



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 932**

51 Int. Cl.:
A61K 31/02 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07024046 .0**
96 Fecha de presentación : **10.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1908458**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Agente anestésico volátil con xenón.**

30 Prioridad: **14.09.2000 DE 100 45 829**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73 Titular/es: **AIR LIQUIDE DEUTSCHLAND GmbH**
Hans-Günther-Sohl-Strasse 5
40235 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **Copping, Arnold;**
Neu, Peter;
Horn, Nicola;
Pilger, Carsten;
Thoma, Klemens;
Rossaint, Rolf;
Reyle-Hahn, Matthias;
Hecker, Klaus E.;
Baumert, Jan-Hinrich y
Schucht, Fridtjof

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

ES 2 362 932 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

Agente anestésico volátil con xenón

5 El invento se refiere a un agente anestésico volátil, que contiene xenón o se emplea en combinación con xenón.

Entre los agentes anestésicos volátiles se cuentan metoxiflurano, halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. El metoxiflurano ya no se emplea más debido a los riesgos sanitarios.

10 El xenón se emplea ya desde hace muchos años como agente anestésico por inhalación. Una recopilación sobre las propiedades anestésicas y farmacológicas del xenón se encuentra en la cita de F. Giunta y colaboradores, "Xenon: a review of its anaesthetic and pharmacological properties" (Xenón: una recopilación sobre sus propiedades anestésicas y farmacológicas), Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 00:1-9, 1996.

15 Como una medida de la potencia anestésica de un agente anestésico se introdujo el denominado valor de la MAC (acrónimo de "minimal alveolar concentration" = concentración alveolar mínima). El valor de la MAC constituye un valor orientativo en la anestesia. La concentración realmente necesaria de un agente anestésico es diferente de un paciente a otro y depende de muchos parámetros tales como, entre otros, la edad. La concentración necesaria de un agente anestésico fluctúa, por lo tanto, habitualmente en el intervalo de valores de 0,7 a 1,3 veces el valor de la MAC. Según el estado actual de los conocimientos, el valor de la MAC en los seres humanos para el xenón se sitúa en 71 % en volumen de xenón.

20 Los agentes anestésicos por inhalación volátiles conocidos tienen una serie de desventajas. Así, estos agentes tienen un efecto depresor de la presión (tensión) sanguínea, y son degradados sólo gradualmente en el cuerpo o son segregados a través del hígado y de los riñones, y tienen por lo general unos efectos secundarios indeseados.

25 El invento está basado en la misión de poner a disposición un agente para la anestesia, que presente menos desventajas.

30 Sorprendentemente, se encontró que en el caso de una administración de un agente anestésico volátil con xenón gaseoso se pueden disminuir manifiestamente las desventajas en el caso del empleo de agentes anestésicos volátiles.

35 Por consiguiente, constituye un objeto del invento un agente anestésico con las características descritas en la reivindicación 1.

40 El agente anestésico contiene, además de oxígeno, como uno de los componentes xenón o un gas que contiene xenón, y, como otro componente adicional, un agente anestésico volátil, empleándose los componentes para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente en la anestesia. El agente anestésico, que se emplea de manera especialmente preferida en forma de los componentes separados de un modo adaptado a la anestesia, es designado por lo tanto también como agente anestésico combinado o como agente anestésico por inhalación combinado. El agente anestésico o sus componentes son gaseosos en el caso de su uso. El agente anestésico por inhalación combinado se produce de manera preferida inmediatamente antes de su uso, mezclando los componentes del agente anestésico por inhalación, que se deben de emplear en cada vez, oxígeno y eventualmente un gas, de manera preferida un gas con propiedades inertes (p.ej. un gas inerte) para formar un gas respirable.

45 Un objeto adicional del invento es la utilización de oxígeno, de xenón en una concentración situada en un intervalo de 10 a 50 % en volumen, y de uno o varios agentes anestésicos volátiles como componentes para la producción de un agente anestésico combinado para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente en la anestesia.

50 El agente anestésico combinado se emplea en seres humanos o e mamíferos.

55 Como agente anestésico volátil se emplean p.ej. halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano. El componente del agente anestésico volátil en el agente anestésico combinado puede ser también una mezcla de dos o más agentes anestésicos volátiles. Se prefiere el empleo de un único agente anestésico volátil individual en el agente anestésico combinado.

60 El agente anestésico se produce de manera preferida durante el uso mediante una adición dosificada de xenón o de un gas que contiene xenón, y de un agente anestésico volátil a una corriente gaseosa, que se compone de oxígeno o que contiene oxígeno en una cantidad suficiente para la respiración. La adición dosificada de los componentes del agente anestésico se efectúa, por ejemplo, en una manguera de respiración artificial de un paciente. La mezcla gaseosa o el agente anestésico combinado, que se ha producido, contiene xenón en una concentración situada en el intervalo de 10 a 50 % en volumen.

65 Las mezclas gaseosas producidas para la anestesia pueden contener, además de oxígeno, de xenón y del agente

anestésico volátil, uno o varios gases o unas sustancias que son gaseosas a la temperatura corporal y a la presión normal. Unos gases adicionales son, por ejemplo, un gas inerte, tal como nitrógeno o gases nobles (p.ej. helio, neón, argón, criptón). La adición y mezclado de uno o varios gases, que son inertes o que se comportan de un modo inerte, puede ser muy ventajosa cuando se deba de incorporar una pequeña cantidad de xenón en el cuerpo. Esto puede ser el caso por ejemplo a la terminación de una narcosis.

La mezcla gaseosa producida o el agente anestésico combinado contienen el agente anestésico volátil preferiblemente en una concentración situada por debajo del correspondiente valor de la MAC, por ejemplo, por debajo de 90 % del correspondiente valor de la MAC, de manera preferida por debajo de 75 % del correspondiente valor de la MAC, de manera especialmente preferida por debajo de 50 % del correspondiente valor de la MAC, en particular por debajo de 25 % del correspondiente valor de la MAC.

En los casos de pacientes con daños y lesiones en el hígado o en los riñones, se emplea preferiblemente isoflurano, en los casos de pacientes con una cardiopatía o que tienen un corazón enfermo se emplea preferiblemente enflurano, y en casos normales se emplea preferiblemente isoflurano, sevoflurano o desflurano como agente anestésico volátil en el agente anestésico combinado. Para un rápido despertar del paciente después de la narcosis se emplea preferiblemente sevoflurano o desflurano. En el caso de niños se emplean preferiblemente sevoflurano o halotano como agente anestésico volátil en el agente anestésico combinado.

Los agentes anestésicos volátiles halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano se emplean preferiblemente en los siguientes intervalos de concentraciones en el agente anestésico combinado o en la mezcla gaseosa en el caso de seres humanos: de 0,2 a 0,75 % en volumen en el caso de halotano, de 0,6 a 1,6 % en volumen en el caso de enflurano, de 0,5 a 1,15 % en volumen en el caso de isoflurano, de 0,9 a 2,0 % en volumen en el caso de sevoflurano y de 3,6 a 6,0 % en volumen en el caso de desflurano (los valores han sido extrapolados a partir de ensayos con cerdos).

Para la anestesia se emplean unas mezclas gaseosas que se componen de 10 a 50 % en volumen de xenón, de un agente anestésico volátil, de oxígeno y eventualmente de uno o varios otros gases adicionales, estableciendo las proporciones de todos los componentes de la mezcla gaseosa en común un 100 % en volumen. El contenido de oxígeno en la mezcla gaseosa es por lo general de más que 20 % en volumen, de manera preferida en torno a 30 % en volumen. En casos especiales, en particular en situaciones momentáneas de emergencia, pueden ser ventajosas provisionalmente unas concentraciones de oxígeno de más que 40 % en volumen en la mezcla gaseosa (el gas de respiración artificial), en particular en torno a 50 % en volumen o de más que 50 % en volumen, según sea el caso de uso. Una concentración de oxígeno aumentada constantemente en la mezcla gaseosa es ventajosa en particular para la anestesia de pacientes con enfermedades pulmonares o en los casos de operaciones quirúrgicas con una gran pérdida de sangre. En tales casos, se emplean, por ejemplo, unas mezclas gaseosas con xenón y un agente anestésico volátil con una proporción de por lo menos 30 % en volumen de oxígeno ($FiO_2 \geq 0,3$; FiO_2 = fractional inspired oxygen tension (tensión fraccionaria de oxígeno inspirado)) o de por lo menos 50 % en volumen de oxígeno ($FiO_2 \geq 0,5$), según sea el caso de uso.

Por regla general, las proporciones de los componentes gaseosos son modificadas en la mezcla gaseosa producida durante una narcosis, es decir, que los componentes del agente anestésico o uno de los componentes del agente anestésico no es/son mantenido(s) constante(s) o lo son sólo provisionalmente. Las proporciones de los componentes del agente anestésico son modificadas p.ej. individualmente o por parejas de una manera escalonada o constante. Un componente tal como el xenón o el agente anestésico volátil puede ser suprimido también totalmente a lo largo de un cierto intervalo de tiempo durante la narcosis.

Ejemplos de mezclas gaseosas (escalones de concentración), entre las que se puede cambiar en una narcosis (p.ej. de una mezcla gaseosa con 30 % en volumen de oxígeno a una mezcla gaseosa con 50 % en volumen de oxígeno) se exponen en las Tablas 1 hasta 5. Las mezclas gaseosas se producen por regla general de la siguiente manera: a una corriente de un gas de vehículo a base de xenón puro se le añaden dosificadamente las proporciones en volumen de los demás componentes (de oxígeno y de un agente anestésico volátil). La adición dosificada de los gases se efectúa, por regla general, con un aparato de anestesia. Una narcosis se comienza en muchos casos con un agente anestésico por inyección tal como propofol y se conserva con el agente anestésico por inhalación combinado. Por ejemplo, se administra una mezcla gaseosa de 70 % en volumen de xenón y de 30 % en volumen de oxígeno al comienzo de la narcosis por inhalación. En el caso de una adición dosificada más alta del oxígeno se cambia p.ej. a otro escalón de concentración de oxígeno, tal como se muestra en las Tablas 1 hasta 5, ajustándose la profundidad de la narcosis mediante una modificación de la concentración del agente anestésico volátil en los intervalos expuestos. En el transcurso de la narcosis se cambia a otro escalón de concentración de oxígeno o al escalón original de concentración de oxígeno.

Tabla 1: Ejemplos de mezclas gaseosas de xenón, isoflurano y oxígeno (para la anestesia de seres humanos)

Oxígeno / % en volumen	Isoflurano / % en volumen intervalo: de / hasta	Xenón / % en volumen (valor aproximado)
25	0/0	75 (no conforme al invento)
30	0/0	70 " "
35	0/0,15	65 " "
40	0,15/0,3	60 " "
45	0,25/0,38	55 " "
50	0,35/0,45	50 (conforme al invento)
55	0,4/0,53	45 " "
60	0,45/0,6	40 " "
70	0,53/0,85	30 " "
80	0,85/1	20 " "
90	1/1,15	10 " "

5 Tabla 2: Ejemplos de mezclas gaseosas a base de xenón, enflurano y oxígeno (para la anestesia de seres humanos)

Oxígeno / % en volumen	Enflurano / % en volumen intervalo: de / hasta	Xenón / % en volumen (valor aproximado)
25	0/0	75 (no conforme al invento)
30	0/0	70 " "
35	0/0,3	65 " "
40	0,3/0,6	60 " "
45	0,5/0,8	55 " "
50	0,8/1,0	50 (conforme al invento)
55	1,0/1,2	45 " "
60	1,2/1,3	40 " "
70	1,3/1,4	30 " "
80	1,4/1,5	20 " "
90	1,5/1,6	10 " "

10 Tabla 3: Ejemplos de mezclas gaseosas a base de xenón, desflurano y oxígeno (para la anestesia de seres humanos)

Oxígeno / % en volumen	Desflurano / % en volumen intervalo: de / hasta	Xenón / % en volumen (valor aproximado)
25	0/0	75 (no conforme al invento)
30	0/0	70 " "
35	0,5/0,8	65 " "
40	0,8/1,0	60 " "
45	1,0/1,5	55 " "
50	1,5/2,0	50 (conforme al invento)
55	2,0/2,5	45 " "
60	2,5/3,0	40 " "
70	3,0/4,0	30 " "
80	4,0/5,0	20 " "
90	5,0/6,0	10 " "

Tabla 4: Ejemplos de mezclas gaseosas a base de xenón, sevoflurano y oxígeno (para la anestesia de seres humanos)

Oxígeno / % en volumen	Sevoflurano / % en volumen intervalo: de / hasta	Xenón / % en volumen (valor aproximado)
25	0/0	75 (no conforme al invento)
30	0/0	70 " "
35	0,4/0,6	65 " "
40	0,6/0,9	60 " "
45	0,9/1,1	55 " "
50	1,1/1,3	50 (conforme al invento)
55	1,3/1,5	45 " "
60	1,5/1,7	40 " "
70	1,7/1,8	30 " "
80	1,8/1,9	20 " "
90	1,9/2,0	10 " "

5 Tabla 5: Ejemplos de mezclas gaseosas de xenón, halotano y oxígeno (para la anestesia de seres humanos)

Oxígeno / % en volumen	Halotano / % en volumen intervalo: de / hasta	Xenón / % en volumen (valor aproximado)
25	0/0	75 (no conforme al invento)
30	0/0	70 " "
35	0/0,1	65 " "
40	0,1/0,15	60 " "
45	0,15/0,22	55 " "
50	0,22/0,35	50 (conforme al invento)
55	0,35/0,42	45 " "
60	0,42/0,5	40 " "
70	0,5/0,6	30 " "
80	0,6/0,7	20 " "
90	0,7/0,75	10 " "

En el caso de una concentración constante de oxígeno (p.ej. de 30 % en volumen de oxígeno) se pueden ajustar diferentes concentraciones de xenón mediante una adición dosificada de un gas inerte adicional tal como nitrógeno.

10 Ventajosamente, en el agente anestésico combinado o en la mezcla gaseosa, la proporción de xenón y del agente anestésico volátil se dimensiona de tal manera que la presión sanguínea del paciente permanezca esencialmente constante durante la anestesia o que se eviten unos valores críticos de la presión sanguínea en un paciente durante la anestesia.

15 Esto se consigue según el nivel actual de conocimientos en el caso de unas concentraciones de xenón situadas en el intervalo de 30 a 55 % en volumen. en combinación con 0,25 hasta 0,85 % en volumen de isoflurano, con 0,5 hasta 1,4 % en volumen de enflurano, con 1,0 hasta 4,0 % en volumen de desflurano, con 0,9 hasta 1,8 % en volumen de sevoflurano o con 0,15 hasta 0,6 % en volumen de halotano.

20 La utilización combinada de xenón y de un agente anestésico volátil trae consigo grandes ventajas al realizar la anestesia en comparación con la utilización del agente anestésico individual. En el caso del agente anestésico por inhalación combinado es posible un contenido de oxígeno en el gas de respiración artificial de más que 29 % en volumen (la MAC del xenón es de 71 % en el caso de los seres humanos). Unas operaciones quirúrgicas críticas, que requieren una aportación más alta de oxígeno en el caso de la respiración artificial de seres humanos, son por lo tanto posibles, aprovechándose ampliamente las ventajas en el caso de la administración de xenón. Los agentes anestésicos volátiles se pueden emplear en unas cantidades tales que los efectos secundarios de los agentes anestésicos volátiles ya no aparecen en la medida conocida. En particular, el anestesista obtiene en el caso del agente anestésico combinado una flexibilidad más alta en la regulación de una narcosis. Sorprendentemente, mediante una administración de xenón, la disminución de la presión sanguínea, por regla general más o menos pronunciada, se puede contrarrestar e incluso se puede compensar ampliamente al realizar la anestesia. Mediante una deliberada adición dosificada de xenón al gas de respiración, en el caso del empleo de un agente anestésico volátil se evita una disminución posiblemente peligrosa de la presión sanguínea.

35 Por ejemplo, existe un efecto anestésico aditivo del xenón y del isoflurano inhalados, que permite al anestesista complementar la anestesia con xenón de una manera rápida, sencilla y barata, cuando existe un consumo más alto de oxígeno por parte del paciente. P.ej., en el caso de una FiO₂ de 0,5 se establece una concentración de xenón de 50 % en volumen, y la MAC de isoflurano es disminuida en aproximadamente un 30 %. Esto permite una disminución de la dosis de isoflurano, lo que reduce los efectos secundarios y conduce a una técnica de anestesia más segura. La adición dosificada combinada de xenón y de un agente anestésico volátil para la anestesia es especialmente ventajosa en el caso de pacientes con enfermedades cardiopulmonares y en el caso de unas

operaciones quirúrgicas con una alta pérdida de sangre que es de esperar.

El gas de xenón empleado tiene por lo general la composición natural de isótopos. La composición de isótopos del xenón puede diferenciarse de la composición natural de isótopos.

El gas de xenón se emplea de manera preferida en una alta pureza, tal como es usual para gases medicinales. El gas de xenón sirve como gas puro o, en mezcla con otros gases, como uno de los componentes de un agente anestésico por inhalación combinado o de agentes combinados para narcosis por inhalación para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente con los otros componentes de un agente anestésico al realizar la anestesia.

El xenón gaseoso se pone a disposición, por lo general como un gas puro comprimido, en unos recipientes para gases a presión tales como botellas para gases a presión o botes a presión. El xenón puede ser puesto a disposición también en un recipiente como un gas licuado o en una forma solidificada en frío. Los agentes anestésicos volátiles se ponen a disposición por lo general en forma de líquidos.

Los agentes anestésicos volátiles y el xenón se administran como agentes anestésicos combinados, por ejemplo con aparatos de anestesia de flujo mínimo (en inglés minimal flow) o con unos denominados aparatos de anestesia en bucle cerrado (en inglés "closed loop"), p.ej. con el aparato "Physioflex" de la entidad Dräger (Lübeck, Alemania).

Ejemplos

1. Realización de la narcosis con una mezcla de halotano y xenón en el método con cerdos

Después de obtener autorización de la autoridad competente de protección de animales (Distrito Administrativo de Colonia, AZ:23.203.2-AC 38, 27/99) se llevó a cabo la determinación del valor de la MAC en 10 cerdas hembras de una raza campestre alemana con un peso de 28,6 - 35,8 kg (en promedio 31,5 kg). Al ingresar a los animales de ensayo en el Institut für Versuchstierkunde (Instituto de Zoología experimental) de la RWTH Aachen (= Aquisgrán) todos los animales fueron examinados detalladamente por veterinarios del instituto. Este examen abarcaba, entre otros parámetros, el comportamiento del animal, la actitud corporal, las extremidades, la piel y los pelos así como las mucosas. Se auscultaron el corazón y los pulmones. En ninguno de los animales se manifestaron modificaciones debidas a enfermedades. La temperatura corporal de los animales estaba situada después del ingreso entre 37,2 y 39,2°C (en promedio en 38,2°C). Después de un período de tiempo de vigilancia de por lo menos cinco días y de una alimentación con un pienso clásico para cerdos, los animales fueron conducidos al ensayo.

Preparación previa de los animales y vigilancia

Después de una medicación previa de 3 mg/kg de azaperona i.m. (por vía intramuscular), 20 minutos más tarde se colocó en una vena de oreja una cánula de permanencia en vena. La iniciación de la narcosis se efectuó con propofol a razón de 2 mg/kg de PC (peso corporal). La intubación se efectuó sin ningún relajante muscular con un tubo de Woodbridge de 7,5 mm. En el transcurso ulterior se colocó una cánula arterial por vía percutánea en la arteria de oreja para la medición sangrienta de la presión sanguínea y para diversas extracciones de sangre. La narcosis se prolongó en esta fase con unos bolos de 20 mg/kg de PC de propofol. Las dosis acumuladas estaban situadas entre 170 y 500 mg (en promedio en 276 mg). Los animales se hicieron respirar artificialmente de un modo controlado, de tal manera que el CO₂ expiratorio estuviese continuamente a una presión entre 40 y 45 mmHg (= mm de columna de mercurio). Todos los animales fueron hechos respirar artificialmente con una relación de inspiración/expiración de 1:1 y con una presión expiratoria final positiva (PEEP) (acrónimo del inglés "Positive End Expiratory Pressure") de +3 cm de H₂O. Como aparato para la narcosis sirvió un Dräger PhysioFlex. La temperatura corporal se mantuvo constante por medio de una manta de calefacción (warm-touch, de Mallinckrodt Medical, Irlanda) a una temperatura comprendida entre 38,0°C y 39,5°C. Se vigilaron continuamente la MAP (acrónimo del inglés MAP "mean arterial blood pressure" = presión arterial media de la sangre), la HR (acrónimo del inglés "heart rate" = frecuencia cardíaca) y la temperatura (con un AS/3 compact, de Datex-Engström, Helsinki/Finlandia). En el caso de una aplicación del estímulo supramáximo se anotaron los valores que eran en cada caso actuales. La concentración inspiratoria y expiratoria del halotano se vigiló mediante una espectroscopía de infrarrojos (con un AS/3 compact, de Datex-Engström, Helsinki, Finlandia), la concentración inspiratoria de xenón se vigiló mediante una espectroscopía de infrarrojos con ayuda del aparato PhysioFlex (de Physio á Dräger company, Lübeck, Alemania). Debido a las propiedades farmacocinéticas del gas noble xenón, se ha de presuponer una equilibración muy rápida entre la concentración inspiratoria y la expiratoria, de tal manera que, en el caso de un período de tiempo de equilibración conforme a las normas de 20 min, se debe de presuponer que las concentraciones de inspiración y expiración son idénticas. En cada medición se determinaron la PaO₂ (presión parcial de oxígeno; en inglés "tension in arterial blood"), la PaCO₂ (presión parcial de dióxido de carbono; en inglés "carbon dioxid tension in arterial blood"); el valor del pH, y las concentraciones de sodio y de potasio mediante un analizador de gases en sangre (ABL 500 + EML 100, Radiometer Copenhagen, Dinamarca).

La vejiga urinaria fue cateterizada. Con el comienzo de la cateterización, se comenzó a realizar una infusión continua de una solución de electrolito de 0,1 ml/kg de PC/min hasta el final del ensayo. Después de haber terminado la preparación se prosiguió la narcosis con halotano hasta que el efecto del propofol no tuviese ninguna

influencia sobre el valor de la MAC. Para la determinación de este momento sirvieron los cálculos según Cokshott y colaboradores y según Adams y colaboradores, los cuales pudieron mostrar que la concentración en sangre de propofol en el caso de unas administraciones de bolos de 2-5 mg/kg de PC, después de 45 min, había disminuido por debajo de un 10 % de la concentración de partida.

Protocolo experimental
Para la determinación de los valores de la MAC del halotano (= MAC_{halo}) en 0, 15, 30, 40 y 50 % en volumen de xenón, se aumentó o respectivamente disminuyó la concentración de halotano en escalones de 0,1 % en volumen. Los 10 animales fueron asignados de manera aleatoria a los en cada caso dos grupos sometidos a ensayo. El Grupo 1 comenzó con 0 % en volumen de xenón y con unas concentraciones descendentes del halotano. Por lo general, se comenzó con el protocolo de ensayo como muy pronto 3 horas después de la medicación previa y 1 hora después de la última administración de propofol. De esta manera se pudieron excluir las influencias de la medicación previa y de las administraciones de propofol. Hasta el siguiente momento de medición se mantuvo un período de tiempo de equilibración de por lo menos 15 min y se esperó hasta que se hubieron ajustado las condiciones de régimen permanente (en inglés "steady state"). Las mediciones se llevaron a cabo durante tanto tiempo hasta que se podía consignar una modificación de la reacción a la excitación por dolor.

Medición

Un estímulo de dolor supramáximo se llevó a cabo según el método dew-claw-clamp (ano-garra-cuerno) de Eger y colaboradores (1988).

Resultados

Los resultados de las concentraciones individuales de xenón se representan en la Tabla 6.

Tabla 6: Se representa en cada caso la mediana con el intervalo de confianza de 95 % (mean = valor medio; SEM: acrónimo del inglés "standard error of the mean" = error típico del valor medio).

Concentración de xenón (% en volumen)	Análisis probit		Datos empíricos
	Mediana de MAC _{halo} (% en volumen)	MAC _{halo} con una confianza de 95 % (% en volumen)	Valor medio de MAC _{halo} ± SEM
0	1,02	0,95 - 1,09	1,08 ± 0,07
15	0,88	0,81 - 0,94	0,93 ± 0,07
30	0,81	0,75 - 0,87	0,87 ± 0,06
40	0,69	0,62 - 0,75	0,75 ± 0,06
50	0,65	0,58 - 0,72	0,71 ± 0,07

Parámetros de los gases, hemodinámica y electrolitos

Durante el transcurso global del ensayo, los parámetros vigilados se mantuvieron lo más constantes que fuese posible. Entre las diferentes concentraciones de xenón no se muestra ninguna diferencia significativa. Únicamente la PaO₂ se modificó de manera correspondiente a la FiO₂ ("fractional inspired oxygen tension" = tensión fraccionaria de oxígeno inspirado). No obstante, por determinación del índice de PaO₂/FiO₂, los valores se pueden comparar bien unos con otros (véanse las Tablas 7 y 8).

Tabla 7: Se representan los resultados de las mediciones en los casos de diferentes concentraciones de xenón como la media ± DT (valor medio ± desviación típica).

Xenón (% en volumen)	Temperatura (°C) media ± DT	PaO ₂ (mmHg) media ± DT	Índice de PaO ₂ /FiO ₂	PaCO ₂ (mmHg) media ± DT	Valor del pH media ± DT
0	38,1 ± 0,6	459 ± 41	483	43 ± 2	7,48 ± 0,03
15	38,3 ± 0,5	383 ± 35	479	44 ± 2	7,48 ± 0,02
30	38,3 ± 0,4	331 ± 41	509	44 ± 2	7,49 ± 0,03
40	38,3 ± 0,4	277 ± 29	504	43 ± 2	7,48 ± 0,03
50	38,3 ± 0,5	226 ± 16	502	43 ± 2	7,48 ± 0,02

Tabla 8: Se representan la HR y la MAP en el caso de 0 a 50 % en volumen de xenón como la media ± DT (valor medio ± desviación típica).

Xenón (% en volumen)	HR (min ⁻¹) media ± DT	MAP (mmHg) media ± DT	Sodio media ± DT	Potasio media ± DT
0	91 ± 14	62 ± 11	138 ± 1,5	4,5 ± 0,9
15	88 ± 10	65 ± 10	138 ± 2,0	4,6 ± 0,9
30	89 ± 9	70 ± 13	138 ± 1,8	4,5 ± 0,9
40	90 ± 10	72 ± 14	138 ± 1,6	4,4 ± 0,6
50	91 ± 9	74 ± 14	139 ± 1,5	4,0 ± 0,4

2. Realización de la narcosis con una mezcla de isoflurano y xenón en cerdos

Los ensayos con una mezcla de isoflurano y xenón se llevaron a cabo en cerdos de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

5

Los resultados se recopilan en las siguientes tablas.

Tabla 9: Resultados de las mediciones (media \pm SEM; SpO₂: saturación con oxígeno; BE: base excess = exceso de la base)

Parámetros	50 % en volumen de xenón	40 % en volumen de xenón
HR [min ⁻¹]	100 \pm 4,6	97,6 \pm 3,66
MAP [mmHg]	75,4 \pm 3,48	72 \pm 3,15
Temp [°C]	38,9 \pm 0,31	39,2 \pm 0,25
Na ⁺ [mmol/l]	136 \pm 0,54	135,7 \pm 0,47
K ⁺ [mmol/l]	4,26 \pm 0,17	4,63 \pm 0,14
Cl ⁻ [mmol/l]	97,5 \pm 0,83	98 \pm 0,67
Glucosa [mmol/l]	4,39 \pm 0,43	4,8 \pm 0,34
SpO ₂ [%]	99,4 \pm 0,22	99,4 \pm 0,22
PaO ₂ [mmHg]	228,9 \pm 3,74	289,39 \pm 17,4
PaCO ₂ [mmHg]	38,49 \pm 0,56	38,55 \pm 1,15
BE [mmol/l]	5,98 \pm 0,62	6,4 \pm 0,59
pH	7,48 \pm 0,01	7,49 \pm 0,01
HCO ₃ [mmol/l]	29,46 \pm 0,6	29,83 \pm 0,58
Lactato [mmol/l]	0,96 \pm 0,1	0,91 \pm 0,1

10

Tabla 10: Resultados de las mediciones (media \pm SEM)

Parámetros	30 % en volumen de xenón	15 % en volumen de xenón	0 % en volumen de xenón
HR [min ⁻¹]	94,8 \pm 2,66	93 \pm 3,14	95,3 \pm 4,73
MAP [mmHg]	70,6 \pm 3,5	73,8 \pm 5,35	73,6 \pm 4,66
Temp [°C]	39,28 \pm 0,21	38,9 \pm 0,16	38,6 \pm 0,29
Na ⁺ [mmol/l]	136 \pm 0,44	136 \pm 0,33	136 \pm 0,42
K ⁺ [mmol/l]	4,65 \pm 0,14	4,53 \pm 0,1	4,26 \pm 0,22
Cl ⁻ [mmol/l]	97 \pm 0,87	97,3 \pm 0,73	97 \pm 0,95
Glucosa [mmol/l]	5,02 \pm 0,17	4,86 \pm 0,18	4,81 \pm 0,2
SpO ₂ [%]	99 \pm 0,21	99,4 \pm 0,16	99 \pm 0,15
PaO ₂ [mmHg]	347 \pm 8,09	441,85 \pm 11,6	498,42 \pm 13,3
PaCO ₂ [mmHg]	37,88 \pm 0,83	38,01 \pm 1,13	37,92 \pm 1,17
BE [mmol/l]	7,3 \pm 0,67	6,82 \pm 0,68	6,68 \pm 0,49
pH	7,49 \pm 0,01	7,49 \pm 0,02	7,5 \pm 0,02
HCO ₃ [mmol/l]	30,64 \pm 0,62	30,19 \pm 0,65	30,03 \pm 0,42
Lactato [mmol/l]	0,92 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,83 \pm 0,06

Tabla 11: Parámetros medidos (valores medios; media \pm SEM)

Parámetros	50 % en volumen de xenón	40 % en volumen de xenón
PaO ₂ [mmHg]	228,9 \pm 3,74	289,39 \pm 17,4
PaCO ₂ [mmHg]	38,49 \pm 0,56	38,55 \pm 1,15
BE [mmol/l]	5,98 \pm 0,62	6,4 \pm 0,59
pH	7,48 \pm 0,01	7,49 \pm 0,01
HCO ₃ [mmol/l]	29,46 \pm 0,6	29,83 \pm 0,58
Lactato [mmol/l]	0,96 \pm 0,1	0,91 \pm 0,1

15

Tabla 12: Parámetros medidos (valores medios; media \pm SEM)

Parámetros	30 % en volumen de xenón	15 % en volumen de xenón	0 % en volumen de xenón
PaO ₂ [mmHg]	347 \pm 8,09	441,85 \pm 11,6	498,42 \pm 13,3
PaCO ₂ [mmHg]	37,88 \pm 0,83	38,01 \pm 1,13	37,92 \pm 1,17
BE [mmol/l]	7,3 \pm 0,67	6,82 \pm 0,68	6,68 \pm 0,49
pH	7,49 \pm 0,01	7,49 \pm 0,02	7,5 \pm 0,02
HCO ₃ [mmol/l]	30,64 \pm 0,62	30,19 \pm 0,65	30,03 \pm 0,42
Lactato [mmol/l]	0,92 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,83 \pm 0,06

Tabla 13: Valor de la MAC del isoflurano en dependencia de la concentración inhalada de xenón, calculado según el análisis probit (media con el límite de confianza de 95 %)

Xenón [% en volumen]	MAC del isoflurano [% en volumen]	Límite inferior [% en volumen]	Límite superior [% en volumen]	Disminución de la MAC_{ISO} en comparación con 100 % en volumen de O₂	Disminución de la MAC_{ISO} por 10 % de xenón
50 % de xenón	1,29	1,18	1,40	28,0 %	0,1
40 % de xenón	1,55	1,44	1,68	13,8 %	0,07
30 % de xenón	1,68	1,58	1,79	8,5 %	0,05
15 % de xenón	1,78	1,69	1,88	3,2 %	0,04
0 % de xenón	1,82	1,72	1,91		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente anestésico, que contiene oxígeno, xenón o un gas que contiene xenón, y un agente anestésico volátil como una formulación combinada para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente en la anestesia, **caracterizado porque** el agente anestésico contiene xenón en una concentración situada en el intervalo de 10 a 50 % en volumen.
- 10 2. Agente anestésico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el agente anestésico volátil es halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano.
- 15 3. Agente anestésico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** el agente anestésico volátil es halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano y se emplea en el intervalo de concentraciones de 0,2 a 0,75 % en volumen en el caso del halotano, de 0,6 a 1,6 % en volumen en el caso del enflurano, de 0,5 a 1,15 % en volumen en el caso del isoflurano, de 0,9 a 2,0 % en volumen en el caso del sevoflurano y de 3,6 a 6,0 % en volumen en el caso del desflurano.
- 20 4. Agente anestésico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** las proporciones del xenón y del agente anestésico volátil se dimensionan de tal manera que la presión sanguínea del paciente no sea modificada esencialmente.
- 25 5. Agente anestésico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la proporción del oxígeno es de por lo menos 30 % en volumen.
- 30 6. Agente anestésico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la proporción del oxígeno es de por lo menos 50 % en volumen.
7. Utilización de oxígeno, de xenón en una concentración situada en el intervalo de 10 a 50 % en volumen y de un agente anestésico volátil para la producción de un agente anestésico combinado para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente de los componentes en la anestesia.
8. Utilización de oxígeno, de xenón en una concentración situada en el intervalo de 10 a 50 % en volumen y de un agente anestésico volátil para la producción de un agente anestésico combinado para el uso simultáneo, por separado o escalonado cronológicamente de los componentes en la anestesia de pacientes con enfermedades cardiopulmonares o en el caso de unas operaciones quirúrgicas con una alta pérdida de sangre.