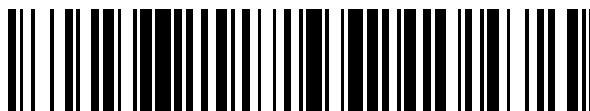


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 953**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/00** (2006.01)

**C01B 23/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2004 E 08165103 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2014293**

54 Título: **Utilización de argón gaseoso para el tratamiento de neurointoxicaciones**

30 Prioridad:

**08.12.2003 FR 0350997**

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

**04.06.2013**

73 Titular/es:

**AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL) (100.0%)  
75, QUAI D'ORSAY  
75007 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**LEMAIRE, MARC y  
ABRAINI, JACQUES**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 405 953 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

Utilización de argón gaseoso para el tratamiento de neurointoxicaciones

La invención se refiere a la utilización de argón gaseoso como medicamento inhalable destinado a tratar o a prevenir una patología con efectos neurotóxicos, es decir una neurointoxicación.

- 5 En las patologías ligadas a los efectos neurotóxicos de los fármacos que generan adicción, tales como las anfetaminas, se admite que la neurotransmisión dopaminérgica de origen nigroestriatal y mesolímbico participa de los efectos psico-estimulantes y neurotóxicos de estos fármacos.
- Sin embargo, trabajos recientes de Del Arco *et al.*, *Neuropharmacology*, 1999, vol. 38, p 943-954, han demostrado que los efectos facilitadores de las anfetaminas no se limitan a la neurotransmisión dopaminérgica.
- 10 Así, al nivel del complejo estriado-núcleo accumbens, las anfetaminas no solamente inducen un aumento de la liberación de dopamina sino que perturban los sistemas de neurotransmisión de serotonina, taurina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), adrenalina y glutamato.
- De forma particularmente interesante, se ha demostrado que la inhibición específica de los transportadores de glutamato permite disminuir a la vez la hiperactividad (David *et al.*, *Neuropharmacology*, 2001, vol. p. 400-411) y el aumento de glutamato, pero no de dopamina (Del Arco *et al.*, *Neuropharmacology*, 1999, vol. 38, p 943-954), consecutivos a la inyección de anfetaminas, sugiriendo así un papel determinante del glutamato en los efectos psicoestimulantes de las anfetaminas.
- 15 Por otro lado, trabajos recientes, realizados *in vitro*, han demostrado que el xenón y el protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O) se pueden comportar como antagonistas de los receptores glutamatérgicos para el N-metil-D-aspartato (NMDA); Franks *et al.*, *Nature*, 1998, vol. 396, p. 324; Jevtovec-Todorovic *et al.*, *Nature Med.*, 1998, vol. 4, p. 460-463.
- Además, en el marco del estudio del sistema opioide hiperalgésico endógeno en la respuesta negativa a placebo, F.J. Lichtigfeld y M.A. Gillman, *Intern. J. Neuroscience*, 1989, vol. 49, p. 71-74 llegan a la conclusión de un efecto del protóxido de nitrógeno sobre la abstinencia del alcohol un poco mejor que el efecto placebo, aunque para más del 50 % de los individuos, se ha constatado también un efecto positivo idéntico con el placebo.
- 25 Sin embargo, los mismos autores añaden, en Nitrous Oxide and the Aws. P. 785, que el efecto beneficioso del protóxido de nitrógeno depende estrechamente de su concentración pues las concentraciones anestésicas o pre-anestésicas son ineficaces, incluso contraproducente en ciertos casos; siendo recomendada una concentración analgésica.
- En *Postgrad. Med. J. Clinical Toxicology*, 1990, vol. 66, p. 543-546, los mismos autores explican que las concentraciones de protóxido de nitrógeno pueden variar desde menos del 15 % hasta más del 70 % según los individuos y esto en función de su grado de dependencia del alcohol.
- 30 Por otro lado, el documento EP-A-1158992 enseña la utilización de xenón o de una mezcla de xenón con oxígeno, con nitrógeno o con aire para tratar las neurointoxicaciones.
- Sin embargo, la utilización de xenón o de las mezclas descritas por este documento no es totalmente satisfactoria en la práctica, especialmente debido al hecho de la aparición de una toxicidad para ciertos contenidos de xenón y teniendo en cuenta el coste elevado de este compuesto; David *et al.*; *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, 2003, vol. 23, p. 1168-1173.
- 35 La presente invención se inscribe en este contexto y pretende mejorar los medicamentos inhalables existentes destinados a prevenir o tratar eficazmente una neurointoxicación en el hombre, la cual se caracteriza por un disfuncionamiento cerebral de uno o varios sistemas de neurotransmisión.
- 40 La solución de la invención se basa entonces sobre el argón (Ar) gaseoso para utilización como medicamento inhalable destinado a prevenir o a tratar una neurointoxicación en el hombre.
- Por neurointoxicación, se entiende un trastorno, un desorden o una patología del sistema nervioso central cuya etiopatogenia implica, al menos en parte, un proceso excito-tóxico, especialmente un disfuncionamiento de la neurotransmisión excitadora del glutamato; véase especialmente el documento Parsons *et al.*, *Drug News Perspect.*, 1998, vol. 11, páginas 523-569.
- 45 El documento WO 97/34870 propone la utilización de pirrocarboxamidas como ligandos de los receptores cerebrales GABA, utilizables para el tratamiento de la ansiedad, de los trastornos del sueño, y de las sobredosis generadas por los fármacos a base de benzodiazepina; y para mejorar la memoria.
- 50 Por otro lado, el documento "Gamma-Aminobutyric Acid Neuropharmacological Investigations on Narcosis Produced by Nitrogen, Argon, or Nitrous Oxide" de J. Abraini *et al.* *Anesth. Analg.* 2003, 96: 746-9, p. 746 a 749, enseña que el

nitrógeno y el argón, pero no el protóxido de nitrógeno, pueden actuar directamente potenciando la neurotransmisión GABA al nivel de los receptores GABA. Esto permite explicar ciertos mecanismos de la acción narcótica del nitrógeno y del argón que podrían ser similares a las de los anestésicos inhalados.

5 Finalmente la patente US-A-5.846.556 propone una composición para inhalación que contiene nitrógeno, oxígeno, un gas inerte, tal como argón, kriptón, neón, helio o xenón, dióxido de carbono y un compuesto anestésico. Esta composición se aconseja para las personas que desean dejar de fumar, en la inmersión profunda, posteriormente a un trayecto en avión o durante el parto para inducir una relajación.

En consecuencia, entra en el marco de la presente invención el tratamiento, especialmente:

10 - de los efectos neurotóxicos de las drogas u otras sustancias que puedan generar una adicción tales como las anfetaminas y derivados anfetamínicos, las sustancias opiáceas y sus derivados, la cocaína y sus derivados, el tabaco, el cannabis y/o el alcohol;

- de los accidentes cerebrales agudos tales como los traumatismos craneanos y los accidentes vasculares cerebrales (AVC), incluida la isquemia cerebral;

15 - de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad (corea) de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la encefalomiелitis aguda diseminada, la discinesia tardía, y las degeneraciones olivopontocerebelosas; y

- diversas patologías psiquiátricas o neurológicas como los trastornos de ansiedad, los trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia y la epilepsia en sus diversas formas.

20 Según el caso, la utilización del argón de la invención puede comprender una o varias de las siguientes características técnicas:

- la neurointoxicación resulta de un disfuncionamiento cerebral, esto es un exceso o una disminución, de uno o varios sistemas de neurotransmisores.

25 - la mezcla que contiene argón en una proporción eficaz actúa sobre al menos un receptor cerebral con el fin de regular el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión de dopamina, glutamato, serotonina, taurina, acetilcolina, GABA y/o noradrenalina.

- la proporción volúmica de argón en dicha mezcla gaseosa está comprendida entre 15 y 80 %.

- la proporción volúmica de argón está comprendida entre 30 y 75 %.

- el argón está en mezcla gaseosa con al menos un compuesto gaseoso adicional elegido entre xenón, kriptón y protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O).

30 - el medicamento gaseoso contiene, además, oxígeno, nitrógeno o sus mezclas, en particular aire.

- el medicamento gaseoso es una mezcla gaseosa binaria constituida por argón y el resto oxígeno o una mezcla ternaria constituida por argón, nitrógeno y oxígeno,

- está formada por 20 a 80 % en volumen de argón y el resto oxígeno. En todos los casos, las proporciones de argón y/o de oxígeno en la mezcla gaseosa podrán ser ajustadas en función de la duración del tratamiento.

35 - el medicamento gaseoso está listo para su empleo, es decir que se puede administrar al paciente directamente sin sufrir pre-dilución.

40 - la neurointoxicación se elige entre los trastornos, desórdenes o patologías del sistema nervioso central cuya etiopatogenia implica, al menos en parte, un proceso excitotóxico, tal como los efectos neurotóxicos de las drogas o sustancias que pueden generar un estado de adicción, los accidentes cerebrales agudos, las enfermedades neurodegenerativas, y diversas patologías psiquiátricas o neurológicas. Por "neurointoxicación que genera un estado de adicción" se entiende un trastorno, un desorden o una patología ligados a los efectos neurotóxicos de una droga, molécula o sustancia que genera una adicción o una habituación en el hombre o en el animal. La sustancia, droga o molécula que genera la adicción se elige en el grupo formado por las anfetaminas y sus derivados, las sustancias opiáceas y sus derivados, la cocaína y sus derivados, el tabaco, el alcohol y el cannabis, o cualquier otra droga similar o análoga. Por "accidente cerebral agudo", se entiende un trastorno, un desorden o una patología consecutiva a un acontecimiento brutal y repentino de origen exógeno o endógeno. El acontecimiento exógeno puede ser un traumatismo craneano, mientras que el acontecimiento endógeno puede ser la ruptura o la oclusión de una arteria o de un vaso sanguíneo cerebral. Por enfermedad neurodegenerativa, se entiende un trastorno, un desorden o una patología ligados a la degeneración y a la muerte de ciertas neuronas cerebrales.

50 - la neurointoxicación se elige entre las excitotoxicidades que generan un estado de adicción, los accidentes cerebrales agudos, las enfermedades neurodegenerativas, y las patologías psiquiátricas o neurológicas, en

particular los trastornos de ansiedad, los trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia, y la epilepsia en sus diversas formas.

- el medicamento inhalable se acondiciona a una presión de  $2 \times 10^5$  Pa a  $350 \times 10^5$  Pa, con preferencia entre  $2 \times 10^5$  Pa y  $200 \times 10^5$  Pa.

5 Dicho de otro modo, la idea básica de la presente invención es por lo tanto que las propiedades agonistas de los receptores de tipo A de la neurotransmisión inhibitoria de GABA del argón (véase Abiraini *et al.*, *Anesth Analg*, 2003, vol. 96, p. 746-749, 2003) se pueden utilizar, por su carácter inhibitorio, para limitar los efectos excitadores del glutamato con el fin de prevenir y/o de tratar las neurointoxicaciones, especialmente los efectos neurotóxicos de las drogas o sustancias que generan una adicción, tales como las anfetaminas y sus derivados, las sustancias opiáceas y sus derivados, la cocaína y sus derivados, el tabaco, el alcohol y el cannabis, o cualquier otra sustancia que genera una dependencia.

10 De forma general, el medicamento gaseoso según la invención se puede administrar al paciente por sus vías respiratorias superiores, es decir por inhalación por la nariz y/o por la boca, por medio de un dispositivo de administración adaptado que comprende una interfase respiratoria al paciente, tal como una máscara respiratoria o una sonda traqueal, una o varias canalizaciones de alimentación que sirven para transportar el medicamento gaseoso desde una fuente que contiene dicho medicamento hasta la interfase, y un ventilador médico que sirve para enviar y/o extraer el gas del paciente.

**Ejemplo:** evaluación del potencial neuroprotector del argón gaseoso, administrado solo o en mezcla con protóxido de nitrógeno, sobre el desarrollo y la expresión de la sensibilización a la D-anfetamina.

20 El objetivo del estudio es evaluar el potencial neuroprotector sobre la sensibilización a la D-anfetamina del argón cuyos mecanismos de acción todavía mal conocidos podrían pasar por una acción agonista de los receptores GABA<sub>A</sub>, especialmente del sitio para las benzodiazepinas, siendo administrado el argón solo o en mezcla; Abiraini *et al.*, *Anesth Analg*, 2003, vol. 96, p. 746-749, 2003.

25 Para hacer esto, se han utilizado ratas machos adultas Sprague-Dawley con un peso de aproximadamente 220 g a su llegada al laboratorio. Durante toda la duración del estudio, los animales han sido colocados en condiciones de animalario estándar en grupos de 8, de manera que se evite la aparición de una reacción de estrés consecutivo al aislamiento. Disponían de agua y de alimentos *ad libitum*.

El protocolo de sensibilización a la d-anfetamina seguido y los ensayos de tratamiento por administración de gas realizados, han sido los siguientes.

30 Durante 3 días consecutivos (del día 1 al día 3), 8 grupos de animales (8 ratas por grupo) han recibido por vía intraperitoneal (i.p.), o bien d-anfetamina (anfet.: 1 mg/ml/kg), o bien una solución salina (salina: 1 ml/kg) para los animales testigos.

Después de cada inyección de d-anfetamina, las ratas eran colocadas inmediatamente durante 3 horas en un recinto cerrado, de un volumen de 100 litros, barrido en régimen dinámico, ya sea:

- 35 - por aire (Grupo 1: salina; Grupo 2: anfet.).
- por una mezcla de argón al 37,5 % en volumen y protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen (Grupo 3: salina; Grupo 4: anfet.), siendo el resto oxígeno.
- por una mezcla de argón al 50 % en volumen y protóxido de nitrógeno al 25 % en volumen (Grupo 5: salina; Grupo 6: anfet.), siendo el resto oxígeno.
- 40 - por argón al 75 % en volumen (Grupo 7: salina; Grupo 8: anfet.), siendo el resto oxígeno.

Los gases utilizados en este estudio han sido administrados en régimen dinámico a una velocidad inicial de 10 l.min<sup>-1</sup> durante 30 minutos, después a una velocidad constante de 1 l.min<sup>-1</sup> durante 2 h 30 min.

45 Procediendo así, la concentración efectiva después de 30 minutos de tratamiento es igual al 95 % de la concentración final deseada (que corresponde a la mezcla utilizada) y el valor dosis x tiempo acumulado es superior en más del 25 % al valor dosis x tiempo obtenido utilizando como precedentemente una velocidad de admisión constante de gas de 5 l.min<sup>-1</sup>; véase el documento *Abiraini et David pour Air Liquide Santé International "étude du potentiel neuroprotector du xénon et du protoxyde d'azote" Mai 2001-Octobre 2003*) lo que permite optimizar el tratamiento en su fase inicial; los valores dosis x tiempos acumulados totales son sensiblemente iguales; véase la Tabla 1 que sigue.

50

Tabla 1

1 - % [final]	Kc	Tps (100/10)	D*T	D*T acumulado	Tps (100/5)	D*T	D*T acumulado
1					0		
0,95	0,051	0,5	0,6	0,6	1,0	1,28	1,28
0,9	0,105	1,1	2,0	2,6	2,1	4,06	5,34
0,85	0,163	1,6	3,6	6,2	3,3	7,14	12,48
0,8	0,223	2,2	5,3	11,5	4,5	10,61	23,09
0,75	0,288	2,9	7,3	18,8	5,8	14,52	37,61
0,7	0,357	3,6	9,5	28,3	7,1	18,97	56,58
0,65	0,431	4,3	12,0	40,3	8,6	24,09	80,67
0,6	0,511	5,1	15,0	55,3	10,2	30,02	110,68
0,55	0,598	6,0	18,5	73,8	12,0	36,98	147,66
0,5	0,693	6,9	22,6	96,4	13,9	45,27	192,94
0,45	0,799	8,0	27,7	124,1	16,0	55,31	248,25
0,4	0,916	9,2	33,9	157,9	18,3	67,73	315,98
0,35	1,050	10,5	41,7	199,7	21,0	83,46	399,43
0,3	1,204	12,0	52,0	251,7	24,1	104,05	503,48
0,25	1,386	13,9	66,1	317,8	27,7	132,18	635,67
0,2	1,609	16,1	86,5	404,3	32,2	172,94	808,60
0,15	1,897	19,0	118,7	522,9	37,9	237,34	1045,94
0,1	2,303	23,0	177,4	700,3	46,1	354,78	1400,72
0,05	2,996	30,0	320,6	1020,9	59,9	641,16	2041,89
0,01	4,605	160,9	6352,8	7373,7	92,1	1561,15	3603,04
0,01	4,605	180	943,3	8317,0	180	4350,88	7953,92

- 5 La Tabla 1 indica las dosis acumuladas (dosis x tiempo; D \* T acumulado) en función del régimen de barrido dinámico utilizado (que corresponde a la velocidad de admisión de los gases o mezclas de gases) para saturar un recinto de un volumen de 100 litros. Se hace notar que al cabo de 30 minutos, la dosis acumulada obtenida utilizando una velocidad inicial de 10 l.min<sup>-1</sup> (seguida de una velocidad constante de 1 l.min<sup>-1</sup> durante 2 h 30 min) es superior en aproximadamente el 25 % a la dosis acumulada obtenida utilizando una velocidad constante de 5 l.min<sup>-1</sup>.
- 10 Se han evaluado la actividad locomotora y la actividad de recuperación de los animales el día 6 después de una inyección i.p. de una solución salina (1 ml/kg) con el fin de determinar los efectos propios de los tratamientos administrados con los diferentes gases y mezclas de gases, y el día 7 después de una administración i.p. de d-anfetamina (1/mg/ml/kg) con el fin de evaluar los efectos de los gases y mezclas de gases sobre la sensibilización a la d-anfetamina.
- 15 La actividad locomotora y la actividad estereotípica de recuperación de los animales en respuesta a estas inyecciones se han registrado por medio de un sistema de actimetría con células fotoeléctricas (Imétronic, Pessac, Francia).
- La d-anfetamina (sulfato de d-anfetamina ref. A5880) se ha adquirido de Sigma-Aldrich (Illkirch, Francia).
- El aire medicinal, el argón al 75 % en volumen, y la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y de argón al 75 % en volumen, siendo el resto oxígeno, han sido suministrados por Air Liquide Santé International (Paris, Francia).
- 20 La mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y de argón al 37,5 % en volumen, siendo el resto oxígeno, ha sido realizada a partir de protóxido de nitrógeno al 75 % en volumen y de argón al 75 % en volumen suministrados por Air Liquide Santé International, con ayuda de caudal-litros calibrados suministrados igualmente por Air Liquide Santé International.
- 25 Los resultados obtenidos (véase las figuras 1 y 2) se expresan por la media ± el error típico de la media. La comparación de los grupos ha sido realizada por medio de ensayos no paramétricos: el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, completado en el caso de resultado significativo por la prueba U de Mann-Whitney.
- Las partes izquierdas de las figuras 1 y 2 ilustran el proceso de sensibilización inducido por la administración repetida de d-anfetamina.
- 30 De modo más preciso, la Figura 1 ilustra los efectos, el día 7, sobre la actividad locomotora inducida por la inyección repetida de d-anfetamina, mientras que la Figura 2 ilustra la producción de movimientos estereotipados, esto es, las recuperaciones, inducidas por la administración repetida de d-anfetamina (1 mg/kg).

- 5 El enfrentamiento a la d-anfetamina genera un aumento de la actividad locomotora así como de los movimientos estereotipados, de suerte que la actividad locomotora y los movimientos estereotipados (es decir, las recuperaciones) de los animales pretratados con d-anfetamina se muestran significativamente superiores a los de las ratas testigos pretratadas por medio de una solución salina, durante la prueba de la d-anfetamina realizada el día 7 ( $P < 0,05$ ).
- Las figuras 1 y 2 ilustran los efectos sobre la actividad locomotora y las recuperaciones inducidas por la administración repetida de d-anfetamina, de un tratamiento por medio de argón al 75 % en volumen, de una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen, o de una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen (siendo el resto oxígeno).
- 10 La exposición, inmediatamente después de la administración de d-anfetamina, a argón al 75 % en volumen o a una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o a una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen, induce un bloqueo del desarrollo de la actividad locomotora correspondiente al proceso de sensibilización a la d-anfetamina.
- 15 La actividad locomotora obtenida el día 7 durante el enfrentamiento a la d-anfetamina en las ratas sensibilizadas durante 3 días a la d-anfetamina y tratadas con (i) argón al 75 % en volumen o (ii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o (iii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen, es inferior a la de las ratas sensibilizadas a la d-anfetamina y tratadas con aire, pero no significativamente diferente de la actividad locomotora de los animales que habían recibido durante 3 días, una solución salina y (i) argón al 75 % en volumen o (ii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o (iii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen (correspondiente a una inyección aguda de d-anfetamina).
- 20 Estos resultados demuestran un efecto inhibitor total del argón al 75 % en volumen ( $P < 0,005$ ), de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen ( $P < 0,002$ ), y en menor medida de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen ( $P < 0,05$ ) sobre la hiperactividad locomotora inherente al desarrollo de la sensibilización a la d-anfetamina.
- 25 Sin embargo, conviene señalar que en las ratas que han recibido durante 3 días una solución salina y han sido expuestas a la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen, la actividad locomotora generada por el enfrentamiento a la d-anfetamina, realizado el día 7, es significativamente superior ( $P < 0,01$ ) a la actividad locomotora medida durante el mismo enfrentamiento en los animales que han recibido durante 3 días una solución salina y han sido expuestos al aire; siendo comparable el nivel de actividad locomotora alcanzado a la actividad locomotora generalmente registrada después de la sensibilización.
- 30 Este resultado podría demostrar un efecto potencialmente neurotóxico de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen, semejante a los efectos ya conocidos para el xenón al 75 % en volumen; véase *Abraïni et David, pour Air Liquide Santé International "étude du potentiel neuroprotecteur du xénon et du protoxyde d'azote" Mai 2001-Octobre 2003*.
- 35 Por otro lado, la exposición al argón al 75 % en volumen, a la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o a la mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen, inmediatamente después de la inyección de d-anfetamina, induce un bloqueo del desarrollo de la actividad de recuperación inherente al proceso de sensibilización a la d-anfetamina.
- 40 La actividad estereotípica de recuperación obtenida el día 7 durante el enfrentamiento a la d-anfetamina en las ratas sensibilizadas durante 3 días a la d-anfetamina y tratadas con (i) argón al 75 % en volumen o (ii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o (iii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen, es inferior a la de las ratas sensibilizadas durante 3 días a la d-anfetamina y tratadas con aire, pero no significativamente diferente de la actividad de recuperación de los animales que habían recibido durante 3 días, una solución salina y (i) argón al 75 % en volumen o (ii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen o (iii) una mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen (correspondiente a una inyección aguda de d-anfetamina).
- 45 Estos resultados demuestran un efecto inhibitor del argón al 75 % en volumen ( $P < 0,005$ ), de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen ( $P < 0,001$ ), y en menor medida de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen ( $P < 0,02$ ), sobre la actividad de recuperación correspondiente al desarrollo de la sensibilización a la d-anfetamina.
- 50 Sin embargo, conviene señalar también que en las ratas que han recibido durante 3 días una solución salina y han sido expuestas a la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen, la actividad de recuperación generada por el enfrentamiento a la d-anfetamina, realizado el día 7, parece significativamente superior ( $P < 0,002$ ) a la actividad de recuperación medida durante el mismo enfrentamiento en los animales que han recibido durante 3 días una solución salina y han sido expuestos al aire; siendo comparable el nivel de actividad estereotípica alcanzado a la actividad de recuperación generalmente registrada después de la sensibilización.
- 55

Este resultado, que corrobora los datos obtenidos antes para la actividad locomotora, refuerza la idea de un efecto potencialmente neurotóxico de la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen.

5 En definitiva, aunque la mezcla de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y argón al 25 % en volumen muestra un efecto inhibitor sobre la actividad locomotora y sobre la actividad de recuperación inducidas por la administración repetida de d-anfetamina, los resultados obtenidos sugieren un posible efecto neurotóxico de esta mezcla.

10 Parece por lo tanto que en el marco de la presente invención se prefieren los otros gases y mezclas gaseosas ensayadas, a saber el argón al 75 % en volumen y la mezcla de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y argón al 37,5 % en volumen, porque permiten de forma incontestable bloquear a la vez la actividad locomotora y la actividad estereotípica de recuperación inherentes al desarrollo de la sensibilización a la d-anfetamina y esto sin que se haya observado ningún efecto neurotóxico.

Dicho de otra forma, el conjunto de los resultados obtenidos demuestra que el argón, eventualmente con la adición de protóxido de nitrógeno, tiene efectos inhibidores sobre el desarrollo de la sensibilización a la d-anfetamina.

15 De forma más precisa, en relación al argón, conviene señalar de modo particularmente interesante, más allá de los datos cuantitativos que demuestran que este gas tiene un efecto inhibitor innegable al 75 % en volumen, que los resultados obtenidos, desde un punto de vista cualitativo parecen muy sorprendentes.

Así, desde el segundo día de tratamiento, es decir después de un día de sensibilización a la d-anfetamina y de tratamiento con argón al 75 % en volumen, los animales se muestran asombrosamente tranquilos y "cooperativos" durante todo el resto del protocolo experimental, incluyendo durante las inyecciones intraperitoneales de d-anfetamina.

20 Esta dato subjetivo, pero sin embargo de gran interés, podría demostrar un mecanismo de acción radicalmente diferente del mecanismo del protóxido de nitrógeno cuyas propiedades antagonistas de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA están actualmente bien identificadas; véase especialmente Jevtovic-Todorovic *et al.*, 1998; Yamakura *et al.*, 2000.

25 El modo de acción del argón todavía es en gran parte desconocido, a pesar de un estudio neurofarmacológico reciente, que ha sugerido que el argón podría presentar propiedades agonistas de los receptores GABA<sub>A</sub>; Abiraini *et al.*, *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 96, p. 746-749, 2003.

Por otro lado, la asociación de protóxido de nitrógeno al 37,5 % en volumen y de argón al 37,5 % en volumen, muestra igualmente un efecto inhibitor sobre el desarrollo del proceso de sensibilización a la d-anfetamina.

30 Este efecto obtenido con porcentajes de protóxido de nitrógeno y de argón respectivamente poco elevados, podría indicar que estos dos gases tienen propiedades aditivas o sinérgicas,

En este sentido, es preciso señalar que la asociación de protóxido de nitrógeno al 50 % en volumen y de argón al 25 % en volumen podría presentar propiedades potencialmente neurotóxicas y por este hecho, la utilización en asociación de protóxido de nitrógeno y de argón se debería hacer con precaución, es decir eligiendo con cuidado las proporciones respectivas de estos compuestos.

35 El conjunto de estos resultados permite considerar un interés terapéutico potencial del argón, solo o en mezcla con el protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O), especialmente para el tratamiento de la adicción a las sustancias psicoestimulantes o por lo menos a las anfetaminas.

40 Según la invención, el medicamento gaseoso es una mezcla gaseosa binaria constituida por argón y el resto oxígeno o una mezcla ternaria constituida por argón, nitrógeno y oxígeno, con preferencia el medicamento gaseoso está listo para el empleo.

En particular, la mezcla gaseosa está formada de 20 a 80 % en volumen de argón, y de nitrógeno y oxígeno para el resto, con preferencia de 30 a 75 % de argón.

**REIVINDICACIONES**

1. Argón (Ar) gaseoso acondicionado a una presión de 2 bares a 350 bares y en una proporción volúmica entre 15 y 80 %, para una utilización como medicamento inhalable destinado a prevenir o tratar una neurointoxicación en el hombre.
- 5 2. Argón gaseoso según la reivindicación 1, caracterizado porque la neurointoxicación resulta de un disfuncionamiento cerebral de uno o varios sistemas de neurotransmisores.
3. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el medicamento gaseoso que contiene argón en una proporción eficaz, actúa sobre al menos un receptor cerebral con el fin de regular el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión de dopamina, glutamato, serotonina, taurina, GABA y/o noradrenalina.
- 10 4. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la proporción volúmica de argón está comprendida entre 30 y 75 %
5. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el argón está en mezcla gaseosa con al menos un compuesto gaseoso adicional elegido entre xenón, kriptón y protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O).
- 15 6. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el medicamento gaseoso contiene además, oxígeno, nitrógeno o sus mezclas, en particular aire.
7. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el medicamento gaseoso es una mezcla gaseosa binaria constituida por argón y el resto oxígeno o una mezcla ternaria constituida por argón, nitrógeno y oxígeno.
- 20 8. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la neurointoxicación se elige entre las excito-toxicidades que generan un estado de adicción, los accidentes cerebrales agudos, las enfermedades neurodegenerativas y las patologías psiquiátricas o neurológicas, en particular los trastornos de ansiedad, los trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia y la epilepsia en su diversas formas.
9. Argón gaseoso según una de las reivindicaciones 5 o 7, caracterizado porque el medicamento gaseoso está listo para su empleo.
- 25 10. Argón gaseoso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento gaseoso inhalable se administra a un paciente por sus vías respiratorias superiores por medio de un dispositivo de administración que comprende una interfase respiratoria al paciente, una o varias canalizaciones de alimentación que sirven para transportar el medicamento gaseoso desde una fuente que contiene dicho medicamento gaseoso inhalable hasta la interfase, y un ventilador médico que sirve para enviar y/o extraer el gas del paciente.
- 30 11. Argón gaseoso según la reivindicación 1, caracterizado porque está acondicionado a una presión de  $2 \times 10^5$  Pa a  $200 \times 10^5$  Pa.



ACTIVIDAD LOCOMOTORA

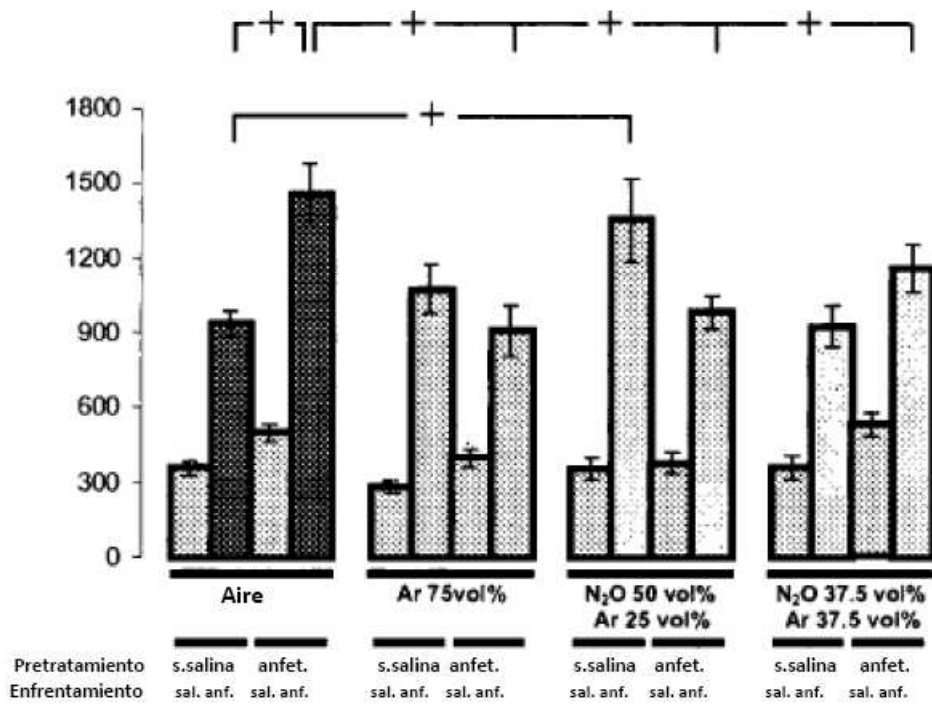


FIGURA 2  
RECUPERACIONES

