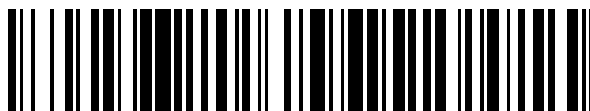


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 840**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010** **E 10795413 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2498786**

54 Título: **Medicamento inhalable a base de xenón para tratar o para prevenir las discinesias inducidas**

30 Prioridad:

10.11.2009 FR 0957921

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2016

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS
GEORGES CLAUDE (100.0%)
75, Quai d'Orsay
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

BESSIERE, BAPTISTE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 564 840 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 inhalable a base de xenón para tratar o para prevenir las discinesias inducidas

La invención trata de un medicamento gaseoso a base de xenón gaseoso que permite, después de inhalación, prevenir o tratar una discinesia en el mamífero, en particular en el ser humano, inducida por levodopa utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las discinesias son trastornos que se traducen en movimientos involuntarios anormales. Existen varios tipos, principalmente:

- las coreas: movimientos irregulares, rápidos y bruscos que afectan la cara, los brazos, las piernas o el tronco, por ejemplo la corea de Huntington,

- los balismos: movimientos análogos a los de las coreas pero más violentos y de fuerza mayor,

- las distonías: contracciones musculares sostenidas que producen habitualmente torsiones y movimientos repetitivos y posiciones o posturas anormales, y

- las atetosis: movimientos involuntarios lentos, sinuosos y no coordinados de los miembros sobretudo de las manos, el tronco o la cara.

Los movimientos y otros trastornos se deben a disfunciones de los ganglios basales y de las estructuras del cerebro asociadas. Dichos trastornos pueden aparecer como consecuencia de enfermedades hereditarias o adquiridas, neurodegeneraciones idiopáticas o pueden ser iatrogénicos.

El espectro de los trastornos es por lo tanto muy amplio y comprende no solamente los ligados a la potencia de los movimientos (acinesia, hipocinesia, bradicinesia) y las hipertonías (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, determinadas formas de distonías...) sino también los trastornos de movimientos involuntarios (hipercinesias, discinesias,...).

El conocimiento de los mecanismos patofisiológicos ligados a estos trastornos hace que sea probable el hecho de que mecanismos similares sean mediadores de los trastornos caracterizados bien por hipercinesias, bien por discinesias. En otros términos, los tratamientos eficaces contra una forma de discinesia son susceptibles de ser también eficaces contra otras formas de discinesias que tienen otra etiología. Sin embargo, esto todavía debe demostrarse.

De hecho, como recuerda el documento de O. Rascol et al., *Dyskinesia: L-dopa-induced and tardive dyskinesia*; Clin. Neuropharmacol.; 2001; nov-dic; 24(6): 313-23; existen dos tipos principales de discinesias, a saber, las discinesias tardías inducidas por neurolépticos y las discinesias inducidas por L-dopa o levodopa, las cuales dan lugar las dos a movimientos involuntarios y anormales de las personas que las padecen.

Sin embargo, las similitudes se detienen ahí ya que este documento precisa claramente que estos dos tipos de discinesias son totalmente diferentes en lo que respecta no solamente a los compuestos que las inducen sino también a las enfermedades subyacentes.

Respecto a las discinesias inducidas por L-dopa u otros agonistas dopaminérgicos análogos, la aparición de estas discinesias se produce como efecto secundario de las terapias de reemplazo de la dopamina aplicadas frente a los trastornos de los movimientos ligados a los ganglios basales o el síndrome de Parkinson, como describe el documento: *Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia*, Peter J., *Nature Reviews Neuroscience*, 2008.

En efecto, los síntomas del síndrome de Parkinson se caracterizan por movimientos lentos (es decir, bradicinesias), rigideces y temblores.

En la enfermedad de Parkinson, la patología primaria es una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra, pars compacta*.

El tratamiento sintomático más difundido actualmente del síndrome de Parkinson se basa en el uso de agentes de reemplazo de la dopamina, por ejemplo, agonistas de los receptores de dopamina, en particular levodopa, habitualmente denominada L-DOPA.

Éstos tienen sin embargo inconvenientes, en particular durante tratamientos a largo plazo, porque su uso puede generar, principalmente una erosión del efecto anti-parkinsoniano del tratamiento y la aparición de efectos secundarios que se traducen en discinesias inducidas, tales como coreas y distonías.

En este caso, las discinesias son por lo tanto efectos secundarios de los tratamientos de la enfermedad de Parkinson mediante L-dopa u otros agonistas dopaminérgicos análogos.

No obstante, estos efectos secundarios limitan el uso e interés de estos tratamientos dopaminérgicos.

Por otra parte, la otra causa de discinesias es el tratamiento de las psicosis con fármacos neurolépticos que generan discinesias inducidas por los neurolépticos, conocidas con el nombre de discinesias tardías.

Hasta la fecha, se han propuesto numerosos tratamientos de discinesias pero éstos no se han revelado como verdaderamente eficaces o generaban efectos secundarios indeseables.

- 5 Así, los documentos WO-A-2005/011711 y US-A-6559190 enseñan la utilización posible de xenón inhalado para tratar o prevenir las discinesias tardías. Sin embargo, estos documentos no abordan la cuestión del tratamiento de las discinesias inducidas por la utilización de un agonista dopaminérgico, tal como la levodopa.

10 El problema que se plantea desde entonces es proponer un medicamento y un tratamiento eficaces de las discinesias que se producen en el mamífero, en particular en el ser humano, las cuales resultan o son inducidas por la utilización de la levodopa que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En otros términos, la presente invención no pretende curar la enfermedad de Parkinson en sí misma sino paliar los efectos negativos generados por la L-Dopa, utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la cual es susceptible de generar o inducir discinesias particulares en reacción a su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- 15 La solución de la invención se basa en un medicamento gaseoso a base de xenón gaseoso para una utilización por inhalación para tratar o prevenir una discinesia en el mamífero, estando dicha discinesia inducida por la L-Dopa.

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

- la discinesia es inducida por la L-Dopa.
- 20 - el mamífero es un ser humano, es decir, un hombre o una mujer, incluidos los adolescentes o cualquier otro grupo de individuos.
- el xenón gaseoso se mezcla con un gas que contiene oxígeno, en particular el xenón se mezcla con aire o una mezcla N_2/O_2 .
- 25 - contiene una proporción volúmica de xenón de al menos 5% en volumen y/o inferior a 50% en volumen, es decir, típicamente comprendida entre 5 y 50%, preferentemente inferior o igual a 40%.
- contiene una proporción volúmica de xenón de al menos 10% en volumen y/o inferior o igual a 30% en volumen, preferentemente entre 10 y 30%.
- el xenón se mezcla con al menos 21% en volumen de oxígeno.
- el xenón se mezcla con al menos otro compuesto elegido entre protóxido de nitrógeno (N_2O), argón, helio, neón, kriptón, H_2S , CO , NO y nitrógeno.
- 30 - el xenón se administra en combinación con la levodopa.
- el xenón se administra previamente, simultáneamente y/o posteriormente a la administración el agente de reemplazo de la dopamina. Por ejemplo, el xenón puede administrarse simultáneamente al agente de reemplazo de la dopamina, principalmente en forma de un aerosol o de una suspensión que comprende xenón gaseoso y el agente de reemplazo de la dopamina en forma líquida o sólida.
- 35 - el medicamento inhalable se administra por inhalación durante una duración de administración que va de algunos minutos a algunas horas y/o con una frecuencia que puede llegar a una a varias veces al día o a la semana.

40 Más generalmente, el xenón gaseoso según la invención sirve por lo tanto para fabricar un medicamento inhalable destinado a tratar o a prevenir una discinesia inducida, medicamento que puede comprender todas o parte de las características mencionadas anteriormente.

Dicho de otra manera, según la invención, se administra por inhalación xenón gaseoso a un individuo, es decir, un hombre o una mujer, de manera que se trata o previene una discinesia en este individuo, en particular una discinesia resultante o inducida por la levodopa. Preferentemente, el medicamento inhalable está en forma gaseosa y contiene de 5 a 40% en volumen de xenón y de oxígeno.

- 45 La presente invención se basa por lo tanto en un tratamientos de las discinesias basado en una acción sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De hecho, los receptores NMDA son una clase de receptores de aminoácidos excitadores que tienen numerosas funciones importantes en el circuito motor de los ganglios basales. Así, el documento: *Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease*, Hallet P. et al. *Pharmacology & Therapeutics*, 102 (155-174), 2004, considera la utilización de estos receptores en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 50

En efecto, el papel posible de los receptores NMDA en las discinesias está apoyado por la acción de los antagonistas de los receptores NMDA, por ejemplo dextrofano y dextrometormano, en el ser humano y una gama de antagonistas de los receptores NMDA en primates tratados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), que es un neurotóxico potente selectivo de las neuronas dopaminérgicas (modelo animal de la enfermedad de Parkinson) como lo muestra el documento *Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia*, Peter J., *Nature Reviews Neuroscience*, 2008), ya que estas sustancias reducen significativamente los movimientos involuntarios (discinesias) pero generan en cambio efectos secundarios importantes.

Con el fin de mostrar la eficacia del xenón en el tratamiento, es decir, la reducción, de las discinesias inducidas por la levodopa, hemos utilizado el protocolo experimental siguiente que está basado en una inducción de una discinesia por la levodopa en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. Este modelo, muy admitido en la bibliografía, se utiliza clásicamente con el fin de identificar los futuros tratamientos contra las discinesias.

Los resultados de los ensayos se ilustran en las figuras adjuntas entre las cuales:

- la Figura 1 esquematiza los sitios de inyección en los cerebros de ratas.
- la Figura 2 muestra un rotámetro automático utilizado para verificar que los animales son parkinsonianos.
- las Figuras 3A y 3B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias axiales en la rata parkinsoniana.
- las Figuras 4A y 4B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias de los miembros inferiores en la rata parkinsoniana.
- las Figuras 5A y 5B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias orolinguales en la rata parkinsoniana.
- y las Figuras 6A y 6B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias locomotoras en la rata parkinsoniana.

Más precisamente, se han evaluado los efectos de la administración de varios gases como tratamiento de las discinesias en ratas que tienen lesiones generadas por la inyección unilateral de 6-OHDA (6-hidroxi-dopamina, neurotóxico potente) a nivel de una vía ascendente nigro-estriatal (modelo animal de la enfermedad de Parkinson).

En este modelo, el tratamiento crónico de las ratas con la levodopa induce movimientos anormales involuntarios (MAI) que son análogos a los de las discinesias inducidas por levodopa en el ser humano.

El objetivo de los ensayos es por lo tanto demostrar que el xenón inhalado permite suprimir o al menos limitar la aparición de estos MAI resultantes o inducidos por la levodopa inyectada en las ratas, es decir, inducidos por la molécula que sirve de tratamiento anti-parkinsoniano de estas ratas.

Protocolo experimental y resultados

Las ratas con lesión inducida por la 6-OHDA que sirven como modelo de la enfermedad de Parkinson se preparan de la manera siguiente.

Se mantienen 16 ratas Sprague-Dawley que pesan entre 250 y 300 g en un cuarto con temperatura controlada (aproximadamente 22°C) según ciclos día/noche de 12 h, con acceso libre al alimento y al agua. Los animales se someten, 30 min antes de la intervención, a una inyección intraperitoneal de pargilina (5 mg/kg; inhibidor de la monoamino oxidasa-B) y desipramina (25 mg/kg; inhibidor de la recaptación de noradrenalina).

Los animales se ponen en una cámara de anestesia con flujo continuo de oxígeno a 1,5 l/minuto y 3% de isoflurano. Después de la anestesia, los animales se ponen en un entorno estereotáctico.

Como es visible en la Figura 1, se inyecta manualmente (vía ascendente nigro-estriatal 3 en la Fig. 1) 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) con 0,1% de ácido ascórbico (5 mg/ml) disuelto en agua estéril utilizando una jeringa Hamilton 2 de 5 µl en el haz medial del cerebro anterior derecho (en 1) a 5 µl/minuto, durante una duración de 5 minutos. El sitio de inyección se localiza según las coordenadas relativas de bregma: -2,8 mm rostral, 2 mm lateral y 9 mm sobre el cráneo (Paxinos y Watson, 1986). Se deja que las ratas se recuperen durante 3 semanas después de las lesiones.

Los animales reciben 0,05 mg/kg s.c. de apomorfina. Los animales que no efectúan 50 rotaciones completas sobre el rotámetro automático (véase la Figura 2) en la hora que sigue se retiran del estudio.

Los animales restantes reciben una administración de 6 mg/kg de levodopa y 15 mg/kg de benzeracida (i.p.), dos veces al día, durante 21 días consecutivos. Durante estos 21 días, se evalúan los movimientos involuntarios anormales (MIA) en los días 1, 7, 14 y 21.

Los tratamientos terapéuticos comienzan en el día 22. Consisten en la administración a las ratas por inhalación de:

- mezclas gaseosas xenón/O₂ (50%/50% en volumen) como gas de ensayo según la invención y;

- mezclas gaseosas N_2/O_2 (50%/50% en volumen) como testigo (control).

Las mezclas gaseosas son pre-mezclas suministradas por Air Liquide™. Las concentraciones en gas se monitorizan permanentemente.

5 La exposición al gas se hace en una cámara de plexiglás de 42 cm de largo, 26 cm de ancho y de alto. Cada vez. 4 ó 5 ratas se ponen en la cámara e inhalan el gas ensayado durante 1 h. La cámara está alimentada con gas fresco a un caudal de 4 l/min.

10 Se evalúan los movimientos involuntarios anormales (MIA) durante 180 min después de la inyección de levodopa. Más precisamente, los animales se ponen en cajas (22 cm x 34 cm x 20 cm) y se dejan durante 15 minutos para que se habitúen a su entorno. Se administra entonces éster metílico de levodopa (6 mg/kg, i.p.) a intervalos de tiempo de 1 minuto entre las ratas. Cada rata se observa durante 1 minutos a intervalos de 30 minutos después de la inyección y durante un periodo de 180 min.

Se evalúan cuatro sub-tipos de MAI, a saber:

- Locomotor (Lo): movimientos agudos contralaterales a la lesión,
- 15 - Miembros inferiores (Li): movimientos incontrolados aleatorios de los miembros inferiores contralaterales a la lesión,
- Orolinguales (Ol): masticación y movimientos de la mandíbula excesivos con salida de la lengua,
- Axial (Ax): posturas distónicas o torsión coreiforme del cuello y de la parte superior del cuerpo de lados contralaterales.

20 La gravedad de los MIA se califica (puntuación) de 1 a 4 según la duración de los MIA durante un periodo de observación de un minuto:

1= presencia de MIA durante menos de 30 seg

2= presencia de MIA durante más de 30 seg

3= presencia de MIA durante el minuto con interrupción por estímulos externos

4= presencia de MIA durante el minuto sin interrupción por estímulos externos

25 Los resultados obtenidos confirman que los animales parkinsonianos que reciben L-Dopa desarrollan los 4 tipos de discinesias: Lo, Li, Ol, Ax. Esto es visible sobre las curvas de los grupos "control" que respiran la mezcla gaseosa sin xenón (mezcla N_2/O_2 50%/50%) ilustradas en las figuras 3 a 6.

30 En efecto, las Figuras 3A y 3B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias axiales en la rata parkinsoniana. Como se observa en la Figura 3A, la cinética del efecto del xenón sobre las discinesias axiales después de la administración de L-Dopa (a t=0) muestra una disminución neta de estas discinesias, tanto en amplitud como en duración, respecto al grupo control que ha respirado la mezcla gaseosa que no contiene xenón.

Por otra parte, en la Figura 3B, la media de las discinesias axiales de 60 a 180 min pone de manifiesto que, globalmente, las ratas que han respirado la mezcla que contiene xenón presentan menos discinesias axiales (Axial).

35 Las Figuras 4A y 4B ilustran, en cuanto a ellas, los efectos del xenón sobre las discinesias de los miembros inferiores (Li) en la rata parkinsoniana. Como se observa en la Figura 4A, la cinética del efecto del xenón sobre las discinesias de los miembros inferiores después de la administración de L-Dopa (a t=0) muestra una disminución significativa de estas discinesias, aquí de nuevo, tanto en amplitud como en duración, respecto al grupo control que ha inhalado la mezcla gaseosa que no contiene xenón.

40 En la Figura 4B, la media de las discinesias de los miembros inferiores (Li) de 60 a 180 min pone de manifiesto que en conjunto las ratas que han respirado la mezcla que contiene xenón presentan menos discinesias de los miembros inferiores.

45 Las Figuras 5A y 5B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias orolinguales (Ol) en la rata parkinsoniana. Como se observa en la Figura 5A, la cinética del efecto del xenón sobre las discinesias orolinguales (Ol) después de la administración de L-Dopa (a t=0) muestra una disminución clara de estas discinesias, tanto en amplitud como en duración, respecto al grupo control que ha respirado la mezcla gaseosa que no contiene xenón.

Además, en la Figura 5B, la media de las discinesias orolinguales (Ol) de 60 a 180 min pone de manifiesto que de media, las ratas que han inhalado la mezcla que contiene xenón según la invención presentan menos discinesias orolinguales.

Finalmente, las Figuras 6A y 6B ilustran los efectos del xenón sobre las discinesias locomotoras (Lo) en la rata parkinsoniana. Como se observa en la Figura 6A, la cinética del efecto del xenón sobre las discinesias locomotoras después de la administración de L-Dopa (a t=0) muestra una disminución importante de estas discinesias, aquí también, tanto en amplitud como en duración, respecto al grupo control que ha respirado la mezcla gaseosa que no contiene xenón.

Aquí de nuevo, la media de las discinesias locomotoras de 60 a 180 min pone de manifiesto, como se muestra en la Figura 6B, que globalmente, las ratas que han respirado la mezcla que contiene xenón presentan menos discinesias locomotoras.

En conclusión, en el grupo de animales que respiran una mezcla gaseosa de xenón/O₂ (50%/50% en volumen), la aparición de los 4 tipos de discinesias está fuertemente reducida. Esta reducción es visible a la vez en la amplitud y en la duración de las discinesias.

Los resultados de los ensayos obtenidos muestran que el xenón es un agente eficaz contra las discinesias inducidas por la levodopa y que este gas puede utilizarse por consiguiente en el marco de un método de tratamiento terapéutico de las discinesias en el ser humano.

Según la invención, se propone por lo tanto utilizar xenón gaseoso administrado por inhalación para tratar o prevenir las discinesias en el mamífero, en particular en el ser humano, y más específicamente las discinesias inducidas por la levodopa.

Sin embargo, debe subrayarse que el medicamento inhalable a base de xenón según la invención no está destinado a tratar, hablando con propiedad, la enfermedad de Parkinson en sí misma sino que permite evitar, minimizar o tratar la aparición de una discinesia que puede resultar o es susceptible de ser inducida por un compuesto que sirve como tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en particular la levodopa.

De una forma general, durante un tratamiento en el marco de la presente invención utilizando un medicamento gaseoso a base de xenón gaseoso, la administración de xenón al hombre puede hacerse mediante un ventilador, un nebulizador o espontáneamente con botellas preacondicionadas, conectadas a una máscara facial o nasal, o gafas nasales.

La duración de la administración se elegirá caso por caso en función de la importancia de la discinesia que afecta al paciente considerado, por ejemplo, el xenón podrá administrarse durante una duración de algunos minutos a algunas decenas de minutos, incluso horas, por ejemplo menos de una hora, y con una frecuencia que puede llegar a una a varias veces al día o a la semana, por ejemplo 1 vez al día durante 2 semanas.

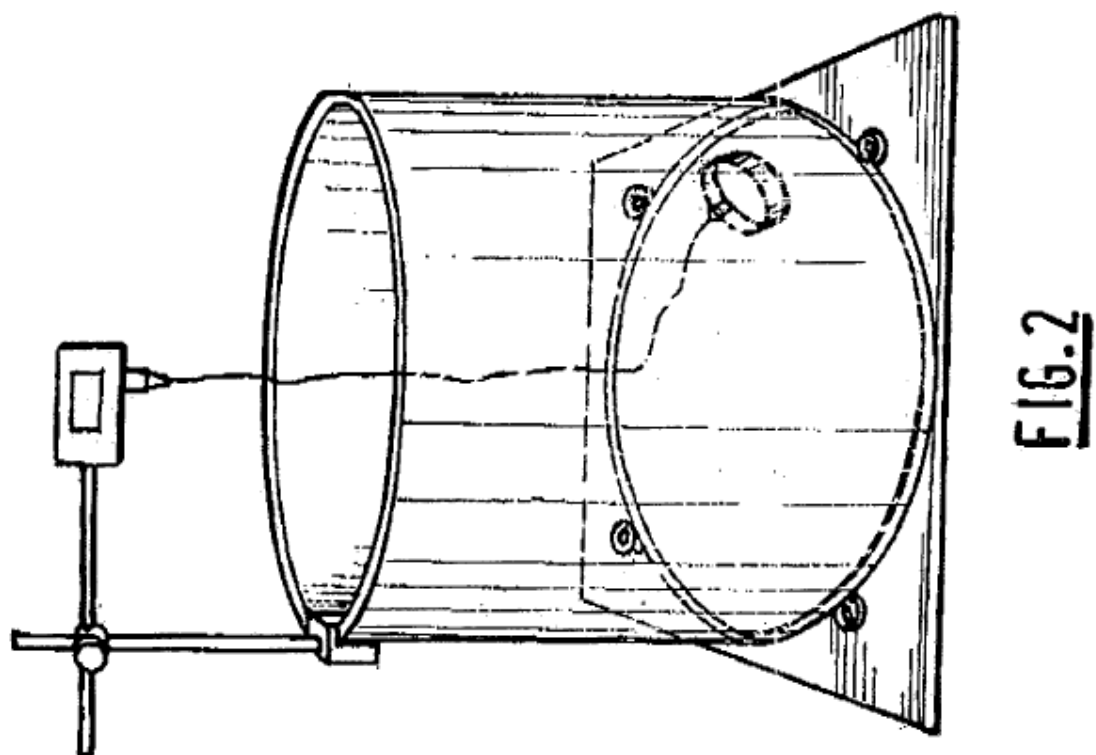
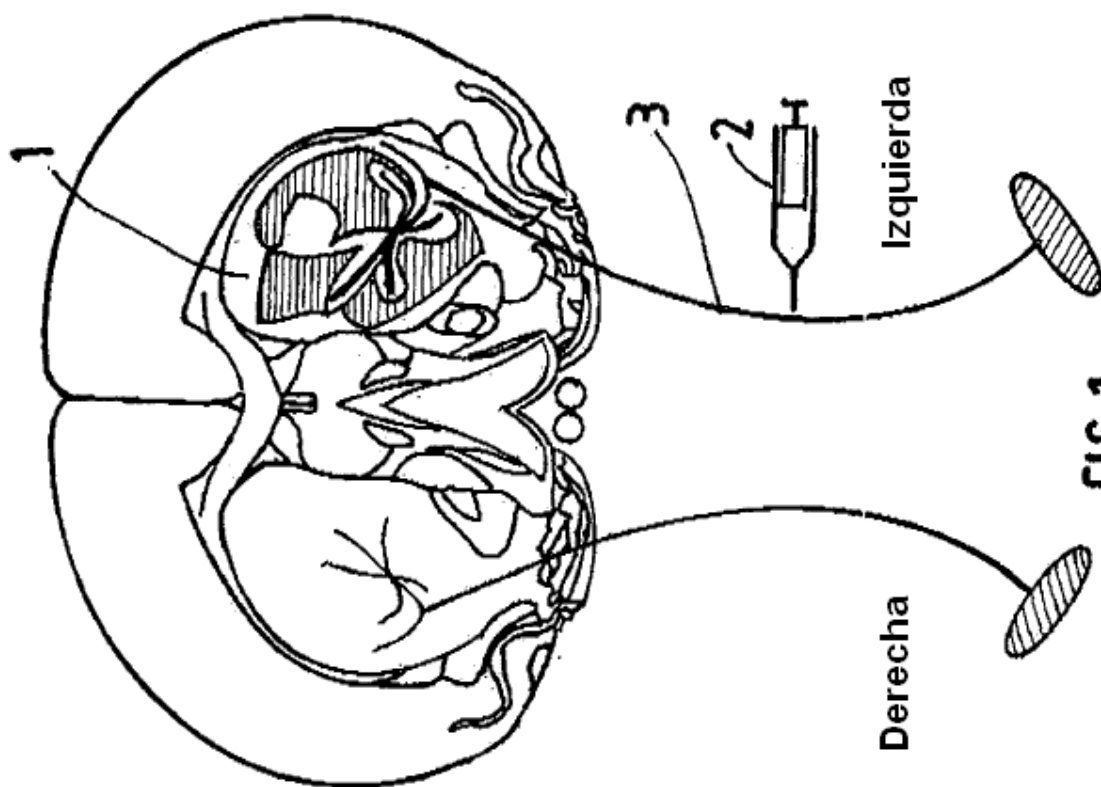
La eficacia del tratamiento podrá evaluarse haciendo un recuento del número y/o la frecuencia por ejemplo de las discinesias inducidas por la levodopa, que se producen en el hombre durante un periodo dado y comparando este número con los valores de referencia.

El xenón o mezcla gaseosa a base de xenón se acondiciona preferiblemente en botella de gas bajo presión o en forma líquida, por ejemplo en una botella de uno a varios litros (contenido en agua) y a una presión comprendida entre 2 y 300 bares.

El xenón o mezcla gaseosa a base de xenón puede presentarse en forma "lista para usar", por ejemplo, en premezcla con oxígeno, o mezclarse *in situ* durante su utilización, principalmente con oxígeno y eventualmente otro compuesto gaseoso o en combinación con la levodopa, como se ha explicado aquí anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento gaseoso a base de xenón gaseoso para una utilización por inhalación para tratar o prevenir una discinesia en el mamífero, estando dicha discinesia inducida por la levodopa (L-DPA).
- 5 2. Medicamento, para una utilización según la reivindicación anterior, caracterizado porque el mamífero es un ser humano.
3. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la discinesia está inducida por el tratamiento, utilizando la levodopa, de la enfermedad de Parkinson.
4. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el xenón gaseoso se mezcla con un gas que contiene oxígeno.
- 10 5. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque contiene una proporción volúmica de xenón comprendida entre 5 y 50%.
6. Medicamento, para una utilización según la reivindicación 5, caracterizado porque contiene una proporción volúmica de xenón comprendida entre 5 y 40%.
- 15 7. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el xenón se mezcla con al menos 21% en volumen de oxígeno.
8. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el xenón se mezcla con al menos otro compuesto elegido entre el protóxido de nitrógeno, argón, helio, neón, kriptón, H₂S, CO, NO y nitrógeno.
- 20 9. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el xenón se administra en combinación con la levodopa.
10. Medicamento, para una utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el xenón se administra previamente, simultáneamente y/o posteriormente a la administración de la levodopa.
11. Medicamento, para una utilización según la reivindicación 4, caracterizado porque el xenón gaseoso se mezcla con aire o una mezcla N₂/O₂.
- 25 12. Medicamento, para una utilización según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene una proporción volúmica de xenón comprendida entre 10 y 30%.



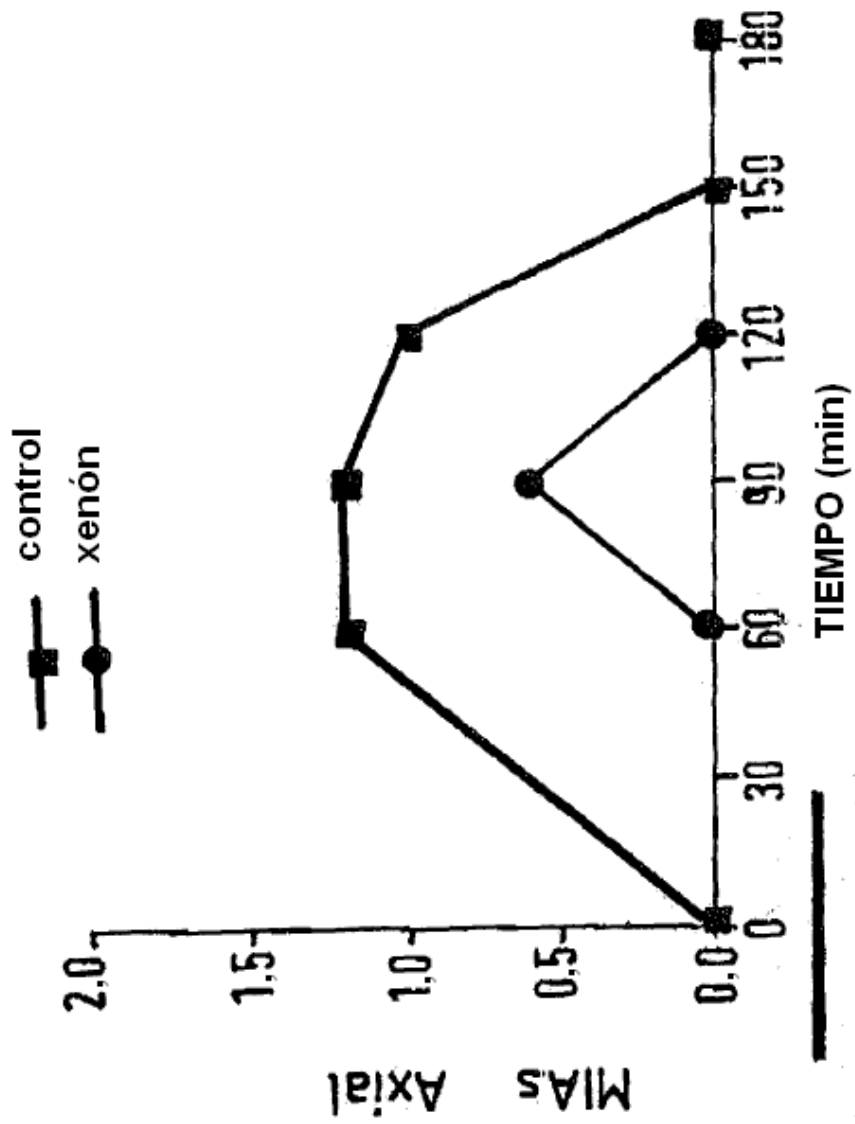


FIG. 3A

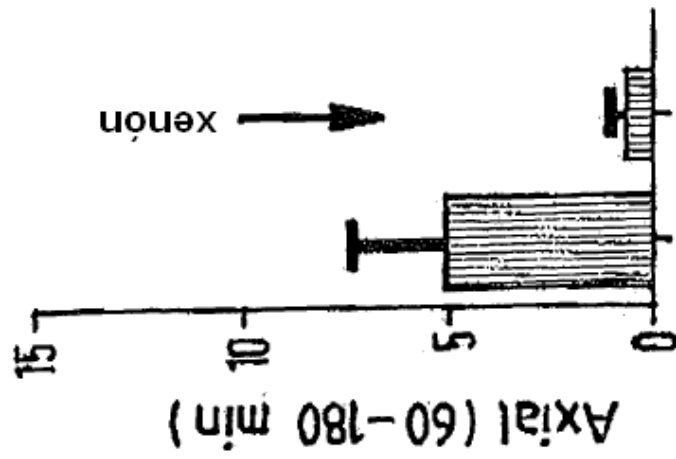


FIG. 3B

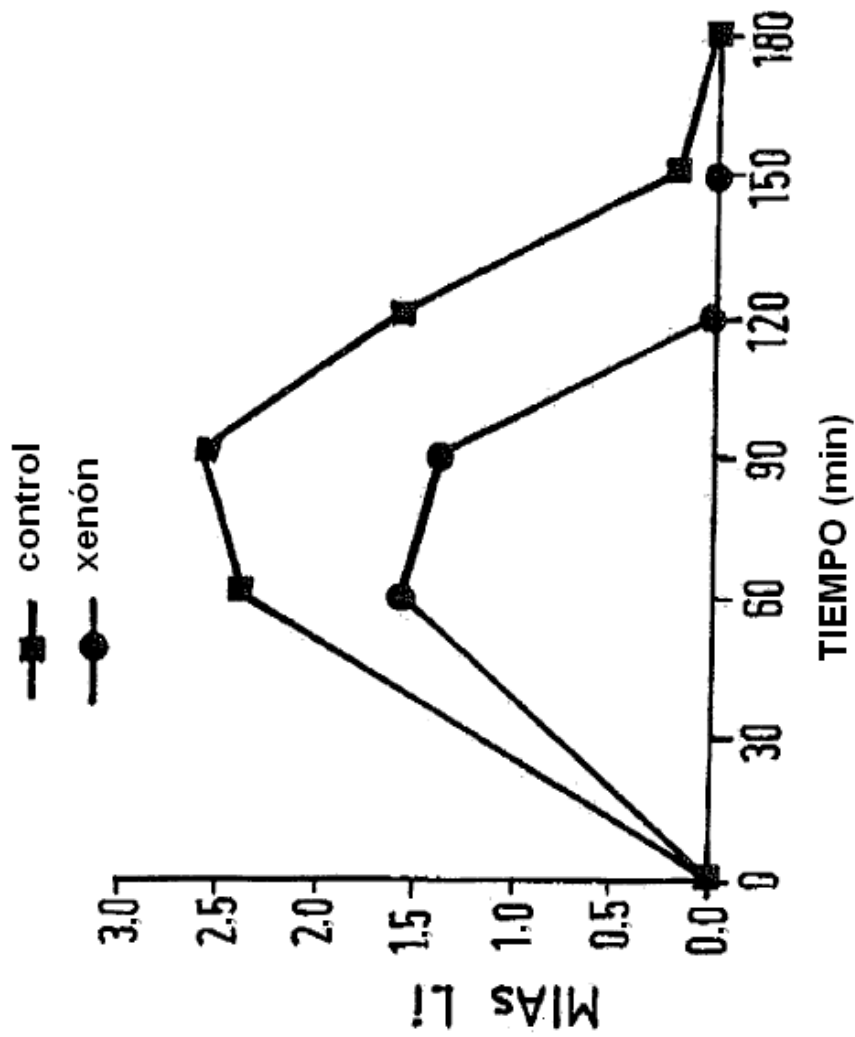


FIG. 4A

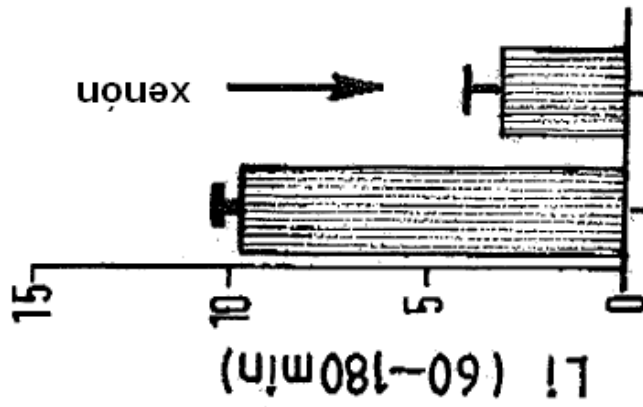


FIG. 4B

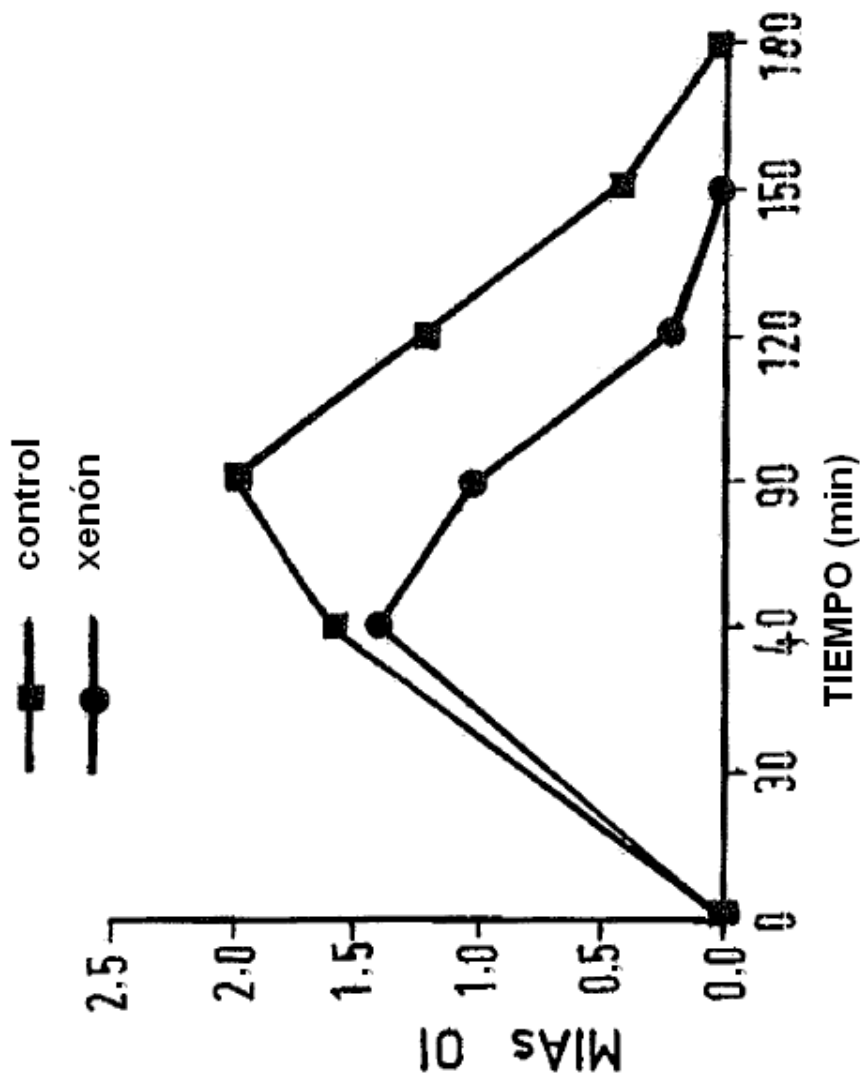


FIG. 5A

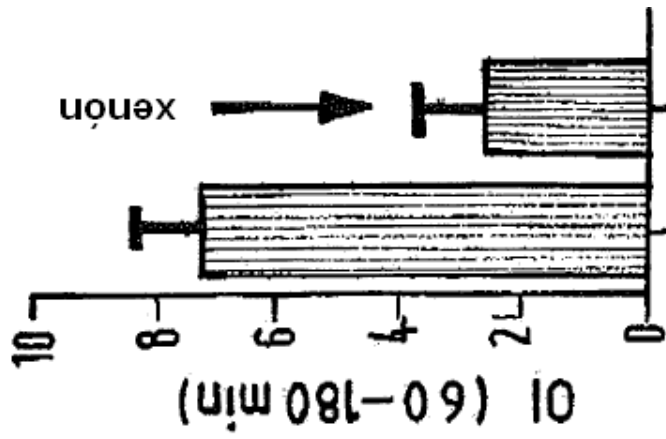


FIG. 5B

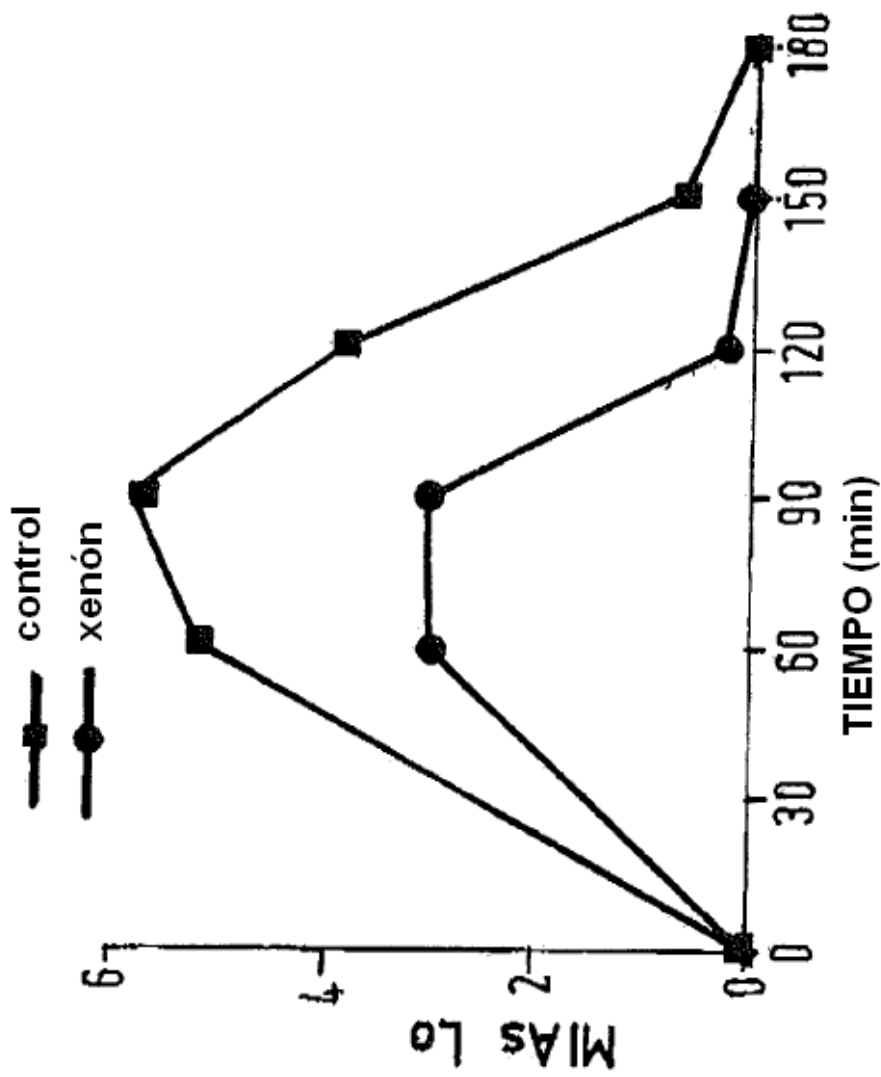


FIG. 6A

Xe-50% (1h)

L-DOPA

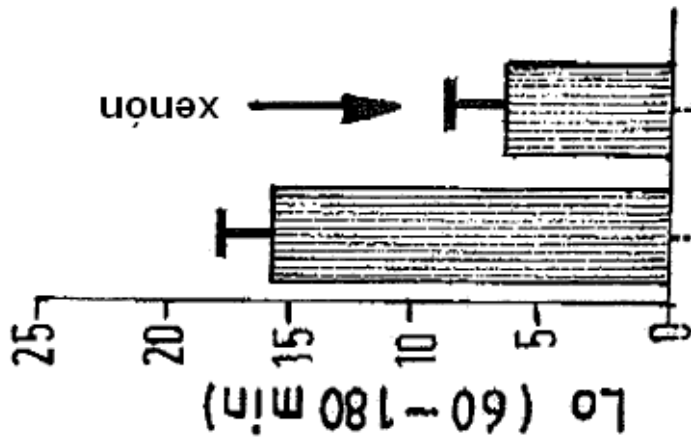


FIG. 6B