (Clemens and Phebus, Life 25 Science, 1988, Vol. 42, p. 707 et. seq.).

Se poate observa de asemenea că dopamina se eliberează în cantități mari din striație în timpul ischemiei cerebrale (Kahn et. al., Anest.-Analg., 1995, Vol. 80, p. 1116 et. seq.).

S-a studiat detaliat eliberarea neurotransmițătorilor în ischemia cerebrală și se pare că aceasta are un rol cheie pentru moartea neurală excitotoxică. De exemplu, Kondoh et al., Neurosurgery, 1994, 30 Vol. 35, p. 278 et. seq., au constatat că modificările eliberării și metabolizării neurotransmițătorilor pot reflecta alterările metabolismului celular în cadrul ischemiei. La animalele cu apoplexie indusă experimental este documentată de asemenea creșterea concentrației extracelulare de dopamină în striație.

În modelele de ischemie contribuția excesului de dopamină la deteriorarea neuronală poate 35 deriva din abilitatea antagoniștilor dopaminei de a obține protecție din partea neuronilor (Werling et. al., Brain Research, 1993, Vol. 606, p. 99 et. seq.). În cultura celulară dopamina cauzează apoptoza primară a neuronilor striatei fără alterarea celulelor din cauza unui efect negativ al fosforilării oxidative (raportul ATF/ADF persistă nemodificat). Totuși, în cazul în care aceste efecte se asociază cu inhibarea minimă a funcției mitochondriale, efectul neurotoxic al dopaminei poate să se amplifice semnificativ (McLaughlin et. al., Journal Neurochemistry, 1998, Vol. 70, p. 2406 et. seq.). 40

Adițional la toxicitatea hipoxică directă asupra neuronilor, efectele stresului indus prin deficiența oxigenului, în particular, în timpul nașterii, amplifică eliberarea dopaminei, cu condiționarea negativă a proceselor reglării dopaminergice de către creier. Astfel, chiar și copiii, care se pare au supraviețuit faza netraumatizantă a nașterii hipoxice, când ei cresc au o tendință preponderent spre 45 convulsii și stări epileptice.

O altă cauză implicată în tulburarea eliberării neurotransmițătorului este abuzul de droguri. În special, în cazul în care consumul de droguri, cum ar fi stupefiantele (extazi etc.) sau heroina, sau amfetaminele, este supradozat, persoanele manifestă semne de intoxicație și frecvent spasmofilie, care se datorează amplificării eliberării neurotransmițătorului. 50

Cauzele schizofreniei sunt de asemenea datorate unui complex de deteriorări ale reglării neurotransmițătorului. Schizofrenia la pacienți frecvent are o evoluție asimptomatică o perioadă îndelungată de timp, dar ea are tendința spre o evoluție spontană a episoadelor acute de schizofrenie, care prompt se declanșează la eliberarea dopaminei induse prin stres, chiar și în situații de stres minor. În acest caz se vorbește de schizofrenie catatonică. Alte afecțiuni neuropsihice care se 55 bazează pe intensificarea eliberării neurotransmițătorului sunt stările depresive și sindromul Gilles de la Tourette ("boala ticurilor", "Ticuri impulsive").

În sfârșit, una din cauzele bolii Parkinson este considerată în prezent modularea dopaminei și metabolismul dopaminei. În boala Parkinson sunt afectați în special neuronii dopaminergici ai striației. Există publicații în care se relatează că boala Parkinson este cauzată de excesul de dopamină

## MD 2935 B2 2005.12.31

4

în regiunile afectate ale hipotalamusului posterolateral și în substanța neagră. În această regiune se află un număr mare de neuroni, care și-au pierdut funcționalitatea, însă nu și vitalitatea. Acești neuroni menționați ca "neuroni orfani" eliberează continuu cantități de neurotransmițător, având efecte patologice.

5       Cu excepția bolii Parkinson și, în special, schizofreniei, în care precursorii dopa se utilizează ca medicament, nu există modalități terapeutice care ar reduce focarul concentrației de dopamină în jurul celulelor pereclitate.

10       Astfel, se solicită un preparat care reduce sau previne efectul deteriorant asupra neuronilor al eliberării necontrolate a neurotransmițătorilor, de exemplu a dopaminei, glutamatului sau noradrenalinei. Obiectul prezentei invenții este un astfel de preparat, care poate fi utilizat în stările menționate mai sus și conform revendicărilor ce urmează ale cererii.

      Acest obiect se realizează prin expunerea componentelor definite în revendicările independente 1, 15 și 17. Adițional realizările și aspectele avantajoase ale prezentei invenții sunt prezentate în revendicările dependente, descriere și desenele anexate.

15       S-a constatat că gazul nobil xenon produce o inhibare reversibilă surprinzătoare a eliberării neurotransmițătorilor, în special a dopaminei și glutamatului. Această descoperire inopinată oferă posibilitatea producerii preparatelor pentru tratamentul deteriorării celulelor și afecțiunilor, care sunt cauzate de amplificarea eliberării neurotransmițătorilor, în special a dopaminei și glutamatului.

20       Prezenta invenție asigură aplicarea xenonului pentru obținerea unui preparat pentru tratamentul neurointoxicațiilor. Așa neurointoxicații includ, în special, excesul de neurotransmițători. Invenția se bazează, în special, pe abilitatea xenonului de a diminua eliberarea dopaminei și/sau glutamatului.

      Conform invenției prin neurointoxicații se subînțeleg stări de intoxicație acute sau cronice ale SNC, în special ale creierului, care în majoritatea cazurilor se manifestă cu simptome de deficiențe cerebrale în zonele afectate. Aceste stări de intoxicație evoluează în rezultatul unui exces de neurotransmițători, în particular de glutamat, noradrenalină și/sau dopamină, cauzele declanșării fiind diferite. Trebuie menționate așa afecțiuni, cum ar fi apoplexia, hipoxiile, deficiența de oxigen în timpul nașterii, boala Parkinson, traume craniocerebrale, abuzul de droguri, schizofrenia și sindromul Gilles de la Tourette. Inventatorii au constatat că la pacienții care trebuie să fie conectați la aparatul de circulație cardiopulmonară extracorporală frecvent apar simptome de deficiență cerebrală printr-un exces de neurotransmițători cauzat de hipoxie. De exemplu, utilizarea aparatului de circulație cardiopulmonară extracorporală, deseori poate cauza neurointoxicații neidentificate, care pot reține semnificativ reconvalescența pacienților. De asemenea s-a relevat că orice respirație artificială prelungită poate rezulta cu neurointoxicație indezirabilă, ca efect secundar. În cercetările recent realizate de inventatori, inopinat s-a relevat că reducerea acuității auditive (de exemplu, datorată zgomotelor auriculare presbiacuziei, surdității impetuoase) poate de asemenea fi cauzată de neurointoxicație. Excesul de neurotransmițători, în particular, eliberarea excesivă a glutamatului și dopaminei, cauzată de o tulburare în organism, de o traumă acustică sau ischemie provoacă distrucția terminațiilor nervoase și ulterior moartea nervilor respectivi în organele auditive. Migrena poate fi considerată o altă afecțiune care este mai mult ca probabil cauzată de tulburări ale echilibrului dopaminei, deci de o neurointoxicație.

40       Descoperirea efectului xenonului asupra eliberării neurotransmițătorilor, este completamente un domeniu nou de aplicare a acestui gaz nobil, utilizat ca agent anestezic inhalator în anesteziologie. Tratamentul diferitor afecțiuni cerebrale, cum ar fi cele menționate mai sus și al altor afecțiuni cauzate de excesul de neurotransmițători poate fi realizat, conform prezentei invenții, prin aplicarea unei terapii inhalatorii. Pătrunderea xenonului prin sistemul respirator și transportul în creier sunt deja asigurate la utilizarea lui ca agent anestezic. De asemenea se crede, că utilizarea xenonului nu are efect deteriorant asupra organismului uman, deoarece a fost realizat deja un număr mare de experiențe cu utilizarea lui ca agent anestezic. Xenonul poate fi administrat în diferite moduri, alegerea concretă fiind făcută în funcție de locul administrării. De exemplu, aparatele de inhalare utilizate în clinici pot fi aplicate și pentru anestezicarea prin inhalare. În cazul utilizării aparatului de circulație cardiopulmonară extracorporală sau a unui alt aparat pentru respirație artificială xenonul poate fi adăugat direct în aparat, fără dispozitive suplimentare. În acest caz, adăuga standard a xenonului previne formarea de neurointoxicații în situația model (profilaxie) sau, cel puțin, atenuează manifestările simptomelor de deficiență. Ambulatoriu, de exemplu, în tratamentul primar al victimelor accidentelor, se utilizează dispozitive de inhalare mai simple, care amestecă xenonul cu aerul din mediul ambiant în procesul inhalării. De asemenea este posibilă adaptarea simplă a concentrației de xenon și a duratei administrării lui în funcție de necesitățile terapeutice. De exemplu, este avantajoasă utilizarea amestecurilor de xenon cu alte gaze, fiind posibil de a amesteca xenonul cu oxigen, azot, aer și alte gaze inofensive pentru organismul uman.

60       La pacienții care suferă de un traumatism craniocerebral acut respirația unui amestec de xenon cu oxigen, utilizat, de asemenea, pentru anestezie, previne sau cel puțin reduce eliberarea dopaminei și,

## MD 2935 B2 2005.12.31

5

astfel, înlătură efectele neurotoxice secundare ale traumei. În cazul unor așa traume, un astfel de efect anestezic secundar este dezirabil, deoarece pacientul nu simte durere.

5 O caracteristică esențială a ischemiei acute a creierului este efectul secundar neurotoxic, care apare în rezultatul creșterii neurotransmițătorilor, acesta fiind responsabil de moartea neuronilor în regiunea ischemică marginală. În pofida unui tratament imediat cu xenon, de exemplu, efectuat de către medici în cadrul asistenței de urgență, aplicând tratamentul inițial în cazul apoplexiei pacientului, nu se poate preveni ischemia, însă se poate reduce sau chiar preveni neurotoxicitatea prin neurotransmițătorii eliberați secundar. Astfel, pot fi reduse alterările care apar frecvent în cazul apoplexiei. Aceleași măsuri pot fi realizate și în cazul în care simptomele maladiei apar ca rezultat al abuzului de stupefiante, pierderii auzului sau în cazul unei migrene.

10 În cazul deficienței de oxigen în timpul nașterii, de exemplu, în timpul intrării în canalul obstetric sau din cauza problemelor cu cordonul ombilical, respirația cu xenon-(oxigen) a mamei și respirația copilului, cât de repede posibil după naștere, poate preveni efectele negative cauzate de eliberarea dopaminei în perioada deficienței de oxigen.

15 În cazul pacienților cu schizofrenie periodică (catatonie), progresul este foarte neașteptat, tabloul stării fiind caracterizat de simptome dramatice (manii și halucinații). Deseori faza dispăre pe atât de repede, pe cât de brusc a apărut. Așa faze sau atacuri pot fi declanșate spontan de situații de stres. Respirația rapidă cu amestec gazos de xenon în perioada stării de stres poate cel puțin reduce intensitatea atacului. Pentru aceasta este evident că pacienții trebuie să fie echipați cu inhalatoare cu xenon, care le permit să-și administreze singuri tratamentul. Se pot utiliza și containere similare celor utilizate pentru spray-urile antiastmatice, care să elibereze xenonul, la apăsarea pe o manetă. O administrare similară poate fi aplicată și în cazul tratamentului pacienților depresivi, dispoziția cărora se schimbă zilnic și din aceste considerente necesită tratament corespunzător stării.

20 Boala Parkinson cronică este însoțită de simptome progresive. În acest caz tratamentul consecvent cu xenon reduce eliberarea neurotransmițătorului și încetinește progresarea bolii sau chiar o stopează. Astfel, se oferă un tratament intermitent în care pacientul respiră cu xenon la anumite intervale de timp. Același tratament este aplicabil pacienților cu sindromul Gilles de la Tourette. Ticurile lor de asemenea devin tot mai distincte odată cu evoluția bolii.

25 În cazul stărilor acute de amenințare, cum ar fi traumatismul craniocerebral sau ischemia, respirația poate fi realizată cu succes cu un amestec de xenon-oxigen 90:10% de volum, de preferință 80:20% de volum, cel mai potrivit fiind (75...70):25...30% de volum, timp de la câteva ore până la o zi. Pentru comparație, în cazul evoluției cronice a bolii poate fi aplicată respirația intermitentă cu un amestec de xenon-aer cu un conținut redus de xenon, de exemplu, de la 5 la 30% xenon, mai potrivit fiind de la 10 la 20%.

30 Pot fi utilizate diverse metode de inhalare a xenonului sau amestecurilor de xenon în funcție de dispozitivele utilizate. În clinici este posibilă utilizarea aparatelor anestezice, în care amestecurile de xenon-oxigen prefabricate pot fi aduse direct la intrările corespunzătoare ale aparatelor pentru anestezie. Respirația poate fi realizată conform unei proceduri generale pentru acest gen de aparate. Analogic se procedează și cu aparatul de circulație cardiopulmonară extracorporală.

35 În mod alternativ, în cazul utilizării unor dispozitive mobile, xenonul poate fi amestecat cu aerul din mediul ambiant, astfel dimensiunile mai mici ale baloanelor cu presiunea necesară sporesc mobilitatea aparatului. De exemplu, poate fi utilizat un inhalator care se alimentează cu xenon dintr-un baton sub presiune, fiind ajustat pe un suport la o cameră de fuzionare. Această cameră conține un ajutor pentru inhalarea xenonului, iar din partea din care se eliberează xenonul spre camera de fuzionare are cel puțin o valvă de control adițională, care permite pătrunderea aerului din mediul ambiant. Containerul cu xenon sub presiune poate fi echipat cu o valvă de reducere a presiunii, care asigură eliberarea cantității necesare de xenon. Când pacientul inspiră, el trage aer în valvele cu aer. În camera de fuzionare acest aer se amestecă cu xenon în raportul dezirabil, apoi amestecul este inhalat de către pacient. Un inhalator mobil avantajos utilizat pentru inhalarea xenonului și a amestecurilor lui este, de exemplu, cel descris în EP0560928 1993.09.22.

40 Într-o realizare ulterioară simplificată, de exemplu, pentru utilizare de sine stătătoare, un ajutoraj este conectat direct la containerul cu xenon sub presiune. În timpul inhalării pacientul deschide valva de presiune și inhalează xenon simultan cu aerul din mediul ambiant. Când pacientul expiră, el eliberează valva, astfel la ajutoraj nu mai ajunge xenon. În așa mod este posibilă reglarea cantității inhalate de xenon.

45 Invenția se explică prin desenele din figurile 1 și 2, care reprezintă eliberarea dopaminei în culturile celulare expuse unui șoc hipoxic.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1

50 Se efectuează un experiment *in vitro* cu celule PC12, care reprezintă celule de feocromocitom de șobolan. Se examinează o tumoare a cortexului suprarenal, producătoare de catecolamină, care

## MD 2935 B2 2005.12.31

6

eliberează permanent dopamină. Celulele PC12 pot fi reproduse continuu *in vitro*. După aditia factorului de creștere a nervului ele încep să se diferențieze transformându-se în neuroni cu proprietăți *in vivo*, în special cele care se referă la eliberarea neurotransmițătorului. Celulele PC12 sunt recunoscute ca model neuronal. Celulele PC12 astfel diferențiate sunt expuse unei situații hipoxice în care ele eliberează dopamină. Așa o situație hipoxică este starea de stres artificial indus pentru celule, în care, de exemplu, alimentarea cu oxigen este redusă sau împiedicată. În cazul în care aceste situații hipoxice sunt tratate cu xenon în concentrații definite pentru același interval de timp, eliberarea neurotransmițătorilor se va reduce. Evoluția în timp a unui așa experiment este indicată în figura 1 în baza unui exemplu. Linia curbă care reprezintă celulele de control nestresate, marcate prin pătrate colorate, indică o concentrație redusă de dopamină pe parcursul întregii perioade, care servește ca sursă pentru unele fluctuații. În cazul în care se declanșează o situație hipoxică pentru doza de heliu, substituită cu oxigen, curba care indică concentrația dopaminei va fi curba cu triunghiuri colorate. O concentrație maximă de dopamină survine după circa 40 minute. Totuși, în cazul în care se administrează xenon într-o situație hipoxică celulele efectiv nu se vor mai deosebi de celulele de control, aceasta se indică pe desenul cu cercuri colorate. Corespunzător concentrației relative de dopamină, indicată în partea B a desenului 1, este evident că eliberarea dopaminei se reduce până la valorile celulelor de control. Astfel, s-a determinat că efectul xenonului este completament reversibil, deci celulele tratate în așa mod nu pot fi deosebite de celulele netratate, după ce xenonul a fost spălat. În experimentul descris mai sus gazele utilizate au fost aplicate celulelor printr-un amestec cu tamponul de creștere pentru celule. Aici se admite orice soluție tampon de gaz saturată.

### Exemplul 2

Celulele PC12 din exemplul 1 au fost distribuite în diferite vase și expuse diferitor condiții. Rezultatele sunt indicate în figura 2.

Control: incubarea într-o atmosferă normală (aer din mediul ambiant).

N<sub>2</sub>: incubare în azot (N<sub>2</sub>) timp de 30 min (=hipoxie).

Xenon: incubare în xenon timp de 30 min.

Glu: aditia a 10 μM de glutamat timp de 30 min de incubare în atmosferă normală.

Glu+N<sub>2</sub>: aditia a 10 μM de glutamat timp de 30 min de incubare în N<sub>2</sub>.

Glu-Xe: aditia a 10 μM de glutamat timp de 30 min de incubare în xenon.

În celulele inhibitate cu azot (grupa N<sub>2</sub>) s-a realizat o condiție hipoxică și eliberarea sporită de dopamină. Eliberarea dopaminei poate fi sporită, în cazul în care la atmosfera de azot se adaugă glutamat în doză mai mare, care reprezintă un neurotransmițător și are efect neurotoxic (grupa Glu+N<sub>2</sub>). Totuși, în cazul în care se administrează 10 μM de glutamat în prezența xenonului (grupa Glu+Xe), deși se observă o ușoară creștere a eliberării dopaminei, ea se reduce cu două treimi, comparativ cu experimentul respectiv (Glu+N<sub>2</sub>).

Rezultatele prezentate în figura 2 demonstrează că în așa situații de stres, cum ar fi hipoxia, neurotransmițătorii – glutamatul și dopamina, sunt eliberați în cantități mari. Aceste rezultate indică în cazul a) alterarea directă a țesuturilor neuronale vecine, incluzând în general apoptoze, iar în b) indirect, cauzează o eliberare sporită de alți neurotransmițători. Astfel, pe lângă efectul exercitat de glutamat, asupra celulelor influențează și dopamina eliberată, în special când celulele sunt menținute în condiții de hipoxie. Eliberarea neintenționată a neurotransmițătorilor poate fi redusă de multe ori prin alimentare simultană cu xenon.

În general, prezenta invenție asigură că xenonul poate stopa rapid și fără efecte secundare permanente eliberarea neurotransmițătorilor. Deci, xenonul poate fi utilizat în concentrații definite într-o manieră utilă terapeutic, în toate condițiile patologice, caracterizate prin eliberare neregulată de neurotransmițător. Această terapie devine larg aplicabilă datorită modului simplu de utilizare (prin inhalare) și inofensivității xenonului.

50

## MD 2935 B2 2005.12.31

7

### (57) Revendicări:

1. Utilizare a xenonului sau a amestecurilor gazoase de xenon pentru fabricarea unui preparat pentru tratamentul neurointoxicațiilor.
- 5 2. Utilizare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de un exces de neuromediatori.
3. Utilizare conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** xenonul reduce eliberarea dopaminei, glutamatului și/sau noradrenalinei.
- 10 4. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de apoplexie.
5. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de un abuz de droguri.
6. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de deficiența de oxigen în timpul nașterii.
- 15 7. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este determinată de boala Parkinson, schizofrenie sau sindromul Gilles de la Tourette.
8. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de un traumatism craniocerebral.
- 20 9. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** preparatul conținând xenon sau un amestec gazos de xenon este utilizat în aparatul de circulație cardiopulmonară extracorporală.
10. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația cauzează pierderea auzului.
- 25 11. Utilizare conform uneia din revendicările 1...3, **caracterizată prin aceea că** neurointoxicația este cauzată de migrenă.
12. Utilizare conform uneia din revendicările 1...10, **caracterizată prin aceea că** preparatul administrat pentru terapie conține de la 5 până la 90% de volum de xenon.
13. Utilizare conform revendicării 12, **caracterizată prin aceea că** preparatul conține de la 5 la 30% din volum de xenon.
- 30 14. Utilizare conform uneia din revendicările 1...13, **caracterizată prin aceea că** preparatul administrat pentru terapie suplimentară conține oxigen și/sau azot și/sau aer.
15. Utilizare conform revendicării 12, **caracterizată prin aceea că** preparatul conține xenon și oxigen în raport de 80 la 20% de volum.
- 35 16. Preparat conținând xenon sau un amestec gazos de xenon pentru tratamentul neurointoxicațiilor.
17. Preparat conținând xenon pentru tratamentul neurointoxicațiilor definit în revendicarea 13, care conține suplimentar un gaz cu conținut de oxigen.

### (56) Referințe bibliografice:

1. EP 864329 B1 2000.12.13

Șef Secție:	GUȘAN Ala
Examinator:	TIMONIN Alexandr
Redactor:	LOZOVANU Maria

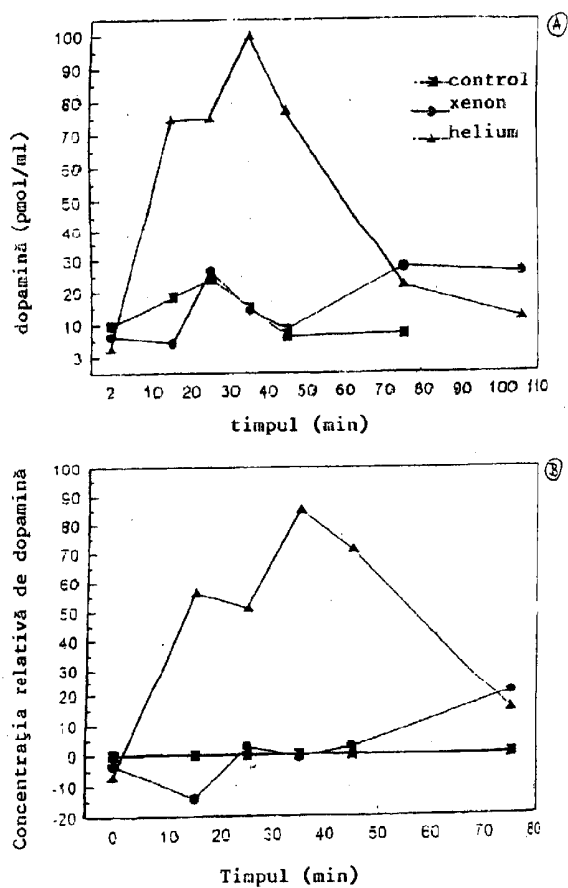


Fig. 1

Eliberarea relativă a dopaminei comparativ în stresul maximal (glu + N<sub>2</sub>), după 30min. de incubare (glu + N<sub>2</sub> = 100%)

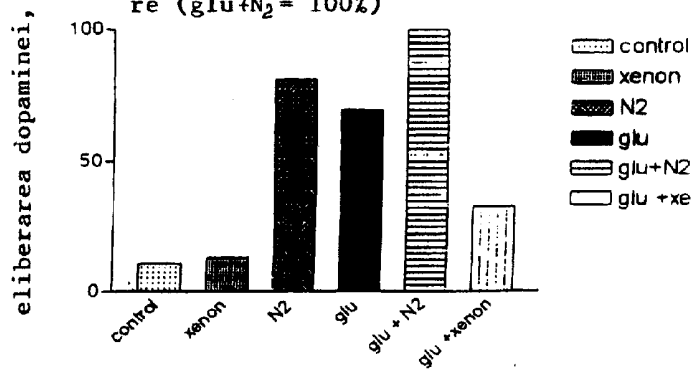


Fig. 2

## RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0349											
(22) Data depozit: 2000.03.08											
Prioritatea invocată : (31) nr.: 199 10 986.9                      (32) data : 11.03.1999                      (33) țara : DE (51) <sup>7</sup> : A 61 K 33/00; A 61 P 25/00 (54) <b>Titlul : Utilizare a xenonului sau a amestecurilor gazoase de xenon pentru fabricarea unui preparat pentru tratamentul neurointoxicatilor</b> (71) Solicitantul : <b>AGA AB, SE</b>  Termeni caracteristici : a) limba română: xenon b) limba engleză: xenon											
I. Minimul de documente consultate ( sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)											
Int. Cl. <sup>7</sup> A 61 K 33/00; A 61 P 25/00 (MD) Baza de date naționale: 1994-2005 (EA) ) Baza de date: <a href="http://www.eapo.org/private/">http://www.eapo.org/private/</a> (SU) colecția de certificate de autor la BRIT											
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)											
<a href="http://www.eapo.org/private/">http://www.eapo.org/private/</a>											
IV. Documente considerate ca relevante											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria *</th> <th>Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente</th> <th>Numărul revendicării vizate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP 864328B1 2003.02. 19</td> <td>1,15,16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 864329B1 2000.12. 13</td> <td>1,15,16</td> </tr> </tbody> </table>	Categoria *	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate	A	EP 864328B1 2003.02. 19	1,15,16	A	EP 864329B1 2000.12. 13	1,15,16		
Categoria *	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate									
A	EP 864328B1 2003.02. 19	1,15,16									
A	EP 864329B1 2000.12. 13	1,15,16									
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează									
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate									
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția									
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur									
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate									
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente									
Data finalizării documentării: 05.08.2005											
Examinatorul: TIMONIN Alexandr											