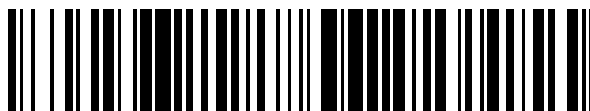


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 935**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
C07C 66/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2006 PCT/CN2006/001634**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07012254**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 06761393 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 1913940**

54 Título: **Conjugados de reína, método de preparación de los mismos y sus usos en la producción de medicamentos para tratar nefrosis diabética, adherencia intestinal y osteoartritis**

30 Prioridad:

11.07.2005 CN 200510040963

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2019

73 Titular/es:

**CONG, XIAODONG (100.0%)
Room 202, Section 4, Apartment 5, No. 40 Majia
St. Gulou District, Nanjing
Jiangsu 210009, CN**

72 Inventor/es:

**CONG, XIAODONG;
LIN, YINING;
CONG, YANGZI;
DU, QING;
CHEN, GUOXUN y
WANG, KEREN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 711 935 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

Conjugados de reina, método de preparación de los mismos y sus usos en la producción de medicamentos para tratar nefrosis diabética, adherencia intestinal y osteoartritis

5

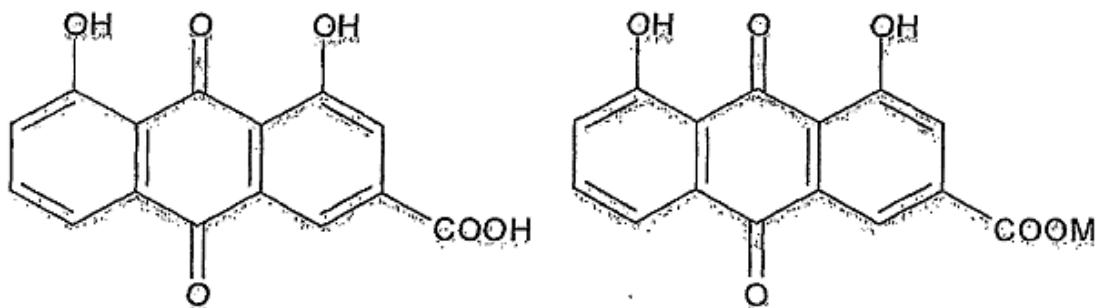
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un conjugado medicinal, en particular se refiere a un conjugado formado por reina o análogos de reina y meglumina, método de preparación del mismo y su uso en la producción de medicamentos para tratar la nefrosis diabética, recuperar la función gastrointestinal y prevenir la adherencia intestinal y tratar la osteoartritis.

10

Antecedentes de la invención

15 En técnicas anteriores, la reina o análogos de reina se han usado en la preparación de diversos fármacos, por ejemplo, una sal de reina que se desvela en el documento de patente china 200410049948, que se muestra en las siguientes dos fórmulas generales respectivamente:



20

En la que, M es metal alcalino, metal alcalinotérreo o restos de álcali orgánico.

Los análogos de reina se definen con materiales extraídos, refinados o químicamente modificados de la reina o análogos de reina tales como ruibarbo (*Rheum tanguticum Maxim.*, *Rheum tanguticum Maxim. Ex Balf.*, O *Rheum officinale Baill.*, *Polygonum cuspidatum (Polygonum cuspidatum sieb. Et Zucc.)*, *Folium sennae (Folium sennae)*, etc. La composición característica es la parte eficaz que contiene reina o análogos de reina, que se muestra como los compuestos con la fórmula general (I).

25

De acuerdo con los datos de búsqueda de patentes de Chinese Pharmaceutical Abstracts (búsqueda de la palabra "Reina"), base de datos de CNKI (búsqueda de la palabra "Reina"), patente de China (búsqueda de la palabra "Reina"), CA (Búsqueda de "N.º de Registro 478-43-3"), documento de patente de Estados Unidos (búsqueda de la palabra "Reina") y documento de patente europea (búsqueda de la palabra "Reina"), las sales de análogos de reina incluyen sal de sodio de reina, sal potásica de reina (documento US6197818, documento CN97107137), y diacereína [13739-02-1] (documento CN97192531, documento CN93101181, documento CA96: 193416) y sal potásica de diacereína (documento EP243968).

30

35

Se considera que la diabetes es una enfermedad metabólica sistémica, a pesar de muchos factores implicados en la patogénesis, resistencia a la insulina (IR) y disfunción de células β pancreáticas son los dos componentes principales. Obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, hiperuricemia y estado hipercoagulable constituyen síndromes clínicos de la IR. A menudo la IR existe antes de la existencia de la reducción de la tolerancia al azúcar, que no solamente es la razón directa de la aparición de la diabetes, sino también la base de complicaciones cardiovasculares de la diabetes. La nefrosis diabética (DN) es una complicación común de la diabetes. La reina tiene múltiples funciones en los aspectos de reducción de azúcar, ajuste de lípidos, y mejora de la resistencia a la insulina y reducción de la excreción de proteínas urinarias, etc.; por lo tanto, puede desempeñar un papel de múltiples dianas, múltiples etapas en diferentes fases de la nefrosis diabética, con el fin de conseguir la finalidad de prevención y tratamiento de la nefrosis diabética.

40

45

La cirugía abdominal es la operación quirúrgica más habitual. Generalmente los pacientes después de la operación tienen una función gastrointestinal relativamente débil; por lo tanto, la recuperación de la función gastrointestinal después de la cirugía tiene una gran significancia en la rehabilitación del paciente, incluyendo la recuperación de enfermedades y reducción de complicaciones tales como adherencia intestinal, etc.

50

La adherencia intestinal post-operatoria todavía es un problema quirúrgico clínico sin resolver. Los informes de investigación en los años recientes muestran que un 90 %~100 % de los pacientes con cirugía abdominal producirán adherencia intestinal post-operatoria [Luijendijk RW, *et al.*, Foreign material in postoperative Adhesions Ann Surg,

55

1996, 223 (3): 242; Scott Coomers D. *et al.*, Human intraperitoneal fibrinolytic respond to elective surgery Br J Surg, 1995, 82: 414]. Entre los pacientes con adherencias, más de un 80 % de los pacientes formarán adherencias entre heridas y el opión, y un 50 % de los casos implicará al intestino delgado [Menxies D, *et al.*, Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? Ann R Coll Surg Engl, 1990, 72 (1): 60]. Y la aparición de adherencia intestinal está relacionada con la exudación peritoneal post-operatoria y enteroquinesia débil. La reducción de la exudación o la mejora de la enteroquinesia reducirán la aparición de adherencias. En la actualidad, los fármacos dinámicos gastrointestinales tienen una fuerte acción en el estómago y los intestinos, especialmente en el estómago, que producirán fácilmente malestar abdominal y vómitos. Aunque los medicamentos que estimulan la enteroquinesia pueden acelerar la enteroquinesia, no puede reducir la reacción inflamatoria y la exudación de sustancias inflamatorias y fibrinas.

El Bromuro de Neostigmina puede causar la anastalsis evidente en la aplicación clínica, y los pacientes tienen una sensación de dolor evidente, que realmente no puede permitir la recuperación de la función gastrointestinal [Liqishen, *et al.*, The clinical observation of the use of rhubarb on the intestinal function recovery of postoperative patients of diffuse peritonitis, Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 1998, 1 (4): 372]. Clínicamente se administra ruibarbo sin procesar líquido [Ge Hengwen *et al.*, clinical effect observation of recovery of postoperative gastrointestinal function of raw rhubarb liquid, Journal of Hubei Medical Staff College, 2002, 15 (2), 19], o se hace una decocción del ruibarbo y otros medicamentos tradicionales chinos y se administran por vía oral [Huang Honghan, Clinical application study of intestinal adhesion soup, Traditional Chinese Medicine Journal 2006, 5 (2), 42]. Sin embargo, la dosis clínica es difícil de controlar y la administración es inconveniente, por lo que está sujeta a limitaciones para uso clínico.

La osteoartritis, la artritis reumática y la artritis reumatoide son un tipo de artrosis de mayor incidencia. Tomando la primera como ejemplo, la tasa de incidencia es de aproximadamente un 10 por ciento de la población total, y para los pacientes mayores de 60 años, más de un 50 por ciento de los pacientes se ven afectados, y para las mujeres menores de 45 años, de 45 - 60 años y mayores de 65 años, la tasa de incidencia es de un 2 %, un 30 % y un 68 % respectivamente; para los hombres, la tasa es de un 3 %, un 24,5 % y un 58 % respectivamente. Con el envejecimiento de la población, la morbilidad está llegando cada vez más a la población total. En la actualidad, los principales fármacos para el tratamiento de la osteoartritis incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. El público conoce generalmente las reacciones adversas de los fármacos antiinflamatorios esteroideos. Para los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) también tiene muchas reacciones adversas, por ejemplo, la administración oral y la inyección causarán una hemorragia del tracto alimentario, y especialmente puede producir reacciones adversas en las personas de edades más avanzadas, lo que es desfavorable para las enfermedades de la incidencia en personas de edades avanzadas tales como la artrosis.

Dado que los análogos de reína son insolubles en el agua y no pueden ser absorbidos completamente por el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad se vuelve baja, lo que se convierte en una limitación con respecto a la aplicación de la reína. La formación de sal mediante la combinación de análogos de reína e iones metálicos aumenta la solubilidad en agua de los compuestos de reína, mejora la capacidad biológica de la administración oral; porque la sal de sodio de reína, sal potásica de reína (documento US6197818, documento CN97107137), y diacereína [13739-02-1] (documento CN97192531, documento CN93101181, documento CA96: 193416) y sal potásica de diacereína (documento EP243968) son una sal de base fuerte y ácido débil, la solución que presenta basicidad, realiza en hidro-punción, el valor del pH es más alto, que es inaceptable para la fisiología humana; mientras que si disminuye el valor de pH, la estabilidad de la preparación es mala.

DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 31 de diciembre de 2004, TAN, LIXUE *et al.*, documento XP 002569919, desvela un estudio sobre los efectos de una terapia combinada de reína y tetrametilpirazina en la fibrosis hepática experimental inducida por tetracloruro.

DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 7 de enero de 2005, SEO, WANG SIK, documento XP 002569920, desvela una composición para mejorar enfermedades y obesidad en adultos usando principios activos de plantas medicinales.

DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 2004, PEREIRA, A. ACOSTA *et al.*, documento XP 002569921, desvela un estudio sobre la diacereína como un nuevo enfoque terapéutico en osteoartritis.

El documento US 2004/198695 A1 se refiere a una bebida y/o alimento para protección de las articulaciones que comprende diacereína.

G. Verbruggen, Rheumatology, vol. 45, n.º 2, 129-138, desvela un estudio sobre fármacos condroprotectores y enfermedades articulares degenerativas.

El documento US 2002/119950 A1 se refiere a una composición para el tratamiento, reparación o prevención de daños en el tejido conjuntivo que comprende un aminoazúcar y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en L-ergotionina, diacereína, ácido araquidónico y compuestos similares a la tetraciclina.

DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 31 de diciembre de 2004, TAN, LIXUE *et al.*, documento XP 002569919, desvela un estudio sobre los efectos de una terapia combinada de reína y tetrametilpirazina en la fibrosis hepática experimental inducida por tetracloruro.

- 5 DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 7 de enero de 2005, SEO, WANG SIK, documento XP 002569920, desvela una composición para mejorar enfermedades y obesidad en adultos usando principios activos de plantas medicinales.

- 10 DATABASE CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE; COLUMBUS, OHIO, US, 2004, PEREIRA, A. ACOSTA *et al.*, documento XP 002569921, desvela un estudio sobre la diacereína como un nuevo enfoque terapéutico en osteoartritis.

El documento US 2004/198695 A1 se refiere a una bebida y/o alimento para protección de las articulaciones que comprende diacereína.

- 15 G. Verbruggen, *Rheumatology*, vol. 45, no. 2, 129-138, desvela un estudio sobre fármacos condroprotectores y enfermedades articulares degenerativas.

- 20 El documento US 2002/119950 A1 se refiere a una composición para el tratamiento, reparación o prevención de daños en el tejido conjuntivo que comprende un aminoazúcar y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en L-ergotionina, diacereína, ácido araquidónico y compuestos similares a la tetraciclina.

- 25 El documento US 2005/090553 A1 se refiere a composiciones que se pueden usar para tratamiento clínico de una clase de enfermedades inflamatorias crónicas.

El documento CH 630 885 A5 desvela la preparación de un conjugado de un análogo de reína con etanolamina.

Sumario de la invención

- 30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto formado por análogos de reína y diferentes grupos básicos, que no solamente puede aumentar la solubilidad en agua, sino que también puede superar los defectos de la basicidad de la solución salina de base fuerte, que es insoportable para la fisiología humana debido a su valor de pH elevado si se realiza en punción fluida, y la baja estabilidad de los agentes si se disminuye el valor de pH de la solución. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso del compuesto medicinal que se ha mencionado anteriormente formado por análogos de reína y diferentes grupos básicos. Los análogos de reína tienen una buena solubilidad en agua y se pueden unir a los vehículos aceptables para formar la composición médica. El tercer objeto de la presente invención es proporcionar el uso del compuesto que se ha mencionado anteriormente para la preparación de fármacos en la prevención y tratamiento de la nefrosis diabética. Las formulaciones orales de comprimido y cápsula preparadas con este tipo de compuesto presentan un aumento de la disolución *in vitro*, lo que indica una biodisponibilidad más elevada, y lo que más merece la pena mencionar es que se pueden preparar en formulaciones de agua-vehículo. La presente invención también proporciona el uso del compuesto que se ha mencionado anteriormente para la preparación de fármacos en el tratamiento de recuperación de la función gastrointestinal y prevención de adherencia intestinal. Las formulaciones orales de comprimido y cápsula preparadas con este tipo de compuesto presentan un aumento de la disolución *in vitro*, lo que indica una biodisponibilidad más elevada, y se preparan en formulaciones estables de agua-vehículo.

El documento US 2005/090553 A1 se refiere a composiciones que se pueden usar para tratamiento clínico de una clase de enfermedades inflamatorias crónicas.

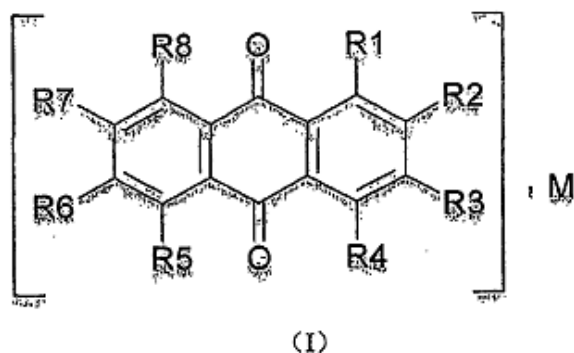
- 50 El documento CH 630 885 A5 desvela la preparación de un conjugado de un análogo de reína con etanolamina.

Sumario de la invención

- 55 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto formado por análogos de reína y un grupo básico, que no solamente puede aumentar la solubilidad en agua, sino que también puede superar los defectos de la basicidad de la solución salina de base fuerte, que es insoportable para la fisiología humana debido a su valor de pH elevado si se realiza en punción fluida, y la baja estabilidad de los agentes si se disminuye el valor de pH de la solución. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso del compuesto medicinal que se ha mencionado anteriormente formado por análogos de reína y un grupo básico. Los análogos de reína tienen una buena solubilidad en agua y se pueden unir a los vehículos aceptables para formar la composición médica. El tercer objeto de la presente invención es proporcionar el uso del compuesto que se ha mencionado anteriormente para la preparación de fármacos en la prevención y tratamiento de la nefrosis diabética. Las formulaciones orales de comprimido y cápsula preparadas con este tipo de compuesto presentan un aumento de la disolución *in vitro*, lo que indica una biodisponibilidad más elevada, y lo que más merece la pena mencionar es que se pueden preparar en formulaciones de agua-vehículo. La presente invención también proporciona el uso del compuesto que se ha mencionado anteriormente para la preparación de fármacos en el tratamiento de recuperación de la función

gastrointestinal, tratamiento y prevención de adherencia intestinal, y tratamiento y prevención de osteoartritis. Las formulaciones orales de comprimido y cápsula preparadas con este tipo de compuesto presentan un aumento de la disolución *in vitro*, lo que indica una biodisponibilidad más elevada, y se preparan en formulaciones estables de agua-vehículo.

5 Para conseguir los tres objetos que se han mencionado anteriormente para la presente invención, el esquema técnico para esta aplicación se describe respectivamente como sigue a continuación: Un compuesto de reina o análogos de reina, en el que la fórmula general (I) de dicho compuesto es:



10 en el que la parte izquierda de fórmula general (I) es (1) reina o análogos de la misma, en el que uno o dos sustituyentes de R2-R3, R6-R7 son COOH, al menos dos sustituyentes de R1 a R8 son -H; o (2) la parte eficaz que contiene reina se extrae de plantas; en el que en la fórmula general (I) M representa meglumina o arginina. Dicha reina o análogos de reina se combinan con meglumina o arginina para formar compuestos mediante fuerzas intermoleculares.

20 Por ejemplo, dicha reina o análogos de reina se combinan con la meglumina mediante el grupo hidroxilo de -COOH para formar compuestos mediante fuerzas intermoleculares.

La "parte eficaz que contiene reina" que se ha mencionado anteriormente se refiere a un grupo de compuestos bioactivos extraídos, aislados y purificados de plantas con el mismo núcleo madre. En la presente invención, el núcleo madre es la antraquinona.

25 En otras palabras, la parte izquierda es la parte eficaz que contiene reina de, o composición de monómero de reina; en la que 1~2 sustituyentes de R2-R3, R6-R7 son -COOH, el resto de R1-R8 es cualquiera de los siguientes sustituyentes: -H, -O-glucosa, -OH, -OCH₃, -CH₃, en los que al menos dos de R1-R8 son -H.

30 Cuando dichos sustituyentes de R1-R8 se seleccionan, sustituidos a partir del alcance que se ha mencionado anteriormente, los cambios estructurales de este compuesto no tienen un impacto sustancial en la naturaleza de los medicamentos.

35 La expresión "los conjugados de meglumina o arginina y reina o análogos de reina" es bastante diferente a la expresión habitual "reina o análogos de reina". La base fuerte o la base débil reacciona con reina o análogos de reina para producir sales combinadas mediante enlace iónico y agua; sin embargo, para los conjugados de meglumina o arginina y reina o compuesto de reina, la meglumina o arginina reacciona con la reina o análogos de reina y no produce agua, pero forma un conjugado entre dos moléculas mediante fuerzas intermoleculares. No existe mecanismo para el proceso de reacción para producir agua y formar enlace iónico. La estructura se puede identificar mediante el peso molecular del reactivo y del producto antes y después de la reacción entre la reina y la arginina, el análisis elemental del conjugado de reina y arginina, y el espectro de C y el espectro de H y así sucesivamente.

40 Por ejemplo, los datos y resultados del análisis elemental de conjugados de reina y arginina se muestran en la Tabla 2.

45

Tabla 2 Determinación de análisis elemental de reina arginina

Elemento	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Valor teórico	55,021	4,837	12,222	0,000
Valor medido	55,28	4,873	12,04	0,000
	55,20	4,885	12,05	0,000

Como se muestra en la Tabla 2, la diferencia en el valor de determinación del análisis elemental de C, H, N, S de reina y arginina sintetizadas y el valor teórico es inferior a un 0,5 %, que muestra que el producto sintetizado está de

acuerdo con la fórmula C₁₅H₈O₆ • C₆H₁₄N₄O₂, y no hay reacción de deshidratación en el proceso.

Además, de acuerdo con el diagrama de análisis técnico gravitacional del conjugado de reína-arginina en la Fig. 2, el conjugado de reína-arginina contiene agua cristalina.

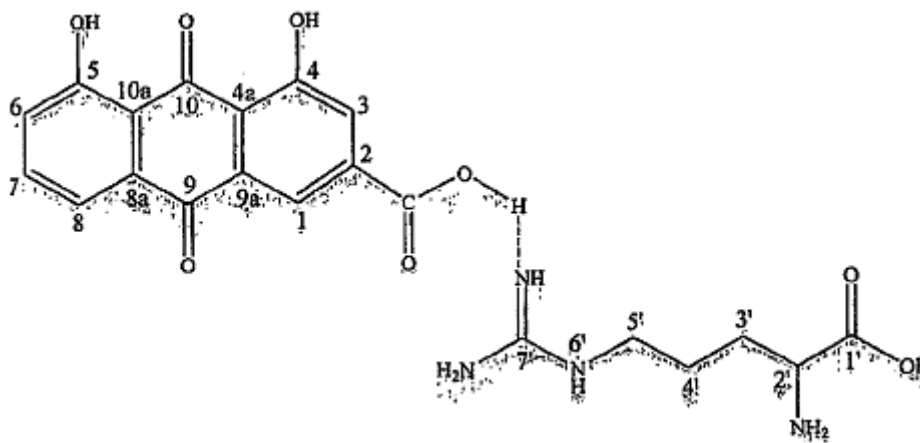
5 Los datos de determinación por RMN 13C del conjugado de reína-arginina y la atribución del átomo de carbono se muestran en la Tabla 3:

10 **Tabla 3 datos de determinación por RMN 13C del conjugado de reína-arginina y la atribución del átomo de carbono**

N.º de átomos de carbono	Desplazamientos Químicos (δ)	N.º de átomos de carbono	Desplazamientos Químicos (δ)	N.º de átomos de carbono	Desplazamientos Químicos (δ)
4'	25,46 (24,9)	8	121,56 (119,32)	7'	158,28 (157,5)
3'	28,99 (28,5)	3	125,81 (124,00)	4	162,38 (161,06)
5'	42,02 (41,5)	6	126,26 (124,40)	5	162,45 (161,43)
2'	55,80 (55,1)	8a	134,01 (132,98)	2-COOH	172,02 (165,06)
10a	116,74 (115,83)	9a	134,13 (133,50)	1'	174,87 (175,2)
4a	117,61 (118,23)	7	139,08 (137,40)	9	183,79 (180,47)
1	121,50 (118,75)	2	147,37 (138,18)		

Nota: Los datos entre paréntesis son datos de reína [Carbono-13RMN, Sadtler Division, 1994: 37703C] o arginina [análisis espectral de RMN. Analytical Chemistry Handbook (Segunda Edición, Chemical Industry Press, 1999) volumen 7: 909 ~ 910]

15 Comparando los datos de la reína de los datos de medición de RMN 13C del conjugado con los datos informados, los desplazamientos químicos del C-2 [δ: 147,37 (138,18)] y del carbono 2 del grupo carboxilo [δ:172,02 (165,06)] son aproximadamente de 9 unidades y de 7 unidades respectivamente, pero la parte de arginina tiene el grupo guanidinio - grupo básico – de intensidad media, por lo tanto, se puede deducir que el grupo -COOH-2 de la reína se combina con el grupo guanidinio de la arginina para producir sal, véase la fórmula constitucional:



20 Fuera de la presente invención, la estructura preferente adicional:

1. La parte izquierda de la fórmula (I) es la parte eficaz que contiene reína, en la que el contenido está dentro de un 50-99 %.

25 2. La parte izquierda de la fórmula (I) es reína o monómeros de análogos que contienen reína, en los que 1 ~ 2 sustituyentes de R2-R3, sustituyentes de R6-R7 son - COOH, la posición restante de R1~R8 se selecciona entre cualquiera de los siguientes: -H, -O-glucosa, -OH, -OCH₃, -CH₃, en la que al menos 2 de R1~R8 son -H;

30 Las posiciones restantes de R1~R8 se seleccionan preferentemente entre los siguientes sustituyentes:

No.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
1	OH		COOH					OH
2	OCH ₃	OH	COOH					
3	OH	OH				COOH	OH	
4		COOH		OH	OH		OH	
5		COOH	OH		OH			OH
6		COOH		OH	OH		OCH ₃	
7	OCH ₃	OH	COOH			OCH ₃	OCH ₃	OH
8	OCH ₃	OH	COOH			OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
9	OCH ₃	OH	COOH			OH	OCH ₃	OH
10	OCH ₃	OH	COOH					OH
11	OH	COOH	OH			OCH ₃		OH
12	OH	COOH			OH	OH	OH	
13	OCH ₃	COOH	OH					
14	OCH ₃	COOH	OH					
15	OH		OH			COOH		
16	OH	COOH				OH		
17	OH	OH	COOH	OH				
18	OH		COOH			OCH ₃		OH
19	OH	COOH	CH ₃			OH		OH
20	OH	COOH			OH	OH		
21	OH	COOH	OH			OH	COOH	OH
22	OH		COOH		OH			OH
23	OH		COOH	OH		OCH ₃		OH
24	OH	COOH		OH	OH			OH
25	OH			OH			COOH	
26	OH		COOH					
27	OH	COOH	OH					
38	OH	COOH		OH	OH			
29	OH	COOH		OH				OH
30		OH		OCH ₃	OH		COOH	
31	OH	COOH	OH		OH			
32		COOH						
33	OH	COOH		OH	OCH ₃		OH	
34	OH	COOH			OH			
35	OH	COOH		OH				

No.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
36	OH	OH	OH			COOH		OH
37	OH	OH	COOH					OH
38	OH		COOH		OH	OH		OH
39	OH	OH	OCH ₃			COOH		OH
40	OH		OCH ₃			COOH	OH	
41	OH	OH	COOH			OCH ₃		OH
42	OH		COOH		OH	OCH ₃	OH	OH
43	OH	COOH	OH		OH	OCH ₃		
44	OH						COOH	
45	OH	COOH				OH	OCH ₃	OCH ₃

La parte izquierda de la fórmula (I) se selecciona preferentemente entre reína.

- 5 El proceso de la preparación de la reína o análogos de reína que se han mencionado anteriormente, en los que las partes eficaces que contienen reína o reína o monómero de análogos de reína reacciona con meglumina o arginina en una proporción molar de 1: 0,5 ~ 4,0 en el disolvente acuoso y/o alcohólico.

- 10 Para la presente invención, la reína o análogos de reína reacciona con meglumina o arginina para formar un compuesto medicinal, que aumenta la solubilidad de la de reína o análogos de reína en el agua, y se puede preparar en preparaciones farmacéuticas de vehículo acuoso para mejorar la biodisponibilidad; y el valor de pH de la solución es más adecuado para el cuerpo humano, reduciendo la estimulación y la toxicidad.

- 15 La reína o análogos de reína se pueden extraer a partir de fármacos sin procesar o se pueden sintetizar u obtener con otros métodos.

- 20 Los fármacos sin procesar de ruibarbo (raíces de la misma familia que *Rheum*) se pulverizan, se extraen con agua, y a continuación se filtra. El ácido inorgánico y el oxidante se añaden en la solución extraída con agua, se extraen con disolvente orgánico, y las mezclas (partes eficaces de reína) se obtienen, y a continuación se aíslan por cromatografía en columna, de continuación se obtiene el monómero de reína.

En el que 1:

- 25 La preparación de conjugados medicinales mediante partes eficaces que contienen reína y meglumina o arginina que comprende:

Las partes eficaces que contienen reína obtenidas se mezclaron con agua y/o alcohol basándose en la proporción de 1:0,5 ~ 4,0 (proporción molar), a continuación se añadió meglumina o arginina para reaccionar con las mismas (mezclado de manera uniforme a la vez que se agitaba), y el disolvente se retiró en las condiciones de presión reducida y la preparación se obtuvo.

30

En el que 2:

La preparación de conjugados medicinales mediante monómero de reína y meglumina o arginina que comprende:

- 35 La reína obtenida se mezcló con agua y/o alcohol basándose en la proporción de 1:0,5 ~ 4,0 (proporción molar), a continuación se añadió meglumina para reaccionar con la misma (mezclado de manera uniforme a la vez que se agitaba), y el disolvente se retiró en las condiciones de presión reducida y la preparación se obtuvo.

- 40 La mezcla de la reína o análogos de reína que se han mencionado anteriormente, o la mezcla de reína o análogos de reína se añadió a un adyuvante farmacéutico para preparar la preparación medicinal.

- 45 Además, con la presente invención, el compuesto medicinal está formado por partes eficaces que contienen reína o monómero de reína y meglumina o arginina. Los resultados del ensayo muestran que el conjugado formado permitió que las partes eficaces que contienen reína o monómero de reína insolubles en agua originales se convirtieran en un conjugado soluble, que aumentó la disolución *in vitro* de la formulación oral (lo que sugiere que la biodisponibilidad *in vivo* de la formulación oral aumenta); la solubilidad en agua del conjugado aumentó y se puede preparar en inyección de vehículo acuoso. Las sales de sodio de reína o análogos de reína son sales de base fuerte

5 y ácido débil en el estudio de las formulaciones, cuya solución acuosa presenta basicidad, y el valor de pH de la función acuosa es relativamente más elevado, fisiológicamente inaceptable, si se reduce el valor de pH, la preparación tiene estabilidad escasa, véase el ejemplo 49. De acuerdo con la presente invención, la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas preparadas con conjugado de reína o análogos de reína es superior a la de la sal de sodio, menos irritación, véase el ejemplo 50. Por lo tanto, el conjugado de reína o análogos de reína se puede usar para el tratamiento de nefrosis diabética. Las sales de metal o sales de metal alcalinotérreo de reína o compuestos de reína, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio también tiene las funciones de tratamiento de la nefrosis diabética.

10 En la presente invención, se pueden preparar diversas formulaciones de combinaciones medicinales de acuerdo con el proceso convencional del campo farmacéutico. Por ejemplo, el principio activo de fórmula (I) se mezcla con uno o más vehículos, y a continuación se prepara en las formulaciones requeridas.

15 Para conseguir las dos sub-finalidades de la tercera finalidad de la presente invención, para la presente invención se proporcionan las siguientes opciones:

- 20 Uso de conjugado de reína o análogos de reína para la preparación de fármacos para prevención y tratamiento de nefrosis diabética;
- Uso de conjugado reína o análogos de reína para la preparación de fármacos para tratamiento de recuperación de la función gastrointestinal y prevención de adherencia intestinal.

25 De forma específica, el conjugado de reína o análogos de reína mencionados se pueden usar como los materiales de partida de ingredientes eficaces de fármacos, y a continuación se pueden combinar con el adyuvante farmacéutico aceptable en la farmacia para preparar la combinación médica para prevención y tratamiento de la nefrosis diabética, que contiene cualquiera de del conjugado de reína o análogos de reína mencionados anteriormente y los vehículos farmacéuticos aceptables.

30 Cualquiera de los conjugados de reína o análogos de reína que se han mencionado anteriormente, o mezcla de conjugados de reína o análogos de reína se añadió en adyuvante farmacéutico para preparar la preparación farmacéutica para el uso de preparación de fármaco en el tratamiento de nefrosis diabética. Dicha combinación médica es cualquiera de las formulaciones en la farmacia, incluyendo comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, geles, agente oral, suspensión, preparación para infusión, parche, crema, píldoras, polvos, inyección, soluciones para infusión, inyección liofilizada, emulsión intravenosa, inyección de liposomas, supositorio, o preparación de liberación sostenida o preparación de liberación controlada.

35 En la presente invención, la combinación de medicamentos selecciona preferentemente entre la mezcla de conjugados de fórmula (I) y cualquiera de los análogos de reína mediante una proporción arbitraria, en la que el contenido de análogos de reína varía de un 1 % a un 95 %.

40 La combinación medicinal selecciona preferentemente al conjugado de fórmula (I) de proporción molar de un 0,1 %-99,5 %, en el que el contenido de análogos de reína varía de un 10 % a un 95 %.

45 La combinación medicinal, además de contener los principios activos del conjugado de la fórmula (I) que se ha mencionado anteriormente y análogos de reína de contenido eficaz, también contiene uno o más tipos de vehículos farmacéuticos aceptables.

50 Los productos farmacéuticos aceptables que se han mencionado anteriormente se refieren a los vehículos farmacológicos convencionales en los campos farmacéuticos, tales como diluyentes, agua y excipiente, etc., cargas tales como almidón, sacarosa, lactosa y celulosa microcristalina, etc., adhesivos tales como derivados de celulosa, alginato, gelatina y polivinilpirrolidona; agente humectante tal como glicerol; agentes disgregantes tales como carboximetil almidón de sodio, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa reticulada, goma de agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; potenciadores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; tensioactivos tales como alcohol de palmitilo, dodecilsulfato de sodio; vehículos de adsorción tales como caolín y bentonita; lubricantes tales como polvo de talco, estearato de calcio y estearato de magnesio, goma arábiga y polietilenglicol, etc. Además, en la combinación se pueden añadir otros agentes auxiliares tales como agente saborizante y agente edulcorante.

60 La combinación medicinal se puede aplicar a los pacientes para tratamiento mediante administración oral, rectal o parenteral. Para administración oral, la combinación medicinal se puede hacer en formulaciones convencionales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, etc., en formulaciones líquidas tales como agua o agente de suspensión de aceite u otras preparaciones líquidas tales como jarabe, solución oral, elixir, etc.; para administración parenteral, se puede preparar en solución inyectable, inyección en polvo, agente de suspensión acuoso u oleoso, etc. Las formas preferentes son comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, gránulos, líquido oral e inyección.

65 Un aspecto de la presente invención es una preparación de combinación médica que comprende una cualquiera de las siguientes preparaciones, que incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, aerosoles, geles, agente de

inhalación de gel, agente oral, suspensión, preparación para infusión, parche, crema, píldoras, polvos, inyección, soluciones de infusión, inyección liofilizada, emulsión intravenosa, inyección de liposomas, inyección dirigida de administración de fármacos, supositorio, o preparación de liberación sostenida o preparación de liberación controlada.

5 Otro aspecto de la presente invención es dicha preparación de combinación médica en forma de comprimidos o cápsulas combinadas mediante una composición medicinal que comprende análogos de reína y análogos de reína y diferentes grupos o iones básicos, agente de carga y agente desintegrante; o los comprimidos o cápsulas de liberación sostenida combinados con una composición medicinal que comprende análogos de reína y análogos de reína y diferentes grupos o iones básicos, agente de carga e hidroxipropil metil celulosa K4M; o cápsulas blandas de 10 análogos de reína dispersas en la fase oleosa del compuesto de reína.

Sin embargo, otro aspecto de la presente invención es dicha preparación de combinación médica en la que dicho agente de carga es sacarosa, lactosa y celulosa microcristalina, dextrina, almidón o fosfato de calcio; dicho agente de disgregación es hidroxipropilcelulosa, carboximetil almidón de sodio, polivinilpirrolidona o carboximetil celulosa de sodio; otro aspecto más de la presente invención es dicha preparación de combinación médica que contiene 15 adhesivos, agentes humectantes o lubricantes.

Además otro aspecto de la presente invención es dicha preparación de combinación médica que es la inyección formada por análogos de reína y solubilizante o disolvente; o agente de inyección en polvo inyectable liofilizado; o emulsión inyectable dispersada en la fase oleosa de compuestos de reína, o solución de inyección suspendida. Dicha solución de inyección suspendida se obtiene mezclando los análogos de reína en polvo fino y polisorbato 80 y triturándolos, a continuación disolviéndolos en la solución que consiste en dihidrogenofosfato potásico, hidrogenofosfato dipotásico, éster de nipagina y carboximetil celulosa de sodio, la continuación trituración. 20

Además otro aspecto de la presente invención es dicha preparación de combinación médica en la que dicha fase oleosa que consiste en aceite de soja, polietilenglicol 400, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de oliva; en la que dicha fase oleosa se puede añadir en solubilizantes o cosolventes o antioxidantes. 25

Además otro aspecto de la presente invención es dicha preparación de combinación médica en la que dicho solubilizante que consiste en aceite de ricino polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polioxietileno pirrolidona, poloxámero, Tween, polietilenglicol, pluronic F-68; en la que dichos cosolventes consisten en arginina, lisina, meglumina o glucosamina, dietilamina, etilendiamina, urea, carnitina, ligustrazina, nicotinamida, prolina, glucosa y ácido cítrico y su sal de sodio. 30

Además otro aspecto de la presente invención es dicho proceso de diversas formulaciones de preparaciones de combinación medicinal, en las que los principios activos de los análogos de reína o conjugado de análogos de reína se mezclan con uno o más tipos de vehículos, y a continuación se preparan en las preparaciones requeridas. 35

Dicha combinación medicinal se selecciona preferentemente entre principios activos de análogos de reína o conjugado de reína con una proporción de peso que varía de un 0,1 % a un 99,5 %, seleccionara más preferentemente entre en principios activos de análogos de reína o conjugados de análogos de reína de una proporción de peso que varía de un 0,5 % a un 95 %. 40

El uso de la combinación medicinal de fórmula (I) se puede cambiar de acuerdo con las vías de administración, la edad del paciente, el peso y el área de la superficie corporal, los tipos de enfermedades tratadas y la gravedad, etc., y la dosificación diaria puede ser de 1-300 mg/m² de área de superficie corporal del adulto, preferentemente 10-200 mg/m² de área de superficie corporal del adulto, que se puede administrar una o más veces. 45

Los ejemplos que siguen a continuación se diseñan para demostrar, pero no para limitar, las realizaciones de la presente invención. 50

En la presente invención, se pueden preparar diversos tipos de preparaciones de combinación medicinal de acuerdo con los métodos de producción convencionales del campo farmacéutico. Por ejemplo, mezclando el compuesto de fórmula (I) o análogos de reína con uno o más tipos de vehículos, y a continuación preparando las preparaciones requeridas. 55

En la presente invención, los conjugados de reína o análogos de reína superan las deficiencias de baja solubilidad, uso medicinal de reína o análogos de reína, y un valor de pH más elevado, inyección acuosa inestable, inaceptable para el cuerpo humano de sal de base fuerte de análogos de reína. La reína o conjugados de análogos de reína no solamente pueden aumentar su solubilidad en agua, sino que también se pueden preparar en diversos tipos de preparación medicinal, especialmente las preparaciones de vehículo acuoso, convenientes para su uso; la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de conjugados medicinales con los análogos de reína que se han mencionado anteriormente y grupos aminoácidos básicos o básicos diferentes. La presente invención también se refiere al uso de dichos conjugados para la preparación de fármacos en el tratamiento de nefritis 60

65

diabética. Los conjugados son conjugados de ácido débil y base débil, la solución es casi neutra, y la inyección o solución líquida oral también es casi neutra, es fácilmente aceptable en el estudio médico, que tiene mejor cumplimiento en el cuerpo humano. La estabilidad de la preparación es superior a la de las sales de sodio y potasio, menos irritación de su inyección en agua, de modo que se pueden usar para preparar los fármacos para el tratamiento de la nefrosis diabética. En la actualidad, la mayoría de los productos enumerados y la bibliografía se refieren a hierbas medicinales de ruibarbo y su preparación combinada o extractos de ruibarbo, y no hay informes que se refieran a partes eficaces que contienen reína o análogos de reína y conjugados de aminoácido o base orgánica que contiene nitrógeno se pueden encontrar en la bibliografía, incluso no hay medicamentos enumerados, por lo tanto, la presente invención inicialmente desvela conjugados de reína o análogos de reína y el proceso, combinación y uso de preparación de fármacos.

Descripción de las figuras

FIG. 1 Informe del ensayo de análisis elemental de reína y arginina;

FIG. 2 Espectro del análisis térmico gravitacional (GTA) de conjugados de reína y arginina

FIG. 3, FIG 4 Espectroscopía de RMN ¹³C de conjugados de reína y arginina

Descripción detallada de la invención

En lo sucesivo, los ejemplos 5 a 7, 9 a 13, 15 a 17, 19, 20, 22 y 23 se proporcionan solamente para fines comparativos.

Ejemplo 1 Extracción y purificación de reína

500 g de ruibarbo en polvo se añadieron en cinco veces de cantidad de etanol al 60 %, se calentó y se calentó a reflujo dos veces, una hora cada vez. La solución de extracción se combinó y se concentró en aproximadamente 1000 ml, a continuación se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico concentrado a la hidrólisis durante 1 hora a 50 °C, se enfrió y se filtró para obtener la precipitación. A continuación, la mezcla resultante se añadió con 1000 ml de solución de NaHCO₃ al 5 %, se calentó para su disolución, se filtró, a continuación se añadió etanol al filtrado para permitir la concentración de etanol a un 50 ~ 90 %, se filtró, el valor de pH del filtrado se ajustó por debajo de 3 con ácido clorhídrico concentrado, se filtró de nuevo para obtener una precipitación de color amarillo. La mezcla de reacción se lavó con agua hasta neutralidad; se recristalizó con ácido acético glacial para obtener reína. El rendimiento del producto fue superior a un 98 %.

Ejemplo 2 Preparación de reína

6 g de crisofanol se añadieron a 150 ml de solución mixta de anhídrido y piridina (1:1), durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en agua fría para la cristalización, a continuación se filtra y se secó, se puso en 300 ml de mezcla de anhídrido acético y ácido acético glacial (1:1). La solución de trióxido de cromo se hizo gotear a 45 °C, y a continuación se agitó durante 8 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se puso en agua, se cristalizó, se filtró, se añadió en 1000 ml de solución de carbonato de sodio al 25 %, se extrajo con cloroformo tres veces. La solución de carbonato de sodio se calentó a ebullición, se enfrió, se añadió en ácido clorhídrico para acidificación. Hasta retirar una gran cantidad de gas mediante drenaje, la solución se calentó a ebullición durante 1 hora, se enfrió, se cristalizó, se filtró y se lavó con agua, se recristalizó con ácido acético glacial, de modo que se obtuvieron 2 g de reína. El rendimiento del producto fue superior a un 98 %.

Ejemplo 3 Preparación de parte eficaz que contiene reína al 50 %

100 g de ruibarbo en polvo se añadieron en cinco veces la cantidad de etanol al 60 %, se calentó y se calentó a reflujo para hidrólisis durante 1 hora, filtro. El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida en un 30 % del volumen de la solución original, y se obtuvo una sustancia de tipo jarabe fino. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 parte de ácido clorhídrico concentrado/ 10 partes de materiales medicinales) mientras que estaba caliente, se agitó durante más de 10 min, se centrifugó y se obtuvo el precipitado. La misma cantidad de bicarbonato de sodio al 5 % que la solución concentrada se añadió, se calentó para disolver, se centrifugó. El sobrenadante se recogió y se añadió en etanol para permitir un contenido de etanol de un 60 ~ 90 %, a continuación se agitó, se centrifugó y el sobrenadante se recogió, añadido en ácido clorhídrico concentrado para ajustar el valor del pH por debajo de 2, se centrifugó, y se secó, y se obtuvo el polvo de color marrón.

Ejemplo 4 Preparación de conjugado de arginina de parte eficaz que contiene reína al 50 %

40 g de parte eficaz que contiene reína al 50 % se pusieron en un recipiente adecuado, a continuación se añadió agua, y se añadieron 22 g de L-arginina se añadió, se calentó y se enfrió, a continuación se añadió en etanol para permitir el contenido de etanol de un 60 ~ 90 %, y a continuación, se agitó para disolver, se filtró, y el filtrado se concentró. Se añadió etanol en la solución concentrada para permitir que el contenido de etanol variara de un 40 %

a un 80 %, se colocó en reposo, se filtró y se secó para obtener 28 g de sólido.

Ejemplo 5 Preparación de conjugado lisina de parte eficaz que contiene reina al 50 %

5 40 g de parte eficaz que contiene reina al 50 % se pusieron en un recipiente adecuado, a continuación se añadió agua, y se añadieron 20 g de L-lisina, se calentó y se enfrió, a continuación se añadió en etanol para permitir el contenido de etanol de un 50 ~ 90 %, a continuación, se agitó para disolver, se filtró, y el filtrado se concentró. Se añadió etanol en la solución concentrada para permitir que el contenido de etanol variara de un 40 % a un 80 %, se colocó en reposo, se filtró y se secó para obtener 25 g de sólido.

10

Ejemplo 6 Preparación de conjugado de reina y arginina

2 g de reina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,5 g de L-arginina se disolvieron en agua y a continuación se añadió a la solución de reina, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvieron 3,1 g de sólido.

15

Ejemplo 7 Preparación de conjugado de reina y lisina

2 g de reina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,3 g de lisina se disolvieron en agua y a continuación se añadió en a la solución de reina, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvieron 2,9 g de sólido.

20

Ejemplo 8 Preparación de conjugado de reina y meglumina

2 g de reina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 3 g de meglumina se disolvieron en agua y a continuación se añadió en a la solución de reina, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvieron 3,1 g de sólido.

25

Ejemplo 9 Preparación de conjugado de reina y carnitina

2 g de reina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,5 g de carnitina se disolvieron en agua y a continuación se añadió a la solución de reina, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvieron 3 g de sólido.

30

Ejemplo 10 Preparación de conjugado de reina y ligustrazina

2 g de reina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,3 g de ligustrazina se disolvieron en agua y a continuación se añadieron a la solución de reina, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvieron 2,6 g de sólido.

40

Ejemplo 11 Preparación de conjugado de reina y glucosamina

6,3 g de glucosamina se disolvieron en 250 ml de agua destilada, se añadió con 2,5 g de reina con agitación constante, se calentó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió ligeramente, se añadió con 700 ml de alcohol anhidro, se centrifugó y se separó, y la precipitación se abandonó. Parte del disolvente del sobrenadante se llevó a evaporación a presión reducida hasta el volumen restante de 1000 ml. La mezcla resultante se añadió con 70 ml de alcohol anhidro, se enfrió, y una sustancia sólida de color amarillo se separó, y a continuación se filtró. La torta de filtro se recristalizó con etanol acuoso, se secó a 40 grados C al vacío, y se obtuvo conjugado de reina y glucosamina.

50

Ejemplo 12 Preparación de conjugado de glucosamina de parte eficaz que contiene reina al 50 %

6,3 g de glucosamina se disolvieron en 250 ml de agua destilada, se añadió con 5 g de parte eficaz que contiene reina al 50 % con agitación constante, se calentó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió ligeramente, se añadió con 700 ml de alcohol anhidro, se centrifugó y se separó, y la precipitación se abandonó. Parte del disolvente del sobrenadante se llevó a evaporación a presión reducida hasta el volumen restante de aproximadamente 100 ml. La mezcla resultante se añadió con 70 ml de alcohol anhidro, se enfrió, y se separó una sustancia sólida de color amarillo, y a continuación se filtró, se secó a 30-60 grados C al vacío, y se obtuvo un conjugado de glucosamina de la parte eficaz que contiene reina al 50 %.

60

Ejemplo 13 Preparación de conjugados de carnitina de parte eficaz que contiene reina al 50 %

40 g de parte eficaz que contiene reina al 50 % se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con agua, y a continuación se añadió con 22 g de carnitina. La mezcla resultante se calentó, se enfrió, y se añadió con etanol para permitir que el contenido de etanol contuviera hasta un 50~90 %, a continuación se agitó de manera uniforme hasta su disolución, y se filtró. El filtrado se concentró. La solución concentrada se añadió con etanol para permitir que el

65

contenido de etanol fuera hasta un 40-80 %. La mezcla resultante se puso en reposo, se filtró y se secó, y se obtuvieron 27 g de sustancia sólida.

Ejemplo 14 Preparación de conjugado de meglumina de parte eficaz que contiene reína al 50 %

5 40 g de parte eficaz que contiene reína al 50 % se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con agua, y a continuación se añadió con 27 g de meglumina. La mezcla resultante se calentó, se enfrió, y se añadió con etanol para permitir que el contenido de etanol contuviera hasta un 50~90 %, a continuación se agitó de manera uniforme hasta su disolución, y se filtró. El filtrado se concentró. La solución concentrada se añadió con etanol para permitir
10 que el contenido de etanol fuera hasta un 40-80 %. La mezcla resultante se puso en reposo, se filtró y se secó, y se obtuvieron 27 g de sustancia sólida.

Ejemplo 15 Preparación de conjugados de ligustrazina de parte eficaz que contiene reína al 50 %

15 40 g de parte eficaz que contiene reína al 50 % se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con agua, y a continuación se añadió con 25 g de ligustrazina. La mezcla resultante se calentó, se enfrió, y se añadió con etanol para permitir que el contenido de etanol contuviera hasta un 50~90 %, a continuación se agitó de manera uniforme hasta su disolución, y se filtró. El filtrado se concentró. La solución concentrada se añadió con etanol para permitir
20 que el contenido de etanol fuera hasta un 40-80 %. La mezcla resultante se puso en reposo, se filtró y se secó, y se obtuvieron 30 g de sustancia sólida.

Ejemplo 16 Preparación de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona

25 6 g de emodina se añadieron en 200 ml de solución mixta de anhídrido y piridina (1:1), durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en agua fría para cristalización, a continuación se filtra y se secó, se puso en 300 ml de mezcla de anhídrido acético y ácido acético glacial (1:1). Se instiló una solución de trióxido de cromo a 45 °C a la vez que se mantenía una agitación constante durante 8 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se puso en agua, se cristalizó, se filtró, se añadió en 1000 ml de solución de carbonato de sodio al 25 %, se
30 extrajo con cloroformo tres veces. La solución de carbonato de sodio se calentó a ebullición, se enfrió, y se añadió con ácido clorhídrico para acidificación. Hasta que se retiró una gran cantidad de gas mediante drenaje, la solución se calentó a ebullición durante 1 hora, se enfrió, se cristalizó, se filtró y se lavó con agua, se recrystalizó con ácido acético glacial, y de ese modo se obtuvieron 1,9 g de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona. El rendimiento del producto fue superior a un 98 %.

Ejemplo 17 Preparación de 1,3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona

35 6 g de 6 - metil rubiadina se añadieron, el procedimiento se realiza al igual que en el Ejemplo 16, y se obtuvieron 2 g de 1,3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona.

Ejemplo 18 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y arginina

40 2 g de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,5 g de L-arginina se disolvieron en agua y a continuación se añadió a una solución de reína, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, y se obtuvo una sustancia sólida de conjugado
45 de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y arginina.

Ejemplo 19 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y lisina

50 2 g de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con etanol para disolver. 2,2 g de L- lisina se disolvieron en agua y a continuación se añadió a una solución de reína, se calentó, se disolvió con agitación y el disolvente se extrajo a presión reducida, se obtuvo una sustancia sólida de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y lisina.

Ejemplo 20 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y glucosamina

55 El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 11, pero, en el que la reína se debería sustituir por 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona.

Ejemplo 21 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y meglumina

60 El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 8, pero, en el que la reína se debería sustituir por 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona.

Ejemplo 22 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y carnitina

65 El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 9, pero, en el que la reína se debería sustituir por

4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona.

Ejemplo 23 Preparación de conjugado de 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona y ligustrazina

5 El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 10, pero, en el que la reina se debería sustituir por 4,5,7-trihidroxi-2-carboxiantraquinona.

Los conjugados preparados en los Ejemplos 4 ~ 15, 18 ~23 se usaron como los fármacos para el tratamiento de nefrosis diabética respectivamente.

10 Los conjugados preparados en los Ejemplos 4 ~ 15, 18 ~23 se usaron como los fármacos para el tratamiento de recuperación de la función gastrointestinal y prevención de adherencia intestinal respectivamente.

15 Los conjugados preparados en los Ejemplos 4 ~ 15, 18 ~23 se usaron como los fármacos para el tratamiento de la osteoartritis.

Ejemplo 24 Preparación cápsulas de reina o parte eficaz que contiene reina

reina o parte eficaz que contiene reina (calculado para reina)	20 g
celulosa microcristalina	60 g
lactosa	100 g
carboximetil almidón de sodio	14 g
solución de HPMCE5 al 2 %	cantidad adecuada
Tween 80 al 6 %	cantidad adecuada
estearato de magnesio	2 g

20 La reina o parte eficaz que contiene reina, celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio se pasaron a través de tamices de malla 100 y se mezclaron de manera uniforme. La solución de HPMG que contenía tween 80 se usó como material blando adhesivo. Después de pasar a través de tamices de malla 20, las partículas húmedas se secaron con corriente de aire a través de horno de secado a 50-60 °C; y las partículas secas se pasaron a través de tamices de malla 20, se mezclaron de manera uniforme con estearato de magnesio y se cargaron en las cápsulas.

Ejemplo 25 Preparación de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina capsules

reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina (la alimentación de material se calculó para reina, lo mismo a continuación)	20 g
celulosa microcristalina	30 g
lactosa	30 g
carboximetil almidón de sodio	5 g
solución de HPMCE5 al 2 %	cantidad adecuada
Tween 80 al 6 %	cantidad adecuada
estearato de magnesio	1 g

30 La reina o conjugado que contiene reina, celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio se pasaron a través de tamices de malla 100 por separado y se mezclaron de manera uniforme. La solución de HPMC que contenía tween 80 se usó como material blando adhesivo. Después de pasar a través de tamices de malla 20, las partículas húmedas se secaron con corriente de aire a través de horno de secado a 50-60 °C; y las partículas secas se pasaron a través de tamices de malla 20, se mezclaron de manera uniforme con estearato de magnesio y se cargaron en las cápsulas.

Ejemplo 26 Preparación de comprimidos de reina o que contienen parte eficaz de reina

reina o parte eficaz que contiene reina	20 g
celulosa microcristalina	30 g
lactosa	40 g
carboximetil almidón de sodio	7 g
solución de HPMCE5 al 2 %	cantidad adecuada

Tween 80 al 5 %	cantidad adecuada
estearato de magnesio	1 g

La reina o parte eficaz que contiene reina, celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio se pasaron a través de tamices de malla 100 por separado y se mezclaron de manera uniforme. La solución de HPMC que contenía tween 80 se usó como material blando adhesivo. Después de pasar a través de tamices de malla 20, las partículas húmedas se secaron con corriente de aire a través de horno de secado a 50-60 °C; y las partículas secas se pasaron a través de tamices de malla 20, se mezclaron de manera uniforme con estearato de magnesio y se prensaron para formar comprimidos.

Ejemplo 27 Preparación de comprimidos de conjugado de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina

reína o conjugado de parte eficaz que contiene reina (la alimentación de material se calculó para reina, lo mismo a continuación)	20 g
celulosa microcristalina	30 g
lactosa	40 g
carboximetil almidón de sodio	5 g
solución de HPMCE5 al 2 %	cantidad adecuada
Tween 80 al 6 %	cantidad adecuada
estearato de magnesio	1 g

La reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina, celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio se pasaron a través de tamices de malla 100 por separado y se mezclaron de manera uniforme. La solución de HPMC que contenía tween 80 se usó como material blando adhesivo. Después de pasar a través de tamices de malla 20, las partículas húmedas se secaron con corriente de aire a través de horno de secado a 50-60 °C; y las partículas secas se pasaron a través de tamices de malla 20, se mezclaron de manera uniforme con estearato de magnesio y se prensaron para formar comprimidos.

Ejemplo 28 Preparación de comprimidos revestidos entéricos de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina

La reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina se secó, se añadió con almidón, se mezcló de manera uniforme. La mezcla resultante se preparó en gránulos con solución de alcohol diluida con aceite de alcanfor al 0,5 %, se secó y se formaron 1000 comprimidos mediante prensado. Se usó ácido acrílico 2 y se añadió con aceite de ricino, se mezcló, y a continuación se añadió con etanol al 95 % hasta 600 ml. Por último el revestimiento se realizó con el método de revestimiento en bandeja giratoria mediante pulverización.

Ejemplo 29 Preparación de cápsulas revestidas entéricas de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina

La reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina y acetato ftalato de celulosa CAP 209 se disolvieron en la solución de mezcla de 500 ml de acetona y etanol (1:1). Se hizo una infusión de la mezcla resultante lentamente con n-hexano a la vez que se agitaba hasta producir la precipitación. A continuación, la mezcla de reacción se endureció, se secó y a continuación las micro cápsulas revestidas entéricas se cargaron en cápsulas duras huecas habituales, y se prepararon cápsulas revestidas entéricas.

Ejemplo 30 Preparación de cápsulas de liberación sostenida de reina o parte eficaz que contiene reina

reína o parte eficaz que contiene reina	50 g
polividona	50 g
celulosa microcristalina	15 g
hipromelosa K4M	50 g
solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5)	cantidad adecuada
Talco en Polvo	2 g

La reina o parte eficaz que contiene reina y polividona se disolvieron en una pequeña cantidad de etanol, y se calentó a presión reducida para evaporar el etanol. El sólido resultante se pasó a través de un tamiz de malla 100; el sólido mencionado anteriormente y celulosa microcristalina, hipromelosa K4M se pasaron a través de un tamiz de malla 60, y se añadió con cantidad adecuada solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5) para preparar materiales

blandos, a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. A continuación se secó mediante estallidos de aire en horno de secado a 40-50 °C; los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para estabilización de tamaño, se añadió con talco en polvo de acuerdo con la prescripción, se mezcló de manera uniforme, y a continuación se cargó en cápsulas de acuerdo con la prescripción.

5 **Ejemplo 31 Preparación de cápsulas de liberación sostenida de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina**

reína o conjugado de parte eficaz que contiene reina (la alimentación de material se calculó para reina, lo mismo a continuación)	80 g
celulosa microcristalina	15 g
hipromelosa K4M	100 g
solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5)	cantidad adecuada
talco en polvo	2 g

10 La reina o conjugado que contiene reina, celulosa microcristalina, hipromelosa K4M se pasaron a través de tamices de malla 60 y se mezcló de manera uniforme, y se añadió con cantidad adecuada solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5) para preparar materiales blandos, a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. A continuación se secó mediante estallidos de aire en horno de secado a 40-50 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para estabilización de tamaño, y se añadió con talco en polvo de acuerdo con la prescripción, se mezcló de manera uniforme, y a continuación se cargó en cápsulas de acuerdo con la prescripción.

Ejemplo 32 Preparación de comprimidos de liberación sostenida de reina o parte eficaz que contiene reina

reína o parte eficaz que contiene reina	50 g
polividona	50 g
lactosa	15 g
hipromelosa K4M	100 g
solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5)	cantidad adecuada
Talco en Polvo	1 g

20 La reina o parte eficaz que contiene reina y polividona se disolvió en una pequeña cantidad de etanol, y se calentó a presión reducida para evaporar el etanol. El sólido resultante se pasó a través de un tamiz de malla 100; el sólido mencionado anteriormente y lactosa, hipromelosa K4M se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezcló de manera uniforme, y se añadió con cantidad adecuada solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5) para preparar materiales blandos, a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. A continuación se secó con corriente de aire en un horno de secado a 40-50 °C; los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para estabilización de tamaño, y se añadió con talco en polvo de acuerdo con la prescripción, se mezcló de manera uniforme, y a continuación se prensó para formar comprimidos.

30 **Ejemplo 33 Preparación de comprimidos de liberación sostenida de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina**

reína o conjugado de parte eficaz que contiene reina (la alimentación de material se calculó para reina, lo mismo a continuación)	80 g
lactosa	15 g
hipromelosa K4M	100 g
solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5)	cantidad adecuada
talco en polvo	2 g

35 La reina o parte eficaz que contiene reina, lactosa, hipromelosa K4M se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezcló de manera uniforme, y se añadió con cantidad adecuada solución acuosa de hipromelosa al 3 % (E5) para preparar materiales blandos, a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. A continuación se secó con corriente de aire en un horno de secado a 40-50 °C; los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para estabilización de tamaño, and se añadió con talco en polvo de acuerdo con la prescripción, se mezcló de manera uniforme, y a continuación se prensó para formar comprimidos.

40 Para los ejemplos que se han mencionado anteriormente, se pueden seleccionar otros adyuvantes, agentes

disgregantes, tales como: hidroxipropil almidón, hidroxipropil celulosa, carboximetil almidón de sodio, carboximetil celulosa de calcio, dextrina, almidón, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, ciclodextrina, celulosa microcristalina, etc.; agentes humectantes y adhesivos, tales como almidón pregelatinizado, polividona, carboximetil celulosa de sodio, hipromelosa; lubricantes tales como: talco en polvo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice fina, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol 4000 y 6000; agentes humectantes, tales como: dodecilsulfato de sodio, tween 80; materiales de estructuración tales como: hipromelosa, etilcelulosa, etc.

Ejemplo 34 Cápsulas blandas de reina o parte eficaz que contiene reina

contenido	contenido/píldora	cobertura de la cápsula	
reina o parte eficaz que contiene reina	50 mg	gelatina	46,00 %
aceite de soja	0,5 ml	glicerol	17,82 %
		agua	36,18 %

La reina o parte eficaz que contiene reina se disolvieron en el aceite de soja, y la solución de la mezcla resultante se preparó cápsulas blandas. Cada píldora contenía 50 mg de reina o reina total.

En este ejemplo, la cápsula blanda se puede seleccionar entre los siguientes adyuvantes: disolventes tales como: polietilenglicol 400, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.; agentes solubilizantes o cosolventes, tales como tween 80, aceite de ricino polioxietileno, benzoato de bencilo, lactato de etilo, oleato de etilo, fosfolípido, etc.; antioxidantes, tales como: galato de propilo, t-butil fenol (BHT), vitamina E, etc.. Para la cobertura de la cápsula, la proporción de gelatina, glicerina y agua se puede ajustar de forma apropiada, por ejemplo, se puede aplicar la proporción de gelatina / glicerol / agua de 1:0,3~0,4:0,7~1,4. Otros ingredientes se pueden añadir en la cobertura de la cápsula, tales como conservantes: tales como: p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de butilo, etc.; agentes plastificantes tales como sorbitol, etc.; estabilizantes tales como goma arábica, etc.; agentes de protección solar, tales como: dióxido de titanio, sulfato de bario, carbonato de calcio precipitado, etc.

Ejemplo 35 Emulsiones inyectables de reina o parte eficaz que contiene reina

reina o parte eficaz que contiene reina	20 g
aceite de soja	50 g
fosfolípido de soja	12 g
glicerol	25 g
añadir agua inyectable hasta	10000 ml

En la condición de flujo de nitrógeno, el fosfolípido de soja se añadió en aceite de soja y se mezcló para disolver, a continuación se añadieron glicerol y reina o parte eficaz que contiene reina se añadieron y se disolvió a la vez que se agitaba. Con agitación constante, el agua inyectable se añadió lentamente, y se emulsionó con un aparato de emulsión a alta presión en dos etapas; y todavía bajo la condición de flujo de nitrógeno, la mezcla resultante se filtró con un embudo de vidrio sinterizado N.º 4 a presión reducida, y se usó para rellenar un frasco y rodillo de pestaña. A continuación se calentó previamente y se esterilizó durante 15 minutos a 121 °C, tras lo cual la esterilización es completa, se pulveriza con agua caliente y gradualmente se deja enfriar.

En este ejemplo, se pueden seleccionar los siguientes adyuvantes: aceite inyectable, tal como: oleato de etilo, polietilenglicol 400, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, miristato de isopropilo, etc.; antioxidantes tales como: galato de propilo, t-butil fenol (BHT), vitamina E, etc.; tensioactivos tales como: tweens, aceite de ricino polioxietilado, fosfolípidos, pluronic, etc.

Ejemplo 36 Preparación de inyecciones de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina

reina o parte eficaz que contiene reina (calculado para reina)	10 g
añadir agua inyectable hasta	5 l

La reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina se añadió en agua inyectable hasta disolverse totalmente, a continuación se añadió con carbono activado al 0,1 %, se calentó a ebullición durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró para retirar la sustancia superficial, el pH se ajustó a valores que variaban de 5,0 a 7,0. A continuación el contenido intermedio, y los valores de pH se midieron, cuando se calificó, la mezcla se cargó y se cerró herméticamente en una ampolla de vidrio, a continuación se llevó a esterilización, pone en circulación durante 30 minutos a 100 °C, y se obtuvo la inyección de reina o conjugado de parte eficaz que contiene reina.

En lo sucesivo, solamente los conjugados que contienen meglumina o arginina son de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 37 Inyecciones de reína o parte eficaz que contiene reína

5

reína o parte eficaz que contiene reína	10,0 g
arginina o lisina	6,2 g
cloruro de sodio	cantidad adecuada
añadir agua inyectable hasta	10000 ml

La reína o parte eficaz que contiene reína y arginina o lisina (o conjugado) se pusieron en un recipiente adecuado, se añadieron con 9000 ml de agua inyectable y se mezcló de manera uniforme, a continuación se disolvió con ondas de ultrasonidos, a continuación se añadió con cloruro de sodio para disolver a la vez que se agitaba, se suplementó con agua inyectable hasta 10000 ml. La mezcla resultante se filtró a través de membranas microporosas de 0,22 µm, se cargó y se selló herméticamente, a continuación se esterilizó mediante corriente de flujo durante 30 minutos a 100 °C.

10

Ejemplo 38 Preparación de polvo inyectable de reína o parte eficaz que contiene reína

15

reína o parte eficaz que contiene reína	10,0 g
arginina o lisina	6,2 g
manitol	16,0 g
añadir agua inyectable hasta	10000 ml

La reína o parte eficaz que contiene reína y arginina o lisina se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con 9000 ml de agua inyectable y se mezcló de manera uniforme, a continuación se disolvió con ondas de ultrasonidos, a continuación se añadió con manitol para disolver a la vez que se agitaba; se añadió con carbón activo inyectable al 0,1 % con 30 minutos de agitación, se descarbonizó y se succiono en un recipiente limpio a través de núcleo de arena de titanio, se suplementó con agua inyectable hasta 10000 ml, se mezcló de manera uniforme durante cinco minutos, y a continuación se filtró a través de membranas microporosas de 0,22 µm y el filtrado se cargó en frascos de cilina con 2 ml o 5 ml en un frasco, y a continuación se tapó parcialmente con un tapón de goma y se envió a la placa de laminación en la caja de liofilización, la sonda de temperatura se insertó y la puerta de la caja se cerró para congelación y secado de acuerdo con la curva de congelación-secado y la temperatura de secado final fue 35 °C o superior y se mantuvo durante 2 horas, a continuación el tapón se selló herméticamente, el gas se extrajo, se sacó de la caja y se enrolló la pestaña.

20

25

Ejemplo 39 Preparación de polvo inyectable de conjugado de reína

30

conjugados de reína	15,0 g
manitol	16,0 g
añadir agua inyectable hasta	10000 ml

Los conjugados de reína (pueden ser conjugados de reína arginina, lisina, glucosamina, meglumina, etc.) se pusieron en un recipiente adecuado, se añadió con 9000 ml de agua inyectable y se mezcló de manera uniforme, a continuación se disolvió con ondas de ultrasonidos, a continuación se añadió con manitol para disolver a la vez que se agitaba; se añadió con carbón activo inyectable al 0,1 % con 30 minutos de agitación, se descarbonizó y se succiono en un recipiente limpio a través de núcleo de arena de titanio, se suplementó con agua inyectable hasta 10000 ml, se mezcló de manera uniforme durante cinco minutos, y a continuación se filtró a través de membranas microporosas de 0,22 µm y el filtrado se cargó en frascos de cilina, y a continuación se tapó parcialmente con un tapón de goma y se envió a la placa de laminación en la caja de liofilización, la sonda de temperatura se insertó y la puerta de la caja se cerró para congelación y secado de acuerdo con la curva de congelación-secado y la temperatura de secado final fue 35 °C o superior y se mantuvo durante 2 horas, a continuación el tapón se selló herméticamente, el gas se extrajo, se sacó de la caja y se enrolló la pestaña.

35

40

Ejemplo 39 Preparación de inyección para suspensión de conjugado de reína o parte eficaz que contiene reína

45

reína o parte eficaz que contiene reína	10 g
carboximetil celulosa de sodio	5 g

polisorbato 80	0,1 g
dihidrogenofosfato potásico	8,3 g
fosfato de ácido potásico	0,8 g
añadir agua inyectable hasta	10,0 l

La reína o parte eficaz que contiene reína se trituró mediante flujo de gas se obtuvo un micro polvo con un diámetro de grano de menos de 10 µm. El dihidrogenofosfato potásico y el fosfato de ácido potásico se disolvieron en agua inyectable, se añadieron con carboximetil celulosa de sodio, se disolvió completamente a 60 °C se filtró. La reína o la reína total después de micronización se pusieron en un recipiente, se añadió con polisorbato 80 para moler en una pasta fina. La solución anterior se añadió gradualmente y se mezcló de manera uniforme y se molió de 5 veces a 10 veces mediante molino coloidal. Cuando la mezcla resultante se midió y se calificó de acuerdo con un método de rutina, se colocó por separado en ampollas y a continuación se esterilizó mediante corriente de flujo durante 30 minutos a 100 °C.

En este ejemplo, los adyuvantes para la inyección se pueden seleccionar entre los siguientes: solubilizantes tales como: tweens, pluronic F-68, aceite de ricino polioxiethylado, etc.; codisolventes tales como: compuestos de aminoácido tales como histidina, lisina, carnitina; compuestos de lactama de ornitina tales como urea, acetamida, tiourea, benzamida, etc.; con costos que contienen hidroxilo o carboxilo tales como sacarosa, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido láctico, salicilato de sodio, etc.; agentes de suspensión tales como: carboximetil celulosa de sodio, polividona, hidroxipropil metil celulosa, etc.; reguladores del pH tales como: ácido cítrico y citrato de sodio, fosfato, etc. ; disolventes tales como: agua inyectable, etanol para inyección, propilenglicol, etc.

Ejemplo 41 Preparación de solución oral de conjugado de reína y arginina

Los conjugados de reína y arginina se disolvieron totalmente en agua purificada mediante agitación, se añadió con jarabe de monosacárido al 85 %, se ajustó a pH 3,5 to 7,0, a continuación se añadió con conservante de benzoato de sodio al 0,3 %, calentó a ebullición durante 30 minutos, a continuación se filtró a través de membranas microporosas de 0,8 µm, se cargó y se selló herméticamente en un frasco de vidrio de color marrón de 20 ml y a continuación se esterilizó durante 30 minutos a 100 °C. A continuación, se obtuvo la solución oral de conjugado de reína y arginina.

Ejemplo 42 Preparación de inyección de conjugado de reína y arginina

Los conjugados de reína y arginina se disolvieron completamente en agua inyectable, se añadió con carbón activo al 0,1 % se calentó a ebullición durante 15 minutos, se filtró y se succionó carbono y se ajustó de pH 5,0 a 7,0, a continuación se midió el contenido intermedio y el valor del pH; la mezcla se cerró herméticamente en ampollas de vidrio después de calificación, y a continuación se esterilizó mediante corriente de flujo durante 30 minutos a 100 °C. Se obtuvo la inyección de conjugados de reína y arginina.

Ejemplo 43 Preparación de inyección de emulsión de reína, conjugado de reína y arginina (98,0-99,9 %: 0,1-2,0 %)

Las reínas se vertieron en un bidón de agitación y se calentó a 80 °C, y a continuación se añadió con fosfolípido de soja y se mezcló de manera uniforme mediante cizallamiento.

El agua inyectable se añadió a un bidón de reciclado a alta presión de maquinaria homogenización, a continuación se añadió con glicerol, se calentó a 75 °C y se mezcló. La máquina de homogeneización arrancó, la mezcla de reína, reína y arginina y fosfolípidos de soja que se había sometido a cizallamiento y se mezcló de manera uniforme y se añadieron desde el orificio de recarga lentamente. Después de acabar, se cierra el orificio de recarga, se regula la presión de homogeneización alta presión para permitir 10 MPa de baja presión y 32 MPa de alta presión con ciclos continuos de cinco veces, se añade una pequeña cantidad de L-arginina o lisina con un ciclo continuo de ensayo de muestreo y se obtiene la inyección de emulsión mediante carga y sellado.

Ejemplo 44 Preparación de comprimidos de conjugado de reína y arginina

conjugados de reína y arginina	6 g
celulosa microcristalina	40 g
lactosa	50 g
carboximetil almidón de sodio	6 g
suspensión de almidón al 10 %	cantidad adecuada

estearato de magnesio	1 g
-----------------------	-----

Los conjugados de reína y arginina se pasaron a través de un tamiz de malla 160, y se pasaron respectivamente celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio a través de un tamiz de malla 100; el conjugado y el relleno que se ha mencionado anteriormente se combinaron de manera uniforme para preparar materiales blandos con una suspensión de almidón al 10 % micro- adhesiva y a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. Los gránulos húmedos se secaron con corriente de aire en horno de secado a 60 grados y los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para mezclar con estearato de magnesio de manera uniforme para formar comprimidos mediante compresión, revestimiento de comprimido o revestimiento entérico.

10 Ejemplo 44 Preparación de conjugado de cápsulas de reína y lisina

conjugado de reína y lisina	5,8 g
celulosa microcristalina	40 g
lactosa	50 g
carboximetil almidón de sodio	6 g
suspensión de almidón al 10 %	cantidad adecuada
estearato de magnesio	1 g
micro polvo de gel de sílice	1 g

Los conjugados de reína y arginina se pasaron a través de un tamiz de malla 160, y celulosa microcristalina, lactosa y carboximetil almidón de sodio se pasan respectivamente a través de un tamiz de malla 100; los conjugados y el relleno que se ha mencionado anteriormente se combinaron de manera uniforme para preparar materiales blandos con suspensión de almidón al 10 % micro- adhesiva y a continuación se pasó a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos. Los gránulos húmedos se secaron mediante corriente de aire de horno de secado a 50 grados y los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 para mezclar con estearato de magnesio y micro polvo de gel de sílice de manera uniforme y se cargó en cápsulas.

20 Ejemplo 46 Preparación de solución oral de conjugado de reína y lisina

Los conjugados de reína y lisina se disolvieron totalmente en agua purificada mediante agitación, se añadió con jarabe de monosacárido al 85 %, se ajustó a pH 5,5 to 8,5, a continuación se añadió con conservantes de benzoato de sodio al 0,3 %, se calentó a ebullición durante 30 minutos, a continuación se filtró a través de membranas microporosas de 0,8 µm, se cargó y se selló herméticamente en un frasco de vidrio de color marrón oral de 20 ml y a continuación se esterilizó durante 30 minutos a 100 °C. A continuación, se obtuvo la solución de conjugado de reína y lisina oral.

30 Ejemplo 47 Preparación de inyección de conjugado de reína y lisina

Los conjugados de reína y lisina se disolvieron totalmente en agua inyectable, se añadió con carbón activo al 0,1 %, se calentó a ebullición durante 15 minutos, se filtró y se succionó carbono y se ajustó de pH 5,5 a 8,5, a continuación se midió el contenido intermedio y el valor del pH; se cargó y se selló herméticamente en ampollas de vidrio después de calificación, y a continuación se esterilizó mediante corriente de flujo durante 30 minutos a 100 °C. Se obtuvo la inyección de conjugado de reína y lisina.

Ejemplo 48 Preparación de inyección de conjugado de reína y glucosamina a la cavidad articular ósea

Los conjugados de reína y glucosamina se disolvieron totalmente en agua inyectable, se añadió con carbón activo al 0,1 % calentó a ebullición durante 15 minutos, se filtró y se succionó carbono y se ajustó de pH 5,5 a 8,5, a continuación se midió el contenido intermedio y el valor del pH; se cargó y se selló herméticamente en ampollas de vidrio después de calificación, y a continuación se esterilizó mediante corriente de flujo durante 30 minutos a 100 °C. Se obtuvo la inyección de conjugado de reína y lisina a la cavidad articular ósea.

Ejemplo 49 Comparación de diferentes inyecciones de hidro-punción de sales metálicas o conjugados de reína o parte eficaz que contiene reína

Una cantidad adecuada desales metálicas o conjugados de reína o parte eficaz que contiene reína se pusieron en un matraz volumétrico de 10 ml, se añadió con agua, se agitó y se disolvió para volumen constante, y a continuación se obtuvo una preparación de vehículo acuoso. La preparación de sales de sodio o de silvina de reína o parte eficaz que contiene reína se ajustó al pH original con ácido clorhídrico diluido y los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

compuesto	concentración	valor de pH	transparencia	Nota
Sal de sodio de reína	2,0 mg/ml	9-10	transparente	el valor de pH de la preparación es ligeramente más elevado, inaceptable en farmacia
Sal de sodio de reína	2,0 mg/ml	6-7	No transparente	La preparación no es transparente, inaceptable en farmacia
Reína y silvina	2,0 mg/ml	9-10	transparente	el valor de pH de la preparación es ligeramente más elevado, inaceptable en farmacia
Sal de sodio de reína	2,0 mg/ml	6-7	No transparente	La preparación no es transparente, inaceptable en farmacia
conjugado de reína y arginina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de reína y arginina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de reína y glucosamina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de reína y meglumina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de reína y carnitina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de reína y ligustrazina	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
sal de sodio de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	9-11	transparente	el valor de pH de la preparación es ligeramente más elevado, inaceptable en farmacia
sal de sodio de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	No transparente	La preparación no es transparente, inaceptable en farmacia
sal de sodio de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	9-11	transparente	el valor de pH de la preparación es ligeramente más elevado, inaceptable en farmacia
sal de sodio de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	No transparente	La preparación no es transparente, inaceptable en farmacia
conjugado de arginina de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de lisina de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de glucosamina de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia
conjugado de meglumina de parte eficaz que contiene reína al 50 %	2,0 mg/ml	6-7	transparente	valor de pH y transparencia de acuerdo con los requisitos en farmacia

Ejemplo 50 Comparación de seguridad de inyección de hidro-punción de sal de sodio de reína o conjugado de reína y arginina

5 En una operación aséptica de la vena marginal de la oreja de conejos, sal de sodio de reína, una inyección líquida de conjugados de reína arginina y cloruro de sodio al 0,9 % se cargó lentamente en las venas respectivamente cada dos días durante tres veces consecutivas. Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo de control, el conjugado de reína y arginina no tiene irritación en las venas marginales de la oreja de conejos, y la estructura de la sangre de la vena marginal de la oreja de conejos mediante biopsia era normal sin lesiones endoteliales, trombosis y otro cambio farmacológico; la sal de sodio de reína tiene irritación en las venas marginales de oreja de conejos y la vasodilatación de la vena marginal de oreja de conejos mediante biopsia era ligera con necrosis parcial de células endoteliales y escisión, y respuesta inflamatoria de los tejidos circundantes.

Ejemplo 51 Efecto curativo del conjugado de reína y lisina en nefrosis diabética de tipo 2, hiperlipidemia y resistencia a la insulina en ratas

15 Efecto del Ensayo 1 del conjugado de reína y lisina en la nefrosis diabética de diabetes por obesidad en ratas

Fármaco: Conjugado de reína y lisina

20 Modelo animal de ratas diabéticas: después de un mes de dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa, a las ratas (de aproximadamente 180 g) se les inyectó mediante dosis sub-patogénica (25 mg / kg) con estreptozotocina (STZ) para inducir la aparición de diabetes. El modelo tiene las características de hiperglucemia moderada, hiperlipidemia y resistencia a la insulina así como cambios patológicos de la nefrosis diabética habitual.

25 Formación de grupos de ensayo:

1. Grupo de control con alimento convencional: agua destilada.

2. Grupo de modelo de diabetes: agua destilada.

3. Grupo de tratamiento de diabetes con reína y lisina: un mes después la inyección de STZ, se administró el complejo de reína y lisina [preparado con agua destilada, infusión intragástrica para ratas de acuerdo con una dosis de 90 mg / kg (0,209 mmol/kg)] haciendo referencia al grupo de tratamiento 1.

4. Grupo de tratamiento de diabetes con reína y sodio: un mes después la inyección de STZ, se administró reína y sodio [preparado con agua destilada, infusión intragástrica para ratas de acuerdo con una dosis de 65 mg / kg (0,212 mmol/kg)], haciendo referencia al grupo de tratamiento 2.

5. Grupo de prevención de diabetes con reína y lisina: una semana después la inyección de STZ, se administraron conjugados de reína y lisina [preparados con agua destilada e infusión intragástrica para ratas, de acuerdo con una dosis de 90 mg / kg (0,209 mmol/kg)], haciendo referencia al grupo de prevención 1.

6. Grupo de prevención de diabetes con reína y sodio: una semana después la inyección de STZ, se administraron reína y sodio [preparado con agua destilada e infusión intragástrica para ratas, de acuerdo con una dosis de 65 mg/kg (0,212 mmol/kg)], haciendo referencia al grupo de prevención 2.

Los resultados se muestran en la Tabla 5 y en la Tabla 6.

Tabla 5 Efecto del conjugado de Reína y lisina en el índice bioquímico y morfológico de diabetes en ratas después de seis meses de administración preventiva ($\bar{X} \pm DT, n = 10$)

Artículo	Grupo de control	Grupo modelo	Grupo de prevención 1	Grupo de prevención 2
Proteína en orina (mg/24 h)	3,12 ± 1,13	22,48 ±	10,23 ± 3,34#	11,54 ± 2,98#
Peso (g)	242 ± 11	5,16**	248 ± 13#	243 ± 12#
Índice de peso renal (doble peso del riñón/peso corporal X 10 ⁴)	5,23 ± 0,42	228 ± 17*	5,26 ± 0,74#	5,21 ± 0,68#
Azúcar en sangre (mmol/l)	8,0 ± 3,4	7,03 ± 0,38**	14,98 ± 5,9##	15,08 ± 5,7##
Triacilglicerol en suero	0,70 ± 0,39	18,3 ± 4,6**	1,56 ± 0,32##	1,68 ± 0,45##
Colesterol total en suero (umol/l)	2,26 ± 0,11	3,13 ± 0,75**	2,78 ± 0,21##	2,89 ± 0,31##
Nivel de azúcar en sangre estacionaria (mmol/l)	6,3 ± 0,6	5,46 ± 1,23**	6,2 ± 0,4##	6,7 ± 0,8##
	72,9 ± 3,1	8,4 ± 0,5**	71,6 ± 3,5	72,6 ± 3,6

Artículo	Grupo de control	Grupo modelo	Grupo de prevención 1	Grupo de prevención 2
Nivel de insulina estacionaria (uU/ml)		72,7 ± 3,3		

* P < 0,05 y ** P < 0,01, en comparación con el grupo de control; #P < 0,05 y ##P < 0,01, en comparación con el grupo modelo.

Tabla 6 Efecto del conjugado de Reina y lisina en el índice bioquímico y morfológico de diabetes en ratas después de seis meses de tratamiento ($\bar{X} \pm DT$, n = 10)

Artículo	Grupo de control	Grupo modelo	Grupo de prevención 1	Grupo de prevención 2
Proteína en orina (mg/24 h)	3,23 ± 0,82	23,12 ±	15,12 ± 5,68#	16,15 ± 7,71#
Peso (g)	254 ± 14	5,23**	228 ± 15#	229 ± 164
Índice de peso renal (doble peso del riñón/peso corporal X 10 ⁴)	6,36 ± 0,434	233 ± 17*	6,7 ± 0,78#	6,9 ± 0,83#
	7,9 ± 3,6	8,45 ± 2,56**	17,4 ± 5,6##	17,3 ± 3,3
Azúcar en sangre (mmol/l)	0,79 ± 0,31	18,1 ± 5,7**	1,63 ± 0,39##	1,66 ± 0,47##
Triacilglicerol en suero	2,53 ± 0,72	2,81 ± 0,61**	3,56 ± 0,71##	3,71 ± 0,63##
Colesterol total en suero (umol/l)	6,3 ± 0,6	5,53 ± 1,51**	5,6 ± 0,9##	5,9 ± 0,8##
Nivel de azúcar en sangre estacionaria (mmol/l)	81,0 ± 4,4	8,6 ± 0,8**	80 ± 3,5	81 ± 4,5
Nivel de insulina estacionaria(uU/ml)		75,3 ± 3,6		

* P < 0,05 y ** P < 0,01, en comparación con el grupo de control; #P < 0,05 y ##P < 0,01, en comparación con el grupo modelo.

5 1. Efecto en la excreción de proteína en orina

Para las ratas del grupo de prevención y del grupo de tratamiento, el contenido de proteína en orina es significativamente menor que el del grupo modelo seis meses después de la administración de los conjugados de reina y lisina, hay una diferencia significativa entre ellos, como se muestra en la Tabla 1, 2.

10

2. Efecto en el índice de peso renal

Para las ratas del grupo de prevención y del grupo de tratamiento, el peso del riñón y el índice de peso renal son significativamente menores en los el del grupo modelo seis meses después de la administración de los conjugados de reina y lisina, hay una diferencia significativa entre ellos, como se muestra en la Tabla 1, 2.

15

3. Efecto en azúcar en sangre

Para las ratas del grupo de prevención, el nivel de azúcar en sangre es significativamente menor que el del grupo modelo seis meses después de la administración de los conjugados de reina y lisina, hay diferencia significativa entre ellos; mientras que en el grupo de tratamiento, en comparación con el del grupo modelo, no hay diferencia significativa de nivel de azúcar en sangre de los mismos, como se muestra en la Tabla 5, 6.

20

4. Efecto en lípido en sangre

Para las ratas del grupo de prevención y del grupo de tratamiento, su colesterol y triglicéridos en suero son significativamente menores en los el del grupo modelo seis meses después de la administración de los conjugados de reina y lisina, hay una diferencia significativa entre ellos, como se muestra en la Tabla 1, 2.

25

30 5. Efecto en nivel de glucosa en sangre estacionaria y de insulina estacionaria

Los niveles de SSPG de ratas diabéticas eran significativamente más elevados que los de las ratas del grupo de control de alimentación comercio, que mostró que las ratas diabéticas iban acompañadas por una resistencia a la insulina evidente la insulina. Seis meses más tarde, el nivel de SSPG de las ratas del grupo de prevención se redujo de forma significativa; del mismo modo, los niveles de SSPG de las ratas del grupo de tratamiento también eran significativamente menores que los de las ratas del grupo modelo, como se muestra en la Tabla 1, 2.

35

Ejemplo 52 Efecto de conjugado de reína y lisina en el peso corporal de animales o besos

1. Ratones obesos con hiperglucemia

5 (1) Formación de grupos de animales y método de ensayo:

Los ratones obesos de 9 semanas de edad con hiperglucemia se dividieron de forma aleatoria en: grupo de reína y sodio, grupo sin tratamiento, grupo de rosiglitazona, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y lisina, cada grupo tiene 6 ratones. Los ratones Kunming de la misma edad se usaron como el grupo de control, que se alimentaron con alimento convencional con alimento libre y alimentación acuosa. Los conjugados de reína y lisina [la dosis es de 180 mg / kg (0,418 mmol/kg) y 90 mg / kg (0,209 mmol/kg) para infusión intragástrica, preparada con agua destilada], la dosis del grupo de reína y sodio es de 130 mg / kg (0,424 mmol / kg), la mezcla se disolvió con agua destilada, administración intragástrica; grupo de rosiglitazona (la dosis es de 4 mg / kg), la mezcla se disolvió con agua destilada, administración intragástrica, y a las ratas de los otros dos grupos se les administró el mismo volumen de agua destilada , una vez al día, 12 semanas de administración en sucesión. El peso corporal y el azúcar en sangre de los animales se midieron regularmente, y se realizó el análisis estadístico. Los resultados se mostraron en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7 Cambios de peso corporal de ratones obesos con diabetes después de administración de conjugado de reína y lisina ($\bar{X} \pm DT, n = 6$)

	Antes de administración (g)	6 semanas después de administración (g)	9 semanas después de administración (g)	12 semanas después de administración (g)
Ratones normales	18,9 ± 1,3	23,6 ± 1,1	25,9 ± 0,3	27,5 ± 0,4
Ratones obesos con hiperglucemia	29,1 ± 2,0**	41,1 ± 2,3**	46,2 ± 1,3**	48,2 ± 1,6**
Reína y lisina (alto)	29,2 ± 1,6	34,9 ± 1,6#	38,2 ± 1,3###	40,1 ± 1,4###
Reína y lisina (bajo)	28,8 ± 1,6	35,7 ± 1,7#	39,3 ± 1,2###	41,3 ± 1,6###
Reína y sodio	28,9 ± 1,8	35,8 ± 1,5#	39,5 ± 1,4###	41,1 ± 1,5###
Rosiglitazona	29,3 ± 1,7	42,1 ± 1,9	48,2 ± 1,5	50,1 ± 1,8

Tabla 8 Cambios de glucosa en sangre de ratones con diabetes obesos después de administración de conjugado de reína y lisina (mmol/l) ($\bar{X} \pm DT, n = 6$)

	Antes de administración (g)	6 semanas después de administración (g)	9 semanas después de administración (g)	12 semanas después de administración (g)
Ratones normales	10,9 ± 2,3	10,6 ± 2,1	9,9 ± 3,2	10,5 ± 2,4
Ratones obesos con hiperglucemia	29,1 ± 4,0**	34,1 ± 4,6**	37,2 ± 6,3**	40,2 ± 4,8**
Reína y lisina (alto)	29,2 ± 3,6	30,9 ± 4,2#	30,2 ± 5,3###	28,1 ± 5,4###
Reína y lisina (bajo)	28,7 ± 5,3	31,4 ± 4,9#	33,7 ± 5,6###	30,4 ± 4,2###
Reína y sodio	28,9 ± 4,8	31,2 ± 5,5#	33,5 ± 5,4###	30,1 ± 4,5###
Rosiglitazona	29,3 ± 4,7	31,1 ± 4,9	30,5 ± 4,5###	27,9 ± 3,8###

* P < 0,05 y ** P < 0,01, en comparación con el grupo de ratones normales; #P < 0,05 y ###P < 0,01, en comparación con el grupo sin tratamiento

25 (2) Los resultados mostraron que, el peso y el azúcar en sangre de los ratones obesos con hiperglucemia tienen diferencia significativa en comparación con los del grupo sin tratamiento 6 semanas después de la administración de los conjugados de reína y lisina; y tienen una diferencia extremadamente significativa 9 semanas después de la administración de los conjugados de reína y lisina, lo que indica que los conjugados tienen los efectos de reducir el azúcar en sangre y el peso corporal de los ratones.

30

2. Ratas obesas con dieta con un alto contenido de grasa y un alto contenido de azúcar

(1) Animal y formación de grupos de animales

Grupo A: dieta convencional, 4 semanas más tarde, empezó a seguir la administración intragástrica, y volumen de agua destilada que el control, una vez al día, tres semanas en sucesión.

5 Grupo B: dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa, 4 semanas más tarde, empezó a seguir la administración intragástrica, y volumen de agua destilada como el control modelo, una vez al día, tres semanas en sucesión.

10 Grupo C: dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa, 4 semanas más tarde, empezó a seguir la administración intragástrica de los conjugados de reína y lisina [dosis: 90 mg / kg (0,209 mmol/kg), preparado con agua destilada], una vez al día, tres semanas en sucesión.

15 Grupo D: dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa, 4 semanas más tarde, empezó a seguir la administración intragástrica de los conjugados de reína y lisina [dosis: 45 mg / kg (0,105 mmol/kg), preparado con agua destilada], una vez al día, tres semanas en sucesión.

20 Grupo E: dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa, 4 semanas más tarde, empezó a seguir la administración intragástrica de reína de sodio [dosis: 65 mg / kg (0,212 mmol/kg), preparado con agua destilada], una vez al día, tres semanas en sucesión.

(2) Resultados

25 Cuatro semanas después de la dieta con alto contenido de grasa y alto contenido de azúcar, los pesos corporales de las ratas en los grupos B, C, D, E son significativamente más elevados que los del grupo A, lo que indica que la dieta con alto contenido de grasa y alto contenido de azúcar, induce obesidad en las ratas. Tres semanas después de la administración, los pesos corporales de las ratas en los grupos C, D y E son significativamente menores que los del grupo B (Se muestran en la Tabla 9).

Tabla 9 Cambios en los pesos corporales de ratas después de administración de conjugado de reína y lisina

($\bar{X} \pm DT, n = 10$)

	El peso corporal aumentó 4 semanas después de la dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa (g)	El peso corporal aumentó 7 semanas después de la dieta con alto contenido de azúcar y alto contenido de grasa (g)
Grupo A	10,9 ± 4,8	19,3 ± 4,2
Grupo B	14,7 ± 4,2*	31,2 ± 3,4**
Grupo C	15,3 ± 3,8*	16,8 ± 4,8###
Grupo D	16,1 ± 4,2*	17,7 ± 4,6###
Grupo E	15,8 ± 4,3*	17,1 ± 4,1###
* P < 0,05 y ** P < 0,01, en comparación con el grupo de ratones normales; ###P < 0,01 en comparación con el grupo modelo.		

30

Ejemplo 53 Preparación de conjugado de 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona y arginina

El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 6, pero, en el que la reína se debería sustituir por 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona. El conjugado se usó como los fármacos para tratamiento de nefrosis diabética.

35

Ejemplo 54 Preparación de conjugado de 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona y lisina

El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 7, pero, en el que la reína se debería sustituir por 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona. El conjugado se usó como los fármacos para tratamiento de nefrosis diabética; o se usó como los fármacos de tratamiento de osteoartritis, artritis reumática y artritis reumatoide.

40

Ejemplo 55 Preparación de conjugado de 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona y meglumina

El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 8, pero, en el que la reína se debería sustituir por 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona. El conjugado se usó como los fármacos para tratamiento de nefrosis diabética.

45

Ejemplo 56 Preparación de conjugado de 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona y carnitina

El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 10, pero, en el que la reína se debería sustituir por 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona. El conjugado se usó como los fármacos para tratamiento de nefrosis diabética.

50

Ejemplo 58 Preparación de conjugado de 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona y glucosamina

El procedimiento se realizó básicamente igual que en el Ejemplo 6, pero, en el que la reína se debería sustituir por 1, 3-dihidroxi-6-carboxiantraquinona. El conjugado se usó como los fármacos para tratamiento de nefrosis diabética.

5 Los conjugados preparados en los Ejemplos 53 - 58 se pueden usar como los medicamentos de tratamiento de recuperación de función gastrointestinal y prevención de adherencia intestinal; o se pueden usar como los medicamentos de tratamiento de osteoartritis, artritis reumática y artritis reumatoide.

10 **Ejemplo 59 Ensayo de eficacia de reína y arginina en la estimulación de la recuperación de la función gastrointestinal y prevención de adherencia intestinal**

Ensayo 1 Efecto de reína y arginina en la permeabilidad capilar de ratones

15 Sesenta (60) ratones, macho, que pesaban de 18 a 22 g, servirían de forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de domperidona, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina. Cada grupo tiene 12 ratones, administración: 0,20 ml/10 g. A los ratones en el grupo de control modelo se les administró solución salina isovolumétrica. Después de la administración del fármaco, los ensayos se realizaron de acuerdo con el método en la bibliografía [Chen Qi, Herbal pharmacology research methodology 1994: 356] y los valores de absorbancia se midieron y se registraron, a continuación el ensayo t se usó para la comparación intergrupo. Los resultados del ensayo son los que siguen a continuación (Tabla 10):

Tabla 10 Efecto de reína y arginina en la permeabilidad capilar de ratones ($\bar{X} \pm DT, n = 12$)

grupo	dosificación (mg/kg)	valor de absorbancia
grupo de control modelo	-	0,606 ± 0,151
hidrocortisona	40	0,312 ± 0,097**
grupo de dosis elevada de reína y arginina	24	0,455 ± 0,105**
grupo de dosis baja de reína y arginina	12	0,476 ± 0,096*
grupo de reína y sodio	12	0,494 ± 0,134*

* P < 0,05, ** P < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo.

25 Los resultados del ensayo mostraron que, en comparación con el grupo de control modelo, hay un efecto evidente en la inhibición de la permeabilidad capilar de los ratones en el grupo de dosis elevada de reína y arginina, grupo de dosis baja y grupo de reína y sodio.

Ensayo 2 Efecto de reína y arginina en la formación de granuloma en ratas

30 Las ratas se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos (grupo de control modelo, grupo de indometacina, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina y grupo de reína y sodio). Cada grupo incluía 10 ratas, y los modelos se construyeron de acuerdo con el método en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 918]. A las ratas se les administraron los medicamentos desde el día en el que comienza la operación. Para las ratas del grupo de indometacina, se realizó una inyección intramuscular de acuerdo con la dosificación de 10 mg / kg, volumen de administración: 0,4 ml/100 g; para las ratas del grupo de solución salina fisiológica y grupo de administración, el volumen de administración para cada momento de la administración intragástrica es 0,4 ml/100 g. Las ratas se sacrificaron en dos semanas, y se realizaron ensayos de acuerdo con los métodos en la bibliografía, el peso neto de la granulación se calculó, y el ensayo t se usó para la comparación intergrupo. Los resultados del ensayo son los siguientes (Tabla 11):

Tabla 11 Efecto de reína y arginina en la formación de granuloma en ratas ($\bar{X} \pm DT, n = 10$)

grupo	dosificación (mg/kg)	peso neto de la granulación (mg)
grupo de control modelo	-	19,20 ± 3,52
grupo de indometacina	10	12,21 ± 2,43**
grupo de dosis elevada de reína y glucosamina	24	13,64 ± 2,47**
grupo de dosis baja de reína y glucosamina	12	15,23 ± 3,60**
grupo de reína y sodio	12	15,87 ± 3,31**

* P < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo.

Los resultados del ensayo mostraron que, en comparación con el resultado del grupo modelo, hay un efecto significativo en la inhibición de la formación de granulomas de bolas de algodón en ratas del grupo de dosis elevada de reína y arginina, grupo de dosis baja, y grupo de reína y sodio respectivamente, $p < 0,01$.

5 Ensayo 3 Efecto de reína y arginina en la propulsión intestinal en ratones

10 Cincuenta ratones, macho, que pesaban de 18 a 22 g, se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de domperidona, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina.

15 Cada grupo tiene 10 ratones respectivamente. Los ratones se mantuvieron en ayunas, pero no se prohibió el agua, y a continuación se les administraron los medicamentos mediante inyección intravenosa. Después de eso, los ensayos se realizaron inmediatamente de acuerdo con los métodos en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 1313]. Las tasas de propulsión intestinal se calcularon, y el ensayo t se usó para la comparación intergrupo. Los resultados del ensayo son los siguientes (Tabla 12):

Tabla 12 Efecto de reína y arginina en la propulsión intestinal en ratones ($\bar{X} \pm DT, n = 10$)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Tasa de propulsión (%)
grupo de control modelo	-	45,63 ± 10,1
grupo de control de domperidona	9	55,42 ± 9,6**
grupo de dosis elevada de reína y arginina	24	66,47 ± 9,7**
grupo de dosis baja de reína y arginina	12	53,81 ± 8,9**
grupo de reína y sodio	12	51,69 ± 7,1**
** p < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo.		

20 Los resultados del ensayo mostraron que: en comparación con el resultado del grupo de control, hay un efecto significativo en la propulsión intestinal de ratones del grupo de dosis elevada de reína y arginina, grupo de dosis baja de reína y arginina y grupo de reína y sodio respectivamente, $p < 0,01$.

25 Ensayo 4 Efecto de reína y arginina en adherencia intestinal en ratas

Las ratas se mantuvieron en ayunas durante 12 h y se construyeron modelos de acuerdo con los métodos en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 1335]. Las ratas se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de dexametasona, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina. Cada grupo incluía 12 ratas. A las ratas se les administraron los medicamentos una vez al día, a un volumen de administración de 0,4 ml/100 g. A las ratas del grupo modelo se les administró el mismo volumen de NS, mientras que a las ratas del grupo de control positivo se les administró dexametasona, administrada una vez cada dos días, dosis: 10 mg / kg. El volumen de administración fue el mismo que el del grupo de tratamiento. Las ratas se sacrificaron en el 7º día y se les realizó laparotomía. El grado de adherencia se clasificó y se puntuó respectivamente. La clasificación en la puntuación del grado del índice de adherencia observado puede hacer referencia al método de clasificación de 5 grados preparado mediante Nair, y determinar la clasificación estándar, véase la Programación 13. La clasificación de adherencia intestinal adopta el análisis Redit. Los resultados del ensayo son los que siguen a continuación (Tabla 14):

Tabla 13 Patrón de Evaluación de Clasificación del Grado de Adherencia Intestinal

Clasificación	Estado de adherencia
0	Completamente sin adherencia
I	Una zona de adherencia entre órganos internos o entre órgano interno y pared abdominal
II	Dos zonas de adherencia entre órganos internos o entre órgano interno y pared abdominal
III	Más de dos zonas de adherencia y los órganos internos no se adhieren a la pared abdominal directamente
IV	Los órganos internos se adhieren a la pared abdominal directamente, no importa cuántas zonas de adherencia

40

Tabla 14 Efecto de reína y arginina en adherencia intestinal en ratas

grupo	dosificación (mg/kg)	Clasificación del grado de adherencia				
		0	I	II	III	IV
grupo de control modelo		0	0	2	7	3
grupo de dexametasona	10	1	2	8	1	0
grupo de dosis elevada de reína y arginina	12	3	5	2	2	0
grupo de dosis baja de reína y arginina	6	1	4	3	3	1
grupo de reína y sodio	6	1	4	2	3	2

Los resultados mostraron que las clasificaciones de adherencia abdominal del grupo de dosis elevada de reína y arginina y del de dosis baja y grupo de reína y sodio tienen significancia estadística en comparación con los del grupo de control ($p < 0,05$).

Ejemplo 59 Efecto de conjugados de reína y glucosamina en el tratamiento de artritis

1. Efecto de xileno en la inflamación de la aurícula en ratones

Cincuenta ratones Kunming macho se seleccionaron, con un peso de 18-22 g cada uno, y se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de aspirina, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupos de dosis baja de reína y glucosamina. Cada grupo tenía 10 ratones respectivamente. A los ratones se les administraron los medicamentos mediante administración intragástrica cada día, para 0,2 ml/10 g de peso corporal. A los ratones del grupo de control modelo se les administró un volumen igual de solución salina fisiológica, una vez cada día, administración continua durante 3 días. Después de 60 minutos de la administración final, el ensayo se realizó de acuerdo con el método en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 911]. El grado de inflamación de la aurícula se calculó y se realizó el análisis estadístico. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Efecto de reína y glucosamina en la inflamación de la aurícula inducida por xileno en ratones ($\bar{X} \pm DT$, n = 10)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	grado de inflamación de la aurícula (g)	tasa de inhibición(%)
control modelo	-	17,8 ± 2,4	-
aspirina	200	9,1 ± 1,8**	48,9
reína y glucosamina	80	10,3 ± 2,6**	42,1
	40	12,3 ± 2,1**	30,9
reína y sodio	40	12,5 ± 2,2**	29,8

** P < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo

Los resultados mostraron que, la reína y glucosamina tenía un efecto inhibitorio evidente en la inflamación de la auricular inducida por xileno en ratones, en comparación con el grupo de control modelo, hay una diferencia extremadamente significativa ($P < 0,01$).

2. Efecto en la exudación por pleuresía aguda y leucoplasia en ratas

Cuarenta ratas macho de 200 ± 20 g de pesos se seleccionaron y se dividieron en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de indometacina, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina. Ocho ratas para cada grupo. A las ratas se les administraron medicamentos mediante administración intraperitoneal, una hora más tarde, a las ratas se les indujo pleuresía aguda con carragenano de acuerdo con el método en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 916]. Cuatro horas más tarde, las ratas y sacrificaron y se midió el volumen de la efusión pleural y el recuento total de glóbulos blancos. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16 Efecto de reína y glucosamina en la exudación por pleuresía aguda y leucoplasia en ratas ($\bar{X} \pm DT$, n = 8)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Volumen de fluido de exudación	WBC (X 109/l)
control de modelo	-	0,79 ± 0,24	8,98 ± 1,46
grupo de indometacina	10	0,26 ± 0,11**	3,01 ± 1,59**
reína glucosamina	40	0,28 ± 0,13**	3,10 ± 1,09**
	20	0,31 ± 0,18*	3,87 ± 1,76*

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Volumen de fluido de exudación	WBC (X 109/l)
reína y sodio	20	0,33 ± 0,12*	3,98 ± 1,64*
* P < 0,05, ** P < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo			

Los resultados mostraron que, las ratas del grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina pueden resistir de forma significativa la insurrección por pleuresía aguda inducida por carragenano y leucoplasia en ratas.

5

3. Efecto en la función inmunológica en ratones

Cincuenta ratones Kunming, la mitad machos y la mitad hembras, con un peso de 18-22 g cada uno se seleccionaron y se dividieron forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de ciclofosfamida, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis pequeñas de reína y glucosamina, 10 ratones por cada grupo. A los ratones se les administraron los medicamentos mediante

10

administración intragástrica, 0,2 ml/10g de peso corporal, una vez cada día y se administrados durante 3 días en sucesión. Después de administrar dos medicamentos a los ratones, 30 minutos más tarde, el ensayo se realizó de acuerdo con el método en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 934]. El índice fagocítico K y el índice fagocítico corregido α se calcularon, y el ensayo t se realizó para análisis estadístico. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

15

Tabla 17 Efecto de reína y glucosamina en la función inmunológica en ratones ($\bar{X} \pm DT$, n = 10)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Índice de eliminación (k)	Índice fagocítico (α)
control de modelo	-	0,0354 ± 0,0141	5,498 ± 0,6301
ciclofosfamida	20	0,0192 ± 0,0102**	4,0208 ± 0,6698**
reína glucosamina	80	0,0221 ± 0,0086**	4,4549 ± 0,7237**
	40	0,0265 ± 0,0102*	4,8725 ± 0,7246*
reína y sodio	40	0,0272 ± 0,0124*	4,9134 ± 0,7498*
** P < 0,01 en comparación con el grupo de control modelo			

20

Los resultados mostraron que, reína y glucosamina pueden reducir el índice de eliminación y el índice fagocítico en ratones, lo que indica que tiene la función de regular la función inmunológica.

25

4. Efecto de reína y glucosamina en la formación de granuloma en ratas

30

Las ratas se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos (grupo de control modelo, grupo de indometacina, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina y grupo de reína y sodio). Cada grupo tiene 10 ratones. De acuerdo con el método en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 3ª versión): 918], se construyeron los modelos, y a las ratas se les administraron medicamentos desde el día en el que comenzaron las operaciones. Inyección intramuscular de indometacina de 10 mg / kg, volumen de administración: de 0,41 ml/100 g; para el grupo de solución salina fisiológica y el grupo de administración del medicamento, el volumen de administración para cada momento: 0,4 ml/100 g, administración intragástrica. Dos semanas más tarde, las ratas se sacrificaron y el ensayo se realizó de acuerdo con el método en la bibliografía. El peso neto de la granulación se calculó, y el ensayo t se usó para la comparación intergrupo. Los resultados se muestran como sigue a continuación (Tabla 18):

35

Tabla 18 Efecto de reína y glucosamina en la formación de granulomas en ratas ($\bar{X} \pm DT$, n = 10)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Peso neto de la granulación (mg)
grupo de control de modelo	-	19,20 ± 3,52
grupo de indometacina	10	12,17 ± 2,49**
grupo de dosis elevada de reína y glucosamina	40	12,94 ± 2,34**
grupo de dosis baja de reína y glucosamina	20	14,73 ± 3,15**
reína y sodio	20	15,23 ± 2,99 Δ Δ
** P < 0,01 en comparación con el grupo de solución salina fisiológica.		

Los resultados mostraron que, en comparación con los resultados del grupo modelo, hay un efecto inhibitorio evidente en la formación de granuloma en ratas en el grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja ig de reína y glucosamina, $p < 0,01$.

5 5. Efecto en la respuesta al retorcimiento por dolor inducido por ácido acético en ratones

10 Cincuenta ratones Kunming, la mitad machos y la mitad hembras, con un peso de 18-22 g cada uno se seleccionaron y se dividieron forma aleatoria en cinco grupos, en particular, grupo de control modelo, grupo de aspirina, grupo de reína y sodio, grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja de reína y glucosamina, 10 ratones por cada grupo. A los ratones se les administraron los medicamentos mediante administración intragástrica cada día, 0,2 ml/10g de peso corporal, una vez cada día y se administrados durante 12 días en sucesión. Después de la administración final de los medicamentos, 30 minutos más tarde, el ensayo se realizó de acuerdo con los métodos en la bibliografía [Xu Shuyun, Methodology in Pharmacological Experiment (la 1ª versión): 882]. La tasa de inhibición para la respuesta al retorcimiento por dolor se calculó. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

15

Tabla 19 Efecto de reína y glucosamina en la respuesta al retorcimiento por dolor en ratones ($\bar{X} \pm DT$, $n = 10$)

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Veces de retorcimiento por dolor (por/20 min)	Tasa de inhibición (%)
Control de modelo	-	32,3 ± 5,4	
Grupo de aspirina	200	11,1 ± 6,3**	65,6
Reína glucosamina	80	16,6 ± 8,7**	48,6
	40	20,3 ± 9,2*	37,1
Reína y sodio	40	20,1 ± 8,9*	37,7

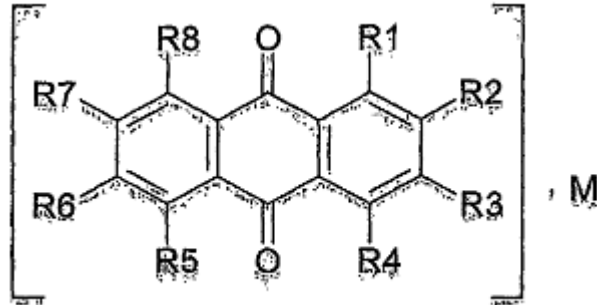
* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ en comparación con el grupo de control modelo

20 Los resultados del ensayo mostraron que, en comparación con el grupo modelo, hay un efecto inhibitorio evidente en la aparición de la respuesta al retorcimiento por dolor lucida por ácido acético en ratones en el grupo de dosis elevada y grupo de dosis baja ig de reína y glucosamina. En comparación con el grupo modelo, hay una diferencia significativa, lo que indica que la reína y glucosamina tiene efecto analgésico.

25 Los cinco ensayos que se han mencionado anteriormente mostraron que, la reína y glucosamina preparara en el presente documento tiene las funciones de anti-inflamación, regulación del sistema inmunológico y efecto analgésico, y se puede usar en el tratamiento de la artritis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de reína o análogos de reína, en el que la fórmula general (I) de dicho compuesto es:



5

en el que la parte izquierda de fórmula general (I) se selecciona entre (1) reína o análogos de la misma, en el que uno o dos sustituyentes de R2-R3, R6-R7 son COOH, al menos dos sustituyentes de R1 a R8 son -H; o (2) la parte eficaz que contiene reína se extrae de plantas; en el que en la fórmula general (I) M representa meglumina o arginina.

10

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la parte izquierda de dicha fórmula general es la parte eficaz que contiene reína, en el que el contenido de reína está dentro del intervalo de un 50 a un 99 %.

15

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la parte izquierda de dicha fórmula general (I) es reína o un análogo de la misma, y R1 a R8 de la parte izquierda de dicha fórmula general se seleccionan entre los sustituyentes de la siguiente tabla:

No.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
1	OH		COOH					OH
2	OCH ₃	OH	COOH					
3	OH	OH				COOH	OH	
4		COOH		OH	OH		OH	
5		COOH	OH		OH			OH
6		COOH		OH	OH		OCH ₃	
7	OCH ₃	OH	COOH			OCH ₃	OCH ₃	OH
8	OCH ₃	OH	COOH			OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
9	OCH ₃	OH	COOH			OH	OCH ₃	OH
10	OCH ₃	OH	COOH					OH
11	OH	COOH	OH			OCH ₃		OH
12	OH	COOH			OH	OH	OH	
13	OCH ₃	COOH	OH					
14	OCH ₃	COOH	OH					
15	OH		OH			COOH		
16	OH	COOH				OH		
17	OH	OH	COOH	OH				
18	OH		COOH			OCH ₃		OH
19	OH	COOH	CH ₃			OH		OH
20	OH	COOH			OH	OH		
21	OH	COOH	OH			OH	COOH	OH
22	OH		COOH		OH			OH
23	OH		COOH	OH		OCH ₃		OH
24	OH	COOH		OH	OH			OH
25	OH			OH			COOH	
26	OH		COOH					
27	OH	COOH	OH					
28	OH	COOH		OH	OH			

29	OH	COOH		OH				OH
30		OH		OCH ₃	OH		COOH	
31	OH	COOH	OH		OH			
32		COOH						
33	OH	COOH		OH	OCH ₃		OH	
34	OH	COOH			OH			
35	OH	COOH		OH				
36	OH	OH	OH			COOH		OH
37	OH	OH	COOH					OH
38	OH		COOH		OH	OH		OH
39	OH	OH	OCH ₃			COOH		OH
40	OH		OCH ₃			COOH	OH	
41	OH	OH	COOH			OCH ₃		OH
42	OH		COOH		OH	OCH ₃	OH	OH
43	OH	COOH	OH		OH	OCH ₃		
44	OH						COOH	
45	OH	COOH				OH	OCH ₃	OCH ₃

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dichas partes eficaces que contienen reína se extraen de *Rheum Palmatum L.*, *Rheum tanguticum Maxim. ex Balf* o *Rheum officinale Baill.*, *Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.*, *Folium sennae*, *Polygonum multiflorum Thunb.* o *Semen cassiae*.
5. Un proceso para la fabricación de compuestos de reína o análogos de reína de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende: hacer reaccionar partes eficaces que contienen reína o monómeros de reína o análogos de reína con meglumina o arginina en una proporción molar de 1:0,5 a 4,0 en agua y/o un disolvente de alcohol con calentamiento, de modo que dichas partes eficaces que contienen reína o monómeros de reína o análogos de reína se combinan con la meglumina o arginina mediante fuerzas moleculares para formar compuestos.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende: mezclar un monómero de reína con agua y/o alcohol en una proporción molar de 1: 0,5 a 4,0, añadir meglumina o arginina, mezclar de manera uniforme la mezcla de reacción a la vez que se agita y extraer la mezcla de reacción con disolventes a presión reducida.
7. Uso de compuestos de reína o análogos de reína de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para tratar y prevenir la nefrosis diabética.
8. Uso de compuestos de reína o análogos de reína de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para recuperar la función gastrointestinal y prevenir la adherencia intestinal.
9. Uso de compuestos de reína o análogos de reína de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para tratar y prevenir la osteoartritis.

ensayo funcional analítico
 Varicel III CHNS
 número de serie 11045069

N.º Nombre	Peso [mg]	02 Prot. [%]	Propor- ción C/N	Conte- nido [%]	Área pico del blanco	Valor
------------	-----------	--------------	------------------	-----------------	----------------------	-------

37 DHSJAS	2.0240	1	0.000	4.590	N: 12.04	8174	0
					C: 55.28	26047	0
					S: 0.000	57	57
					H: 4.873	6474	0
38 DHSJAS	2.2300	1	0.000	4.581	N: 12.05	9010	0
					C: 55.20	28641	0
					S: 0.000	43	43
					H: 4.885	7234	0

FIG. 1

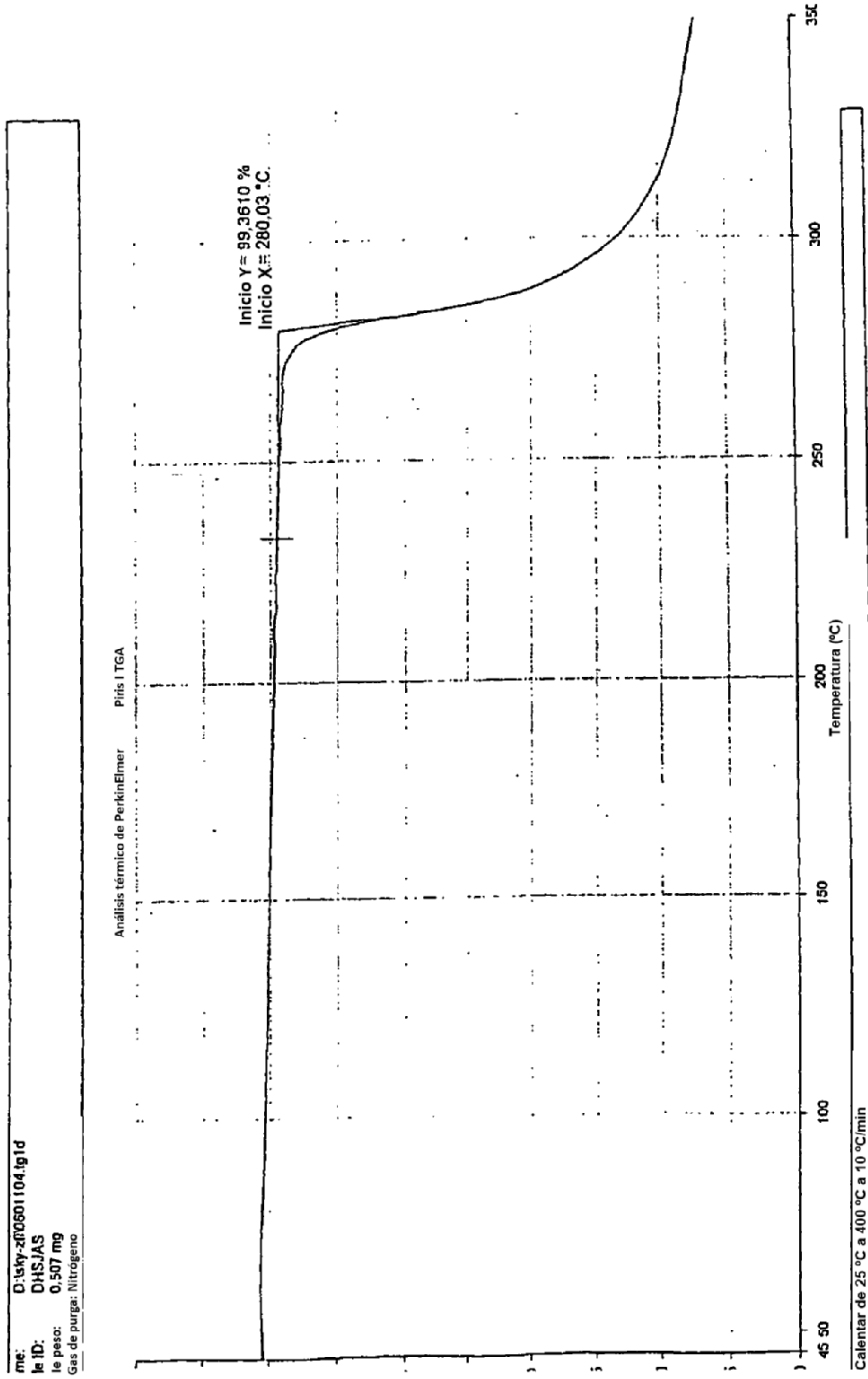


FIG .2

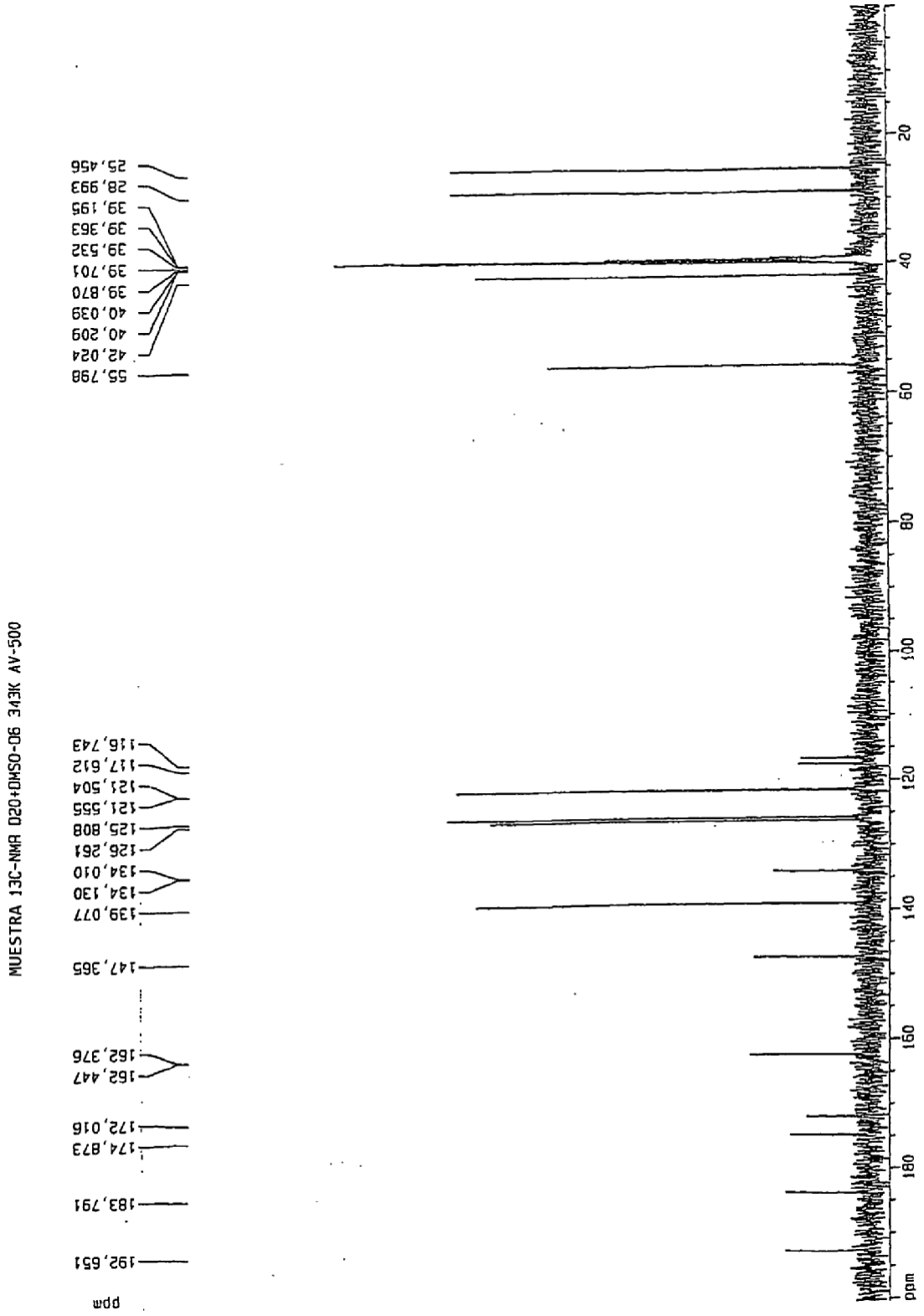


FIG. 3

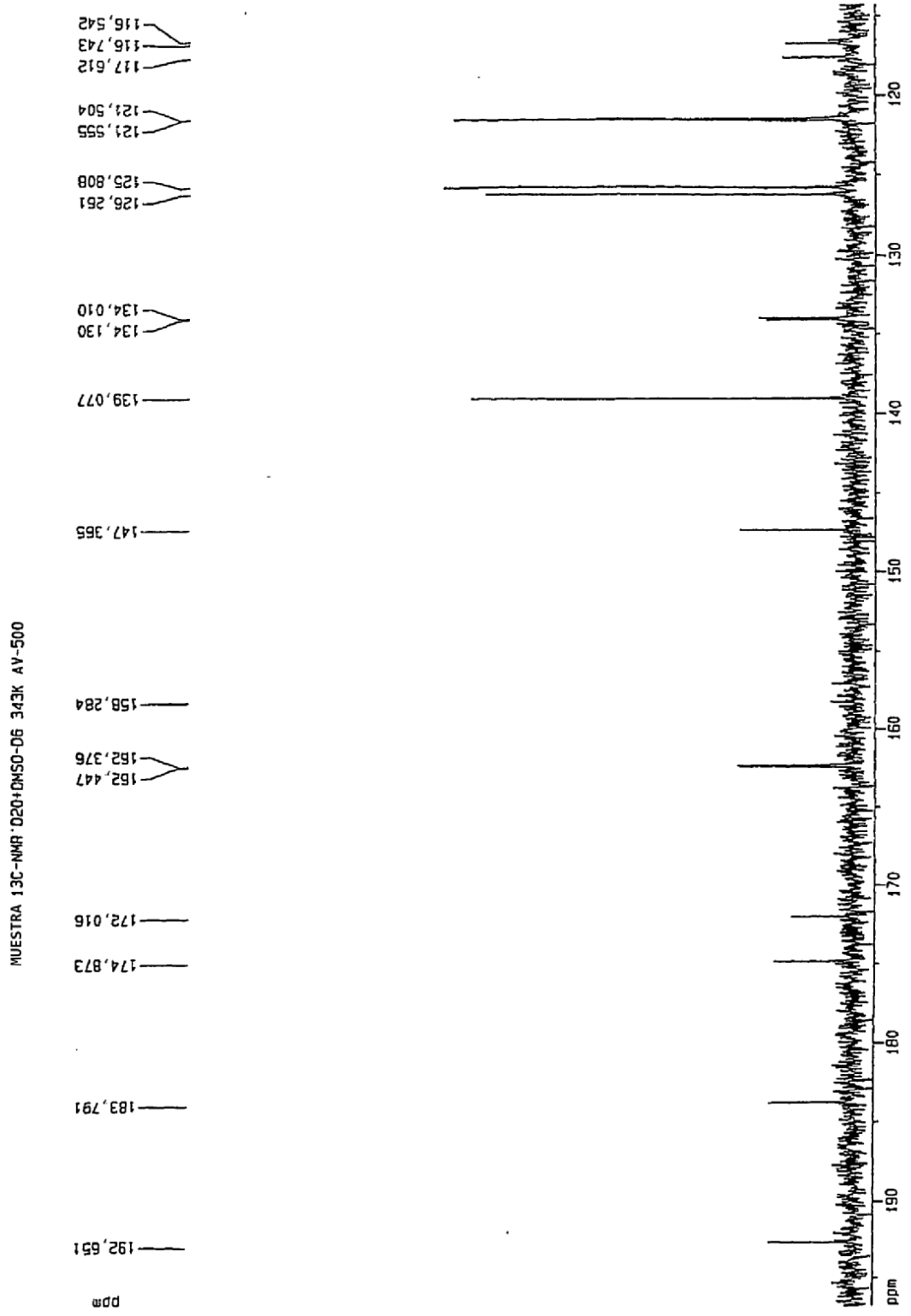


FIG. 4