

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 609**

51 Int. Cl.:

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2005 E 05806436 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **05.12.2007 EP 1862158**

54 Título: **Una composición farmacéutica para tratar la depresión y procedimiento para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

25.03.2005 CN 200510058987

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

04.02.2013

73 Titular/es:

**BEIJING WONNER BIOTECH LTD. CO. (33.3%)
RM.406, TOWER B. JIA RUN GARDEN, WANG
JING, CHAO YANG DISTRICT
BEIJING 100102, CN;
ZHANG, ZUOGUANG (33.3%) y
CHI, YUH-FEN (33.3%)**

72 Inventor/es:

ZHANG, ZUOGUANG

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 394 609 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

Una composición farmacéutica para tratar la depresión y procedimiento para la preparación de la misma.

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar para tratar la depresión como el efecto principal. La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica para tratar la depresión como el objetivo principal.

10 **[0002]** La depresión es una enfermedad común. Según las estadísticas, aproximadamente el 25% de las mujeres de la población mundial han padecido depresión en sus vidas y aproximadamente el 10% de los hombres han padecido depresión (en referencia a *Morden Psychology* escrito por Ch'un-Hsing Chang). La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó, "El índice de depresión en el mundo es de aproximadamente el 11%. Actualmente, hay aproximadamente 340 de millones de pacientes con depresión psicológica en el mundo, y el número ha aumentado. La investigación ha descubierto que la depresión aumentará hasta ser la enfermedad común
15 número dos en el mundo desde ahora hasta dentro de 20 años."

[0003] Actualmente, los productos farmacéuticos anti-depresivos en los mercados nacional y extranjero consisten principalmente en inhibidores selectivos de la re-captación de serotonina (ISRS), tales como Prozac (clorhidrato de fluoxetina), Paxil (Paroxetina o clorhidrato de paroxetina) y Zoloft (clorhidrato de sertralina), etc. Estos
20 productos farmacéuticos funcionan aumentando el componente y el contenido de serotonina en el cuerpo humano para disminuir y liberar los síntomas de depresión. Este tipo de productos farmacéuticos tienen todos efectos secundarios de diferentes niveles. La investigación ha publicado que estos productos farmacéuticos tienen la capacidad de corregir el desequilibrio químico en el cuerpo humano pero, más a menudo que no, aún así no son capaces de calmar a los pacientes. En los últimos años, si los productos farmacéuticos para la depresión, tales como
25 Prozac, son perjudiciales se habían convertido en un serio problema social, mientras que incluso se descubrió que Paxil era perjudicial en 1996. Paxil ha sido retirado de forma continua del mercado desde 2001. En junio de 2004, el Fiscal General del Estado de Nueva York acusó a la compañía GlaxoSmithKline de Gran Bretaña de ocultar engañosamente el informe de investigación de la relación entre Paxil y "mayor riesgo de comportamiento y tendencias suicidas en adolescentes." En vista de la situación actual, la búsqueda de una nueva generación de
30 productos farmacéuticos con menos efectos secundarios y cualidades anti-depresivas más pronunciadas/potentes se ha convertido en el centro de atención de todo el mundo farmacéutico.

El documento CN-A-1308959 describe composiciones farmacéuticas para tratar la depresión, en el cual la composición comprende material medicinal a base de hierbas chinas siguiendo la proporción en peso: 10 partes de
35 Radix Ginseng, 8 partes de Radix Glycyrrhizae y 10-20 partes de Fructus Jujubae.

El documento JP2005-278604 describe productos de herbolario para prevenir y tratar enfermedades, por ejemplo, pérdida de memoria, reumatismo y depresión, que comprende un fármaco en bruto que contiene raíz de ginseng, regaliz, azufaifa, codonopsis radix, pseudostellariae radix, Panax quinquefolius, raíz de astrágalo, rizoma de
40 atractylodes, rizoma de dioscorea, Saccharum granorum, rizoma de sello de salomón y/o Codonopsis lanceolata.

El documento CN1312089 describe una medicina para el tratamiento de la depresión que contiene, entre otros, Radix Glycyrrhizae, Radix Ginseng y Fructus Jujubae junto con Semen Triticum aestivi, Poria, Radix Polygalae, Radix Curcumae, Cortex Albiziae, Rhizoma Coptidis y Cinnabaris en forma pulverizada.
45

El documento Wolfram Gentz; Treatment of Depression with Chinese Medicine, Part 2, Vol. 19, No. 2, páginas 75-89, 2003 describe el tratamiento de la depresión usando, cada una independientemente, Fructus Jujubae, Radix Glycyrrhizae y Radix Ginseng.

50 El documento US6.083.932 describe composiciones farmacéuticas derivadas del ginseng para tratar la depresión y trastornos cerebrales.

El documento CN-A-1308959 describe composiciones farmacéuticas para tratar la depresión, en el cual la composición comprende material medicinal a base de hierbas chinas siguiendo la proporción en peso: 0-10 partes
55 de Radix Ginseng, 6-10 partes de Radix Glycyrrhizae y 10-20 partes de Fructus Jujubae.

El documento JP2005-278604 describe productos de herbolario para prevenir y tratar enfermedades, por ejemplo, pérdida de memoria, reumatismo y depresión, que comprende un fármaco en bruto que contiene raíz de ginseng, regaliz, azufaifa, codonopsis radix, pseudostellariae radix, Panax quinquefolius, raíz de astrágalo, rizoma de
60 atractylodes, rizoma de dioscorea, Saccharum granorum, rizoma de sello de salomón y/o Codonopsis lanceolata.

El documento CN1312089 describe una medicina para el tratamiento de la depresión que contiene, entre otros, Radix Glycyrrhizae, Radix Ginseng y Fructus Jujubae junto con Semen Triticum aestivi, Poria, Radix Polygalae, Radix Curcumae, Cortex Albiziae, Rhizoma Coptidis y Cinnabaris en forma pulverizada.

El documento Wolfram Gentz; Treatment of Depression with Chinese Medicine, Part 2, Vol. 19, No. 2, páginas 75-89, 2003 describe el tratamiento de la depresión usando, cada una independientemente, Fructus Jujubae, Radix Glycyrrhizae y Radix Ginseng.

- 5 El documento US6.083.932 describe composiciones farmacéuticas derivadas del ginseng para tratar la depresión y trastornos cerebrales.

El documento CN1194100 describe un té vespertino de rosa para tratar la depresión mental que comprende rosa, Poria, hueso de azufaifa silvestre, regaliz, triptófano y taurina.

10

El documento CN1194100 describe un té vespertino de rosa para tratar la depresión mental que comprende rosa, Poria, hueso de azufaifa silvestre, regaliz, triptófano y taurina.

[0004] Por tanto, el solicitante ha intentado tratar con la situación anterior encontrada en la técnica anterior.

15

[0005] Para superar la insuficiencia de la tecnología moderna, el propósito de la presente invención proporciona una composición farmacéutica a base de hierbas como anti-depresivo como el efecto principal. Se puede usar como producto farmacéutico o producto de herbolario para mejorar la depresión.

20 **[0006]**

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para tratar la depresión. La composición farmacéutica está constituida por: uno de un primer grupo de las siguientes composiciones de materias primas, que comprende: (A) de 4 a 18 partes en peso de un ginseng y de 3 a 14 partes en peso de un regaliz; (B) un extracto en agua de ginseng o un extracto en etanol de ginseng extraído de 4 a 18 partes en peso del ginseng y un extracto en agua de regaliz o un extracto en etanol de regaliz extraído de 3 a 14 partes en peso del regaliz; (C) de 4 a 18 partes en peso del ginseng y el extracto en agua de regaliz o el extracto en etanol de regaliz extraído de 3 a 14 partes en peso del regaliz; o (D) el extracto en agua de ginseng o el extracto en etanol de ginseng extraído de 4 a 18 partes en peso del ginseng y de 3 a 14 partes en peso del regaliz; y uno de un segundo grupo, que comprende: (E) de 3 a 14 partes en peso de un azufaifo; o (F) un extracto en agua de azufaifo o un extracto en etanol de azufaifo extraído de 3 a 14 partes en peso del azufaifo.

30

[0007] Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de 4 - 8 partes en peso de un azufaifo y un extracto de azufaifo extraído de 4 - 8 partes en peso del azufaifo.

35 **[0008]**

Preferiblemente, la composición (A) de las materias primas está formada por 7 - 11 partes en peso del ginseng y 4 ~ 8 partes en peso del regaliz.

[0009] Preferiblemente, el extracto de ginseng de la composición (B) de las materias primas se extrae de 7 ~ 11 partes en peso del ginseng y el extracto de regaliz de la misma se extrae de 4 - 8 partes en peso del regaliz.

40 **[0010]**

La composición farmacéutica puede comprender un aditivo farmacológicamente aceptable, o ninguno en absoluto.

[0011] Preferiblemente, la composición farmacéutica se procesa como uno seleccionado de un grupo de un polvo, una cápsula, un comprimido y una píldora.

45

[0012] Preferiblemente, el extracto de ginseng es uno de un extracto en agua de ginseng y un extracto en etanol de ginseng y el extracto de regaliz es uno de un extracto en agua de regaliz y un extracto en etanol de regaliz.

50 **[0013]**

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica. El procedimiento de preparación comprende las etapas de: (1) macerar de 4 a 18 partes en peso del ginseng en del 60 al 77% de una disolución de etanol y, a continuación, purificar mediante una cromatografía para obtener un primer extracto; (2) macerar de 3 a 14 partes en peso del regaliz en agua y, a continuación, concentrar y secar para obtener un segundo extracto; y (3) macerar de 3 a 14 partes en peso del azufaifo en del 60 al 75% de la disolución de etanol y, a continuación, purificar mediante la cromatografía para obtener un tercer extracto, y mezclar los extractos primero, segundo y tercero para formar la composición farmacéutica.

55

[0014] Preferiblemente, el procedimiento de preparación comprende además una etapa de: (4) extraer 3 ~ 14 partes en peso de un azufaifo en una concentración del 60 - 75% de la disolución de etanol para obtener un tercer extracto, y añadir el tercer extracto a la composición farmacéutica.

60

[0015] Concretamente, hay solo tres productos farmacéuticos, el ginseng, regaliz y azufaifo en la composición farmacéutica de la presente invención.

- 5 **[0016]** Ginseng: El ginseng contiene adenilato ciclasa (AC) para estimular la adenosina, y el inhibidor de las fosfodiesterasas. Tanto la adenilato ciclasa como el inhibidor de las fosfodiesterasas presentan sinergia y conjuntamente aumentan el cAMP en las células. La fenilalanina es estimulada por el ginseng para aumentar la síntesis de dopamina (DA) y norepinefrina (NE) a través de la barrera sangre-cerebro y, por tanto, las concentraciones de dopamina y norepinefrina aumentan.
- 10 **[0017]** Regaliz: El ácido glicirrónico y el ácido glicirretínico del regaliz son potentes inhibidores de la cAMP fosfodiesterasa. La degradación del cAMP disminuye mediante la inhibición de la cAMP fosfodiesterasa y, por tanto, el uso del cAMP en el sistema nervioso central aumenta.
- 15 **[0018]** Azufaifo: El azufaifo contiene una gran cantidad de materia tipo cAMP. El cAMP no hidratado extrínseco puede participar en la metástasis de cAMP en el cuerpo y puede compararse a la función de las enzimas, y el cAMP en las células aumenta.
- 20 **[0019]** El ginseng, regaliz y azufaifo en la composición farmacéutica de la presente invención se juntan y actúan conjuntamente estimulando la adenilato ciclasa para aumentar la concentración de cAMP en las células cerebrales, e inhibiendo la cAMP fosfodiesterasa para disminuir la degradación de cAMP y aumentar el uso de cAMP. La concentración y actividad de más cAMP puede aumentar la síntesis y liberación de neurotransmisores, tales como norepinefrina, etc. (en referencia a *Volumen One, Principles of Neurosciences* con respecto a la descripción relacionada del cAMP con la síntesis de catecolamina (CA)). Este proceso es el mecanismo de la farmacología moderna como anti-depresivo en esta composición.
- 25 **[0020]** En otras palabras, para cumplir el propósito de la presente invención, las partes en peso preferidas de composiciones de la presente invención se describen a continuación.
- 30 **[0021]** 1. Composición 1: 4 ~ 18 partes en peso del ginseng y 3 ~ 14 partes en peso del regaliz (no según la invención).
- [0022]** La composición de la medicina preparada con las materias primas de la proporción en peso se describe a continuación: 9 partes en peso del ginseng y 6 partes en peso del regaliz.
- [0023]** 2. Composición 2: 4-18 partes en peso del ginseng, 3 ~ 14 partes en peso del regaliz y 3 ~ 14 partes en peso del azufaifo.
- 35 **[0024]** La composición preferida de la medicina preparada con las materias primas de la proporción en peso se describe a continuación: 9 partes en peso del ginseng, 6 partes en peso del regaliz y 6 partes en peso del azufaifo.
- 40 **[0025]** 3. Composición 3: 3 ~ 10 partes en peso del extracto en etanol de ginseng (que contiene el 20 - 40% del ginsenósido), 0,2 ~ 0,8 partes en peso del ácido glicirretínico (80 - 98% de pureza) y 0,05 - 0,2 partes en peso del extracto en etanol de azufaifo (que contiene el 0,5 - 3% de cAMP del azufaifo) (no según la invención).
- 45 **[0026]** En la composición 3, la composición de la medicina preparada con las materias primas de la proporción en peso se describe a continuación: 5 partes en peso del extracto en etanol de ginseng (que contiene el 30% del ginsenósido), 0,4 partes en peso del ácido glicirretínico (90% de pureza) y 0,1 partes en peso del extracto en etanol de azufaifo (que contiene el 1% de cAMP del azufaifo).
- 50 **[0027]** Para preparar la composición farmacéutica de la presente invención, se usa directamente la sustancia pulverizada del ginseng y regaliz según la proporción en peso establecida de la composición, y la composición farmacéutica se prepara directamente. Adicionalmente, se tiene que añadir el polvo seco de azufaifo en base a esta composición farmacéutica.
- 55 **[0028]** Además, según la proporción en peso de componentes de la composición, bien se adopta un polvo seco de la materia prima, y se añade el extracto en agua o el extracto en etanol del otro componente para preparar la composición farmacéutica de la presente invención, o bien se adopta un extracto en agua o un extracto en etanol de la materia prima, y se añade el polvo seco del otro componente para preparar la composición farmacéutica de la presente invención.
- 60 **[0029]** El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la presente invención incluye:
- [0030]** Procedimiento 1: (no según la invención)
- [0031]** 1. macerar 4 ~ 18 partes en peso del ginseng en una concentración del 60 ~ 77% de la disolución de

etanol, separar y purificar mediante cromatografía para obtener el primer extracto;

[0032] 2. macerar 4~18 partes en peso del regaliz en agua, concentrar y secar para obtener el segundo extracto; y

5

[0033] 3. mezclar y tamizar el primer extracto obtenido de la etapa 1 y el segundo extracto obtenido de la etapa 2 para obtener la composición farmacéutica 1.

[0034] La composición de la medicina es 9 partes en peso del ginseng y 6 partes en peso del regaliz en el procedimiento anterior.

10

[0035] Procedimiento 2:

[0036] Adicionalmente, se añaden y se maceran en la disolución de etanol en el procedimiento 1 tres (3) ~ 14 partes en peso del azufaifo (la composición preferida de la medicina es 6 partes en peso), a continuación se separan y purifican mediante cromatografía, y se combinan con la β -ciclodextrina para obtener el compuesto de extracto de azufaifo. El compuesto de extracto de azufaifo se mezcla y pulveriza con el primer extracto y el segundo extracto para obtener la composición farmacéutica 2 de la presente invención.

15

[0037] Procedimiento 3: (no según la invención)

20

[0038] 1. Combinar 0,05 – 0,2 partes en peso del extracto de azufaifo que contiene el 1% de cAMP del azufaifo con la β -ciclodextrina para obtener el compuesto de extracto de azufaifo.

[0039] 2. Mezclar el compuesto de extracto de azufaifo, 0,2 - 0,8 partes en peso del ácido glicirretínico que tiene un 90% de pureza y 3 ~ 10 partes en peso del extracto de ginseng que tiene un 30% de pureza para obtener la composición farmacéutica 3 de la presente invención.

25

[0040] Las partes en peso preferidas de cada composición en el procedimiento anterior son: 0,1 partes en peso del extracto de azufaifo que tiene el 1% del cAMP del azufaifo (combinadas con 9 partes en peso de la β -ciclodextrina), 5 partes en peso del extracto de ginseng que tiene el 30% del ginsenosido y 0,4 partes en peso del ácido glicirretínico que tiene el 90% de pureza.

30

[0041] El esquema de resolución de la composición farmacéutica a base de hierbas de la presente invención es colaborar con el mecanismo de tratamiento de la medicina y farmacología modernas respecto a la depresión, para investigar y desarrollar una composición farmacéutica a base de hierbas para el tratamiento de la depresión como la meta principal en base a los principios de la medicina china. Las características son que todas las materia primas son productos farmacéuticos que actúan como alimentos, las combinaciones de productos farmacéuticos son simples (solo 2 ~ 3 productos farmacéuticos), la función y los mecanismos son claros (cumpliendo la función y mecanismo de la farmacología moderna), los efectos e ingredientes se pueden cuantificar y el efecto curativo es significativo y seguro. Este tipo de productos farmacéuticos derivados de plantas que actúan como alimentos no presentan toxicidad o efectos secundarios. Se pueden usar como productos farmacéuticos o productos de herbolario para tratar la depresión y se pueden tomar a largo plazo.

35

40

[0042] La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar como la fórmula de dosis unitaria, y la forma de administración puede ser intestinal o no intestinal, tal como administración vía oral, etc. Los medios incluyen comprimido, cápsula, píldora, barra, polvo, solución, suspensión, emulsión y partícula, etc. Se puede preparar como liberación inmediata, liberación prolongada, liberación controlada, y sistema de administración de micro esferas. Para preparar la administración unitaria en forma de comprimido, un experto en la materia puede usar ampliamente cada vehículo. Los ejemplos respecto a los vehículos son los diluyentes y los absorbentes, es decir, almidón, dextrina, sulfato de calcio, lactosa, manitol, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, carbonato de calcio, caolín, celulosa micro cristalina y silicato de aluminio, etc. Los ejemplos adicionales respecto a los vehículos son los agentes humectantes y los agentes ligantes, es decir, agua, glicerol, polietilen glicol, etanol, propanol, pasta de almidón, dextrina, sirope, miel, solución de glucosa, mucílago arábigo, gelatina, carboximetilcelulosa de sodio, laca, metil celulosa, fosfato de potasio y poli vinil pirrolidona, etc. Los ejemplos adicionales respecto a los vehículos son los agentes de lisis, es decir, almidón seco, alginato, agar, laminarano, hidrogenocarbonato de sodio, ácido cítrico, carbonato de calcio, polioxietilensorbitanalquiléster, dodecil-sulfonato de sodio, metil celulosa y etil celulosa, etc. Los ejemplos adicionales respecto a los vehículos son los inhibidores de lisis, es decir, sacarosa, tristearil glicerol, manteca de cacao y aceite hidrogenada, etc. Los ejemplos adicionales respecto a los vehículos son los absorbefacientes, es decir, sal de amonio cuaternario y dodecil-sulfonato de sodio, etc. Los ejemplos adicionales respecto a los vehículos son los lubricantes, es decir, polvo de talco, dióxido de silicio, almidón de maíz, estearato, ácido bórico, parafina líquida y polietilen glicol, etc. El comprimido se produce adicionalmente como el comprimido recubierto, es decir, comprimido con recubrimiento de azúcar, recubrimiento con recubrimiento de película,

45

50

55

60

comprimido con recubrimiento que se disuelve en el intestino, comprimido bi-capa y comprimido multi-capa. Para preparar la administración unitaria en forma de píldora de medicina china, un experto en la materia puede usar ampliamente cada vehículo. Los ejemplos respecto al vehículo son los diluyentes y los absorbentes, es decir, glucosa, sacarosa, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenada, poli vinil pirrolidona, Gelucire, caolín, polvo de talco, etc. Los ejemplos adicionales respecto al vehículo son los agentes ligantes, goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, etanol, miel, azúcar líquida, pasta de arroz, y masa, etc. Los ejemplos adicionales respecto al vehículo son los agentes de lisis, es decir, agar, almidón seco, alginato, dodecil-sulfonato de sodio, metil celulosa y etil celulosa, etc. Para preparar la administración unitaria en forma de supositorio, un experto en la materia puede usar ampliamente cada vehículo. Los ejemplos respecto al vehículo son polietilen glicol, lecitina, manteca de cacao, alcohol superior, éster de alcohol superior, gelatina, glicérido semi-sintético, etc. Para preparar la administración unitaria en forma de cápsula, la composición farmacéutica o el extracto de la presente invención se mezclan con cada vehículo descrito anteriormente, y las mezclas obtenidas a partir de estos procedimientos se añaden a las cápsulas de gelatina dura o a las cápsulas blandas. La composición farmacéutica y el extracto de la presente invención se puede preparar como micro cápsula, y suspenderse en medio acuoso para formar la suspensión. Esto se puede aplicar para ser añadido a cápsulas duras.

[0043] Además, si es necesario, se pueden añadir a la composición farmacéutica agentes colorantes, especias, potenciadores del sabor, edulcorantes y otros materiales.

[0044] Los objetivos y ventajas anteriores de la presente invención serán más claramente evidentes para un experto en la materia después de considerar las siguientes descripciones detalladas y dibujos adjuntos, en los cuales:

[0045] La fig. 1 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una primera realización (no según la invención);

[0046] La fig. 2 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una segunda realización preferida de la presente invención; y

[0047] La fig. 3 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una tercera realización (no según la invención).

[0048] La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a las realizaciones siguientes. Se debe observar que las siguientes descripciones de realizaciones preferidas de esta invención se presentan en el presente documento únicamente con fines ilustrativos y descriptivos; no pretende ser exhaustiva o estar limitadas a la forma concreta desvelada.

[0049] Realización 1 (no según la invención)

[0050] Véase la fig. 1, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una primera realización preferida de la presente invención. La fig. 1 adopta el procedimiento el cual es conocido en la materia. Se maceran nueve kg del ginseng en disolución de etanol de 75% de pureza y, a continuación, se separan y purifican mediante cromatografía en columna para obtener el primer extracto. El primer extracto tiene el 40% de ginsenósido. Se maceran seis kg del regaliz en disolución de agua y, a continuación, se filtran, concentran y secan para obtener el segundo extracto. El primer extracto se mezcla con el segundo extracto y, a continuación, se pulverizan para obtener la primera composición farmacéutica de la presente invención.

[0051] Realización 2

[0052] Véase la fig. 2, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una segunda realización preferida de la presente invención. En la fig. 2, se maceran 9 kg del ginseng en 60% de disolución de etanol y, a continuación, se separan y purifican mediante cromatografía en columna para obtener el primer extracto. Se maceran seis kg del regaliz en disolución de agua y, a continuación, se filtran, concentran y secan para obtener el segundo extracto. Se maceran seis kg del azufaifo en 75% de disolución de etanol y, a continuación, se separan y purifican mediante cromatografía en columna para obtener el tercer extracto. El tercer extracto se combina con 9 partes en peso de la β -ciclodextrina para obtener el compuesto de extracto. El primer extracto, el segundo extracto y el compuesto de extracto del tercer extracto se mezclan y pulverizan para obtener la segunda composición farmacéutica de la presente invención.

[0053] Realización 3 (no según la invención)

[0054] Véase la fig. 3, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una tercera realización preferida de la presente invención. Se combinan un g del

extracto de azufaifo (que tiene el 1% de cAMP del azufaifo) con 9 g de β -ciclodextrina para obtener 10 g de compuesto de extracto. Se mezclan y pulverizan diez g de compuesto de extracto, 50 g de extracto de ginseng (que tiene el 30% de ginsenósido) y 4 g de ácido glicirretínico (90% de pureza) para obtener la tercera composición farmacéutica de la presente invención.

5

[0055] EXPERIMENTO El experimento de anti-depresivos (no según la presente invención)

[0056] Experimento 1: Experimento "Sujeción del ratón por la cola"

10 **[0057]** Animal experimental: ratones ICR

[0058] Productos farmacéuticos experimentales: El producto farmacéutico de la realización 3 es proporcionado por Beijing Wonner Biotech Ltd. Co., la pastilla de alivio de la depresión es el producto de Zhengzhou Yumi Medicines Co. Ltd. y Paroxitina (Paxil) es el producto de Zhong Mei Tianjin Smith Kline pharmaceuticals Co. Ltd.

15

[0059] Procedimiento experimental:

[0060] I. División de grupos: 1. Dosis grande de la medicina de la realización 3 de la presente invención (188,5 mg/kg), 2. dosis mediana de la medicina de la realización 3 de la presente invención (94,25 mg/kg), 3. dosis pequeña de la medicina de la realización 3 (47,125 mg/kg), 4. pastilla de alivio de la depresión (650 mg/kg), 5. Paroxitina (16,7 mg/kg), y 6. suero fisiológico. (Hay diez ratones en cada grupo.)

20

[0061] II. Administración de fármaco: Las disoluciones acuosas farmacéuticas anteriormente mencionadas se introducen en el estómago a razón de 0,2 ml/10 g de peso corporal, 2 veces al día durante un total de 7 días. Después de 1 hora desde la última administración de fármaco, se lleva a cabo el experimento de sujeción del ratón por la cola.

25

[0062] III. Experimento Sujeción del ratón por la cola: La cola del ratón (1 cm cerca del extremo de la cola) se sujeta con cinta adhesiva 5 cm sobre la tira de madera de la plataforma de la montaña elevada y se mantiene durante 6 minutos. Se registra el tiempo de no movimiento del ratón durante los últimos 5 minutos.

30

[0063] Resultados experimentales:

[0064] Los cálculos del análisis de varianza y el valor p en comparación con el control de los resultados experimentales se calculan usando el software analítico SPSS 11.5.

35

Grupo	Número de animales	Tiempo de no movimiento(s)	valor p
Suero fisiológico (control)	10	122,66±33,53	
Pastilla de alivio de la depresión	10	88,21±52,50	0,081
Paroxitina	10	54,98±46,92	0,01
Dosis grande de la medicina de la realización 3	10	60,41±36,42	0,02
Dosis mediana de la medicina de la realización 3	10	72,68±55,37	0,013
Dosis pequeña de la medicina de la realización 3	10	84,35±27,56	0,053

[0065] Conclusión: Según el experimento anterior, se muestra que el tiempo de no movimiento después del experimento de sujeción del ratón por la cola disminuye en todas las dosis grande, mediana y pequeña de la medicina de la realización 3 de la presente invención y presenta una diferencia significativa en comparación con el suero fisiológico (control). Por tanto, se deduce que la realización 3 tiene función anti-depresiva.

40

[0066] Experimento 2: Experimento de disminución de temperatura corporal mediante reserpina

45

[0067] Animal experimental: ratones ICR

[0068] Productos farmacéuticos experimentales: El producto farmacéutico de la realización 3 es proporcionado por Beijing Wonner Biotech Ltd. Co., la pastilla de alivio de la depresión es el producto de Zhengzhou

Yumi Medicines Co. Ltd. y Paroxitina (Paxil) es el producto de Zhong Mei Tianjin Smith Kline pharmaceuticals Co. Ltd.

[0069] Procedimiento experimental:

5

[0070] I. División de grupos: 1. Dosis grande de la medicina de la realización 3 (188,5 mg/kg), 2. dosis mediana de la medicina de la realización 3 de la presente invención (94,25 mg/kg), 3. dosis pequeña de la medicina de la realización 3 (47,125 mg/kg), 4. pastilla de alivio de la depresión (650 mg/kg), 5. Paroxitina (16,7 mg/kg) y 6. suero fisiológico. (Hay diez ratones en cada grupo.)

10

[0071] II. Administración de fármaco: las disoluciones acuosas farmacéuticas anteriormente mencionadas se introducen en el estómago a razón de 0,2 ml/10 g de peso corporal, 2 veces al día durante un total de 7 días.

[0072] III. Después de la última administración de fármaco, se determina la temperatura anal (abreviada como temp. anal) y, a continuación, se toman 2 mg de reserpina por kg de peso corporal mediante inyección intraperitoneal. Después de inyectar la reserpina durante 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas respectivamente, se determina la temperatura anal de los ratones.

[0073] Resultados experimentales:

20

[0074] Los cálculos del análisis de varianza y el valor p en comparación con el control de los resultados experimentales se calculan usando el software analítico SPSS 11.5.

Grupo	Número de animales	Temp. anal disminuida durante 2 h (°C)	Valor p	Temp. anal disminuida durante 3 h (°C)	Valor p	Temp. anal disminuida durante 4 h (°C)	Valor p
Suero fisiológico (control)	10	2,63±0,56		2,331 ±0,85		2,84±0,84	
Paroxitina	10	1,29±0,47	0,001	1,08±0,35	0,001	1,55± 0,64	0,001
Pastilla de alivio de la depresión	10	2,03±0,55	0,003	2,67±0,48	0,201	2,88±0,65	0,882
Dosis grande de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	1,82±0,38	0,001	1,77±0,51	0,038	2,92±0,51	0,767
Dosis mediana de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	0,90±0,44	0,001	0,48±0,36	0,001	0,85±0,21	0,001
Dosis pequeña de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	2,63±0,43	0,815	2,04±0,77	0,275	1,45± 0,55	0,001

25

Grupo	Número de animales	Temp. anal disminuida durante 5 h (°C)	Valor p	Temp. anal disminuida durante 6 h (°C)	Valor p	Temp. anal disminuida durante 7 h (°C)	Valor p
-------	--------------------	--	---------	--	---------	--	---------

ES 2 394 609 T3

Suero fisiológico (control)	10	2,97±0,51		2,60±0,57		3,05±0,67	
Paroxitina	10	1,44± 0,32	0,001	2,51 ±0,47	0,720	2,76±0,59	0,272
Pastilla de alivio de la depresión	10	2,49±0,60	0,033	2,71 ±0,46	0,660	3,45±0,65	0,131
Dosis grande de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	2,88±0,44	0,683	2,43±0,64	0,499	2,30±0,57	0,006
Dosis mediana de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	1,29±0,56	0,001	1,08± 0,59	0,001	1,08± 0,39	0,001
Dosis pequeña de la medicina de la realización 3 de la presente invención	10	2,28±0,48	0,003	2,68±0,61	0,750	2,29±0,59	0,005

[0075] Conclusión: según los resultados anteriores, se muestra que todas las dosis grandes, medianas y pequeñas de la realización 3 tienen la función frente a la disminución de la temperatura anal de los ratones inducida por reserpina. La dosis mediana tiene una diferencia significativa comparada con el suero fisiológico (control). Por tanto, se deduce que la realización 3 tiene función anti-depresiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una depresión, en la cual la composición farmacéutica está constituida por:

5

uno de un primer grupo de las siguientes composiciones de materias primas, que comprende:

(A) de 4 a 18 partes en peso de un ginseng y de 3 a 14 partes en peso de un regaliz;

10

(B) un extracto en agua de ginseng o un extracto en etanol de ginseng extraído de 4 a 18 partes en peso del ginseng y un extracto en agua de regaliz o un extracto en etanol de regaliz extraído de 3 a 14 partes en peso del regaliz;

(C) de 4 a 18 partes en peso del ginseng y el extracto en agua de regaliz o el extracto en etanol de regaliz extraído de 3 a 14 partes en peso del regaliz; o

15

(D) el extracto en agua de ginseng o el extracto en etanol de ginseng extraído de 4 a 18 partes en peso del ginseng y de 3 a 14 partes en peso del regaliz; y

uno de un segundo grupo que comprende:

(E) de 3 a 14 partes en peso de un azufaifo; o

20

(F) un extracto en agua de azufaifo o un extracto en etanol de azufaifo extraído de 3 a 14 partes en peso del azufaifo.

2. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en la cual el ginseng y el regaliz tiene un contenido respectivo de 9 partes en peso del ginseng y 6 partes en peso del regaliz.

25

3. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en la cual el elemento (E) tiene 6 partes en peso del azufaifo.

4. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en la cual el extracto en agua de ginseng o el extracto en etanol de ginseng es extraído de 9 partes en peso del ginseng y el extracto en agua de regaliz o el extracto en etanol de regaliz es extraído de 6 partes en peso del regaliz.

30

5. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en la cual el elemento (F) tiene el extracto en agua de azufaifo o el extracto en etanol de azufaifo es extraído de 6 partes en peso del azufaifo.

35

6. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(1) macerar de 4 a 18 partes en peso del ginseng en del 60 al 77% de una disolución de etanol y, a continuación, purificar mediante una cromatografía para obtener un primer extracto;

40

(2) macerar de 3 a 14 partes en peso del regaliz en agua y, a continuación, concentrar y secar para obtener un segundo extracto; y

(3) macerar de 3 a 14 partes en peso del azufaifo en del 60 al 75% de una disolución de etanol y, a continuación, purificar mediante la cromatografía para obtener un tercer extracto, y mezclar los extractos primero, segundo y tercero para formar la composición farmacéutica.

45

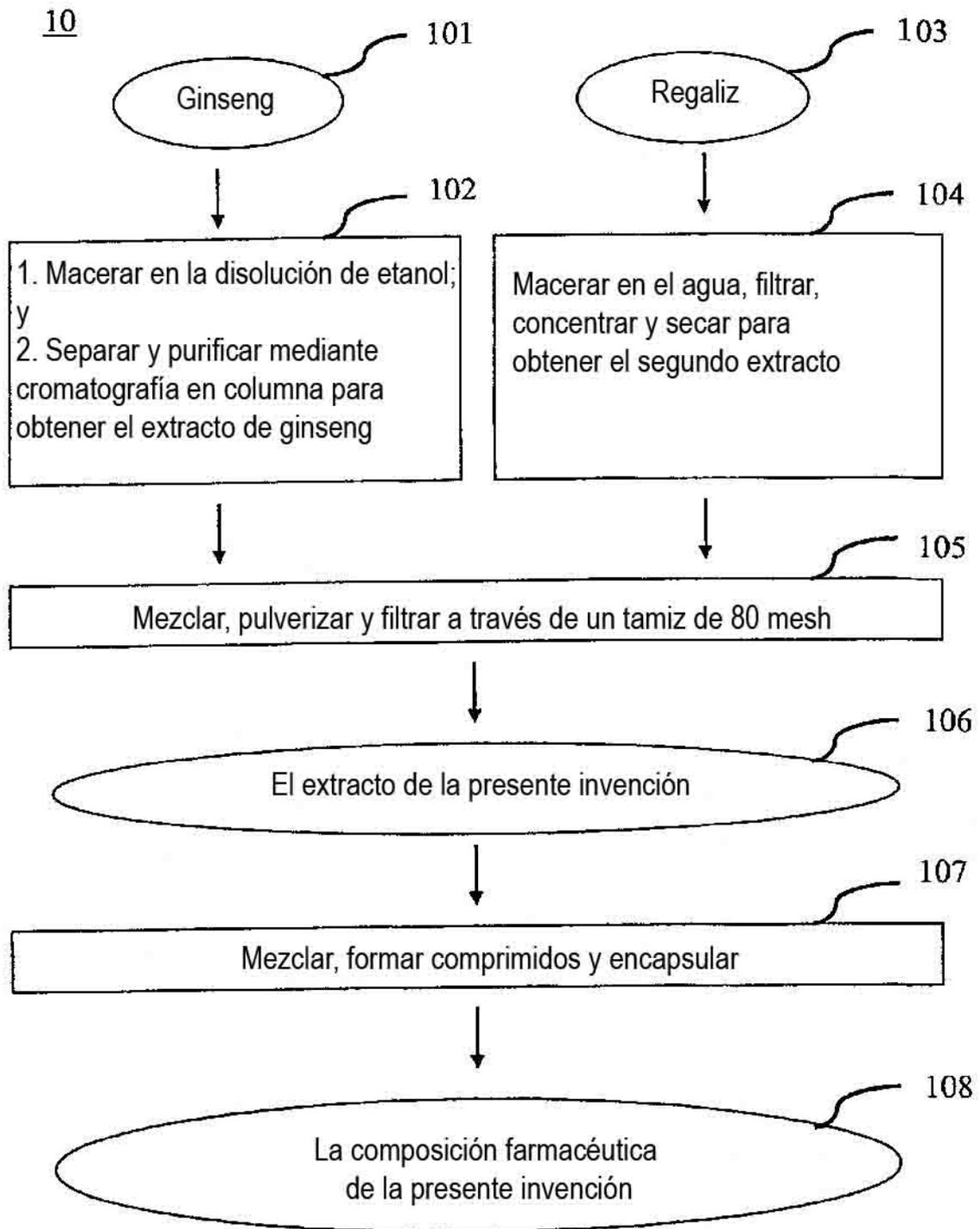


Fig. 1

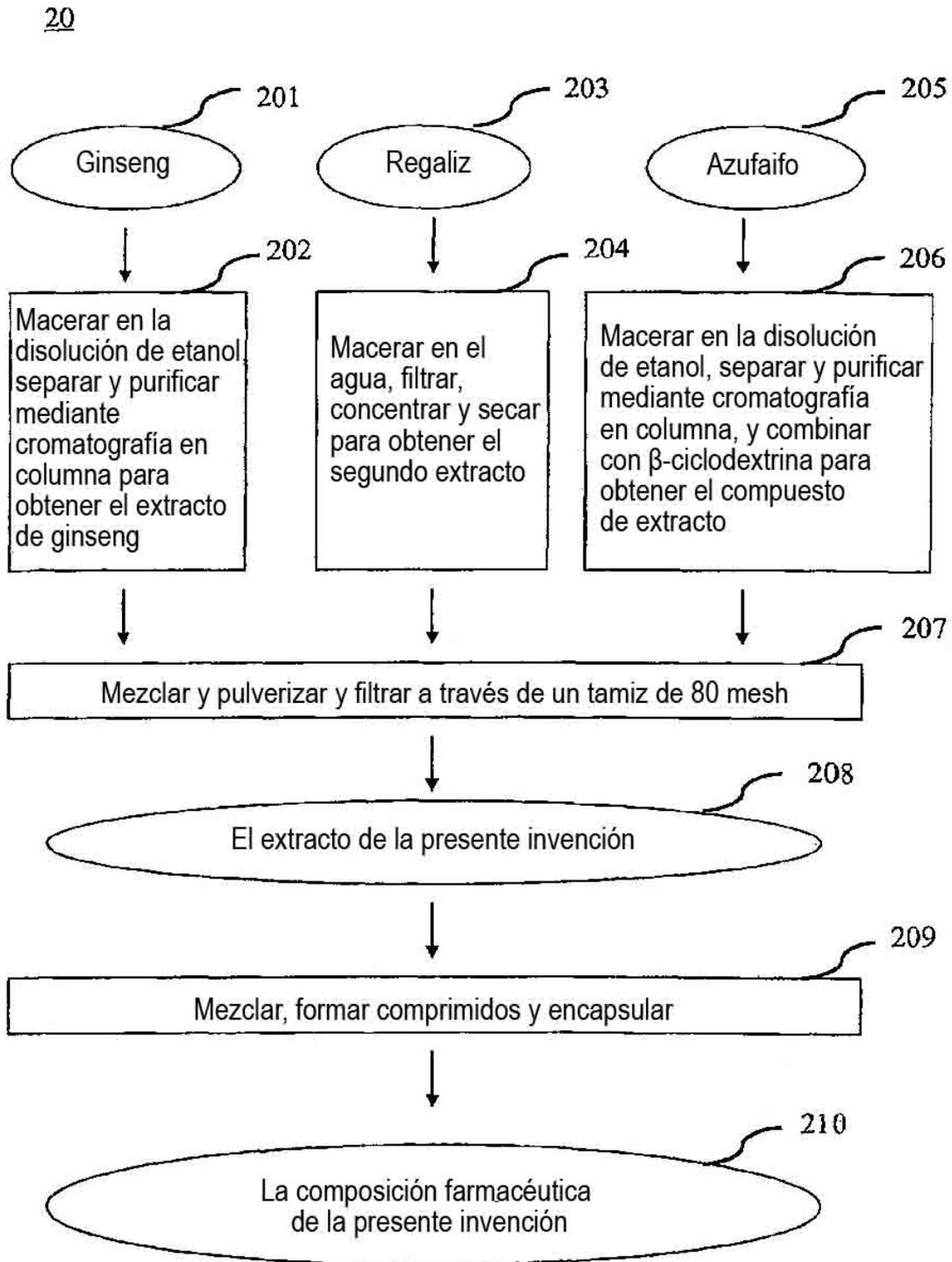


Fig. 2

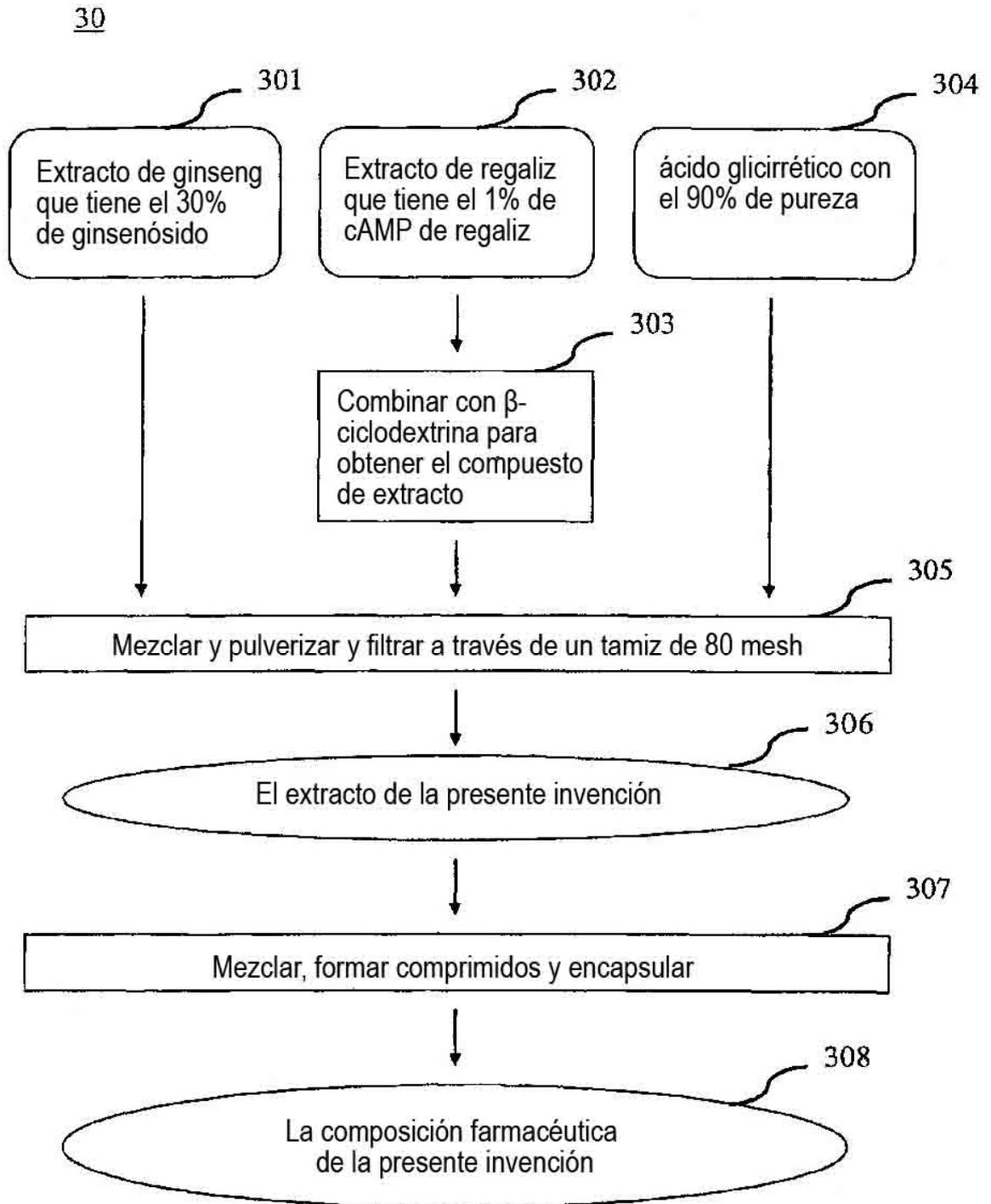


Fig. 3