

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 016**

51 Int. Cl.:

A61K 36/725 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2005 E 09157704 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2110135**

54 Título: **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:

14.04.2014

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, YU-FEN (33.3%)**

72 Inventor/es:

ZHANG, ZUOGUANG

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 455 016 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

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 en el tratamiento de la depresión como el efecto principal. La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la depresión.
- 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 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 número dos en el mundo desde ahora hasta dentro de 20 años."
- 15 **[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 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 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 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.
- 20 **[0004]** Por tanto, el solicitante ha intentado tratar con la situación anterior encontrada en la técnica anterior.
- 25 **[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.
- 30 **[0006]** Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la depresión. La composición farmacéutica comprende: un componente principal que tiene 3 ~ 10 partes en peso de un extracto en agua de ginseng o un extracto en etanol de ginseng extraídos de un ginseng, un componente secundario que tiene 0,2 ~ 0,8 partes en peso de un ácido glicirrónico o un ácido glicirretínico, y 0,05 ~ 0,2 partes en peso de un extracto en agua de azufaifo o un extracto en etanol de azufaifo extraídos de un azufaifo.
- 35 **[0007]** Preferiblemente, el extracto en etanol de ginseng comprende 20 ~ 40% del ginsenósido, y el ácido glicirrónico o el ácido glicirretínico tienen un 80 ~ 98% de pureza.
- 40 **[0008]** Preferiblemente, el extracto en etanol de azufaifo comprende 0,5 ~ 3% de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) de azufaifo.
- 45 **[0009]** Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 5 partes en peso del extracto en etanol de ginseng, 0,4 partes en peso del ácido glicirretínico y 0,1 partes en peso del extracto en etanol de azufaifo, en la que el extracto en etanol de ginseng comprende 30% de los ginsenósidos, la pureza del ácido glicirretínico es del 90% y el extracto en etanol de azufaifo comprende un 1% de cAMP de azufaifo.
- 50 **[0010]** Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de un compuesto farmacéutico o un alimento saludable.
- 55 **[0011]** 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: mezclar y pulverizar 0,2 ~ 0,8 partes en peso del ácido glicirrónico o el ácido glicirretínico que tienen un 80 ~ 98% de pureza como componente secundario y 3 ~ 10 partes en peso del extracto de ginseng que tiene 20 ~ 40% del ginsenósido como componente principal para obtener la composición farmacéutica; y combinar 0,05 ~ 0,2 partes en peso de un extracto de azufaifo que tiene un 1% de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) de azufaifo con una β -ciclodextrina para obtener un compuesto de extracto de azufaifo, y añadir el compuesto de extracto de azufaifo asociado en la composición
- 60 **[0011]** 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: mezclar y pulverizar 0,2 ~ 0,8 partes en peso del ácido glicirrónico o el ácido glicirretínico que tienen un 80 ~ 98% de pureza como componente secundario y 3 ~ 10 partes en peso del extracto de ginseng que tiene 20 ~ 40% del ginsenósido como componente principal para obtener la composición farmacéutica; y combinar 0,05 ~ 0,2 partes en peso de un extracto de azufaifo que tiene un 1% de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) de azufaifo con una β -ciclodextrina para obtener un compuesto de extracto de azufaifo, y añadir el compuesto de extracto de azufaifo asociado en la composición
- 65

farmacéutica.

[0012] Concretamente, hay solo dos o tres productos farmacéuticos, el ginseng, regaliz y/o azufaifo en la composición farmacéutica de la presente invención.

5

[0013] 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

[0014] 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

[0015] 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.

[0016] 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.

20

25

[0017] 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 en la composición 3.

30

[0018] 1. Composición 1: 4 ~ 18 partes en peso del ginseng y 3 ~ 14 partes en peso del regaliz.

[0019] 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 y 6 partes en peso del regaliz.

35

[0020] 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.

[0021] 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

[0022] 3. Composición 3: 3 - 10 partes en peso del extracto en etanol de ginseng (que contiene el 20 - 40% del ginsenosido), 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).

45

[0023] En la composición 3, la composición preferida 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 ginsenosido), 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

[0024] 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. Se prepara otra composición farmacéutica mediante la adición del polvo seco de azufaifo en base a esta composición farmacéutica.

55

[0025] Además, según la proporción en peso de componentes de la composición, 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

[0026] El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la presente invención se describe a continuación en el procedimiento 3:

65

[0027] Procedimiento 1:

[0028] 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;

5 **[0029]** 2. macerar 4~18 partes en peso del regaliz en agua, concentrar y secar para obtener el segundo extracto; y

[0030] 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.

10

[0031] La composición preferida de la medicina es 9 partes en peso del ginseng y 6 partes en peso del regaliz en el procedimiento anterior.

[0032] Procedimiento 2:

15

[0033] 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.

20

[0034] Procedimiento 3:

25

[0035] 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.

[0036] 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.

30

[0037] 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.

35

[0038] 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.

40

45

[0039] 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, polietilén 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 polietilén glicol, etc. El comprimido se produce adicionalmente como el comprimido recubierto, es decir, comprimido con recubrimiento de azúcar, recubrimiento con recubrimiento de película, comprimido con recubrimiento que se disuelve en el intestino, comprimido bi-capa y comprimido multi-capa. Para

50

55

60

65

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 arábica, goma tragacanto, 5 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 polietilén glicol, lecitina, manteca de cacao, alcohol superior, éster de alcohol superior, gelatina, glicérido semi-sintético, etc. Para preparar la administración 10 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.

15 **[0040]** Además, si es necesario, se pueden añadir a la composición farmacéutica agentes colorantes, especias, potenciadores del sabor, edulcorantes y otros materiales.

[0041] Los objetivos y ventajas anteriores de la presente invención serán más claramente evidentes para un 20 experto en la materia después de considerar las siguientes descripciones detalladas y dibujos adjuntos, en los cuales:

[0042] La figura 1 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una primera realización;

25 **[0043]** La figura 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

[0044] La figura 3 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición 30 farmacéutica según una tercera realización preferida de la presente invención.

[0045] La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos.

35 **[0046]** Ejemplo 1 (comparativo)

[0047] Véase la figura 1, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica. La figura 1 adopta el procedimiento que es conocido en el estado de la técnica. Se maceran nueve (9) kg del ginseng -101- en disolución de etanol de 75% de pureza y, a continuación, se separan y 40 purifican mediante cromatografía en columna para obtener el primer extracto -102-. El primer extracto tiene el 40% de ginsenósido. Se maceran seis (6) kg del regaliz -103- en disolución de agua y, a continuación, se filtran, concentran y secan para obtener el segundo extracto -104-. El primer extracto se mezcla con el segundo extracto y, a continuación, se pulverizan para obtener la primera composición farmacéutica -105-, -106-, -107- y -108-.

45 **[0048]** Ejemplo 2 (comparativo)

[0049] Véase la figura 2, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica.

50 **[0050]** En la figura 2, se maceran 9 kg del ginseng -201- en 60% de disolución de etanol y, a continuación, se separan y purifican mediante cromatografía en columna para obtener el primer extracto -202-. Se maceran seis (6) kg del regaliz -203- en disolución de agua y, a continuación, se filtran, concentran y secan para obtener el segundo extracto -204-. Se maceran seis (6) kg del azufaifo -205- 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 55 con 9 partes en peso de la β -ciclodextrina para obtener el compuesto de extracto -206-. El primer extracto, el segundo extracto y el compuesto de extracto del tercer extracto se mezclan y pulverizan para obtener la segunda composición farmacéutica -207-, -208-, -209- y -210-.

60 **[0051]** Ejemplo 3 (invención)

[0052] Véase la figura 3, que es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según la realización preferida de la presente invención. Se combinan un (1) g del extracto de azufaifo (que tiene el 1% de cAMP del azufaifo) -302- con 9 g de β -ciclodextrina para obtener 10 g de compuesto de extracto -303-. Se mezclan y pulverizan diez (10) g de compuesto de extracto, 50 g de extracto de ginseng (que 65 tiene el 30% de ginsenósido) -301- y 4 g de ácido glicirretínico (90% de pureza) -304- para obtener la composición farmacéutica de la presente invención -305-, -306-, -307- y -308-.

[0053] Ejemplo 4 (comparativo)

[0054] Se pulverizan en polvo seco cuatro (4) kg de ginseng y 3 kg de regaliz. Después de mezclar el polvo seco obtenido mediante el procedimiento de preparación adoptado por un experto en la materia, se añade el agente de unión farmacéutico, tal como miel, para preparar las pastillas de miel.

[0055] Ejemplo 5 (comparativo)

10 **[0056]** Esta composición farmacéutica se prepara adoptando el mismo procedimiento que en el ejemplo 4. La diferencia es adoptar 18 kg de ginseng y 14 kg de regaliz.

[0057] Ejemplo 6 (comparativo)

15 **[0058]** Se pulverizan en polvo seco cuatro (4) kg de ginseng comercial y 3 kg de regaliz. Después de mezclar el polvo seco obtenido mediante el procedimiento de preparación adoptado por un experto en la materia, se añaden 0,2 kg de extracto en etanol de azufaifo y portadores farmacéuticos, es decir, almidón y dextrina, para preparar las pastillas.

20 **[0059]** Ejemplo 7 (comparativo)

[0060] Se pulverizan en polvo seco dieciocho (18) kg de extracto en agua de ginseng comercial y 14 kg de regaliz. Después de mezclar el polvo seco obtenido mediante el procedimiento de preparación adoptado por un experto en la materia, se añaden portadores farmacéuticos, es decir, almidón y dextrina, para preparar las pastillas.

25 **[0061]** Ejemplo 8 (comparativo)

[0062] Se pulverizan en polvo seco cuatro (4) kg de ginseng y 14 kg de extracto en agua de regaliz mediante el procedimiento del ejemplo 1 –10-. Después de mezclar el polvo seco obtenido mediante el procedimiento de preparación adoptado por un experto en la materia, se añaden 14 kg del 70% de extracto en agua de azufaifo obtenido mediante el procedimiento del ejemplo 2 –20 y los portadores farmacéuticos, es decir, almidón y dextrina, para preparar las pastillas.

35 **[0063]** Ejemplo 9 (comparativo)

[0064] Después de mezclar 3 kg de extracto en etanol de ginseng comercial que tenía el 40% de ginsenósido y 0,2 kg de ácido glicirretínico para obtener una mezcla, se preparan las pastillas farmacéuticas mediante el procedimiento adoptado por un experto en la materia.

40 **[0065]** Ejemplo 10 (comparativo)

[0066] Después de mezclar 4 kg de extracto en etanol de ginseng comercial que contenía el 20% de ginsenósido y 0,8 kg de ácido glicirricico para obtener una mezcla, se preparan las cápsulas blandas farmacéuticas mediante el procedimiento adoptado por un experto en la materia.

45 **[0067]** EXPERIMENTO El experimento de anti-depresivos de la presente invención

[0068] Experimento 1: Experimento “Sujeción del ratón por la cola”

50 **[0069]** Animal experimental: ratones ICR

[0070] Productos farmacéuticos experimentales: El producto farmacéutico de la realización 3 de la presente invención 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.

[0071] Procedimiento experimental:

60 **[0072]** 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 de la presente invención (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 (10) ratones en cada grupo.)

65 **[0073]** 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.

[0074] 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 5 durante 6 minutos. Se registra el tiempo de no movimiento del ratón durante los últimos 5 minutos.

[0075] Resultados experimentales:

[0076] Los cálculos del análisis de varianza y el valor p en comparación con el control de los resultados 10 experimentales se calculan usando el software analítico SPSS 11.5.

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

[0077] 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 del ejemplo 3 de la presente invención y presenta una diferencia significativa en comparación con el suero fisiológico (control). Por tanto, se deduce que el ejemplo 3 de la presente invención tiene función anti-depresiva. 15

[0078] Experimento 2: Experimento de disminución de temperatura corporal mediante reserpina

20 **[0079]** Animal experimental: ratones ICR

[0080] Productos farmacéuticos experimentales: El producto farmacéutico del ejemplo 3 de la presente invención 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 25 pharmaceuticals Co. Ltd.

[0081] Procedimiento experimental:

[0082] I. División de grupos: 1. Dosis grande de la medicina del ejemplo 3 de la presente invención (188,5 mg/kg), 2. dosis mediana de la medicina del ejemplo 3 de la presente invención (94,25 mg/kg), 3. dosis pequeña de la medicina del ejemplo 3 de la presente invención (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 (10) ratones en cada grupo.) 30

[0083] 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. 35

[0084] 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 40 temperatura anal de los ratones.

[0085] Resultados experimentales:

[0086] Los cálculos del análisis de varianza y el valor p en comparación con el control de los resultados 45 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	10	2,63±0,56		2,331 ±0,85		2,84±0,84	

ES 2 455 016 T3

(control)

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 del ejemplo 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 del ejemplo 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 del ejemplo 3 de la presente invención	10	2,63±0,43	0,815	2,04±0,77	0,275	1,45± 0,55	0,001

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
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 del ejemplo 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 del ejemplo 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 del ejemplo 3 de la presente invención	10	2,28±0,48	0,003	2,68±0,61	0,750	2,29±0,59	0,005

[0087] Conclusión: según los resultados anteriores, se muestra que todas las dosis grandes, medianas y pequeñas del ejemplo 3 de la presente invención 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 el ejemplo 3 de la presente invención tiene función anti-depresiva.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una depresión, que comprende:

5 un componente principal que tiene 3 ~ 10 partes en peso de un extracto en agua de ginseng o un extracto en etanol de ginseng extraídos de un ginseng; y un componente secundario que tiene 0,2 – 0,8 partes en peso de un ácido glicirrónico o un ácido glicirretínico; y 0,05 ~ 0,2 partes en peso de un extracto en agua de azufaifo o un extracto en etanol de azufaifo extraídos de un azufaifo.

10 2. Composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 1, en la que el extracto en etanol de ginseng comprende 20 ~ 40% de un ginsenósido, y el ácido glicirrónico o el ácido glicirretínico tienen un 80 ~ 98% de pureza.

3. Composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 1, en la que el extracto en etanol de azufaifo comprende 0,5 ~ 3% de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) de azufaifo.

15 4. Composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 3, que comprende 5 partes en peso del extracto en etanol de ginseng, 0,4 partes en peso del ácido glicirretínico y 0,1 partes en peso del extracto en etanol de azufaifo, en la que el extracto en etanol de ginseng comprende 30% de los ginsenósidos, la pureza del ácido glicirretínico es del 90% y el extracto en etanol de azufaifo comprende un 1% de cAMP de azufaifo.

20 5. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 3, que comprende las etapas de:

mezclar y pulverizar 0,2 ~ 0,8 partes en peso del ácido glicirrónico o el ácido glicirretínico que tienen un 80 ~ 98% de pureza como componente secundario y 3 ~ 10 partes en peso del extracto de ginseng que tiene 20 ~ 40% del ginsenósido como componente principal para obtener la composición farmacéutica; y
25 combinar 0,05 ~ 0,2 partes en peso de un extracto de azufaifo que tiene un 1% de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) de azufaifo con una β -ciclodextrina para obtener un compuesto de extracto de azufaifo, y añadir el compuesto de extracto de azufaifo asociado en la composición farmacéutica.

30 6. Composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 1, en forma de un producto farmacéutico o un alimento saludable.

35

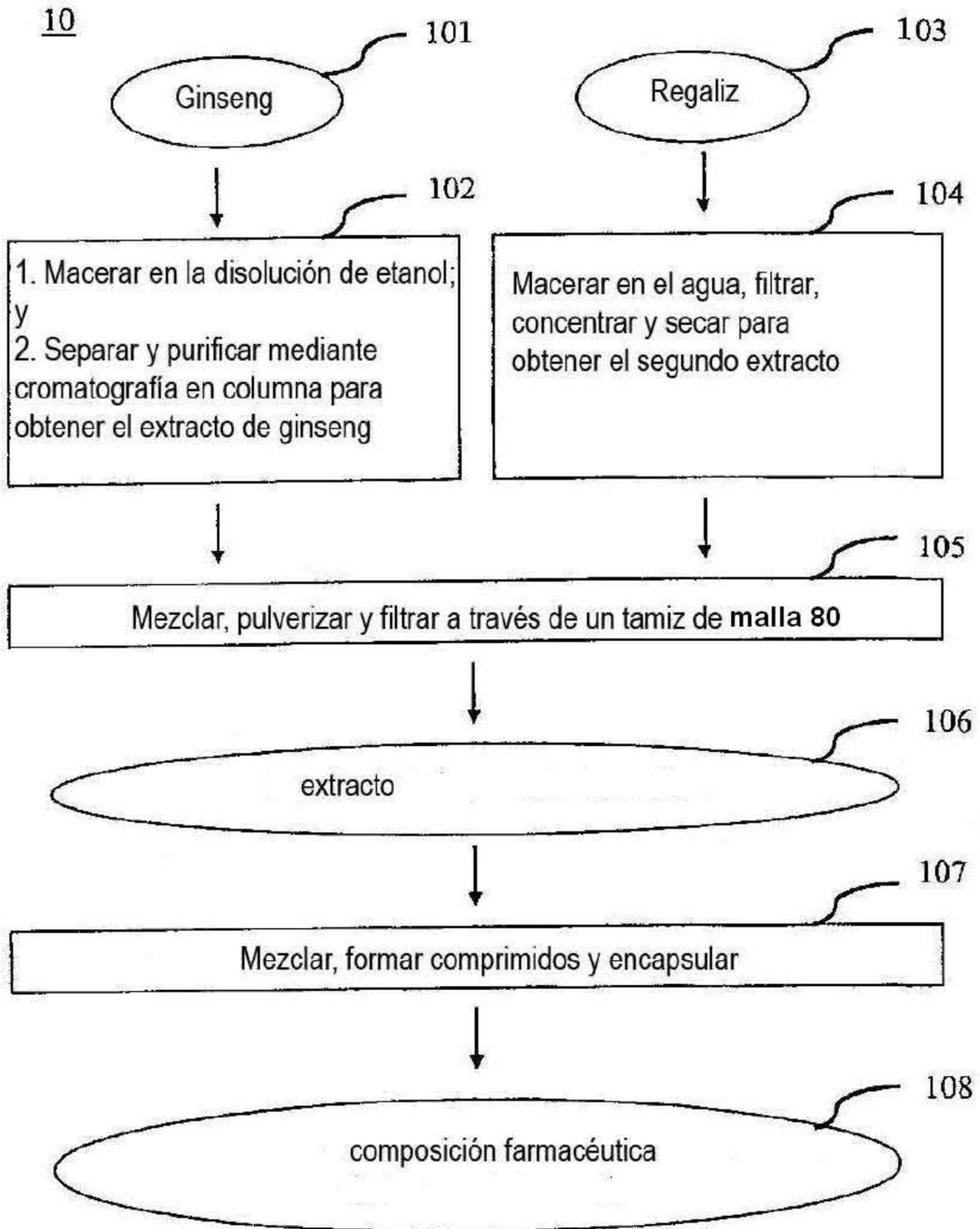


Figura 1

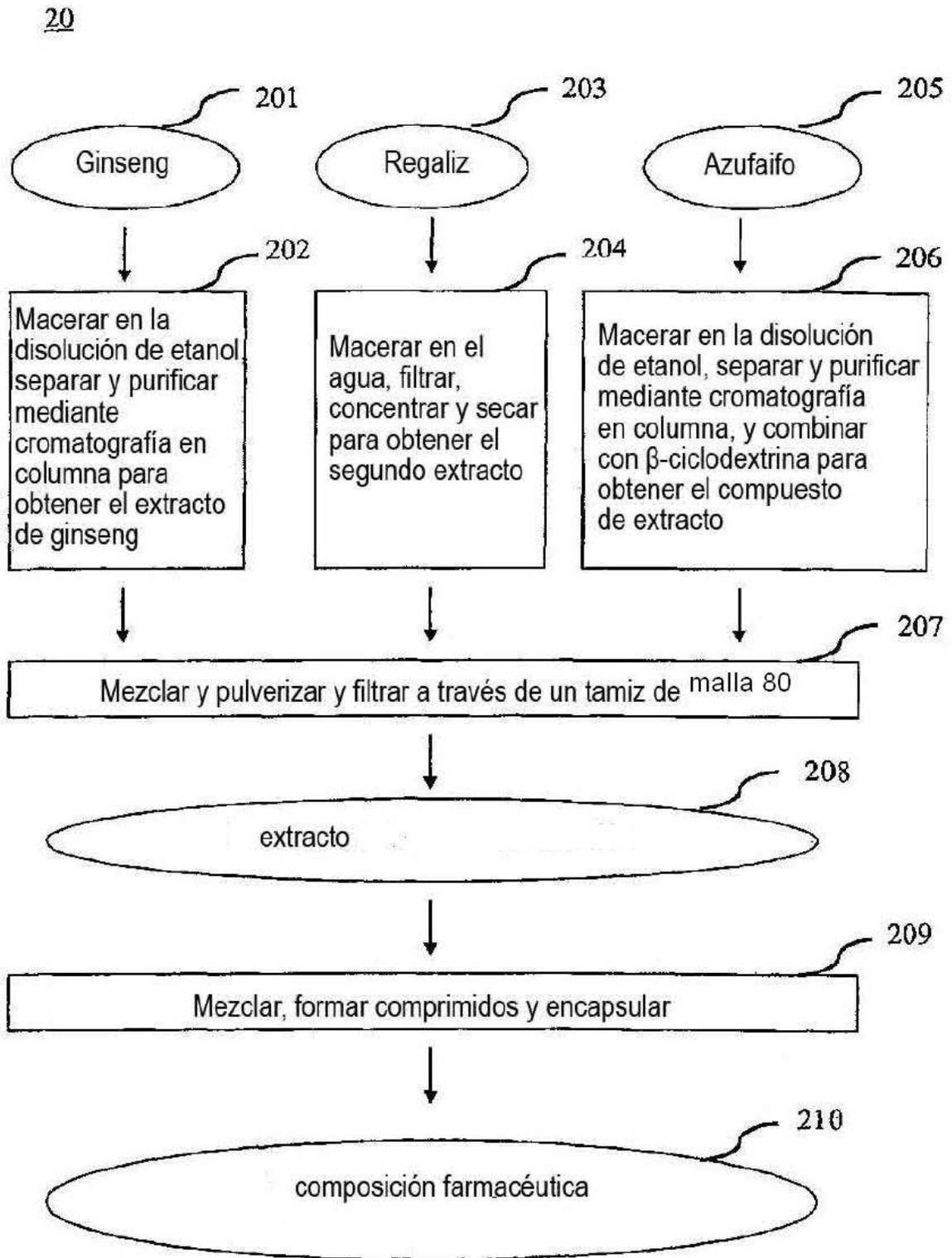


Figura 2

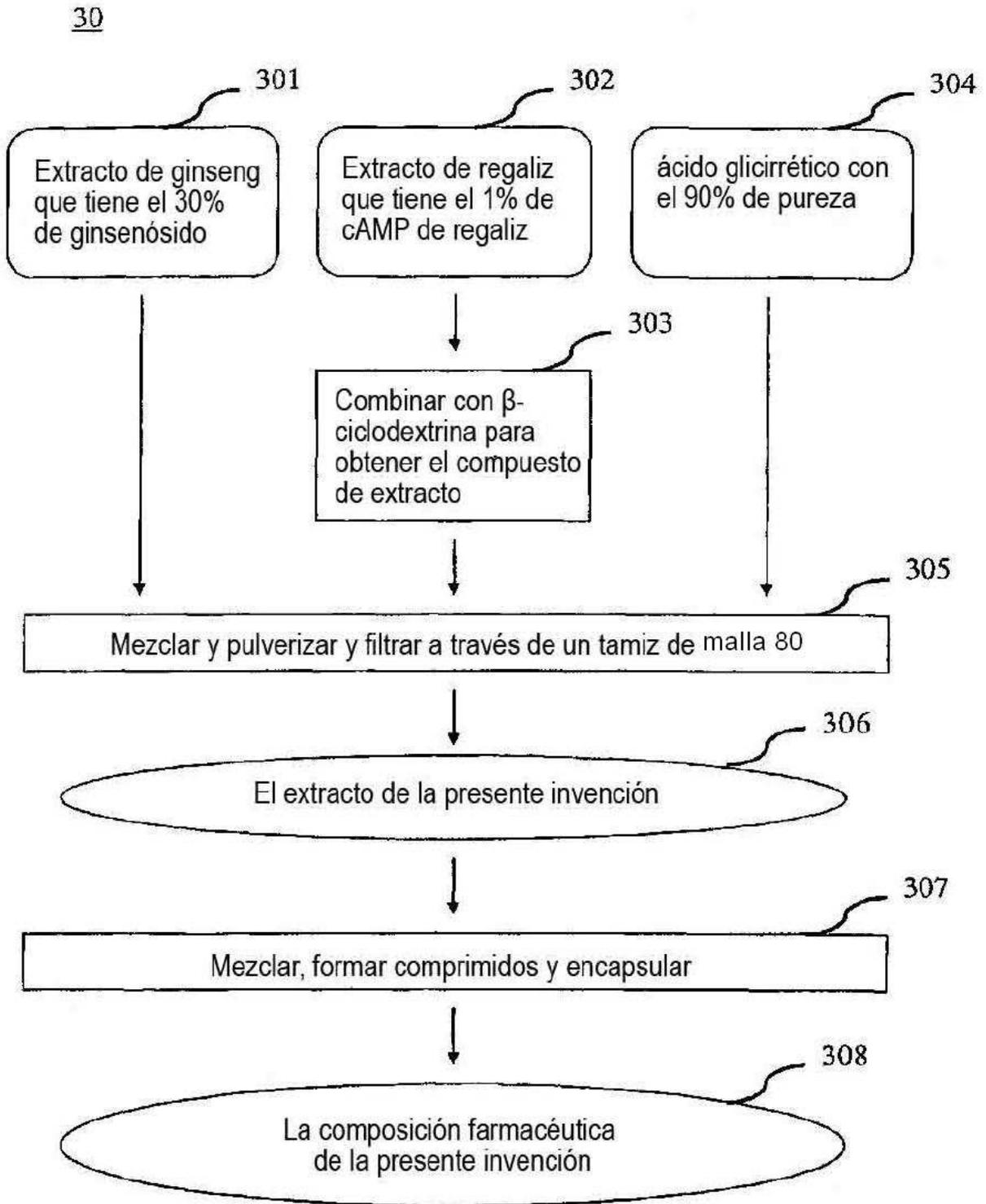


Figura 3