

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 922**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/718 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10808931 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2515910**

54 Título: **Utilización de polisacáridos en el tratamiento del estrés y de la ansiedad**

30 Prioridad:

24.12.2009 FR 0959605

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

14.02.2014

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRERES (100.0%)
62136 Lestrem, FR**

72 Inventor/es:

**GUERIN-DEREMAUX, LAËTITIA y
WILS, DANIEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 442 922 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de polisacáridos en el tratamiento del estrés y de la ansiedad

La presente invención se refiere a la utilización de un polisacárido para reducir el estrés y la ansiedad en el ser humano o en el animal.

5 La presente invención se refiere también a una composición que contiene al menos un polisacárido y al menos un agente activo para su utilización en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia, y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

10 El estrés, la ansiedad o los comportamientos depresivos, incluso suicidas, los trastornos del sueño, los trastornos obsesivos compulsivos, la bulimia, el tratamiento terapéutico del dolor crónico o de la epilepsia son generalmente objeto de tratamientos a base de antidepresivos. Los antidepresivos están clasificados en cuatro grandes familias: los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), los tricíclicos y tetracíclicos, los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) y los antidepresivos atípicos.

15 Estas moléculas son generalmente conocidas por sus numerosos efectos secundarios que son responsables, en una mayoría de los casos, de una interrupción del tratamiento. Entre estos efectos secundarios, se pueden citar en particular los síndromes somáticos y gastro-intestinales, los trastornos del sueño, movimientos anormales y trastornos del comportamiento, confusión mental, temblores de las extremidades o riesgos de epileptogénesis. Además, estas moléculas son principalmente conocidas por la adicción que causan.

20 El documento US2006/147569 A1 describe unas composiciones para el tratamiento de la depresión y de los síntomas asociados con una combinación de *Psoralea coryfolia* L. y de *Poria cocos* (Schw.).

Li Yun Feng *et al.*: "Inhibition of the oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis*, a Chinese traditional herbal medicine, on the corticosterone induced apoptosis in PC12 cells. Life Sciences, vol. 72, nº 8, 10 de enero de 2003, 933-942 describe la utilización de inulina procedente de *M. officinalis* en el tratamiento del estrés y de la depresión.

25 A fin de reducir la toma de estos psicotrópicos o sustituir totalmente su toma en los casos menos graves por un elemento más natural que no conlleve riesgos mayores de dependencia o de efectos secundarios, la presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un polisacárido y al menos un agente activo, utilizable en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

30 La presente invención pretende igualmente la utilización de dicha composición para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal

35 Mediante el término general de "polisacáridos", se entienden unos polímeros formados de un cierto número de monosacáridos. Entre estos polisacáridos, se distinguen los homopolisacáridos constituidos del mismo monosacárido, y los heteropolisacáridos formados de diferentes monosacáridos.

El polisacárido utilizado conforme a la presente invención presenta:

- entre el 15 y el 50% de uniones glucósicas 1-6, preferiblemente entre el 22% y el 45%, más preferiblemente entre el 20 y el 40%, y aún más preferiblemente entre el 25 y el 35%,

40 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%, preferiblemente comprendido entre el 2 y el 20%, más preferiblemente entre el 2,5 y el 15%, y aún más preferiblemente entre el 3,5 y el 10%,

- un índice de polimolecularidad inferior a 5, preferiblemente comprendido entre 1 y 4, más preferiblemente entre 1,5 y 3, y

45 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol, preferiblemente comprendida entre 400 y 4500 g/mol, más preferiblemente entre 500 y 3000 g/mol, preferentemente entre 700 y 2800 g/mol, y aún más preferiblemente comprendida entre 1000 y 2600 g/mol.

El polisacárido utilizado conforme a la invención es soluble en agua.

Puede ser preparado según el procedimiento descrito en la patente EP 1 006 128. Esta patente describe la obtención de una maltodextrina ramificada que se distingue de las maltodextrinas estándares, en particular por su riqueza en enlaces glucósicos 1→6.

De manera preferida, el polisacárido según la invención es un almidón modificado obtenido por una hidrólisis ácida o enzimática opcionalmente seguida de un tratamiento con calor. Típicamente, el polisacárido es una dextrina ramificada o una maltodextrina ramificada.

5 En el sentido de la invención, se entiende por "maltodextrinas ramificadas", unas maltodextrinas cuyo contenido en enlaces glucosídicos 1→6 es superior al de las maltodextrinas estándares. Así, las maltodextrinas estándares se definen como unas mezclas purificadas y concentradas de glucosa y de polímeros de glucosa esencialmente unidos en 1→4 con solamente del 4 al 5% de enlaces glucosídicos 1→6, de pesos moleculares extremadamente variados, completamente solubles en agua y de bajo poder reductor.

10 Las maltodextrinas estándares son clásicamente producidas por hidrólisis ácida o enzimática de almidón. La clasificación de las maltodextrinas estándares se basa principalmente en la medición de su poder reductor, expresado habitualmente por el concepto de Dextrose Equivalent (D.E.). En este punto particular, la definición de las maltodextrinas recogida en las Monograph Specifications de Food Chemical Codex precisa que el valor de D.E. no debe exceder a 20.

15 La medición del D.E. da en realidad sólo una idea aproximativa del grado de polimerización (D.P.) medio de la mezcla de glucosa y de los polímeros de glucosa constitutivos de las maltodextrinas estándares y por lo tanto de su masa molecular media en número (Mn). Para completar la caracterización de la distribución de las masas moleculares de las maltodextrinas estándares, es importante la determinación de otro parámetro, el de la masa molecular media en peso (Mp).

20 En la práctica, los valores de Mn y de Mp se miden mediante diferentes técnicas. Se utiliza por ejemplo un método de medición adaptado a los polímeros de glucosa, que se basa en la cromatografía de permeación en gel sobre columnas de cromatografía calibradas con unos pululanos de masas moleculares conocidas.

La relación Mp/Mn se denomina índice de polimolecularidad (I.P.) y permite caracterizar globalmente la distribución de las masas moleculares de una mezcla polimérica. Por regla general, la distribución en masas moleculares de las maltodextrinas estándares conduce a unos I.P. comprendidos entre 5 y 10.

25 La patente EP 1 006 128 describe una maltodextrina ramificada según la invención obtenida mediante la realización de las etapas siguientes:

a. preparación de un almidón acidificado deshidratado que presenta una humedad inferior al 5%, preferentemente inferior o igual al 4%,

30 b. tratamiento del almidón acidificado así deshidratado en un reactor del tipo de capa delgada a una temperatura comprendida entre 120 y 300°C, preferentemente comprendida entre 150 y 200°C.

c. recogida, purificación y preferentemente concentración de los derivados de almidón ramificados así obtenidos,

d. fraccionamiento molecular de dichos derivados de almidón ramificados en función de su masa molecular media en número de manera que se obtengan las maltodextrinas ramificadas.

35 Según una variante, dicho polisacárido presenta un peso molecular Mw comprendido entre 1000 y 6000 g/mol, preferiblemente comprendido entre 1500 y 5000 g/mol, y más preferiblemente comprendido entre 3000 y 5000 g/mol.

Según una particularidad de la invención, dicho agente activo es un antidepresivo. Ventajosamente, el antidepresivo se selecciona entre los inhibidores específicos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los tricíclicos y tetracíclicos, los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), los antidepresivos atípicos y sus mezclas.

40 Entre los activos apropiados, se prefieren los antidepresivos de la clase de las benzodiazepinas y de los inhibidores de la recaptación de la serotonina.

45 Estas composiciones pueden ser formuladas para una administración a los mamíferos, incluyendo el ser humano. La posología varía según el tratamiento y según la afección en cuestión. Estas composiciones son realizadas a fin de poder ser administradas por la vía digestiva, en particular para una administración sublingual, bucal o rectal. La mezcla se puede administrar en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, o los jarabes, o las formas por vía rectal tales como los supositorios.

50 Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener un polisacárido asociado al agente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente que da sabor y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener al menos un polisacárido según la invención en mezcla con el ingrediente activo. Pueden, por otra parte, contener diferentes agentes, solos o en mezcla, tales como unos agentes de dispersión, unos agentes humectantes, unos agentes de puesta en suspensión, unos correctores de sabor o unos edulcorantes. Estos polvos pueden ser obtenidos por atomización o trituración y los gránulos por granulación seca o húmeda o co-atomización de una mezcla según la invención.

Una preparación en forma de comprimido puede estar o no seguida de una etapa de revestimiento que permite controlar la liberación de la mezcla según la invención.

El polisacárido utilizado según la invención se puede emplear en terapia solo o en combinación con al menos otro agente activo. Este otro agente activo está en particular seleccionado entre los activos apropiados para el tratamiento de la ansiedad, de los trastornos del sueño y de la epilepsia, o de adyuvantes que permiten mejorar la actividad de la mezcla según la invención, o también otros activos conocidos para su empleo en el tratamiento de dichas afecciones. Tales agentes activos son bien conocidos por el experto en la materia y están disponibles en el comercio o también descritos en las obras de referencia.

La invención se refiere asimismo a la utilización de un polisacárido que presenta:

- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
- un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
- un índice de polimolecularidad inferior a 5,
- una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol para la preparación de un medicamento, destinado al tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

La utilización del polisacárido en el tratamiento de la ansiedad o del estrés permite la utilización de una molécula de origen natural sin efectos secundarios tales como la adicción.

La invención se refiere a un método para fabricar un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal, caracterizado porque se utiliza un polisacárido que presenta:

- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
- un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
- un índice de polimolecularidad inferior a 5, y
- una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol,

solo o en mezcla, con al menos un agente activo en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

El polisacárido es generalmente administrado en proporciones diarias de 1g a 100g y preferiblemente de 5g a 50g, y más preferiblemente aún de 8 a 40g.

La invención se refiere asimismo a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de al menos un agente activo en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal, y de al menos un polisacárido definido anteriormente, en relaciones polisacárido/agente activo comprendidas entre 500 y 104, preferentemente entre 300 y 105, y más preferiblemente aún entre 200 y 106.

La asociación de un agente activo y de dicho polisacárido permite la utilización de una cantidad más baja de activo sin reducir por ello la acción de la mezcla sobre los síntomas de estrés o de ansiedad. Esta mezcla puede ser concebida durante un proceso de interrupción progresiva de un tratamiento o en casos en los que el beneficio de un tratamiento medicamentoso sea demasiado bajo con respecto a los riesgos de adicción incurridos por el paciente.

Un modo de realización de la invención se refiere a un kit para el tratamiento terapéutico o profiláctico del cuerpo humano o animal que comprende:

- a) una primera composición que comprende un polisacárido tal como se ha definido antes, y

b) una segunda composición que comprende un agente activo en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

5 La invención tiene también por objeto un medicamento que comprende una cantidad eficaz de un polisacárido que presenta:

- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
- un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
- un índice de polimolecularidad inferior a 5,
- una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol,

10 y un vehículo farmacológicamente aceptable para el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden también un vehículo farmacéutico apropiado.

15 Típicamente, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o de prevención del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal, que comprende una etapa de administración a un paciente que lo necesita de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un polisacárido que presenta:

- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
- 20 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
- un índice de polimolecularidad inferior a 5, y
- una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol,

25 siendo dicho polisacárido administrado solo o en mezcla con al menos un agente activo en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

Según otro aspecto de la presente invención, esta se refiere también a un complemento alimenticio conveniente para suplementar la alimentación de las personas sujetas en particular a la ansiedad, a los trastornos del sueño y a la epilepsia, que contiene una cantidad eficaz de un polisacárido según la invención en combinación con soportes alimenticios de naturaleza proteica o glucídica.

30 La invención se describirá ahora más en detalle en los ejemplos siguientes, basados en estudios farmacocoductuales en la rata Wistar.

Ejemplo 1:

35 Los efectos de un oligosacárido administrado por vía oral a dosis de 0,7 y 1,4 g/kg durante 14 días han sido evaluados en una Batterie Fonctionnelle de Observation (FOB) en la rata macho Wistar. Este ensayo FOB tiene como objetivo evaluar la evolución de los parámetros conductuales, neurológicos y fisiológicos de las ratas en función de los productos ensayados.

40 Para ello, se administra un polisacárido (PS1) tal como el define en la tabla 1 por alimentación por sonda esofágica diariamente a estas 2 dosis durante 14 días (6 ratas por grupo). Asimismo, un control vehículo constituido por agua de manantial se administra en estas condiciones. El control positivo de referencia es diazepam: de D0 a D13, se administra metilcelulosa a las ratas y el D14 se administra también el diazepam a 3 mg/kg de peso corporal.

Tabla 1

	PS1
Mn (g/mol)	2640
Mw (g/mol)	4941
Mn/Mw	1,9

ES 2 442 922 T3

	PS1
Enlaces 1-6 (%)	29-32
Azúcares reductores (%)	3,9

Los animales se someten a la batería funcional de observación antes del tratamiento el D0 y al final del estudio el D14.

Cada ensayo comprende 3 fases de observación:

- 5
- una fase de observación directa durante la cual el animal no es molestado,
 - una fase de observación activa durante la cual el animal es manipulado,
 - una fase consagrada a la evaluación de las reacciones de los animales con pruebas de reactividad.

Se registran varias variables:

- 10
- Efectos conductuales: actividad locomotriz espontánea, trastornos del comportamiento locomotor, emotividad (frecuencia de los gritos), reacción de huida al tacto, irritabilidad, comportamientos de agresividad y de bloqueo provocados, somnolencia, micción y defecación, respuestas sensoriomotoras (colocación visual, pellizco en el dedo del pie y reacción a un estímulo sonoro).
 - Efectos neurológicos: respuesta pupilar, reflejo palpebral, elevación pelviana, posición de la cola, tonicidad muscular de los miembros y del abdomen, prueba de giro, prueba de agarre, prueba de reacción antigravitatoria, temblores y piloerección.
 - Efectos fisiológicos: salivación, lagrimación, diarrea, temperatura rectal, ritmo cardiaco y respiratorio.
- 15

Los resultados muestran que antes del primer tratamiento, no se ha puesto en evidencia ninguna diferencia significativa durante la primera FOB.

20 Después de 14 días de administración de los productos, se han observado unas diferencias significativas entre las ratas de los diferentes grupos.

Resultados	Vehículo (agua)	Referencia (diazepam)	PS1 0,7g/kg	PS1 1,4g/kg
Actividad espontánea el D14	1,68	2,16	1,49	1,16
<i>p (frente a vehículo)</i>		<i>p<0,10</i>	<i>NS</i>	<i>p<0,10</i>
Reacción a la proximidad de un dedo el D14	0,84	0,18	0,18	0,00
<i>p (frente a vehículo)</i>		<i>p<0,05</i>	<i>p<0,05</i>	<i>p<0,01</i>
Frecuencia respiratoria el D14	2,00	1,14	1,49	0,98
<i>p (frente a vehículo)</i>		<i>p<0,01</i>	<i>p<0,10</i>	<i>p<0,001</i>
Reacción de sobresalto a un estímulo sonoro el D14	1,50	0,00	0,33	0,16
<i>p (frente a vehículo)</i>		<i>p<0,01</i>	<i>p<0,05</i>	<i>p<0,01</i>

Definiciones de los resultados:

- Actividad espontánea: 0 = excitado; 1 a 3 = movimientos rápidos moderados; 4 = ninguna actividad
 - Reacción a la proximidad de un dedo: 0 = ninguna; 1 a 3 = huida de ligera a fuerte
 - Frecuencia respiratoria: 0 = lenta; 1 = normal; 2 = rápida
 - Reacción de sobresalto a un estímulo sonoro: 0 = ligero; 1 = < 1 cm; 2 => 1 cm
- 25

En comparación al vehículo el D14:

- Actividad espontánea: el ensayo de Mann-Withney muestra que las ratas del grupo referencia tienden a ser significativamente menos activas, mientras que las ratas del grupo PS1 de 0,7 g/kg y 1,4 g/kg tienden a ser significativamente más activas. Para el grupo PS1, las ratas muestran un interés por el entorno más fuerte.

5 - Reacción a la proximidad de un dedo: el ensayo de Mann-Withney muestra que las ratas del grupo referencia y PS1 de 0,7 g/kg y 1,4 g/kg son significativamente menos reactivas a la proximidad de un dedo. Además, estas ratas son más tranquilas, menos ansiosas.

10 - Frecuencia respiratoria: el ensayo de Mann-Withney muestra que las ratas del grupo referencia y PS1 de 1,4 g/kg presentan unas frecuencias respiratorias, pero también cardiacas, significativamente más lentas. Para los grupos PS1, las ratas están más tranquilas.

- Reacción de sobresalto a un estímulo sonoro: el ensayo de Mann-Withney muestra que las ratas de todos los grupos presenten sobresaltos significativamente menos importantes. Las ratas de los grupos PS1 están más tranquilas.

En comparación a la referencia el D14:

15 - Actividad espontánea: el ensayo de Mann-Withney muestra que las ratas del grupo PS1 de 0,7 y 1,4 g/kg son significativamente más activas.

- Reacción a la proximidad de un dedo: el ensayo de Mann-Withney no muestra diferencias.

- Frecuencia respiratoria: el ensayo de Mann-Withney no muestra diferencias.

- Reacción de sobresalto a un estímulo sonoro: el ensayo de Mann-Withney no muestra diferencias.

20 Para concluir, el conjunto de los parámetros estudiados muestra que las ratas de los grupos tratados con PS1, a dos dosis, han sido menos ansiosos, más curiosos después de 14 días de tratamiento.

Además, para un cierto número de criterios, el tratamiento con polisacáridos PS1 muestra los mismos efectos que el tratado con diazepam.

Ejemplo 2

25 Los efectos anti-estrés de un polisacárido PS1 administrado por vía oral durante 11 días, se han evaluado en la rata macho Wistar en un ensayo de giro.

Para ello, el PS1 se administra por alimentación por sonda esofágica diariamente a las dosis de 0,7; 1,4 y 2,8 g/kg de peso corporal durante 11 días (16 ratas por grupo). Asimismo, un control vehículo representado por agua de manantial se administra en estas condiciones.

30 Diariamente, de D1 a D11, las ratas se someten a una prueba de giro. Esta prueba consiste en posicionar la rata sobre la palma de la mano sobre su lomo y evaluar su velocidad de giro. Se calcula un porcentaje de giro lento por grupo de ratas para el periodo de tratamiento de D1 a D11 después de la atribución de un resultado de 0 = giro rápido o 1 = giro lento.

35 Los resultados obtenidos son presentados en la tabla siguiente. Están expresados en número de % de ratas que se giran más lentamente entre D1 y D11.

	Vehículo (agua)	PS1 / 0,7g/kg	PS1 / 1,4g/kg	PS1 / 2,8g/kg
Giro a D0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Giro entre D1 y D11	17,71 ± 7,94	41,67 ± 8,63	36,46 ± 6,67	24,48 ± 6,61

40 Existe un fenómeno de habituación de los animales a lo largo del tiempo: el porcentaje de ratas que se giran lentamente pasa del 0% al 17% para el grupo control vehículo (agua). Por el contrario, este porcentaje se duplica para los grupos PS1 de 0,7 y 1,4 g para alcanzar aproximadamente del 36 al 41%. Los animales están por lo tanto menos estresados por encontrarse en esta posición.

Ejemplo 3

Los efectos anti-estrés de un polisacárido PS1, administrado por vía oral durante 14 días, se han evaluado en la rata macho Wistar en el ensayo de Enterramiento Defensivo Condicionado (EDC).

5 Para ello, el PS1 se administra por alimentación por sonda esofágica diariamente a las dosis de 0,7; 1,4 y 2,8 g/kg de peso corporal durante 14 días (8 ratas por grupo). Asimismo, un control vehículo representado por agua de manantial se administra en las mismas condiciones. El control positivo de referencia es el diazepam: de D0 a D13 se administra metilcelulosa a las ratas y el D14 se administra a las ratas el diazepam a 1 mg/kg o 3 mg/kg de peso corporal. La mezcla PS1 y diazepam es también estudiada: el PS1 se administra durante 14 días sólo y el D14 se añade el diazepam a 1 mg/kg a la alimentación por sonda esofágica de la PS1.

10 El D14, las ratas se someten a la prueba de Enterramiento Defensivo Condicionado (EDC). Para ello, se inserta una sonda eléctrica en una jaula antes del comienzo del ensayo. Cada rata se deposita en el dispositivo experimental en el lado opuesto a la sonda y se suministra un choque eléctrico único, de baja densidad (2 mA) al animal en el momento en el que posa una pata anterior por primera vez sobre la sonda. Tras el choque, el comportamiento de la rata se registra durante 5 minutos; se atribuye a cada rata un resultado global de estrés. El resultado es tanto más elevado cuanto mayor es el estrés.

Los resultados obtenidos son presentados en la tabla siguiente.

	Vehículo (agua)	PS1 / 0,7g/kg	PS1 / 1,4g/kg	PS1 / 2,8g/kg	Referencia Diazepam 3 mg/kg	Referencia Diazepam 1 mg/kg	PS1 2,8g/kg + Diazepam 1 mg/kg
Media ± ESM	121,94 ± 14,70	117,06 ± 17,06	90,50 ± 17,17	107,63 ± 12,43	65,25 ± 7,15	92,57 ± 17,99	75,36 ± 12,72
p (frente a vehículo)	-	NS	Tendencia	NS	p<0,01	Tendencia	p<0,05

15 - los resultados estadísticos muestran que los resultados globales de estrés de las ratas de los grupos Diazepam 3 mg/kg, y PS1 2,8 g/kg+Diazepam 1 mg/kg son significativamente inferiores a los del grupo vehículo.

- los resultados de los grupos PS1 de 1,4 g/kg y Diazepam 1 mg/kg tienden a ser inferiores al del grupo vehículo.

20 - Los resultados de los grupos PS1 de 0,7 g/kg y 2,8 g/kg no son significativamente diferentes de los del grupo vehículo, aunque los resultados son inferiores para estos 2 lotes.

Es posible concluir que:

- la dosis intermedia de PS1 de 1,4 g/kg presenta un resultado interesante sobre el resultado de estrés.

- los efectos observados para los lotes PS1 y Diazepam son significativamente idénticos.

25 - individualmente, los resultados de los grupos Diazepam de 1 mg/kg y PS1 de 2,8 g/kg son respectivamente de 92 a 107. Cuando estos 2 productos están asociados, el resultado global disminuye hasta 75. La PS1 potencia los efectos del Diazepam. Esta sinergia permitiría limitar las dosis administradas de Diazepam y limitar los efectos secundarios. El consumo de PS1 va en el sentido de una optimización del efecto de un medicamento.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un polisacárido y al menos un agente activo para su utilización en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia, y de la epilepsia en el ser humano o en el animal, presentando dicho polisacárido:
- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
 - un índice de polimolecularidad inferior a 5, y
 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho polisacárido presenta
- entre el 20% y el 40% de enlaces glucosídicos 1-6,
 - un contenido en azúcares reductores comprendido entre el 2 y el 20%,
 - un índice de polimolecularidad comprendido entre 1 y 4, y
- 15 - una masa molecular media en número Mn comprendida entre 500 y 3000 g/mol.
3. Composición según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, para su utilización según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que el polisacárido presenta un peso molecular Mw comprendido entre 1000 y 6000 g/mol, preferiblemente comprendido entre 1500 y 5000 g/mol, más preferiblemente comprendido entre 3000 y 5000 g/mol.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que al menos un agente activo es un antidepresivo.
5. Composición según la reivindicación 4, para su utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que dicho agente activo se selecciona entre los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), los tricíclicos y tetracíclicos, los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), los antidepresivos atípicos y sus mezclas.
- 25 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que se presenta en forma de administración sublingual, bucal o rectal.
7. Composición según la reivindicación 6, para su utilización según la reivindicación 6, caracterizada por que está en forma de comprimidos, de cápsulas, de polvos, de gránulos, de soluciones o suspensiones orales, de emulsiones, de jarabes o de supositorios.
- 30 8. Medicamento que comprende una cantidad eficaz de un polisacárido que presenta:
- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
 - un índice de polimolecularidad inferior a 5,
 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol
- 35 y un vehículo farmacológicamente aceptable para su utilización en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.
9. Utilización de al menos un polisacárido que presenta:
- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
- 40 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
- un índice de polimolecularidad inferior a 5, y
 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol

para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

10. Utilización de al menos un polisacárido que presenta:

- 5
- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
 - un índice de polimolecularidad inferior a 5, y
 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol

10 y de al menos un agente activo para el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.

11. Kit para el tratamiento terapéutico o profiláctico del cuerpo humano o animal que comprende:

- 15
- a) una primera composición que comprende un polisacárido que presenta:
- entre el 15 y el 50% de enlaces glucosídicos 1-6,
 - un contenido en azúcares reductores inferior al 20%,
 - un índice de polimolecularidad inferior a 5,
 - una masa molecular media en número Mn inferior a 4500 g/mol
- 20
- b) una segunda composición que comprende un agente activo en el tratamiento del estrés, de la ansiedad o de los comportamientos depresivos, de los trastornos del sueño, de los trastornos obsesivos compulsivos, de la bulimia y de la epilepsia en el ser humano o en el animal.