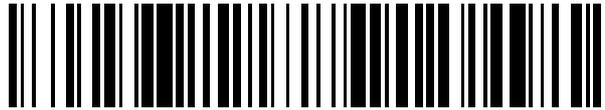


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 101**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/FR2014/051710**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004371**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14747081 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3019163**

54 Título: **Asociación del xenón y de un antagonista de los receptores de NMDA para luchar contra una enfermedad neurodegenerativa**

30 Prioridad:

08.07.2013 FR 1356688

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2020

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS
GEORGES CLAUDE (50.0%)
75 Quai d'Orsay
75007 Paris, FR y
L'INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE
EPINIÈRE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MICHEL, PATRICK;
LAVAU, JÉRÉMIE;
HIRSCH, ETIENNE;
LEMAIRE, MARC y
PYPE, JAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 739 101 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

Asociación del xenón y de un antagonista de los receptores de NMDA para luchar contra una enfermedad neurodegenerativa

5 La invención hace referencia a la utilización del xenón gaseoso como medicamento por inhalación, utilizado en combinación con un antagonista de los receptores de NMDA, a saber, la memantina o la nitromemantina, para tratar, enlentecer o prevenir una degradación neurológica, con respecto a, o a consecuencia de, una enfermedad neurodegenerativa, en concreto la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

10 Los receptores o canales de NMDA (por *N*-metil-D-aspartato) son entidades moleculares de la membrana plasmática de las células neuronales. Estos receptores son la diana de las moléculas de glutamato liberadas al espacio sináptico y extrasináptico, en donde el glutamato es un neurotransmisor de excitación que garantiza la comunicación de una célula nerviosa a otra.

15 En las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, las células nerviosas que producen glutamato lo liberan en cantidades anómalamente elevadas y provocan una excitotoxicidad neuronal que es el resultado de un exceso de estimulación de los receptores de NMDA. Esta excitotoxicidad que se sospecha que interviene en la enfermedad de Alzheimer (Hynd et al., *Neurochem Int*, 2004) y también en otras enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Parkinson (Metha et al., *Eur J Pharmacol*, 2013), genera las consecuencias nefastas para las neuronas postsinápticas que llevan los receptores de NMDA, después especialmente de una entrada demasiado importante de iones de calcio (Ca^{2+}) en el compartimento intracelular.

20 La memantina, un antagonista no competitivo y de poca afinidad por el receptor de NMDA, se utiliza para luchar contra la enfermedad de Alzheimer. La memantina interacciona directamente con los receptores de NMDA, mediante su bloqueo, y mediante la limitación de la entrada de los iones de Ca^{2+} , lo que reduce así la toxicidad debida al exceso de glutamato. El resultado de todo esto es una mejora de la transmisión de los mensajes nerviosos entre las células neuronales y un enlentecimiento del declive de la memoria y del conocimiento en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer. Se hace referencia a Chen H-S. V. et al, *Journal of Neurochemistry* 97 (2006), Seeman P. et al., *Synapse* 62 (2008) y Parsons et al., *Neuropharmacology* 53 (2007).

25 No obstante, el efecto de la memantina es escaso y esta molécula no está desprovista de efectos indeseables, tales como confusión, vértigos, somnolencia, cefaleas, insomnio, agitación, alucinaciones, vómitos, ansiedad... La solicitud de patente internacional WO 2005/067945 da a conocer la utilización de una mezcla de xenón y monóxido de carbono para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

30 El problema es, así pues, proponer un tratamiento mejorado que permita evitar, enlentecer o disminuir al mínimo toda degradación neurológica con respecto a, o a consecuencia de, una enfermedad neurodegenerativa del tipo enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, al mismo tiempo que disminuye las dosis de memantina utilizadas y, así pues, los efectos indeseables negativos asociados a la utilización de este compuesto.

35 La solución, según la presente invención, es un medicamento gaseoso que contiene xenón para ser utilizado por inhalación, en asociación con al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma líquida o sólida, para tratar, enlentecer o prevenir una degradación neurológica a consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente humano.

40 En efecto, en el contexto de la presente invención, se ha puesto en evidencia que la asociación del xenón y de un antagonista de los receptores de NMDA, tal como la memantina o un derivado o un compuesto de la memantina, en concreto la nitromemantina, conduce a una acción sinérgica de estos compuestos y que tal asociación puede constituir un tratamiento prometedor de las degradaciones neurológicas que son resultado de las enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer, sobre todo.

Tal asociación descansa sobre todo en el modo de acción de estos compuestos.

45 Así pues, el xenón posee propiedades inhibitoras de las vías de señalización glutamatérgicas excitadoras, a través de su acción antagonista sobre los receptores de NMDA, pero también sobre los receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propionato (AMPA), así como sobre los receptores de kainato, que componen los receptores ionótropos al glutamato.

50 Por lo tanto, la asociación de xenón y memantina o de xenón y nitromemantina conduce a una sinergia de acción a nivel de los receptores glutamatérgicos y, sobre todo, de NMDA, sin correr el riesgo de aumentar los efectos indeseables de la memantina.

En otras palabras, la adición del xenón permite reforzar los efectos beneficiosos de la memantina o de la nitromemantina mediante un efecto sinérgico, pero sin provocar los efectos indeseables de la memantina ni de la nitromemantina.

ES 2 739 101 T3

En función del caso, el medicamento gaseoso según la invención puede comprender una o varias de las características siguientes:

- El antagonista de los receptores de NMDA está en forma sólida, en concreto en forma de comprimido o de píldora.
- El antagonista de los receptores de NMDA es la memantina, o un derivado o un compuesto de la memantina.
- 5 - El antagonista de los receptores de NMDA es la memantina o la nitromemantina.
- La enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, preferiblemente la enfermedad de Alzheimer.
- La dosis diaria del antagonista de los receptores de NMDA administrada al paciente es inferior o igual a 20 mg/día.
- 10 - El xenón gaseoso se administra al paciente antes, a la vez o después de la administración del antagonista de los receptores de NMDA, preferiblemente después de la administración del antagonista de los receptores de NMDA.
- La degradación neurológica comprende una entrada excesiva de iones de Ca^{2+} en una o varias poblaciones de neuronas vulnerables del paciente.
- Además, contiene oxígeno, preferiblemente al menos el 21 % del volumen de oxígeno.
- Consiste en xenón y oxígeno.
- 15 - Consiste en xenón, nitrógeno y oxígeno.
- El paciente es un hombre o una mujer.
- El paciente es un ser humano de más de 30 años, preferiblemente de más de 40 años, en concreto de más de 50 años.
- El medicamento contiene una cantidad eficaz de xenón.
- 20 - El medicamento contiene una cantidad no anestésica de xenón, a saber, subanestésica.
- Contiene entre el 10 y el 80 % del volumen de xenón.
- El medicamento contiene entre el 15 y el 80 % del volumen de xenón.
- El medicamento contiene al menos el 20 % del volumen de xenón.
- El medicamento contiene menos del 60 % del volumen de xenón.
- 25 - El medicamento contiene menos del 75 % del volumen de xenón.
- El medicamento contiene entre el 20 y el 50 % del volumen de xenón.
- El medicamento contiene entre el 20 y el 40 % del volumen de xenón.
- El paciente mezcla el xenón con el oxígeno justo antes o en el momento de su inhalación, o se presenta en forma de una mezcla gaseosa «lista para usar» en mezcla previa con el oxígeno y contiene finamente otro compuesto gaseoso, por ejemplo, nitrógeno.
- 30 - El medicamento consiste en una mezcla gaseosa formada por oxígeno y nitrógeno.
- El gas se administra al paciente una o varias veces al día.
- El gas se administra al paciente a lo largo de la duración de la inhalación, desde unos cuantos minutos a unas cuantas horas, típicamente entre 15 min y 6 h, preferiblemente menos de 4 h.
- 35 - La duración, la posología y la frecuencia de administración está en función de la evolución del estado neurológico del paciente considerado y la fijará preferiblemente el médico o personal sanitario en función del estado neurológico del paciente considerado.
- El medicamento gaseoso está acondicionado en una botella de gas que tiene un contenido (equivalente en agua) que va hasta los 50 l, típicamente del orden de 0,5 a 15 l y/o a una presión inferior o igual a 350 bar absolutos, típicamente una presión comprendida entre 2 y 300 bar.
- 40 - El medicamento gaseoso está acondicionado en una botella de gas equipado con una espita o con una llave de descompresión integrada que permite controlar la velocidad de flujo y, finalmente, la presión del gas suministrado.

- El medicamento gaseoso está acondicionado en una botella de gas de acero, de aluminio o de materiales compuestos.

- Durante el tratamiento, la administración del medicamento gaseoso al paciente se hace por inhalación por medio de una mascarilla facial o nasal, de gafas nasales o a través de cualquier otro sistema de administración de un gas para inhalar.

5 Dicho de otro modo, la invención se refiere a un medicamento gaseoso que contiene xenón para ser utilizado por inhalación en asociación con al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma líquida o sólida, para tratar, enlentecer o prevenir una degradación neurológica a consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente humano.

10 La invención encuentra su utilidad para tratar, enlentecer o prevenir al menos una degradación neurológica a consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente humano, en la que:

i) se identifica un paciente humano que padece una enfermedad neurodegenerativa o que es propenso a padecer tal enfermedad neurodegenerativa,

ii) se administra por inhalación, a dicho paciente, un medicamento gaseoso que contiene xenón y

iii) se administra a dicho paciente al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma líquida o sólida,

15 para permitir una protección neuronal y también tratar, enlentecer o prevenir al menos una degradación neurológica que es resultado de la enfermedad neurodegenerativa de dicho paciente.

Preferiblemente, en la etapa i):

- El paciente humano es un hombre o una mujer.

- El paciente humano tiene más de 30 años, preferiblemente más de 40 años, en concreto más de 50 años.

20 - La identificación del paciente la lleva a cabo un médico o análogo.

- La identificación del paciente se lleva a cabo por examen técnico de cribado.

- La enfermedad neurodegenerativa propensa de provocar al menos una degradación neurológica es la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, preferiblemente la enfermedad de Alzheimer.

25 - Dicha degradación neurológica comprende una entrada excesiva de iones de Ca^{2+} en una o varias poblaciones de neuronas vulnerables del paciente.

Preferiblemente, en la etapa ii):

- Se administra a dicho paciente al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma sólida.

- Se administra al menos un antagonista de los receptores de NMDA por vía enteral, a saber, la vía oral.

30 - Se administra a dicho paciente al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma de comprimido o de píldora.

- Al paciente se le administra memantina, o un derivado o un compuesto de la memantina que es antagonista de los receptores de NMDA.

- Se administra al paciente memantina o nitromemantina, a modo de antagonista de los receptores de NMDA.

- Se administra al paciente una dosis diaria del antagonista de los receptores de NMDA inferior o igual a 20 mg/día.

35 - Se administra a dicho paciente al menos un antagonista de los receptores de NMDA antes, a la vez o después, de la inhalación del xenón por el paciente.

Preferiblemente, en la etapa iii):

- La duración, la posología y la frecuencia de administración del xenón se eligen y/o se fijan en función de la evolución del estado neurológico del paciente considerado.

40 - Se administra una cantidad eficaz de xenón.

- Se administra una cantidad no anestésica de xenón.

- Se administra del 10 al 80 % del volumen de xenón, preferiblemente entre el 20 y el 50 % del volumen de xenón.

- El paciente mezcla el xenón con oxígeno antes o en el momento de su inhalación, preferiblemente con al menos el 21 % del volumen de oxígeno.

- Se administra una mezcla gaseosa lista para usar que consiste en xenón y oxígeno (mezcla binaria), o en xenón, oxígeno y nitrógeno (mezcla ternaria).

5 - Se administra el xenón gaseoso una o varias veces por día al paciente.

- Se administra el xenón gaseoso al paciente a lo largo de la duración de la inhalación de unos cuantos minutos a unas cuantas horas, típicamente entre 15 min y 6 h, preferiblemente menos de 4 h.

- Se administra el xenón gaseoso por medio de una mascarilla facial o nasal, de gafas nasales o mediante cualquier otro sistema o dispositivo de administración de gas a un paciente.

10 **Ejemplo**

Para demostrar la eficacia de la combinación del xenón y de un antagonista de los receptores de NMDA según la presente invención, hemos puesto en marcha un modelo celular de neuronas corticales en el cual la muerte neuronal se desencadena al bloquear los sistemas de recaptación del glutamato gracias a un tratamiento prolongado con ácido L-*trans*-pirrolidina-2,4-dicarboxílico (PDC), un compuesto cuyo mecanismo de acción ha sido descrito anteriormente por Zuiderwijk et al. (*Europ J. Pharmacol.*, 1994).

15

La técnica puesta en marcha se describe más adelante y los resultados obtenidos se ilustran en la figura adjunta que muestra los efectos sinérgicos de protección del xenón y de la memantina en un modelo celular que imita una degeneración cortical crónica.

Protocolo de obtención de los cultivos primarios de la corteza

20

Los cultivos se preparan a partir de corteza de embriones de rata, recogidas de ratas Wistar, el día 15,5 de gestación.

El procedimiento de obtención de cultivos de la corteza comprende la obtención de una suspensión celular homogénea por disociación mecánica, es decir, no enzimática, del tejido embrionario, mediante el uso del medio L15 de Leibovitz (Sigma-Aldrich).

25

Las alícuotas de esta suspensión se añaden a las placas Nunc de 48 pocillos que ya habían sido revestidas previamente con una fina capa de polietilénimina (1 mg/l, tampón de borato, pH 8,3) para permitir la adhesión de las células neuronales (compárese con Toulorge et al., *Faseb J*, 2011).

La densidad de inoculación está comprendida entre aproximadamente 20 000 y 30 000 células/cm².

30

Los cultivos de corteza se mantienen en un medio de cultivo Neurobasal, que contiene una mezcla B27 sin antioxidante, suplemento N2, glutamina (2 mM) y una mezcla de penicilina/estreptomina (compárese con Nafia et al., *J. Neurochem.*, 2008). El medio y el suplemento están disponibles en Life Technologies.

Seis horas después de poner en marcha el cultivo, se le añade 0,5 µM del antimetabólico citarabina (Sigma Aldrich) con el objeto de limitar la proliferación de astrocitos.

35

Hasta el momento en el que se evalúen los efectos del gas de interés, los cultivos se colocan en un recipiente convencional termostatzado a 37 °C, en el cual el CO₂ se mantiene al 5 % en volumen y en donde la atmósfera está saturada de agua.

No se efectuó ningún cambio del medio de cultivo durante todo el periodo del cultivo.

Tratamientos farmacológicos de los cultivos

El proceso degenerativo se desencadena mediante la aplicación de un bloqueante de los sistemas de recaptura del glutamato, el PDC (Zuiderwijk et al., *Europ. JPharmacol.*, 1994).

40

El bloqueante de los receptores de NMDA, la memantina, se le añade a los cultivos antes de aplicar el PDC. Estos dos productos (el PDC y la memantina) proceden de RD Systems.

Mantenimiento de los cultivos en atmósfera gaseosa controlada

45

Una vez que se han llevado a cabo los tratamientos farmacológicos, las placas multipocillo que contienen las células en cultivo y la placa que sirve para la humidificación del compartimento interno de la cámara se colocan sobre un soporte metálico que recibe la cámara de incubación de Plexiglas. Las dos piezas (soporte y cámara de Plexiglas) se atornillan entre sí para mantenerlas juntas.

A continuación, se inyecta una mezcla gaseosa de interés que comprende (% del volumen): 20 % de O₂, 5 % de CO₂

y 75 % del gas ensayado, en la cámara de incubación, con las válvulas de entrada y de salida abiertas, mientras que se controla el flujo de salida gracias a un flujómetro. Los gases analizados son el nitrógeno y el xenón.

El flujo de salida de referencia, fijado para el aire en 10 l/min, se corrige en función de la densidad de la mezcla utilizada.

5 Cuando la medición del CO₂ alcanza el 5 % en la salida, se detiene la inyección de la mezcla gaseosa y la cámara se queda totalmente estanca al cerrar las válvulas de entrada y de salida.

La cámara de exposición se coloca entonces en un recinto a 37 °C durante todo el tiempo que ocupe el protocolo experimental.

Inmunodetección de la proteína «proteína 2 asociada a los microtúbulos» (MAP-2) y recuentos celulares

10 Después de la ruptura de la estanqueidad mediante la apertura de las válvulas de entrada y de salida, y de desatornillar la cámara de su soporte, los cultivos se fijan con el 4 % de formaldehído en PBS durante 12 min y, a continuación, se incuban a 4 °C con un anticuerpo monoclonal anti-MAP-2 (dilución 1:200, clon AP-20; Sigma-Aldrich) durante 3 días.

El revelado de este anticuerpo se obtiene con un anticuerpo secundario antirratón conjugado a la cianina 3 (Sigma-Aldrich; dilución 1:1 000 en PBS).

15 La adquisición de las imágenes se realiza con el objetivo 10× y el uso de un microscopio de fase inversa Nikon TE-300, equipado con una cámara digital refrigerada ORCA-ER y con un programa informático de adquisición de imágenes HCI (Hamamatsu).

Los resultados obtenidos en el modelo de degeneración cortical por tratamiento crónico con PDC revelan los efectos protectores sinérgicos entre el xenón y la memantina que se resumen en la tabla que viene a continuación y que están representados en la figura.

20 Tabla: Resumen de los principales resultados del estudio *in vitro* con los cultivos de corteza

Cultivos de corteza en el día 16		
Tratamientos del día 12 al día 16	Mezcla gaseosa (20 % de O ₂ + 5 % de CO ₂ + 75 % del gas analizado); % del volumen	Supervivencia neuronal
Grupo de control I	N ₂	+++
Grupo de control II	Xe	+++
Grupo con PDC (30 µM)	N ₂	-
Grupo con PDC (30 µM)	Xe	++
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (0,1 µM)	N ₂	-
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (0,1 µM)	Xe	+++
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (1 µM)	N ₂	++
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (1 µM)	Xe	+++
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (10 µM)	N ₂	+++
Grupo con PDC (30 µM) + memantina (10 µM)	Xe	+++

25 En la tabla de aquí arriba, una respuesta favorable, sinónimo de un descenso del nivel de muerte de las células neuronales en presencia de los tratamientos de interés, se designa por un signo «+», «++» o «+++» (+++ = nivel de referencia). Y al contrario, una respuesta desfavorable se representa con un signo «-», sinónimo de un aumento de la muerte neuronal.

La memantina actúa bloqueando los receptores de NMDA y el xenón actúa bloqueando estos mismos receptores, pero probablemente a través de un mecanismo diferente, lo que implica el bloqueo del sitio de fijación de la glicina, un aminoácido que actúa como coactivador del receptor.

30 La citarabina o Ara-C se aplica inicialmente en todos los pocillos de los cultivos con el fin de limitar la proliferación de los astrocitos. En cuanto al PDC, este induce un proceso degenerativo al prevenir la recaptura del glutamato que se produce y libera de manera endógena desde las células neuronales en cultivo.

A la vista de los resultados ilustrados en la figura adjunta, se constata que la combinación del xenón y de un antagonista de los receptores de NMDA, que aquí es la memantina, conduce a un efecto neuroprotector significativamente superior al efecto de cada molécula, tomada por separado.

De hecho, se pone en marcha una verdadera sinergia de acción por la asociación de xenón y memantina.

En primer lugar, estos ensayos han demostrado que el bloqueo de los sistemas de recaptura del glutamato debido al PDC provoca una pérdida de aproximadamente el 85 % de las células neuronales corticales, a una concentración de 30 μ M, en una atmósfera que contiene el 75 % del volumen de nitrógeno.

5 No obstante, los efectos perjudiciales del PDC se previenen de manera parcial cuando se reemplaza el nitrógeno por el xenón, ya que la tasa de supervivencia pasa del 15,9 % al 65,9 %, respectivamente.

10 Resulta muy interesante que la memantina no tenga efecto significativo en este modelo celular cuando se aplica solo a 0,1 μ M, en una atmósfera que contiene el 75 % de nitrógeno. No obstante, potencia los efectos protectores obtenidos al 75 % de xenón, lo que permite alcanzar una tasa de supervivencia superior al 86,1 % en estas condiciones, frente a aproximadamente el 65,9 % en ausencia de memantina.

La potenciación de los efectos del xenón también se observa cuando se aplica una concentración de memantina de 1 μ M que permite alcanzar, por sí sola, una tasa de supervivencia del 54,6 %.

Finalmente, a 10 μ M de memantina ya no se observa la sinergia dado que la memantina ejerce ya, por sí misma, un efecto protector que permite la salvaguarda de más del 90 % de las células neuronales.

15 Los resultados descritos en la figura adjunta ilustran los efectos protectores y sinérgicos del xenón y de la memantina en un modelo celular que imita una degeneración cortical crónica.

20 Estos resultados se han obtenido con cultivos de corteza de rata que se han tratado *in vitro* a partir del día 12 y durante los 4 días siguientes con un inhibidor de la recaptación del glutamato, el PDC (30 μ M) en una atmósfera que contiene el 75 % de nitrógeno (N₂ 75) o el 75 % de xenón (Xe 75), en presencia o no de la memantina (MEM), analizada a 0,1, 1 o 10 μ M.

Los cultivos se recuperan a continuación para fijarlos y analizarlos. La supervivencia neuronal se cuantifica en las diferentes condiciones experimentales analizadas mediante el recuento del número de cuerpos celulares inmunopositivos para el marcador panneuronal MAP-2.

25 Los resultados se expresan como el porcentaje de los cultivos no tratados con PDC, mantenidos al 75 % de nitrógeno (condición de control).

Así pues, el estudio estadístico hecho mediante el análisis de la varianza monofactorial o método ANOVA (análisis de la varianza) de una vía, seguido de una prueba de Student-Newman-Keuls ($n = 6$ para cada punto experimental) demuestra que:

30 - el xenón por sí solo (sin memantina) produce un efecto significativamente superior al de la condición de solo con nitrógeno ($\# p < 0,05$, aumentado con respecto a los cultivos tratados con 30 μ M de PDC en el 75 % de nitrógeno).

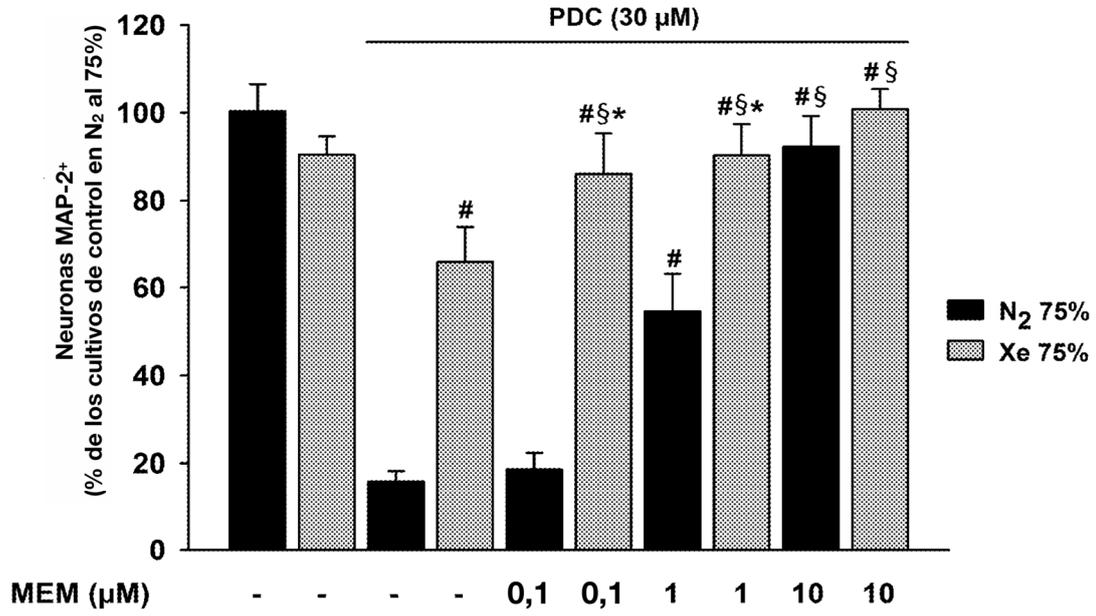
35 - el xenón tiene un efecto sinérgico con la memantina, significativamente superior a la condición de solo con xenón ($\S p < 0,05$, aumentado con respecto a los cultivos tratados con 30 μ M de PDC en el 75% de xenón) y a la condición del 75 % de nitrógeno, incluso en presencia de memantina a las condiciones de 0,1 y 1 μ M ($* p < 0,05$, aumentado con respecto a los cultivos tratados con 30 μ M de PDC en el 75 % de nitrógeno, en presencia de la misma concentración de memantina).

Así pues, el xenón conduce, cuando está asociado a un antagonista de los receptores de NMDA, tal como la memantina o la nitromemantina consideradas como antagonistas de los receptores de NMDA, a un efecto sinérgico en el tratamiento, el enlentecimiento o la prevención de las degradaciones neurológicas a consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa, en concreto de la enfermedad de Alzheimer.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento gaseoso que contiene xenón para ser utilizado por inhalación en combinación con al menos un antagonista de los receptores de NMDA en forma líquida o sólida, para tratar, enlentecer o prevenir una degradación neurológica a consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente humano.
- 5 2. Medicamento para ser utilizado según la reivindicación anterior, caracterizado por que contiene entre el 10 y el 80 % del volumen de xenón.
3. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el antagonista de los receptores de NMDA está en forma sólida, en concreto en forma de comprimido o de píldora.
- 10 4. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el antagonista de los receptores de NMDA es la memantina o la nitromemantina.
5. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, preferiblemente la enfermedad de Alzheimer.
- 15 6. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la dosis diaria del antagonista de los receptores de NMDA administrada al paciente es inferior o igual a 20 mg/día.
7. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el xenón gaseoso se administra al paciente antes, a la vez o después de la administración del antagonista de los receptores de NMDA, preferiblemente después de la administración del antagonista de los receptores de NMDA.
- 20 8. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la degradación neurológica comprende una entrada excesiva de iones Ca^{2+} en una o varias poblaciones de neuronas vulnerables del paciente.
9. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene además oxígeno, preferiblemente al menos el 21 % del volumen de oxígeno, preferiblemente consiste en xenón y oxígeno, o consiste en xenón, nitrógeno y oxígeno.
- 25 10. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el paciente es un ser humano de más de 30 años, en concreto de más de 50 años.
11. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene al menos el 20 % del volumen de xenón y/o contiene menos del 75 % del volumen de xenón, preferiblemente menos del 60% del volumen de xenón.
- 30 12. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se administra al paciente una o varias veces al día.
13. Medicamento para ser utilizado según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se administra al paciente durante lo que dure la inhalación desde unos cuantos minutos a unas cuantas horas, en concreto entre 15 min y 4 h.

35



FIGURA