

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 975**

51 Int. Cl.:

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 11705917 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2536415**

54 Título: **Medicamento gaseoso inhalable basado en argón contra deficiencias o fallos de órganos periféricos**

30 Prioridad:

**15.02.2010 FR 1051040**

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

**09.10.2014**

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR  
L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS  
GEORGES CLAUDE (100.0%)**

**75, Quai d'Orsay  
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LEMAIRE, MARC**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 504 975 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**

Medicamento gaseoso inhalable basado en argón contra deficiencias o fallos de órganos periféricos

5 La invención trata de la utilización de argón gaseoso para fabricar de forma total o parcial un medicamento inhalable destinado a tratar o prevenir una deficiencia o un fallo de un órgano periférico escogido entre los riñones, el hígado y los pulmones, ya sea esta deficiencia aislada o múltiple.

La deficiencia o el fallo de un órgano se caracteriza por una anomalía orgánica y/o funcional del órgano considerado, es decir, una incapacidad o imposibilidad de este órgano para presentar una funcionalidad normal.

Esta deficiencia o fallo puede ser transitorio, es decir, durar menos de una hora a varias o semanas o definitiva.

10 La causa de una deficiencia o fallo de un órgano puede estar en relación particularmente con una anomalía/déficit de vascularización, por ejemplo, la isquemia-reperfusión, o de oxigenación, con una infección localizada o generalizada, una inflamación aguda o crónica localizada o generalizada, fenómenos de auto-inmunidad primarios o secundarios, un traumatismo, una órgano-degeneración, etc.

La deficiencia o fallo puede afectar de forma simultánea a varios órganos y entonces se habla de deficiencia multi-orgánica.

15 Es conocido poder tratar ciertas deficiencias o fallos que afectan al cerebro por medio de gases inhalados. Así, el documento EP-A-1158992 propone utilizar xenón inhalado para luchar contra neuro-intoxicaciones cerebrales, particularmente isquémicas, que se caracterizan por una disfunción cerebral de uno o varios sistemas de neurotransmisión.

20 Además, el documento EP-A-1541156 propone por su parte utilizar argón inhalado para luchar contra dichas neuro-intoxicaciones cerebrales. El potencial neuroprotector del argón gaseoso, administrado solo o mezclado con peróxido de nitrógeno sobre el desarrollo y la expresión de la sensibilización de D-anfetamina ha sido igualmente evaluado.

25 No obstante, los mecanismos de acción del argón son todavía mal conocidos y podrían basarse en una acción agonista de receptores GABA<sub>A</sub>, particularmente del sitio de las benzodiazepinas, como se describe en la publicación J. Abraini et al., *Anesth Analg*, 2003, 96:746-749.

Recientemente, la capacidad de neuroprotección del argón ha sido confirmada por Loetscher et al., *Critical Care*, 2009, 13: R206; doi: 10.1186/cc8214.

30 El argón se ha mostrado que puede proteger las células cocleares en cultivo aislado, es decir, las células denominadas pilosas procedentes del órgano de Corti, como se describe por Yarin et al., *Hear Res* 2005, 201: 1-9. Estas células son asimilables a las neuronas cerebrales, para los cuales otros gases, particularmente el xenón, han mostrado que pueden presentar un efecto neuroprotector, como se indica por Ma et al., *Br J Anaesth*, 2002, vol 98: 739-46.

35 Además, el documento EP-A-1651243 propone por su parte utilizar mezclas de Xe/N<sub>2</sub>O inhalado para estos fines, mientras que el documento DE-A-19991033704 propone formulaciones líquidas que contienen xenón disuelto para tratar hipoxias e isquemias cerebrales.

Como se puede observar, la mayoría de los tratamientos propuestos se dirigen a tratar deficiencias o fallos esencialmente cerebrales, es decir, que afectan únicamente al cerebro.

No obstante, proteger únicamente el cerebro no es suficiente. En efecto, conviene igualmente poder proteger los órganos periféricos de cualquier fallo, en particular los órganos vitales como el corazón, el hígado, los riñones, etc.

40 Estudios recientes han mostrado que el xenón podía tener la capacidad de proteger órganos distintos del cerebro de las consecuencias de síndromes de isquemia-reperfusión, por ejemplo, proteger el riñón, como se describe por Ma et al., *J Am Soc Nephrol* 2009, 20- 4: 713-20, o el corazón, como se indica por Schweibert et al., *Eur J Anaesth* 2010, Epub.

45 Además, el helio, el neón y el argón se describe por P. Pagel en la publicación *Cardioprotection by Noble Gases*, *J. of Cardioth. & Vase. Anaesth.*, vol. 24, nº1, 2010, que tienen propiedades de protección cardíaca cuando se administran con un contenido de 70% en volumen, que son independientes del efecto anestésico.

Además, el documento DE-A-10319837, expone la utilización con fines terapéuticos o profilácticos de argón, neón, helio, kriptón, xenón, o sus mezclas de afecciones del oído interno, particularmente otitis, de lesiones provocadas por el ruido, etc.

5 Actualmente, no existe sin embargo un medicamento realmente eficaz que permita proteger uno o varios órganos periféricos, distintos del cerebro o el corazón, contra una deficiencia caracterizada por una anomalía orgánica o funcionalidad del órgano considerado, es decir, una incapacidad o una imposibilidad de este órgano para presentar una funcionalidad normal, en particular un órgano periférico como los riñones, el hígado o los pulmones, cualquiera que sea la causa.

Por tanto, el problema es proponer un tratamiento preventivo y/o curativo de una deficiencia o fallo de uno (o varios) órgano(s) periférico(s) escogido(s) entre los riñones, el hígado y los pulmones, cualquiera que sea la causa.

10 La solución de la invención es por tanto una composición gaseosa que comprende una cantidad eficaz de argón gaseoso para una utilización por inhalación para prevenir o tratar una deficiencia o fallo de al menos un órgano periférico en un paciente, siendo escogido dicho órgano entre el hígado y los riñones.

Según el caso, la composición gaseosa o medicamento gaseoso inhalable de la invención puede comprender una o varias de las características siguientes:

- contiene entre 15 y 80% en volumen de argón;
- contiene al menos 30% en volumen de argón;
- 15 - contiene menos de 75% en volumen de argón;
- la deficiencia del órgano resulta de una anomalía orgánica y/o funcional;
- la deficiencia del órgano se refiere a varios órganos;
- la deficiencia del órgano es transitoria, preferentemente de menos de una hora a varios días o semanas, o definitiva;
- 20 - la deficiencia del órgano se refiere a varios órganos que comprenden uno o varios órganos escogido entre el hígado y los riñones y al menos un órgano escogido entre los pulmones además del corazón;
- contiene además oxígeno, preferentemente al menos 21% en volumen de oxígeno;
- contiene además un compuesto adicional escogido entre el grupo formado por N<sub>2</sub>O, Xe, He, Ne, NO, CO, H<sub>2</sub>S y N<sub>2</sub>;
- 25 - el argón es administrado al paciente una o varias veces al día durante un periodo de inhalación de varios minutos a una o varias horas;
- está formada por una mezcla gaseosa que contiene, además, oxígeno, nitrógeno o sus mezclas en particular aire;
- está formada por una mezcla gaseosa binaria constituida por argón y oxígeno para el resto o una mezcla ternaria constituida por argón, nitrógeno y oxígeno, preferentemente el medicamento gaseoso está listo para ser empleado;
- está acondicionada en una botella de gas.

30 La invención se refiere también a una utilización de argón gaseoso para fabricar una composición médica inhalable según la invención destinada a prevenir o tratar una deficiencia o fallo de al menos un órgano periférico en un paciente, siendo escogido dicho órgano al menos un órgano periférico entre el hígado y los riñones.

35 De forma general, durante el tratamiento, la administración del argón al paciente se hace mediante inhalación, por ejemplo, por medio de un ventilador, un nebulizador o espontáneamente con botellas de gas preacondicionadas, provistas de una máscara facial o nasal o de mascarillas nasales.

40 La duración de la administración es una función de la duración de la deficiencia/fallo o el riesgo de fallo, escogida caso por caso que afecta al paciente considerado, por ejemplo, el argón puede ser administrado durante un periodo de administración de algunos minutos a varias decenas de minutos, como horas, por ejemplo menos de una hora, con una frecuencia que puede alcanzar una a varias veces por día y durante un periodo total de tratamiento de uno o varios días, semanas, meses o años.

El argón o mezcla gaseosa basada en argón es preferentemente acondicionado en una botella de gas bajo presión o en forma líquida, por ejemplo, en una botella de uno a varios litros (que contiene agua) y a una presión comprendida entre 2 y 300 bares.

45 El argón o la mezcla gaseosa basada en argón se puede presentar en una forma "lista para emplear", por ejemplo, en una mezcla previa con oxígeno, o puede ser mezclada en el lugar durante su utilización, particularmente con oxígeno y eventualmente otro compuesto gaseoso, por ejemplo, nitrógeno.

En el marco de la invención, el paciente es un ser humano, es decir, un hombre o una mujer, comprendidos niños, adolescentes y cualquier otro grupo de individuos, por ejemplo, los recién nacidos.

### Ejemplo

5 Los ensayos siguientes se realizaron para demostrar que el argón presenta un efecto protector sobre la conservación de un órgano periférico, a saber en este caso, un riñón.

Para hacer esto, se utilizaron resinas aisladas de ratas destinadas a un trasplante.

En este estudio, los efectos del argón gaseoso se estudiaron sobre las características funcionales y morfológicas de riñones aislados.

10 Se utilizaron 120 ratas Wistar, que pesaban entre 200 g y 250 g, respetando la guía para la utilización y atención de animales de laboratorio publicada por la entidad The National Institutes of Health.

Los animales son tratados bajo anestesia general y los riñones izquierdos fueron extirpados y seguidamente conservados en varias atmósferas gaseosas, a saber:

- Grupo A (según la invención): argón (100% en volumen)

- Grupo B (comparativo): xenón (100% en volumen)

15 - Grupo C (1<sup>er</sup> testigo): aire (es decir, mezcla esencialmente de N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>)

- Grupo D (2<sup>o</sup> testigo): nitrógeno

Los riñones de una rata se conservaron durante 6 horas antes de ser injertados en otra rata anestesiada, según las condiciones anteriormente descritas. Las ratas se mantuvieron en observación durante 14 días.

20 Con el fin de realizar una evaluación de la eficacia de la protección otorgada por los diferentes gases ensayados, se examinó la función renal y la morfología renal de los riñones injertados.

La función renal fue evaluada mediante el cálculo de la desaparición de creatinina estimada y expresada como 100 g de peso y mediante la medición de albuminuria a las 24 horas.

La morfología renal fue evaluada mediante histología estándar e histoquímica por medio de anticuerpo anti-activo Caspasa-3 y anti-CD10.

25 Los resultados obtenidos en lo que se refiere a la función renal se esquematizan en las figuras 1 y 2 que representan:

- Figura 1: Desaparición de creatinina en los días J7 y J14

- Figura 2: Albuminuria en los días J7 y J14

30 Como se aprecia, la figura 1 muestra claramente que el argón es particularmente eficaz por cuanto conservó una buena desaparición de creatinina de los riñones injertados del grupo A. La medición de la desaparición de creatinina es el parámetro biológico principal que permite una evaluación de la función renal.

Por el contrario para los grupos B, C y D, la desaparición de la creatinina es muy baja para los grupos tratados mediante nitrógeno y aire y un poco mejor con el xenón, pero significativamente más baja en comparación con el argón. Por tanto, la función de excreción del riñón fue conservada en las condiciones óptimas con argón.

35 Además, la figura 2 muestra que el grupo del argón, la albuminuria (presencia de albúmina en las orinas que normalmente no la contienen y que es señal de una destrucción considerable de la estructura glomerular del riñón) es inferior a la mitad en el grupo A que en los otros grupos particularmente comparados con nitrógeno y con aire.

Esto demuestra que el argón protege la estructura del riñón, lo que se confirmará seguidamente por la experimentación (histología).

40 En lo que se refiere a la morfología renal evaluada mediante histología estándar, los riñones de los grupos C y D testigos (aire y nitrógeno) muestran una lisis celular con una necrosis de coagulación sub-confluyente.

Cerca de 1/3 de los riñones del grupo B (xenón) presentan lesiones del mismo tipo, pero ningún riñón del grupo A bajo atmósfera de argón presenta signos de lisis celular o de necrosis.

Además, en lo que se refiere a la morfología renal evaluada mediante histoquímica, los órganos del grupo A (Ar

según la invención) aparecen mejor conservados que los de los otros. El marcado CD10 está muy bien conservado, lo que es equivalente a una conservación de la estructura funcional tubular, mientras que el marcado Caspasa-3 es discreto y focalizado, lo que muestra una degeneración celular muy reducida, al contrario de lo que se encuentra en los grupos de xenón (grupo B) y sobre todo los testigos (grupos C y D).

- 5 Al final, las resinas conservadas bajo argón según la invención conservan sus capacidades funcionales, así como su integridad física (en el sentido celular y tisular) mientras que el argón disminuye las lesiones de isquemia-reperfusión y mejora la función renal.

- 10 El mecanismo de acción mediante el cual el argón es capaz de proteger estos órganos, particularmente el riñón, corazón, hígado o pulmones durante una deficiencia aguda o crónica, aislada o múltiple, caracterizada por una anomalía orgánica y/o funcional, transitoria o definitiva, no ha sido establecido todavía con certeza. No obstante, se puede pensar que el argón podría actuar a través del mantenimiento de una vascularización, oxigenación, homeostasis eficaz y/o una regulación de los mecanismos de apoptosis celular, es decir, mecanismos que conducen a la muerte celular, etc.

- 15 En cualquier caso, estos ensayos muestran que el argón puede ser utilizado como medicamento inhalable para prevenir o tratar una deficiencia o fallo de uno o varios órganos periféricos en un paciente, en particular el hígado, los riñones, los pulmones, ya sea el fallo de un órgano debido a una infección localizada o generalizada, una inflamación aguda o crónica localizada o generalizada, fenómenos de auto-inmunidad primarios o secundarios, un traumatismo, una degeneración de órganos u otra causa.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición gaseosa que contiene una cantidad eficaz de argón gaseoso para una utilización por inhalación para prevenir o tratar una deficiencia o fallo de al menos un órgano periférico en un paciente, siendo escogido dicho al menos un órgano periférico entre el hígado y los riñones.
- 5 2. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada porque contiene entre 15 y 80% en volumen de argón.
3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene al menos 30% en volumen de argón.
4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene menos de 75% en volumen de argón.
- 10 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la deficiencia o fallo del órgano resulta de una anomalía orgánica y/o funcional.
6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la deficiencia o fallo del órgano se refiere a varios órganos.
- 15 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la deficiencia o fallo del órgano es transitorio, preferentemente de menos de una hora a varios días o semanas, o definitivo.
8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la deficiencia o fallo del órgano se refiere a varios órganos, siendo escogido al menos uno de los órganos entre el hígado y los riñones, y siendo escogido al menos otro órgano entre el corazón y los pulmones.
- 20 9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene además oxígeno, preferentemente al menos 21% en volumen de oxígeno.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene además un compuesto adicional escogido entre el grupo formado por N<sub>2</sub>O, Xe, He, Ne, NO, CO, H<sub>2</sub>S y N<sub>2</sub>.

FIGURA 1

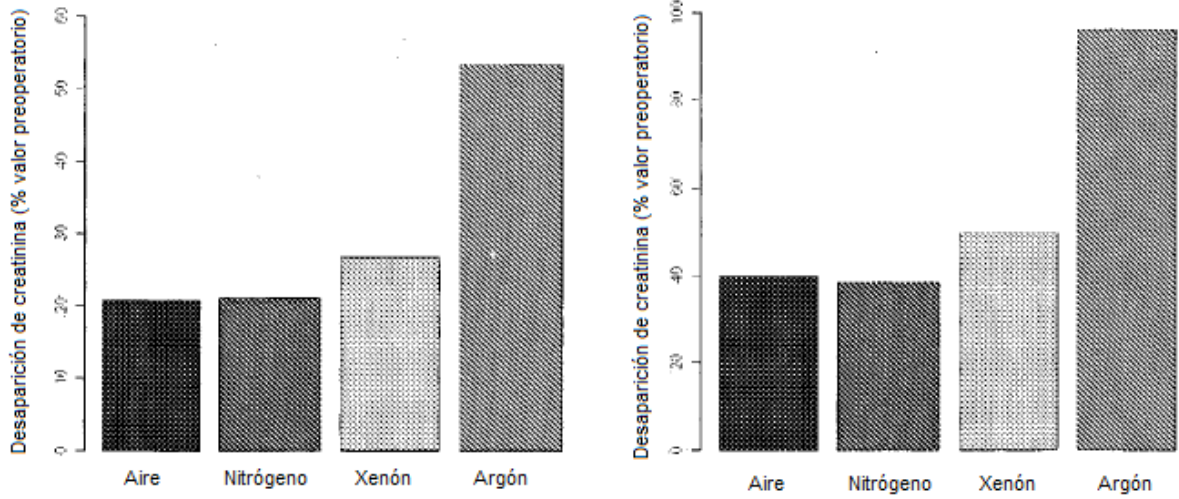


FIGURA 2

