

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 351**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)

A61K 36/725 (2006.01) **B01D 15/00** (2006.01)

C07H 1/08 (2006.01) **G01N 30/06** (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2007 E 07845760 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2221058**

54 Título: **Medicina anti-melancolía preparada con materiales de cAMP de jujuba**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2013

73 Titular/es:

CHI, YU-FEN (50.0%)
3F., No. 9, Alley 27 Lane 67 Minzu St. Yonghe
Taipei County 234
Taiwan, CN y
ZHANG, ZUOGUANG (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHANG, ZUOGUANG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 426 351 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

Medicina anti-melancolía preparada con materiales de cAMP de jujuba

5 La presente invención se refiere a una medicina o a un producto para el cuidado de la salud preparado a partir de un material de adenosin monofosfato cíclico de jujuba (cAMP de jujuba) para tratar la depresión (melancolía). Además de ello, la presente invención se refiere a un método de preparación de la medicina o del producto para el cuidado de la salud a partir del material de cAMP de jujuba para tratar la depresión.

10 La depresión es una enfermedad común. De acuerdo con las estadísticas, aproximadamente el 25% de las mujeres en la población mundial ha experimentado depresión en sus vidas, y aproximadamente el 10% de los hombres ha experimentado depresión (con referencia a *Modern Psychology* escrita por Ch'un-Hsing Chang). La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó "La incidencia de la depresión en el mundo es aproximadamente del 11%. Actualmente, en el mundo existen aproximadamente 340 millones de pacientes con depresión psicológica, y el número crece. Se encuentra en la investigación que la depresión aumentará para convertirse en la enfermedad número dos más común en el mundo desde ahora hasta los próximos 20 años".

15 Actualmente, los productos farmacéuticos anti-depresión consisten principalmente en Prozac, Paxil y Zoloft, etc., que pertenecen a un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI - siglas en inglés), inhibidor de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRI – siglas en inglés) e inhibidor de la reabsorción de norepinefrina y dopamina (NDRI – siglas en inglés) inhibiendo la absorción de 5-hidroxitriptamina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA). El mecanismo mediante el cual estos productos farmacéuticos actúan consiste en aumentar la cantidad de neurotransmisores humanos tales como 5-HT con el fin de disminuir y aliviar los síntomas de la depresión.

20 Sin embargo, estos productos farmacéuticos tienen diversos efectos secundarios de gravedad diferente tal como una tasa incrementada de suicidios, dolor de cabeza, desvanecimiento, vértigo, insomnolencia, hipersomnia, tinnitus, sed, apoplejía, orexis, aumento del peso corporal, aumento de la presión arterial, trastornos estomacales, regurgitación, náuseas, emesis, dispepsia, diarrea, estreñimiento, dolor de piernas, sarpullido, temblor, convulsiones, hiperhidrosis, edema, apetito sexual, impotencia, etc. En los últimos años, los productos farmacéuticos contra la depresión tales como Prozac, etc., se han convertido en un serio problema social. En 2004, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos obligó adicionalmente a las compañías farmacéuticas a revisar las etiquetas de los productos para establecer claramente los efectos secundarios y advertencias en las instrucciones de 32 productos farmacéuticos anti-depresión principales en el mercado, y puso énfasis en los médicos y enfermeras de que estos productos farmacéuticos podrían aumentar la tasa de suicidio de niños y adolescentes. Entre ellos, se encontró que Paxil era perjudicial en 1996 y ha sido retirado continuamente 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 de forma fraudulenta el informe de investigación de la relación entre Paxil y "riesgo incrementado de comportamiento y tendencias suicidas en adolescentes". A la vista de la actual situación, la búsqueda por una nueva generación de productos farmacéuticos con menos efectos secundarios y cualidades anti-depresión más acusadas/potentes se ha convertido en el centro de atención de todo el mundo farmacéutico.

25 Por lo tanto, por parte del solicitante se intenta abordar la situación anterior con la que topa la técnica anterior.

30 La finalidad de la presente invención consiste en proporcionar una medicina o un producto para el cuidado de la salud preparado a partir de material que contenga cAMP de jujuba para tratar la depresión para superar la insuficiencia de la actual tecnología. En particular, la invención proporciona nuevos esquemas técnicos que evitan los efectos secundarios de la actual medicina anti-depresión.

35 Otra finalidad de la presente invención consiste en proporcionar el método de preparación de la medicina o del producto para el cuidado de la salud a partir del material que contiene cAMP de jujuba para tratar la depresión.

40 El esquema resolutivo del producto farmacéutico de la presente invención es el resultado por el que se ha esforzado el autor de la invención. El esquema resolutivo combina las teorías de la medicina y farmacología modernas. En particular, el esquema resolutivo combina los campos de investigación de la vía de transducción de señales de adenilato ciclasa (AC) - adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y el proceso de transcripción inducido por cAMP, y más. El inventor se esfuerza en la investigación de los materiales botánicos tradicionales para tratar la

depresión. Después de mucha experimentación con animales, la investigación ha demostrado que cAMP de jujuba, que es el cAMP no hidrolizable extrínseco, puede participar en el proceso metastático de cAMP del organismo y simular la función enzimática para aumentar cAMP en las células, consiguiendo así el efecto anti-depresión. cAMP de jujuba es extraído del fruto comestible diario, jujuba (azufaifo). En la larga historia del consumo diario humano de jujuba como fruto y como materiales de medicina herbolaria china, no ha habido ningún caso de reacción perjudicial asociado con la ingesta de jujuba, en contraposición con los actuales productos farmacéuticos anti-depresión que tienen muchos efectos secundarios indeseables. Después de que el autor de la invención extraiga jujuba que contiene una cantidad traza de cAMP de jujuba (aproximadamente una diezmilésima) en agua, el autor de la invención purifica adicionalmente el extracto acuoso de jujuba en un extracto de jujuba que contiene 1% de cAMP de jujuba. El extracto de jujuba, así procesado, se somete a ensayo en el experimento con animales en cuando a la función anti-depresión experimental, y el resultado demuestra que el extracto de jujuba tiene una función anti-depresión experimental. En contraposición, el extracto acuoso de jujuba que no ha sido purificado adicionalmente para aumentar la concentración de cAMP de jujuba, aun cuando contiene una cantidad traza de cAMP de jujuba, no tiene una función anti-depresión experimental obvia cuando la dosis farmacéutica normal es proseguida en el ensayo experimental con animales para la función anti-depresión experimental. Por lo tanto, la invención presenta el nuevo esquema técnico de fabricar un producto farmacéutico a partir del material bruto de cAMP de jujuba para tratar la depresión, con el fin de mejorar la insuficiencia en la técnica anterior.

cAMP de jujuba:

Fuente: el fruto madurado seco de *Zizyphus jujuba* Mill.

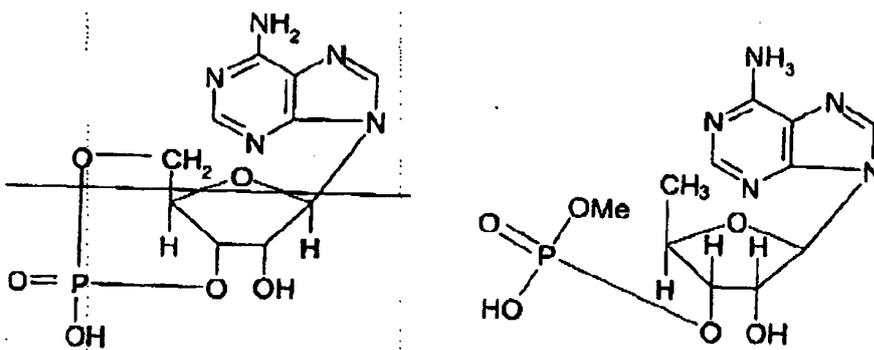
Sinónimo: 3',5'-adenosin monofosfato cíclico o 3',5'-fosfato cíclico (de acuerdo con cAMP)

Nombre en español: adenosin-3',5'-monofosfato cíclico.

Fórmula molecular y peso molecular relativo: $C_{10}H_{12}N_5O_6P \cdot H_2O$ y 329,21, respectivamente.

Actividad biológica: la actividad de material similar a cAMP en jujuba es similar al de cAMP. cAMP, que es el cAMP no hidrolizable extrínseco, puede estimular la función enzimática para aumentar cAMP en las células.

Fórmula estructural:



De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una medicina para tratar la depresión. La medicina incluye cAMP de jujuba.

Preferiblemente, la medicina se fabrica en forma de una medicina oral.

Preferiblemente, la medicina tiene una forma de dosificación que se selecciona de un grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, un polvo, una píldora, un polvo espolvoreable, una disolución, una microcápsula, una suspensión, una emulsión, una partícula, gotitas de píldoras y un rollo.

Preferiblemente la forma de dosificación es una primera forma de dosificación oral para la toma una vez al día y tiene 0,003 mg a 0,3 mg de cAMP de jujuba. Preferiblemente, la primera forma de dosificación oral tiene 0,01 mg a

0,25 mg de cAMP de jujuba.

5 Preferiblemente, la forma de dosificación es una segunda forma de dosificación oral para la toma dos veces al día y tiene 0,002 mg a 0,2 mg de cAMP de jujuba. Preferiblemente, la segunda forma de dosificación oral tiene 0,005 mg a 0,12 mg de cAMP de jujuba.

10 Preferiblemente, la forma de dosificación es una tercera forma de dosificación oral para la toma tres veces al día y tiene 0,001 mg a 0,1 mg de cAMP de jujuba. Preferiblemente, la tercera forma de dosificación oral tiene 0,003 mg a 0,08 mg de cAMP de jujuba.

15 Preferiblemente, la forma de dosificación es una cuarta forma de dosificación oral para la toma cuatro veces al día y tiene 0,0008 mg a 0,06 mg de cAMP de jujuba. Preferiblemente, la cuarta forma de dosificación oral tiene 0,002 mg a 0,04 mg de cAMP de jujuba.

20 Preferiblemente, la medicina de acuerdo con la reivindicación 1 incluye, además, al menos uno de un soporte farmacéuticamente aceptable y un aditivo.

25 Preferiblemente, la medicina se fabrica como un producto para el cuidado de la salud o como un suplemento nutritivo.

30 Preferiblemente, cAMP de jujuba se extrae de jujuba.

35 Preferiblemente, se extrae jujuba para obtener un primer extracto que tenga una primera concentración de cAMP de jujuba, el primer extracto se extrae adicionalmente para obtener un segundo extracto que tenga una segunda concentración de cAMP de jujuba, la segunda concentración de cAMP de jujuba es mayor que la primera concentración de cAMP de jujuba y el segundo extracto es un material bruto en medicina.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de cAMP de jujuba de una medicina para el tratamiento de la depresión. El método de preparación comprende las etapas de: (a) extraer jujuba para obtener un primer extracto que tenga una primera concentración de cAMP de jujuba; y (b) purificar el primer extracto para obtener un segundo extracto que tenga una segunda concentración de cAMP de jujuba. La segunda concentración de cAMP de jujuba es mayor que la primera concentración de cAMP de jujuba.

45 Preferiblemente, la etapa (b) se realiza cromatografiando el primer extracto con una resina macroporosa unida con un grupo aldehído.

50 Preferiblemente, la etapa (b) comprende, además, las etapas de: (b1) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa OU-2 unida con el grupo aldehído; y (b2) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa ME-2 unida con el grupo aldehído.

55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar cAMP de jujuba. El método incluye las etapas de: (a) extraer jujuba para obtener un primer extracto; y (b) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa que tenga un grupo aldehído unido a ella.

Los objetivos y ventajas anteriores de la presente invención resultarán más fácilmente evidentes para los expertos ordinarios en la técnica después de revisar las siguientes descripciones detalladas y dibujos acompañantes en los que:

la Fig. 1 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una primera realización preferida de la presente invención;

la Fig. 2 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una segunda realización preferida de la presente invención;

la Fig. 3 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una tercera realización preferida de la presente invención;

la Fig. 4 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una

cuarta realización preferida de la presente invención;

la Fig. 5 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una quinta realización preferida de la presente invención;

5 la Fig. 6 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una sexta realización preferida de la presente invención; y

10 la Fig. 7 es un diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una séptima realización preferida de la presente invención.

15 La presente invención se describirá ahora más específicamente haciendo referencia a las siguientes realizaciones. Ha de señalarse que las siguientes descripciones de realizaciones preferidas de esta invención se presentan en esta memoria con fines de ilustración y descripción únicamente; no se pretende ser exhaustivos ni estar limitados a la forma precisa descrita.

Con el fin de conseguir el propósito de la presente invención, los esquemas técnicos de la presente invención se proporcionan en particular como sigue.

20 **Ejemplo 1:**

La medicina oral de la presente invención para tratar depresión se fabrica a partir del material que incluye cAMP de jujuba.

25 **Ejemplo 2:**

30 El material bruto que incluye cAMP de jujuba se fabrica como cualquier forma de dosificación de medicina oral farmacológicamente común de la presente invención tal como comprimido, cápsula, polvo, píldora, polvo espolvoreable, disolución, microcápsula, suspensión, emulsión, partícula, gotitas de píldoras y rollo, etc., para tratar la depresión.

Ejemplo 3:

35 El producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,003 ~ 0,3 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada una vez al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,01 ~ 0,25 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada una vez al día.

40 **Ejemplo 4:**

El producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,002 ~ 0,2 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada dos veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,005 ~ 0,12 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada dos veces al día.

45 **Ejemplo 5:**

50 El producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,001 ~ 0,1 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada tres veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,003 ~ 0,08 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada tres veces al día.

Ejemplo 6:

55 El producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,0008 ~ 0,06 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada cuatro veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,002 ~ 0,04 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada cuatro veces al día.

Ejemplo 7:

5 Después de haber fracturado la jujuba, la jujuba fracturada se empapa en el agua a la temperatura ambiente y luego la jujuba empapada sufre una decocción y una sedimentación de alcohol para obtener el extracto de jujuba, el cual se absorbe adicionalmente, se separa secuencialmente por parte de las resinas macroporosas OU-2 y ME-2 y se seca. Finalmente, se obtiene el extracto de jujuba que contiene una elevada concentración de cAMP de jujuba, que es el material bruto para preparar el producto farmacéutico de la presente invención.

10 **Ejemplo 8:**

La medicina oral de la presente invención puede incluir los vehículos, aditivos y la composición de los mismos farmacológicamente aceptables.

15 **Ejemplo 9:**

La medicina oral de la presente invención se puede fabricar adicionalmente como un producto para el cuidado de la salud y como suplementos nutricios.

20 Con el fin de conseguir la finalidad de la presente invención se proporcionan los métodos de preparación del producto farmacéutico como sigue:

Método 1:

25 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de Good Manufacturing Practice (GMP – Buena Práctica de Fabricación), la medicina oral de la presente invención para tratar la depresión se fabrica a partir del material bruto que incluye cAMP de jujuba.

30 **Método 2:**

De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, el material bruto que incluye cAMP de jujuba se fabrica como cualquier forma de dosificación de medicina oral farmacológicamente común de la presente invención tal como comprimido, cápsula, polvo, píldora, polvo espolvoreable, disolución, microcápsula, suspensión, emulsión, partícula, gotitas de píldoras y rollo, etc., para tratar la depresión.

35 **Método 3:**

40 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,003 ~ 0,3 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada una vez al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,01 ~ 0,25 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada una vez al día.

45 **Método 4:**

De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,002 ~ 0,2 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada dos veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,005 ~ 0,12 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada dos veces al día.

50 **Método 5:**

55 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,001 ~ 0,1 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada tres veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,003 ~ 0,08 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada tres veces al día.

Método 6:

5 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,0008 ~ 0,06 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada cuatro veces al día. Preferiblemente, el producto farmacéutico de la presente invención se fabrica a partir del material bruto que incluye 0,002 ~ 0,04 mg de cAMP de jujuba como una forma de dosificación para ser tomada cuatro veces al día.

Método 7:

10 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, después de haber fracturado la jujuba, la jujuba fracturada se empapa en el agua a la temperatura ambiente y luego la jujuba empapada se extrae mediante decocción y sedimentación de alcohol para obtener el extracto de jujuba, el cual se absorbe adicionalmente, se separa secuencialmente por parte de las resinas macroporosas OU-2 y ME-2 y se seca. Finalmente, se obtiene el extracto de jujuba que contiene una elevada concentración de cAMP de jujuba, que es el material bruto para preparar el producto farmacéutico de la presente invención.

Método 8:

20 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, la medicina oral de la presente invención puede incluir los vehículos, aditivos y la composición de los mismos farmacológicamente aceptables.

Método 9:

25 De acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, la medicina oral de la presente invención se puede fabricar adicionalmente como un producto para el cuidado de la salud y como suplementos nutricios.

LA REALIZACIÓN PREFERIDA

30 La presente realización se ilustra adicionalmente como sigue combinando las figuras y las realizaciones preferidas.

Realización 1:

35 Remítanse, por favor, a la Fig. 1, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una primera realización preferida de la presente invención. En la Fig. 1, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, 30 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 101). Se añaden doscientos setenta (270) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (10.000 comprimidos, 30 mg/comprimido y 0,03 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 102 y 103).

Realización 2:

45 Remítanse, por favor, a la Fig. 2, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una segunda realización preferida de la presente invención. En la Fig. 2, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, 30 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 201). Se añaden cuatrocientos veinte (420) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (15.000 comprimidos, 30 mg/comprimido y 0,02 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 202 y 203).

Realización 3:

55 Remítanse, por favor, a la Fig. 3, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una tercera realización preferida de la presente invención. En la Fig. 3, de acuerdo con el

método estándar farmacéutico de GMP, 50 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 301). Se añaden doscientos cincuenta (250) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (10.000 comprimidos, 30 mg/comprimido y 0,05 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 302 y 303).

Realización 4:

Remítanse, por favor, a la Fig. 4, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una cuarta realización preferida de la presente invención. En la Fig. 4, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, 30 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 401). Se añaden doscientos diez (210) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (12.000 comprimidos, 20 mg/comprimido y 0,25 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 402 y 403).

Realización 5:

Remítanse, por favor, a la Fig. 5, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una quinta realización preferida de la presente invención. En la Fig. 5, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, 17 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 501). Se añaden ciento ochenta y tres (183) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (10.000 comprimidos, 20 mg/comprimido y 0,17 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 502 y 503).

Realización 6:

Remítanse, por favor, a la Fig. 6, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una sexta realización preferida de la presente invención. En la Fig. 6, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, 13 g del extracto de jujuba preparado que tiene 1% de cAMP de jujuba es el material bruto (etapa 601). Se añaden ciento ochenta y siete (187) g del adyuvante y del excipiente (tal como almidón, lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, etc.) para fabricar la forma de dosificación de comprimido (10.000 comprimidos, 20 mg/comprimido y 0,013 mg de cAMP de jujuba por comprimido) de la medicina oral o del producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapas 602 y 603).

Realización 7:

Remítanse, por favor, a la Fig. 7, que es el diagrama de flujo que muestra un método de preparación de una medicina de acuerdo con una séptima realización preferida de la presente invención. En la Fig. 7, de acuerdo con el método estándar farmacéutico de GMP, después de haber fracturado 10 kg de jujuba (etapa 701), la jujuba fracturada se empapa en el agua a la temperatura ambiente y luego la jujuba empapada se extrae mediante decocción y sedimentación de alcohol para obtener el extracto de jujuba, el cual se absorbe adicionalmente, se separa secuencialmente por parte de las resinas macroporosas OU-2 y ME-2 y se seca, con el fin de obtener 30 g del extracto de jujuba que tiene cAMP de jujuba (etapa 702). El extracto de jujuba, que tiene 1% (300 mg) de cAMP de jujuba se mide mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con el fin de fabricar la medicina oral o el producto para el cuidado de la salud de la presente invención para tratar depresión (etapa 703).

Experimento 1: La influencia de la Realización 3 en el experimento del ratón colgado por la cola

1.1 Animales experimentales: ratones ICR, machos, $22,0 \pm 2$ g de peso corporal, secundarios, son proporcionados por el Departamento de Ciencias de Animales Experimentales de la Universidad Médica Capital, Pekín.

1.2 Productos farmacéuticos del experimento: el producto farmacéutico de la Realización 3 es proporcionado por Beijing Wonner Biotech. Ltd. Co., y Paroxetina (Paxil) es el producto de Zhong Mei Tianjin Smith Kline

pharmaceuticals Co. Ltd.

1.3 Equipo experimental: cronómetro.

5 1.4. Diseños de la dosis: 1. dosis elevada de la Realización 3 (5 mg/kg/d); 2. dosis media de la Realización 3 (2,5 mg/kg/d); y 3. dosis baja de la Realización 3 (1,25 mg/kg/d).

1.5 Método experimental y resultados:

10 1.5.1. División de grupos y administración del fármaco: los ratones son agrupados al azar, con 10 ratones por grupo. 1. Dosis elevada de la Realización 3 (5 mg/kg, per oral (P.O.), administrada durante 7 días); 2. dosis media de la Realización 3 (2,5 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); 3. dosis baja de la Realización 3 (1.25 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); 4. Paroxetina (3 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); y 5. solución salina fisiológica (P.O.). Después de 1 hora de la última administración del fármaco, se procede con el experimento del ratón colgado por la cola.

15 1.5.2 Método experimental: la cola del ratón (1 cm hasta el extremo de la cola) se afianza con una cinta adhesiva en la tira de madera con una altura superior a 5 cm que la plataforma y se cuelga durante 6 minutos. Se registra el tiempo de no movimiento del ratón durante los últimos 5 minutos.

20 1.5.3. Cálculo estadístico: los datos experimentales se representan como $\bar{X} \pm SD$, y el resultado experimental se calcula como el análisis de la varianza (ANOVA) mediante el software estadístico SPSS 11.5.

25 1.5.4 Resultado experimental: remítanse, por favor, a la Tabla 1.

Tabla 1. La influencia de la Realización 3 sobre el tiempo de no movimiento del ratón

Grupo	Número de animal	Tiempo de no movimiento (s)
Solución salina fisiológica (testigo)	10	122,18 ± 45,78
Paroxetina	10	67,59 ± 39,09**
Dosis elevada de la Realización 3	10	75,13 ± 38,26**
Dosis media de la Realización 3	10	86,80 ± 48,08*
Dosis baja de la Realización 3	10	102,36 ± 13,68

35 En comparación con el grupo testigo: *P < 0,05 y **P < 0,01.

40 Conclusión: de acuerdo con el experimento anterior, se puede encontrar que las dosis elevada y media de la Realización 3 de la presente invención y Paroxetina disminuyen todas ellas el tiempo de no movimiento después de haber colgado por la cola al ratón. Las diferencias son significativas en comparación con el grupo fisiológico (testigo). Por lo tanto, se puede extrapolar la Realización 3 de la presente invención con una función anti-depresión experimental.

45 **Experimento 2: la influencia de la Realización 3 en el ratón natatorio mediante experimento de compulsión**

2.1 Animales experimentales: ratones ICR, machos, 22,0 ± 2 g de peso corporal, secundarios, son proporcionados por el Departamento de Ciencias de Animales Experimentales de la Universidad Médica Capital, Pekín.

50 2.2 Productos farmacéuticos del experimento: el producto farmacéutico de la Realización 3 es proporcionado por Beijing Wonner Biotech. Ltd. Co., y Paroxetina (Paxil) es el producto de Zhong Mei Tianjin Smith Kline pharmaceuticals Co. Ltd.

2.3 Equipo experimental: cronómetro.

55 2.4. Diseños de la dosis: 1. dosis elevada de la Realización 3 (5 mg/kg/d); 2. dosis media de la Realización 3 (2,5 mg/kg/d); y 3. dosis baja de la Realización 3 (1,25 mg/kg/d).

2.5 Método experimental y resultados:

2.5.1. División de grupos y administración del fármaco: los ratones son agrupados al azar, con 10 ratones por grupo. 1. Dosis elevada de la Realización 3 (5 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); 2. dosis media de la Realización 3 (2,5 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); 3. dosis baja de la Realización 3 (1.25 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); 4. Paroxetina (3 mg/kg, P.O., administrada durante 7 días); y 5. solución salina fisiológica (P.O.).

2.5.2 Método experimental: después de 1 hora de la última administración del fármaco, el ratón se coloca en agua a 25°C en el depósito de vidrio con una profundidad del agua de 10 cm y un diámetro de 14 cm. Se registra el tiempo acumulativo de no movimiento del ratón en el agua durante los últimos 5 minutos.

2.5.3. Cálculo estadístico: los datos experimentales se representan como $\bar{X} \pm SD$, y el resultado experimental se calcula como ANOVA mediante el software estadístico SPSS 11.5.

2.5.4 Resultado experimental: remítanse, por favor, a la Tabla 2.

Tabla 2. El resultado del tiempo de no movimiento del ratón nadador mediante experimento de compulsión

Grupo	Número de animal	Temperatura disminuida (°C)
Solución salina fisiológica (testigo)	10	127,53 ± 41,80
Paroxetina	10	83,42 ± 40,71*
Dosis elevada de la Realización 3	10	80,39 ± 40,89*
Dosis media de la Realización 3	10	87,60 ± 43,42
Dosis baja de la Realización 3	10	91,05 ± 47,21

En comparación con el grupo testigo: *P < 0,05 y **P < 0,01.

Conclusión: de acuerdo con el experimento anterior, se puede encontrar que la dosis elevada de la Realización 3 de la presente invención y Paroxetina disminuyen todas ellas el tiempo de no movimiento en el ratón nadador mediante el ensayo de compulsión. Por lo tanto, se puede extrapolar la Realización 3 de la presente invención con una función anti-depresión experimental.

Utilidad industrial:

El alcance de la aplicación de la medicina oral de la presente invención para tratar la depresión estriba en que:

1. la medicina oral descrita en la presente invención para tratar la depresión puede incluir los aditivos farmacológicamente aceptables;

2. la medicina oral descrita en la presente invención para tratar la depresión se puede fabricar como las formas de dosificación conocidas tales como polvo, cápsula y comprimido, etc.; y

3. la medicina oral descrita en la presente invención para tratar la depresión se puede fabricar como un alimento sano para tratar la depresión.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una medicina para tratar una depresión, caracterizada por extracto de jujuba que contiene adenosin monofosfato cíclico de jujuba (cAMP de jujuba) como único ingrediente activo.
- 2.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 1, que se fabrica como una medicina oral.
- 10 3.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma de dosificación que es una que se selecciona de un grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, un polvo, una píldora, un polvo espolvoreable, una disolución, una microcápsula, una suspensión, una emulsión, una partícula, gotitas de píldoras y un rollo.
- 15 4.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que la forma de dosificación es una primera forma de dosificación oral para ser tomada una vez al día y tiene 0,003 mg a 0,3 mg del cAMP de jujuba, y preferiblemente tiene 0,01 mg a 0,25 mg del cAMP de jujuba.
- 20 5.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que la forma de dosificación es una segunda forma de dosificación oral para ser tomada dos veces al día y tiene 0,002 mg a 0,2 mg del cAMP de jujuba, y preferiblemente tiene 0,005 mg a 0,12 mg del cAMP de jujuba.
- 25 6.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que la forma de dosificación es una tercera forma de dosificación oral para ser tomada tres veces al día y tiene 0,001 mg a 0,1 mg del cAMP de jujuba, y preferiblemente tiene 0,003 mg a 0,08 mg del cAMP de jujuba.
- 7.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que la forma de dosificación es una cuarta forma de dosificación oral para ser tomada cuatro veces al día y tiene 0,0008 mg a 0,06 mg del cAMP de jujuba, y preferiblemente tiene 0,002 mg a 0,04 mg del cAMP de jujuba.
- 30 8.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada, además, por comprender al menos uno de un soporte y un aditivo farmacológicamente aceptables.
- 35 9.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 1, que se fabrica como una de un alimento sano y un suplemento nutricional.
- 10.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el cAMP de jujuba se extrae de una jujuba.
- 40 11.- La medicina de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que la jujuba se extrae para obtener un primer extracto que tiene una primera concentración de cAMP de jujuba, el primer extracto se extrae adicionalmente para obtener un segundo extracto que tiene una segunda concentración de cAMP de jujuba, la segunda concentración de cAMP de jujuba es mayor que la primera concentración de cAMP de jujuba y el segundo extracto es un material bruto en medicina.
- 45 12.- Un método de preparación para preparar una medicina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por comprender las etapas de:
(a) extraer una jujuba para obtener un primer extracto con una primera concentración de cAMP de jujuba;
y
(b) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa unida con un grupo aldehído para
50 obtener un segundo extracto que tenga una segunda concentración de cAMP de jujuba,
en donde la segunda concentración de cAMP de jujuba es mayor que la primera concentración de cAMP de jujuba.
- 55 13.- El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que la etapa (b) comprende, además, las etapas de:
(b1) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa OU-2 unida con el grupo aldehído; y
(b2) cromatografiar el primer extracto con una resina macroporosa ME-2 unida con el grupo aldehído.

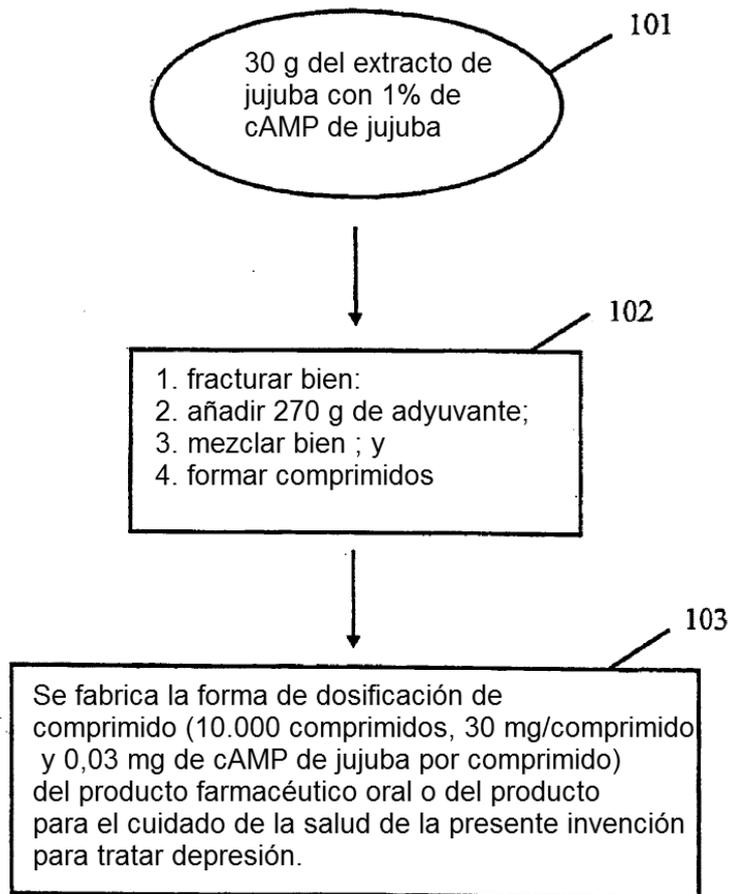


Fig. 1

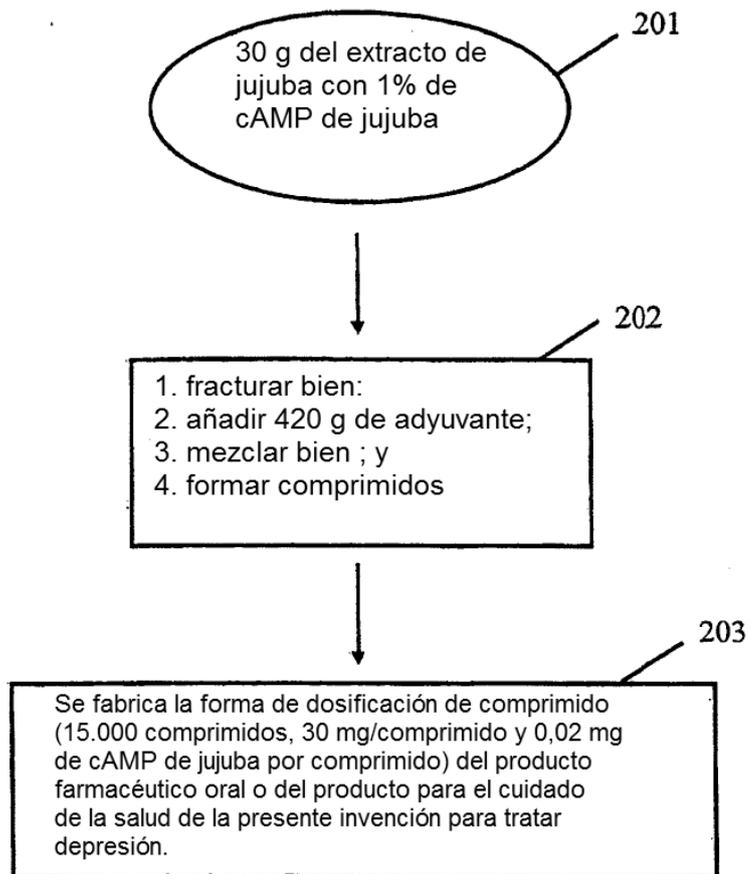


Fig. 2

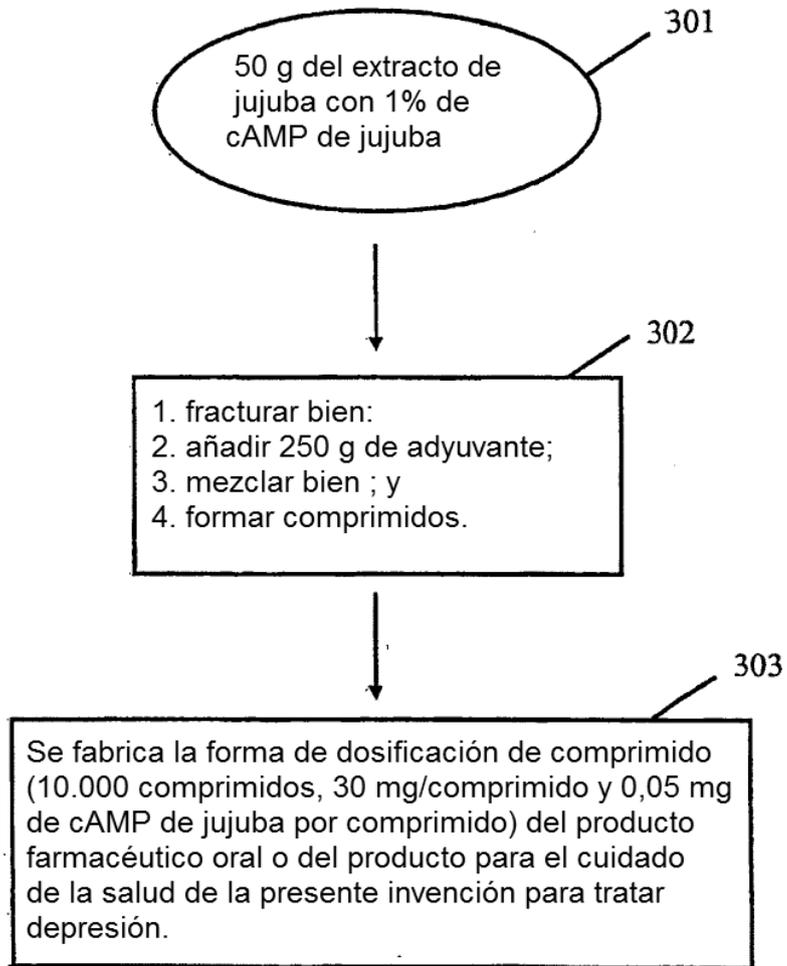


Fig. 3

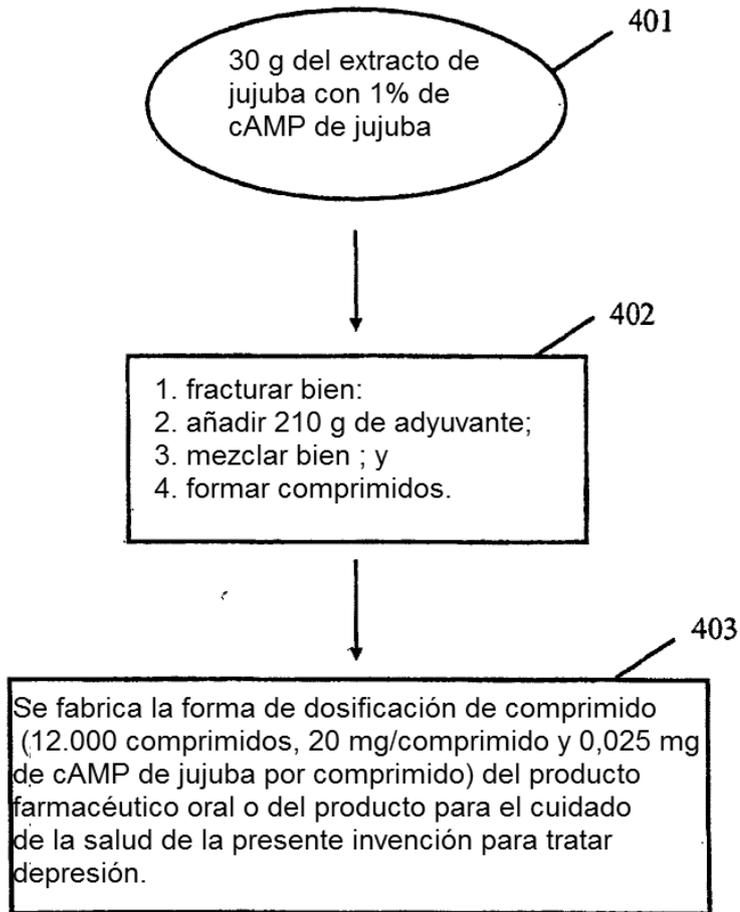


Fig. 4

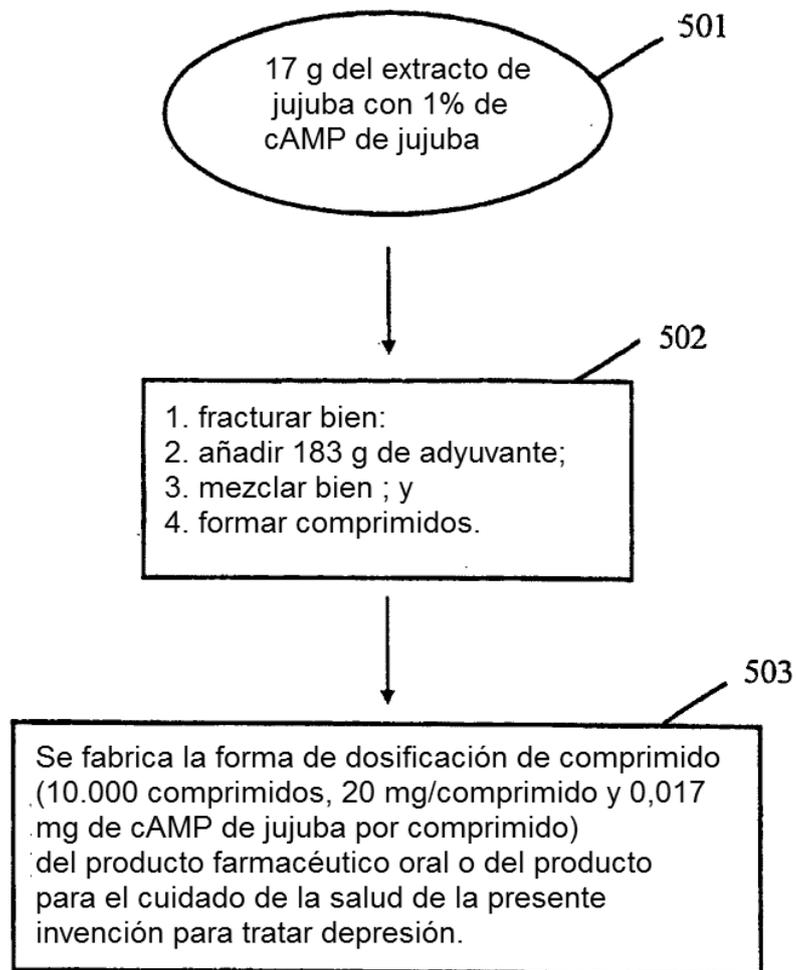


Fig. 5

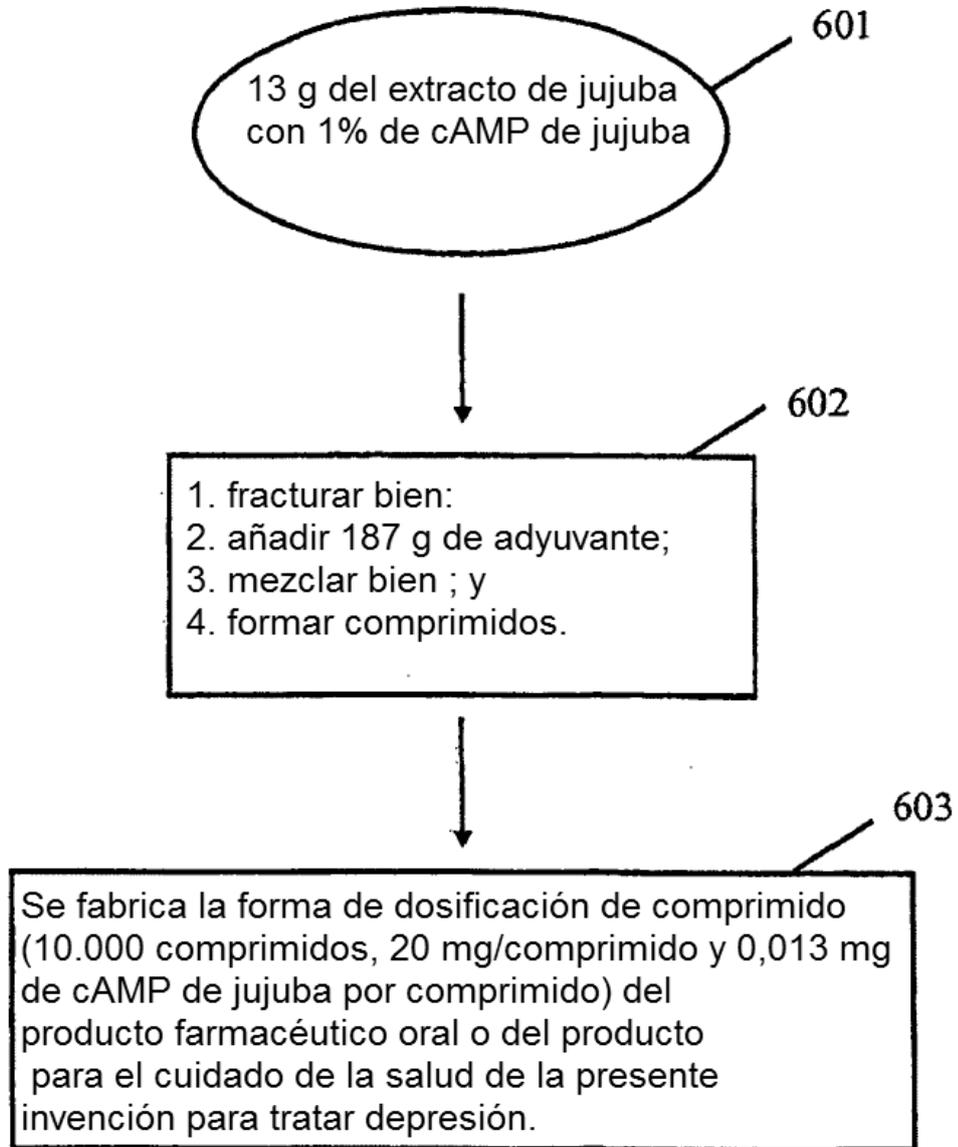


Fig. 6

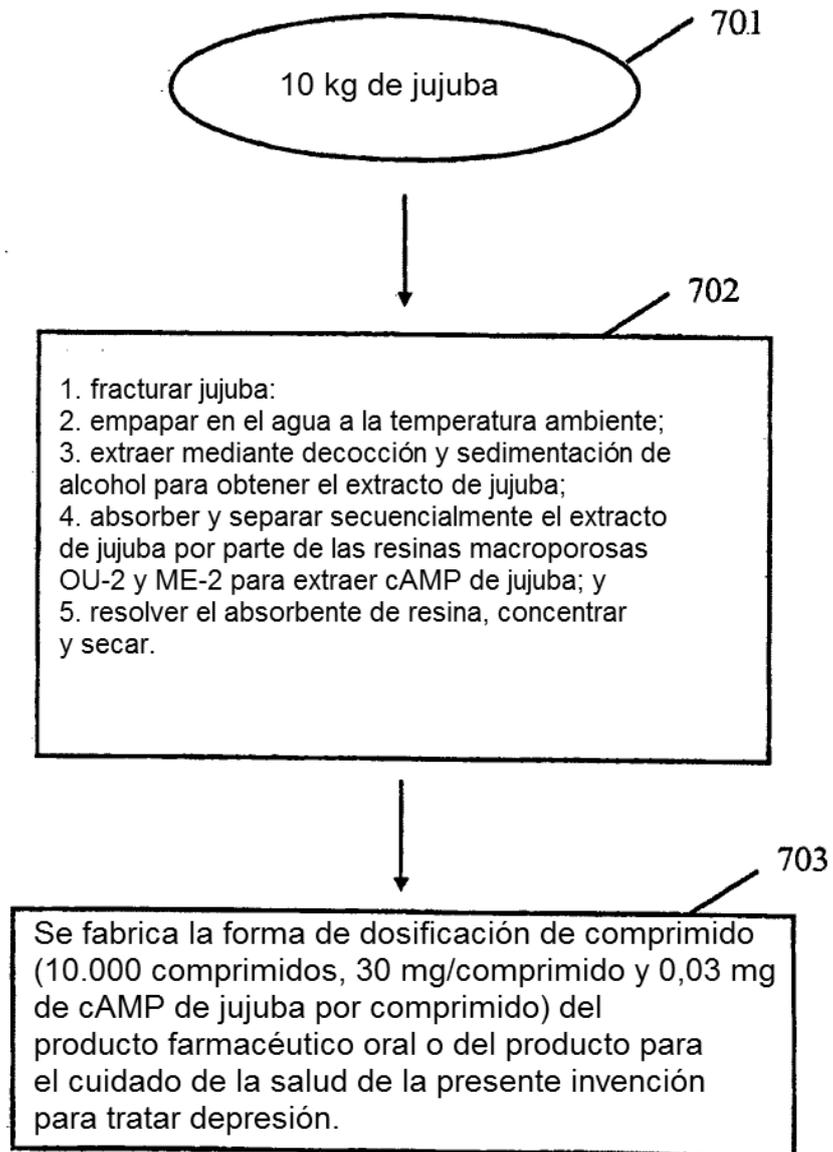


Fig. 7