



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 507**

51 Int. Cl.:
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04741606 .0**
86 Fecha de presentación : **19.05.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1631298**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Glicosaminoglicanos para el tratamiento de disfunciones emocionales.**

30 Prioridad: **21.05.2003 IT MI03A0102**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es: **Umberto Cornelli**
c/o Cornelli Consulting S.A.S.
Corso Indipendenza 1
20129 Milano, IT

72 Inventor/es: **Cornelli, Umberto;**
De Ambrosi, Luigi;
Lorens, Stanley;
Fareed, Jawed;
Lee, John;
Hanin, Israel y
Mervis, Ronald

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Glicosaminoglicanos para el tratamiento de disfunciones emocionales.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a nuevas aplicaciones farmacológicas de los glicosaminoglicanos, en particular de los que presentan un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D.

10 **Estado de la técnica**

Las alteraciones emocionales pertenecen al ámbito de las enfermedades psiquiátricas comprendidas en síndromes de ansiedad, psicóticos y maníacos, y que se expresan principalmente en forma de una reacción anormal al entorno, que comprende desde la agresividad a un estado de confusión y apatía.

15 Las alteraciones emocionales se tratan farmacológicamente de varias formas, dependiendo de su origen. Los trastornos afectivos unipolares son tratados con antidepresivos tricíclicos tales como la imipramina o los antidepresivos heterocíclicos tales como los inhibidores selectivos de la captación de la serotonina, como la fluoxetina, o con inhibidores de la monoamino-oxidasa tales como la fenelzina (los medicamentos de este tipo están incluidos preferentemente en el libro de texto de farmacología "The pharmacological basis of therapeutics", Capítulo 19, edición X, 2001).

Contrariamente a esto, los trastornos afectivos bipolares se tratan con litio, ácido valproico u otros medicamentos con acción anticonvulsiva (los medicamentos de este tipo están incluidos preferentemente en el Capítulo 20 del libro de texto de farmacología mencionado anteriormente).

Los trastornos primarios de ansiedad, tales como los síndromes generalizados obsesivo-compulsivos y ansiosos, son tratados con los tipos de productos mencionados anteriormente, o con benzodiacepinas y/o buspirona.

30 Sin embargo, todos los estados que se han descrito presentan la connotación de síndromes y están definidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, DMS-IV-R).

El tratamiento de todas estas situaciones se recomienda fervientemente, considerándose que aproximadamente el 75% de los pacientes obtienen de él beneficios clínicamente significativos.

El tratamiento farmacológico de las alteraciones emocionales se acompaña, sin embargo, de diversos efectos secundarios, que incluyen, entre otros, la alteración del estado normal de conciencia.

40 Se considera que ciertas alteraciones emocionales, tales como la agresividad, el estado confusional y la incapacidad para adaptarse a un nuevo entorno, son debidas a la alteración de la matriz extracelular (ECM) en el cerebro, tanto en términos de fluidez como de volumen, con los efectos correspondientes sobre las sinapsis cerebrales y sobre el nivel de transmisión intracerebral (también en términos de volumen de transmisión).

45 Por tanto, los productos que pueden modificar la fluidez y el volumen del ECM pueden resultar útiles para mejorar la transmisión intracerebral.

Además, es conocido que los glicosaminoglicanos tienen un efecto hiperansiogénico cuando son inyectados intracerebralmente.

50 Las benzodiacepinas y la amitriptilina y los agentes antiescleróticos se utilizaron en el tratamiento de los pacientes ancianos con síndromes depresivos y demencia senil.

Los mejores resultados se obtienen mediante la administración continua de benzodiacepinas con un agente anti-esclerótico (tales como heparina, vitamina E, papaverina, inositol y colina), se obtienen buenos resultados asociando benzodiacepinas con amitriptilina, y bastante buenos asociando benzodiacepinas, amitriptilina y el agente antiesclerótico (Ricotti M.P. Riforma Medica 1973, vol 97, n° 27, 1973, págs 1078-1087).

60 La Patente EP 1 181 024 da a conocer la utilización de glicosaminoglicanos que muestran un peso molecular medio igual a 2.400 $\pm$ 200, para la preparación de composiciones farmacéuticas apropiadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o el SDAT (demencia senil de tipo Alzheimer) y de las lesiones neurológicas cerebrales traumáticas y del ictus.

Sumario de la invención

65 Ahora, y sorprendentemente, se ha encontrado *in vivo* que los glicosaminoglicanos seleccionados de entre la heparina y el sulfato de heparán con un peso molecular de 2.400 ($\pm$ 200)D, pueden corregir las disfunciones emocionales seleccionadas del grupo formado por: trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, neurosis de ansiedad, agitación y

confusión, sin alterar el estado normal de conciencia, a causa de su capacidad para evitar o reducir la alteración de la matriz extracelular (ECM) en el cerebro.

Por tanto, la fracción de los glicosaminoglicanos mencionados anteriormente que presentan un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D, puede utilizarse para la preparación de composiciones farmacéuticas apropiadas para el tratamiento de las disfunciones emocionales mencionadas anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, por tanto, se refiere a la utilización de una fracción de glicosaminoglicanos con un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D, para la preparación de composiciones farmacéuticas que pueden evitar o reducir los cambios patológicos de la matriz extracelular en el cerebro. Dicha composición puede, por tanto, utilizarse en el tratamiento de las disfunciones emocionales y en particular en los trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, neurosis de ansiedad, agitación y confusión.

Como es sabido, los glicosaminoglicanos (GAG) son los heteropolisacáridos más abundantes en el organismo humano, y están constituidos por unidades repetitivas de disacáridos que están a su vez formados a partir de uno o dos azúcares modificados, la N-acetilgalactosamina o la N-acetilglucosamina y a partir de un ácido urónico, por ejemplo, glucuronato o yoduronato.

La presente invención se refiere en particular a fracciones glicosaminoglicánicas con un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D.

Preferentemente, los GAG de la presente invención se obtienen a partir de los hialuronatos, dermatán sulfatos, condroitín sulfatos, heparina y heparán sulfatos, o queratán sulfatos.

Dichas fracciones pueden producirse mediante despolimerización del glicosaminaglicán o glicosaminoglicanos correspondientes en varias etapas, que comprenden: irradiación del glicosaminoglicano o glicosaminoglicanos con radiación gamma, seguido por filtración en gel y ultrafiltración. En la técnica, se conocen procedimientos para obtener los glicosaminoglicanos según la presente invención.

Según una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, las fracciones de GAG de la presente invención, se obtienen a partir de la heparina, por ejemplo, según el procedimiento que se describe en la patente EP 1181024.

Ensayos farmacológicos

Para la investigación farmacológica de la fracción de glicosaminoglicanos según la presente invención, se aplicó un modelo experimental en la rata, para llevar a cabo las evaluaciones siguientes:

1) reacción al entorno, con el ensayo OF (del “entorno abierto”);

2) aprendizaje en el laberinto del agua, con el ensayo del “laberinto de Morris, de agua” (MWM);

3) condicionamiento a un entorno hostil, con el ensayo de “condicionamiento al miedo dependiente de la situación” (CDFC).

Materiales utilizados en los experimentos

Se utilizaron trece ratas Brown Norway (BN), obtenidas a partir de Harlan Sprague-Dawley Inc. (Indianapolis In.) con un peso de 300-350 gramos y de una edad de 11 meses.

Los animales se adaptaron al nuevo entorno durante dos semanas, antes de iniciar cualquier tratamiento o ensayo biológico. Se llevó a cabo al azar la asignación al tratamiento con el medicamento (7 animales) o con sólo el vehículo (6 animales). Los animales se mantuvieron en jaulas individuales y se evaluaron según la “Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care” (AAALAC) en un entorno con una temperatura controlada (22-26°C) y con ritmos circadianos lumínicos de 12 horas (empezando la luz a las 7:00 horas). A los animales se les proporcionó comida y agua *ad libitum*. Se llevaron a cabo evaluaciones del comportamiento en un entorno a prueba de ruidos próximo a las dependencias en las que los animales vivían y entre las 09:00 y 13:00 horas. Al final del experimento, es decir, después de 42-44 días de tratamiento con el producto que se estaba investigando o con el vehículo, los animales se sacrificaron con pentobarbital sódico a altas dosis (100 mg/kg intraperitonealmente). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Institucional Animal Care and Use Committee (IAUC) del Loyola University Medical Center (IACUC).

Se obtuvo una fracción glicosaminoglicánica con un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D (a la que se identificará en adelante con el símbolo C3), mediante despolimerización de la heparina por irradiación gamma y fraccionamiento sucesivo para obtener el peso molecular deseado, tal como se describe en la Patente EP 1 118 024, fracción que estaba formada por un polvo blanco soluble en agua. Éste se disolvió en agua de bebida a una concentración tal que

ES 2 294 507 T3

los animales recibieron una administración diaria de 25 mg/kg durante un período comprendido entre 42 y 44 días. El consumo de agua de los animales individuales se midió durante las primeras dos semanas de adaptación. Durante el experimento, el agua de bebida que contenía C3 se renovó cada 3-4 días.

- 5 El procedimiento experimental para el análisis del comportamiento, se muestra en el esquema siguiente, subdividido en semanas.

Semana	Procedimiento
1	Llegada de los animales y adaptación a las jaulas individuales.
2	Comienzo de la medición de la cantidad de agua consumida.
3	Comienzo de la administración de C3 (25 mg/kg) o del vehículo
5	Ensayo del entorno abierto (OF) - 12 minutos
6-7	Laberinto Morris, de agua (MWM), Adquisición (6 días), Inversión (3 días)
8	Condicionamiento al miedo dependiente de la situación (CDFC), Adaptación (2 días) Condicionamiento (3 días)
9	Sacrificio de los animales

Después de dos semanas (una de adaptación y otra para evaluar el consumo de agua), los animales se sometieron al conjunto de los tres ensayos. OF, MWM, CDFC

OF (Entorno abierto)

El comportamiento resultante de la exposición a un nuevo entorno (durante 12 minutos), permite la medición de una respuesta neofóbica (miedo al nuevo entorno) y de la respuesta exploratoria.

El ensayo OF se llevó a cabo sobre una plataforma con dimensiones de 100 cm x 100 cm x 40 cm de alto. Las paredes estaban realizadas en contrachapado barnizado. El suelo se pintó de blanco y se dividió en 25 cuadrados (25 cm x 25 cm) señalados con una fina línea negra. En los rincones localizados en los bordes del cuadrado formado por los nueve cuadrados centrales de la plataforma, estaban practicados cuatro orificios de 3,5 cm de diámetro.

La plataforma estaba localizada en una habitación insonorizada provista de luz indirecta.

Los animales se dispusieron en el centro de la plataforma y se observaron durante 12 minutos.

Su comportamiento se grabó en vídeo cassette. Se evaluaron los siguientes elementos del comportamiento: 1) el tiempo, en segundos, que fue necesario para abandonar el centro del cuadrado (medición del miedo o “inmovilización” inicial) y el tiempo utilizado para penetrar en uno de los cuadrados a lo largo de la pared (zigmotaxis); 2) el número de cuadrados que se pisaron (exploración horizontal); 3) el número de “alzamientos” (es decir, cuantas veces las ratas se irguieron sobre sí mismas sobre las patas traseras (exploración vertical); 4) el número de veces que pusieron el hocico en uno de los orificios del suelo.

Después de cada sesión el entorno abierto (OF) se lavó con una solución de etanol al 70% para eliminar cualquier estímulo olfatorio asociado con un animal individual.

MWM (laberinto Morris de agua)

El aprendizaje y la memoria espacial pueden evaluarse utilizando el laberinto de agua, en el que se mide la capacidad del animal para aprender y recordar la localización de una plataforma que le permite salvarse del agua. Además, el ensayo puede evaluar el estado de excitación o sedación de los animales.

El laberinto se construyó a partir de un cilindro de plástico (152 cm de diámetro y 74 cm de altura) pintado de blanco, relleno con agua hasta una altura de 56 cm y divisible en cuadrados. A medio camino entre el centro y el borde, 1,5 [cm] por debajo de la superficie del agua, existía una plataforma de 9 cm². El agua de volvió opaca añadiendo polvo de leche y su temperatura se mantuvo en el intervalo 22-26°C. Los puntos de referencia por fuera del laberinto se mantuvieron constantes. El comportamiento de cada animal se grabó en vídeo (SMART Video Tracking System, San Diego Instruments, San Diego, CA), La videocámara conectada al ordenador se situó por encima del centro del laberinto. El ordenador calculó: 1) la longitud del camino (cm) tomado por el animal para alcanzar la plataforma

oculta; 2) la pausa, en segundos, y la distancia en cm, recorrida en cada cuadrante; 3) la latencia en segundos para encontrar y preparar a la plataforma.

Los animales se sometieron al ensayo 4 veces al día. En cada ensayo, los animales se situaron en el borde del laberinto. La plataforma se localizó siempre en el mismo sitio (cuadrante 1) durante los 6 primeros días (aprendizaje), situándose entonces en una posición distinta (cuadrante 3) para el ensayo “inverso” que se llevó a cabo durante los tres días siguientes (7-9).

En el primer ensayo los animales se dispusieron en el cuadrante 2, próximo al que contenía la plataforma, es decir, el cuadrante 1. Durante los tres ensayos próximos del día, los animales se situaron en los cuadrados adyacentes en el sentido de las agujas del reloj. El ensayo continuó hasta que el animal alcanzó la plataforma o hasta un máximo de 60 segundos. Si el animal no logró alcanzar la plataforma en 60 segundos, se depositó suavemente en la plataforma, en la que no se le molestó durante 60 segundos. Cada animal se dejó en la plataforma durante 60 segundos y repitió el ensayo inmediatamente después. Al final de los cuatro ensayos, el animal se secó cuidadosamente con una toalla y se devolvió a la jaula.

CDFC (condicionamiento al miedo dependiente de la situación)

Este ensayo mide la capacidad del animal para aprender y recordar un estímulo condicionado (CS) emparejado con un estímulo adverso no condicionado (UCS).

El ensayo, que se realizó durante cinco días consecutivos, permite el análisis de la capacidad del animal para aprender y recordar la relación entre eventos (“en primer plano”) que están condicionados (CS o luz) y no condicionados (choque eléctrico suave, UCS) y el entorno (“de fondo”).

Los animales se adaptaron a un primer situación ambiental (situación A) durante dos días seguidos.

Al tercer día, el comportamiento de los animales se analizó durante tres estímulos seguidos (que consistieron en luz, seguido por choque (paso ligero por debajo de las zarpas de una intensidad de corriente moderada pero suficiente para producir dolor), que representaría CS y UCS, respectivamente; estos estímulos causaron un estado de miedo que se manifestó en el fenómeno de “inmovilización” (el animal “se inmoviliza” en una postura característica), que midió de modo preciso el grado de miedo. Esta secuencia de estímulos representa, de hecho, los eventos denominados “en primer plano” que fueron llevados a cabo en la situación A.

Al cuarto día, se volvieron a situar en la situación A sin que se produjera ningún estímulo CS o UCS. Esto hizo posible analizar el comportamiento del animal “de fondo” (es decir, el entorno en el que tuvieron lugar previamente los eventos CS-UCS). Experimentos previos indican que las lesiones del hipocampo implican la incapacidad total para recordar que este “de fondo” está asociado con el condicionamiento, es decir, con el “primer plano”. La ausencia completa de inmovilización en el cuarto día puede indicar disfunciones de la memoria; es decir, el animal no recuerda la situación en la que tuvieron lugar los eventos.

En el quinto día, los animales se situaron en un entorno distinto (situación B) y sólo se aplicó el estímulo luminoso (CS), para determinar si el animal recordaba que este estímulo representaba un evento de naturaleza adversa, independientemente del entorno (en esta sesión, no se aplicaron estímulos del tipo UCS). La capacidad del animal para responder con inmovilización a esta situación distinta, indicó que percibía el significado negativo del estímulo luminoso, que fue seguido por el estímulo doloroso.

Las situaciones A y B se representaron mediante pequeñas cámaras (de 48 cm de largo x 25 cm de hondo x 28 cm de alto). Este experimento duró ocho minutos.

En la situación A, el suelo estaba formado por una rejilla formada por tubos metálicos con un diámetro de 2,5 mm, 10 mm aparte (centro-centro). Las paredes de la cámara eran todas de Plexiglás™, siendo transparente la pared frontal, que en la parte posterior era negra, siendo las otras paredes blancas. La lámpara de 7,5 W para el estímulo luminoso estaba en el centro de una de las paredes laterales de la cámara, dispuesta a 14 cm de la parte posterior de la cámara.

El condicionamiento “en primer plano” del tercer día fue de la manera siguiente. Después de un intervalo de 2 minutos, se encendió la luz (CS) y 20 segundos después se aplicó un choque eléctrico en las garras de los animales (“choque en las garras”), a través de la rejilla metálica, que duró 2 segundos con una intensidad de 0,8 mA de corriente alterna, proporcionada por un generador Grason-Stadler, modelo E1064GS. Los animales se sometieron a otras dos sesiones de CS y UCS con un intervalo de 2 minutos, dando lugar a un total de 3 CS-UCS emparejados. Todas las sesiones se grabaron en vídeo, evaluándose más tarde.

El grado de “inmovilización” en las cuatro sesiones (durante un total de 2 x 4 minutos = 8 min/día) se midió en segundos, basándose en las grabaciones de vídeo, utilizando un cronómetro.

En el cuarto día, se utilizó otra vez la situación A, pero los animales no se sometieron a ningún estímulo y, por tanto, el ensayo sirvió para evaluar la respuesta sólo al entorno (“de fondo”), es decir, a la memoria del entorno hostil. La inmovilización se midió como en el tercer día.

ES 2 294 507 T3

En el quinto día, se utilizó la situación B. Las dimensiones de la cámara fueron idénticas a las de la situación A. Sin embargo la rejilla y la pared posterior se reemplazaron por un marco de contrachapeado. La cámara se limpió utilizando PetZyme™ (que elimina el color y el olor) inmediatamente después de cada sesión.

El Petzyme™ provoca estímulos olfatorios distintos de los de la solución de etanol al 70% que se utiliza en la situación A en los días 1 a 5. Después de un intervalo de dos minutos, CS se aplicó (luz durante 20 segundos) tres veces con intervalos de dos minutos. No se aplicaron UCS. Por tanto, el día quinto sirvió para medir el condicionamiento del “primer plano”, es decir, la asociación entre el entorno y la hostilidad. La “inmovilización” se midió como en el tercer día.

El análisis estadístico de los datos se basó en el cálculo de los valores promedio y el error estándar (SE), mientras que las comparaciones entre los dos grupos se llevaron a cabo utilizando estadística no paramétrica (Ensayo Mann-Whitney “U”).

Resultados

La cantidad de fluido consumido diariamente por los animales fue de $35,7 \pm 1,1$ ml y el C3 no tuvo efecto en este consumo.

Entorno abierto

- 1) Tiempo para abandonar el centro (segundos): media $\pm$ SE (desviación estándar)

(exploración horizontal)

Controles $25,0 \pm 8,0$

C3 $12,6 \pm 2,5$

Ensayo U: $p < 0,05$

- 2) Número total de cuadrados que se pisaron: media $\pm$ SE

Controles $56,5 \pm 3,4$

C3 $76 \pm 8,4$

Ensayo U: $p < 0,05$

Estos resultados muestran que el tratamiento con C3 reduce el miedo al entorno y, consecuentemente, aumenta la actitud exploratoria de los animales.

MWM (Laberinto Morris de agua)

Con respecto a este ensayo, no se observaron diferencias de interés entre los animales tratados y los de control. Tanto el perfil de adquisición como el de “inversión” resultaron superimponibles (datos de los que no se ha informado). Ya que la evaluación de este ensayo se basa tanto en la longitud del camino como en el tiempo utilizado para alcanzar la plataforma, puede considerarse que C3 no altera el aprendizaje o la movilidad, y por tanto, no ejerce ninguna acción estimulante. En otras palabras, los animales tratados con C3 no mostraron ni estimulación ni sedación.

CDFC (Condicionamiento al miedo dependiente de la situación)

- 1) Tiempo de inmovilización (segundos): media $\pm$ SE en las 4 sesiones en el día 3.

Sesión	Tiempo de inmovilización	
	C3	Controles
1	$6 \pm 2,7$	$5 \pm 1,1$
2	$30 \pm 5,0^*$	$48 \pm 3,7$
3	$61 \pm 8,5^*$	$88 \pm 1,8$
4	$77 \pm 9,0^*$	$86 \pm 6,4$
* Ensayo U: $p < 0,05$		

Los resultados muestran que C3 reduce significativamente la inmovilización en todas las sesiones en las que se aplicaron CS y UCS, indicando una acción en primer plano, que consiste en la reducción del pánico cuando los animales se enfrentaron al entorno hostil.

- 2) Como se indica en el procedimiento, en el cuarto día del CDFC, los animales se dispusieron en la cámara de ensayo durante un tiempo de 8 minutos, en los que las sesiones de 2 minutos cada una no preveían ningún estímulo. En estas condiciones, sin embargo, el animal tiende a relacionar el entorno (de fondo) con la memoria de los eventos hostiles (en primer plano) y, por tanto, desarrolla el estado de pánico.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tiempo de inmovilización (segundos); media $\pm$ SE en las 4 sesiones en el día 4.

Sesión	Tiempo de inmovilización	
	C3	Controles
1	23 $\pm$ 7,6*	60 $\pm$ 9,5
2	76 $\pm$ 11,2	94 $\pm$ 9,1
3	69 $\pm$ 9,9	88 $\pm$ 6,5
4	70 $\pm$ 6,4	84 $\pm$ 9,2
* Ensayo U: $p < 0,05$		

Los valores medios de los animales tratados con C3 en la primera sesión están significativamente más reducidos con respecto a los controles, un indicador general de un pánico más controlado cuando se enfrentan a un entorno hostil, no permaneciendo ya más en las últimas sesiones las diferencias entre grupos, y el aumento en los tiempos de inmovilización se fija en valores que no son significativamente diferentes entre los dos grupos, indicando que en ambos grupos existe todavía la memoria de un entorno que había sido hostil.

- 3) Los resultados para el quinto día, es decir, cuando la situación del entorno ha cambiado y sólo se aplica el estímulo luminoso, pero no el doloroso (por tanto, en ausencia de la rejilla), se presentan en la siguiente tabla.

Tiempo de "inmovilización" (segundos): media $\pm$ SE en las sesiones del día 5.

Sesión	Tiempo de inmovilización	
	C3	Controles
1	18 $\pm$ 6,2	12 $\pm$ 4,0
2	90 $\pm$ 4,0	74 $\pm$ 5,3
3	110 $\pm$ 4,5	80 $\pm$ 12,0*
4	110 $\pm$ 4,2	106 $\pm$ 6,2
* Ensayo U: $p < 0,05$		

Los resultados muestran que el comportamiento de inmovilización es similar en los dos grupos, es decir, existe un aumento equilibrado en ambos grupos. En el grupo tratado con C3 existe una atenuación de la inmovilización que es significativamente diferente de cero en el minuto sexto, estando también básicamente más reducido en la sesión completa.

Conclusiones

El tratamiento con C3, a una dosis de 25 mg/kg/día durante un tiempo de 42-44 días, muestra los efectos siguientes:

- 1) Reducción en la respuesta emotiva de OF y aumento en la exploración.
- 2) Reducción en la "inmovilización" durante el CDFC en el período de adquisición (día 3), atenuación del mismo al exponer el animal solo al entorno hostil, aunque sin producir hostilidad (día 4), y finalmente, atenuación del mismo al exponer el animal a una situación similar nueva y con estímulos parciales (día 5). La totalidad de estos tres elementos, en particular los que se refieren al período de adquisición, son indicadores incontestables de la mejor aceptación al entorno y a su posible hostilidad.
- 3) No produce error en el aprendizaje y en la memoria espacial en las condiciones y en las fases (aprendizaje e inversión) que pueden evaluarse mediante el laberinto de agua.
- 4) Ausencia de efectos estimulantes o depresores del SNC (sistema nervioso central), que pueden revelarse por cambios en la actividad motora.

ES 2 294 507 T3

Por tanto, los resultados obtenidos demuestran que C3 mejora la respuesta emocional al entorno, sin actuar como un estimulante o depresor del SNC.

5 Los glicosaminoglicanos con un peso molecular medio de 2.400 (V 200)D, pueden por tanto utilizarse para la preparación de composiciones farmacéuticas que son apropiadas para el tratamiento de disfunciones emocionales.

10 Dichas composiciones incluyen una cantidad farmacéuticamente efectiva del principio activo, junto con los diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y pueden presentar formas que son apropiadas para la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa u oral.

15 Ejemplos de diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas o sílice coloidal.

20 Dichas composiciones contienen normalmente una cantidad de glicosaminoglicanos comprendida en el intervalo entre 10 mg y 100 mg.

25 El tratamiento de disfunciones emocionales comprende la administración al paciente de aproximadamente 10 mg a 400 mg/día del principio activo.

30 En particular, la administración de 10-50 mg/día se prefiere para la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa, mientras que la administración de 50-100 mg/día se prefiere en el caso de la administración oral.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una fracción glicosaminoglicánica que presenta un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D, obtenida mediante despolimerización de un glicosaminoglicano seleccionado de entre el grupo constituido por heparina y heparán sulfato, para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de disfunciones emocionales seleccionadas de entre el grupo constituido por trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, neurosis de ansiedad, agitación, confusión.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha fracción glicosaminoglicánica se obtiene mediante despolimerización de la heparina.

3. Utilización según las reivindicaciones 1 a 2, en la que dichas composiciones farmacéuticas contienen de 10 a 100 mg de dicha fracción glicosaminoglicánica que presenta un peso molecular medio de 2.400 ($\pm$ 200)D.