



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0722181-9 A2



(22) Data de Depósito: 30/11/2007
(43) Data da Publicação: 08/04/2014
(RPI 2257)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/7076
A61K 36/725
C07H 1/08
A61K 9/08
A61K 9/10
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 9/50
A61P 25/24

(54) Título: "MEDICAMENTO ANTIMELANCÓLICO
PREPARADO COM MATERIAIS À BASE DE CAMP DE
JUJUBA"

(57) Resumo:

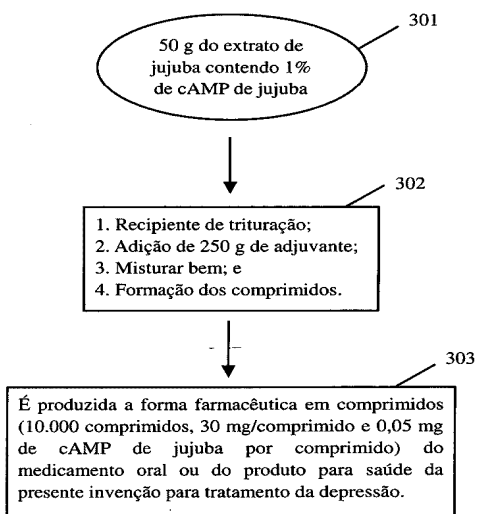
(73) Titular(es): YU-FEN CHI, ZUOGUANG ZHANG

(72) Inventor(es): ZUOGUANG ZHANG

(74) Procurador(es): CRUZEIRO NEWMARC
PATENTES E MARCAS LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT CN2007003397 de
30/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2009/070921 de
11/06/2009



**"MEDICAMENTO ANTIMELANCÓLICO PREPARADO COM
MATERIAIS À BASE DE cAMP DE JUJUBA"**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um medicamento ou
5 a um produto para saúde preparado a partir de material à base de
adenosina monofosfato cíclica de jujuba (cAMP de jujuba) para
tratamento da depressão (melancolia). Além disso, a presente
invenção refere-se a um método de preparação do medicamento ou do
produto para saúde a partir do material à base de cAMP de jujuba
10 para tratamento da depressão.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

A depressão é uma doença comum. De acordo com as
estatísticas, cerca de 25% das mulheres da população mundial já
sentiram depressão em suas vidas, e cerca de 10% dos homens já
15 sentiram depressão (com referência a *Modern Psychology* escrito por
Ch'un-Hsing Chang). A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou
que "a incidência de depressão no mundo é de aproximadamente 11%.
Atualmente, existem cerca de 340 milhões de pacientes psicológicos
deprimidos no mundo, e este número está crescendo. Foi descoberto
20 em uma investigação que a depressão será a segunda doença mais
comum no mundo daqui 20 anos."

Atualmente, os medicamentos antidepressivos
consistem principalmente no Prozac, Paxil e Zoloft etc., que
pertencem à classe de inibidor seletivo de recaptação de
25 serotonina (ISRS), inibidor de recaptação de serotonina-
norepinefrina (IRSN) e inibidor de recaptação de norepinefrina e
dopamina (IRND), inibindo a captação de 5-hidroxitriptamina (5-HT),
norepinefrina (NE) e dopamina (DA). O mecanismo pelo qual esses

medicamentos funcionam é aumentando a quantidade de neurotransmissores humanos, tais como 5-HT, de modo a reduzir e aliviar os sintomas da depressão.

No entanto, esses produtos farmacêuticos possuem

5 vários efeitos colaterais de diferentes gravidades, por exemplo, aumento do índice de suicídio, dor de cabeça, tontura, vertigem, insônia, hipersonia, tinido, sede, falta de apetite, anorexia, aumento do peso corporal, aumento da pressão arterial, dor de estômago, náusea com regurgitação, êmese, dispepsia, diarréia,

10 constipação, dor nas pernas, erupção cutânea, agitação, convulsões, hiperhidrose, edema, apetite sexual, impotência etc. Nos últimos anos, os medicamentos contra a depressão, por exemplo, Prozac etc., têm se tornado um sério problema social. Em 2004, a Agência de

Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA)

15 obrigou as empresas farmacêuticas a revisar os rótulos dos produtos de modo a informar claramente os efeitos colaterais e os cuidados nas instruções dos 32 principais medicamentos antidepressivos no mercado, e a enfatizar aos médicos e enfermeiros que esses medicamentos podem aumentar o índice de

20 suicídio de crianças e adolescentes. Em 1996, descobriu-se que, dentre eles, o Paxil era ainda mais prejudicial e este foi continuamente retirado do mercado desde 2001. Em junho de 2004, o Procurador Geral do Estado de Nova York acusou a GlaxoSmithKline Company da Grã-Bretanha de omitir o relatório de pesquisa sobre a

25 relação entre o Paxil e o "aumento do risco de comportamento e tendências suicidas em adolescentes." Em decorrência da atual situação, a busca por uma nova geração de medicamentos com menos efeitos colaterais e mais qualidades antidepressivas

pronunciadas/potentes se tornou o centro das atenções de todo o mundo farmacêutico.

Portanto, é uma tentativa do requerente abordar a situação acima encontrada na técnica anterior.

5 **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

O objetivo da presente invenção é prover um medicamento ou um produto para saúde preparado a partir de material contendo cAMP de jujuba para tratamento da depressão a fim de superar a escassez da técnica atual. Em particular, a
10 invenção provê novos esquemas técnicos que evitam os efeitos colaterais dos atuais medicamentos antidepressivos.

Outro objetivo da presente invenção é prover o método de preparação do medicamento ou do produto para saúde a partir do material contendo cAMP de jujuba para tratamento da
15 depressão.

O esquema de resolução do produto farmacêutico da presente invenção é o resultado almejado pelo inventor. O esquema de resolução combina as teorias da medicina moderna e da farmacologia. Em particular, o esquema de resolução combina os
20 campos de pesquisa da adenilato ciclase (AC) - via de transdução de sinal da adenosina monofosfato cíclica (cAMP), e do processo de transcrição de indução da cAMP, e mais. O inventor baseia-se na pesquisa dos materiais botânicos tradicionais para tratamento da depressão. Após muita experimentação com animais, a pesquisa
25 provou que a cAMP de jujuba, sendo a cAMP extrínseca não-hidrolisável, pode participar do processo metastático da cAMP do organismo e simular a função enzimática para aumentar a cAMP nas células, atingindo assim os efeitos antidepressivos. A cAMP de

jujuba é extraída da fruta comestível diariamente, a jujuba. Na
 longa história do consumo humano diário de jujuba como fruta e
 como materiais fitoterápicos chineses, não houve casos de reação
 prejudicial associada à ingestão de jujuba, ao contrário dos
 5 atuais medicamentos antidepressivos que possuem muitos efeitos
 colaterais indesejáveis. Posteriormente, o inventor extrai a
 jujuba contendo traços de cAMP de jujuba (aproximadamente um em
 dez mil) com água, o inventor purifica o extrato aquoso de jujuba
 no extrato de jujuba contendo 1% de cAMP de jujuba. O extrato de
 10 jujuba então obtido é testado em experimentos com animais para
 determinar a função antidepressiva experimental; o resultado
 demonstra que o extrato de jujuba tem função antidepressiva
 experimental. Em contraste, o extrato aquoso de jujuba que não foi
 purificado para aumentar a concentração de cAMP de jujuba,
 15 enquanto contém traços de cAMP de jujuba, não tem a evidente
 função antidepressiva experimental quando a dose farmacêutica
 normal é empregada no teste de experimento animal para a função
 antidepressiva experimental. Portanto, a invenção apresenta o novo
 esquema técnico de produção de um produto farmacêutico a partir de
 20 uma matéria-prima de cAMP de jujuba para tratamento da depressão,
 de modo a melhorar a escassez na técnica anterior.

cAMP de jujuba:

Fonte: o fruto maduro saco da *Zizyphus jujuba*
Mill.

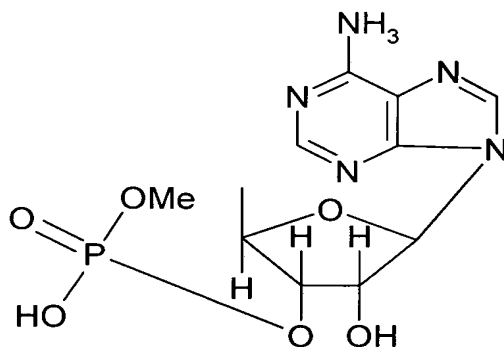
25 Sinônimo: adenosina monofosfato 3',5'-cíclica ou
 fosfato 3',5'-cíclico.

Nome em inglês: *cyclic adenosine-3',5'-*
monophosphate.

Fórmula molecular e peso molecular relativo:
 $C_{10}H_{13}N_5O_6P \cdot H_2O$ e 347,23, respectivamente.

Atividade biológica: A atividade do material tipo
 cAMP na jujuba é similar à da cAMP. A cAMP, sendo a cAMP
 5 extrínseca não-hidrolisável, pode simular a função enzimática para
 aumentar a cAMP nas células.

Fórmula estrutural:



De acordo com um aspecto da presente invenção, é
 provido um medicamento para tratamento da depressão. O medicamento
 contém cAMP de jujuba.

15 Preferencialmente, o medicamento é produzido como
 um medicamento oral.

Preferencialmente, o medicamento tem uma forma
 farmacêutica selecionada de um grupo consistindo em comprimido,
 cápsula, pó, pílula, pó fino, solução, microcápsula, suspensão,
 20 emulsão, partícula, pílula para imersão e rolo.

Preferencialmente, a forma farmacêutica é uma
 primeira forma farmacêutica oral para administração uma vez ao dia
 e tem de 0,003 mg a 0,3 mg de cAMP de jujuba. Preferencialmente, a
 primeira forma farmacêutica oral tem de 0,01 mg a 0,25 mg de cAMP
 25 de jujuba.

Preferencialmente, a forma farmacêutica é uma

segunda forma farmacêutica oral para administração duas vezes ao dia e tem de 0,002 mg a 0,2 mg de cAMP de jujuba. Preferencialmente, a segunda forma farmacêutica oral tem de 0,005 mg a 0,12 mg de cAMP de jujuba.

5 Preferencialmente, a forma farmacêutica é uma terceira forma farmacêutica oral para administração três vezes ao dia e tem de 0,001 mg a 0,1 mg de cAMP de jujuba. Preferencialmente, a terceira forma farmacêutica oral tem de 0,003 mg a 0,08 mg de cAMP de jujuba.

10 Preferencialmente, a forma farmacêutica é uma quarta forma farmacêutica oral para administração quatro vezes ao dia e tem de 0,0008 mg a 0,06 mg de cAMP de jujuba. Preferencialmente, a quarta forma farmacêutica oral tem de 0,002 mg a 0,04 mg de cAMP de jujuba.

15 Preferencialmente, o medicamento de acordo com a reivindicação 1 contém ainda pelo menos um veículo ou aditivo farmacologicamente aceitável..

Preferencialmente, o medicamento é produzido como um produto para saúde ou um suplemento alimentar.

20 Preferencialmente, a cAMP de jujuba é extraída da jujuba.

Preferencialmente, a jujuba é extraída para obtenção de um primeiro extrato tendo uma primeira concentração de cAMP de jujuba, o primeiro extrato é ainda extraído para obtenção de um segundo extrato tendo uma segunda concentração de cAMP de jujuba, a segunda concentração de cAMP de jujuba é maior que a primeira concentração de cAMP de jujuba, e o segundo extrato é uma matéria-prima no medicamento.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é provido um método de preparação de cAMP de jujuba de um medicamento para tratamento da depressão. O método de preparação compreende as etapas de: (a) extração da jujuba para obtenção de um primeiro extrato tendo uma primeira concentração de cAMP de jujuba; e (b) purificação do primeiro extrato para obtenção de um segundo extrato tendo uma segunda concentração de cAMP de jujuba. A segunda concentração de cAMP de jujuba é maior que a primeira concentração de cAMP de jujuba.

Preferencialmente, a etapa (b) é realizada pela cromatografia do primeiro extrato com uma resina macroporosa ligada a um grupo aldeído.

Preferencialmente, a etapa (b) compreende ainda as etapas de: (b1) cromatografia do primeiro extrato com uma resina macroporosa OU-2 ligada ao grupo aldeído; e (b2) cromatografia do primeiro extrato com uma resina macroporosa ME-2 ligada ao grupo aldeído.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é provido um método de preparação de cAMP de jujuba. O método inclui as etapas de: (a) extração da jujuba para obtenção de um primeiro extrato; e (b) cromatografia do primeiro extrato com uma resina macroporosa tendo um grupo aldeído ligado a ela.

Os objetivo e vantagens acima da presente invenção ficarão mais facilmente evidentes aos técnicos no assunto após a revisão das seguintes descrições detalhadas e dos desenhos anexos, nos quais:

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um fluxograma mostrando um método de

preparação de um medicamento de acordo com uma primeira configuração preferida da presente invenção;

A Figura 2 é um fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma segunda
5 configuração preferida da presente invenção;

A Figura 3 é um fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma terceira configuração preferida da presente invenção;

A Figura 4 é um fluxograma mostrando um método de
10 preparação de um medicamento de acordo com uma quarta configuração preferida da presente invenção;

A Figura 5 é um fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma quinta configuração preferida da presente invenção;

15 A Figura 6 é um fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma sexta configuração preferida da presente invenção; e

A Figura 7 é um fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma sétima configuração
20 preferida da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA CONFIGURAÇÃO PREFERIDA

A presente invenção será agora descrita mais especificamente com referência às configurações a seguir. Deve ser observado que as descrições a seguir das configurações preferidas
25 da presente invenção são aqui apresentadas para fins exclusivos de ilustração e descrição; o objetivo não é ser exaustiva ou limitada à forma exata revelada.

Para atingir o objetivo da presente invenção, os

esquemas técnicos da presente invenção são particularmente providos como segue.

EXEMPLO 1:

O medicamento oral da presente invenção para
5 tratamento da depressão é produzido a partir do material contendo
cAMP de jujuba.

EXEMPLO 2:

A matéria-prima contendo cAMP de jujuba é
produzida como qualquer forma farmacêutica de medicamento oral
10 farmacologicamente comum da presente invenção, por exemplo,
comprimido, cápsula, pó, pílula, pó fino, solução, microcápsula,
suspensão, emulsão, partícula, pílula para imersão e rolo etc.,
para tratamento da depressão.

EXEMPLO 3:

15 O produto farmacêutico da presente invenção é
produzido a partir da matéria-prima contendo 0,003 ~ 0,3 mg de
cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração uma
vez ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente
invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,01 ~
20 0,25 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para
administração uma vez ao dia.

EXEMPLO 4:

O produto farmacêutico da presente invenção é
produzido a partir da matéria-prima contendo 0,002 ~ 0,2 mg de
25 cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração duas
vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da
presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo
0,005 ~ 0,12 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para

administração duas vezes ao dia.

EXEMPLO 5:

O produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,001 ~ 0,1 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração três vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,003 ~ 0,08 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração três vezes ao dia.

10

EXEMPLO 6:

O produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,0008 ~ 0,06 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração quatro vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,002 ~ 0,04 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração quatro vezes ao dia.

15

EXEMPLO 7:

Depois de trituração, a jujuba é embebida em água em temperatura ambiente, e então a jujuba embebida passa por decocção e sedimentação de álcool para obtenção do extrato de jujuba, que é ainda absorvido, sequencialmente separado pelas resinas macroporosas OU-2 e ME-2 e seco. Por fim, o extrato de jujuba contendo alta concentração de cAMP de jujuba é obtido para ser a matéria-prima para preparação do produto farmacêutico da presente invenção.

20

25

EXEMPLO 8:

O medicamento oral da presente invenção pode

conter os veículos e aditivos farmacologicamente aceitáveis e sua composição.

EXEMPLO 9:

O medicamento oral da presente invenção pode ser
5 ainda fabricado como produto para saúde e suplementos alimentares.

Para atingir o objetivo da presente invenção, os métodos de preparação do produto farmacêutico são providos a seguir.

MÉTODO 1:

10 De acordo com o método farmacêutico padrão das Boas Práticas de Fabricação (BPF), o medicamento oral da presente invenção para tratamento da depressão é produzido a partir da matéria-prima contendo cAMP de jujuba.

MÉTODO 2:

15 De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, a matéria-prima contendo cAMP de jujuba é produzida como qualquer forma farmacêutica de medicamento oral farmacologicamente comum da presente invenção, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, pílula, pó fino, solução, microcápsula, suspensão, emulsão,
20 partícula, pílula para imersão, e rolo etc., para tratamento da depressão.

MÉTODO 3:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a
25 partir da matéria-prima contendo 0,003 ~ 0,3 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração uma vez ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,01 ~ 0,25 mg de

cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração uma vez ao dia.

MÉTODO 4:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,002 ~ 0,2 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração duas vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,005 ~ 0,12 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração duas vezes ao dia.

MÉTODO 5:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,001 ~ 0,1 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração três vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,003 ~ 0,08 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração três vezes ao dia.

MÉTODO 6:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,0008 ~ 0,06 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para administração quatro vezes ao dia. Preferencialmente, o produto farmacêutico da presente invenção é produzido a partir da matéria-prima contendo 0,002 ~ 0,04 mg de cAMP de jujuba como uma forma farmacêutica para

administração quatro vezes ao dia.

MÉTODO 7:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, depois de trituração, a jujuba é embebida em água em temperatura ambiente, e então a jujuba embebida é extraída por decocção e sedimentação de álcool para obtenção do extrato de jujuba, que é ainda absorvido, sequencialmente separado pelas resinas macroporosas OU-2 e ME-2 e seco. Por fim, o extrato de jujuba contendo alta concentração de CAMP de jujuba é obtido para ser a matéria-prima para preparação do medicamento da presente invenção.

MÉTODO 8:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o medicamento oral da presente invenção pode conter os veículos e aditivos farmacologicamente aceitáveis e sua composição.

MÉTODO 9:

De acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, o medicamento oral da presente invenção pode ser ainda fabricado como produto para saúde e suplementos alimentares.

AS CONFIGURAÇÕES PREFERIDAS

A presente invenção é ainda ilustrada como segue pela combinação das figuras e das configurações preferidas.

CONFIGURAÇÃO 1:

Vide a Figura 1, que é o fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma primeira configuração preferida da presente invenção. Na Figura 1, de acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 30 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de CAMP de jujuba são a matéria-

prima (etapa 101). Duzentos e setenta gramas (270) g do adjuvante e do excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da forma farmacêutica em comprimidos (10.000 comprimidos, 30
5 mg/comprimido e 0,03 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do medicamento oral ou do produto para saúde da presente invenção para tratamento da depressão (etapas 102 e 103).

CONFIGURAÇÃO 2:

Vide a Figura 2, que é o fluxograma mostrando um
10 método de preparação de um medicamento de acordo com uma segunda configuração preferida da presente invenção. Na Figura 2, de acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 30 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de cAMP de jujuba são a matéria-prima (etapa 201). Quatrocentos e vinte (420) g do adjuvante e do
15 excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da forma farmacêutica em comprimidos (15.000 comprimidos, 30 mg/comprimido e 0,02 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do medicamento oral ou do produto para saúde da presente invenção
20 para tratamento da depressão (etapas 202 e 203).

CONFIGURAÇÃO 3:

Vide a Figura 3, que é o fluxograma mostrando um
método de preparação de um medicamento de acordo com uma terceira configuração preferida da presente invenção. Na Figura 3, de
25 acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 50 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de cAMP de jujuba são a matéria-prima (etapa 301). Duzentos e cinquenta (250) g do adjuvante e do excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e

estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da forma farmacêutica em comprimidos (10.000 comprimidos, 30 mg/comprimido e 0,05 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do medicamento oral ou do produto para saúde da presente invenção
5 para tratamento da depressão (etapas 302 e 303).

CONFIGURAÇÃO 4:

Vide a Figura 4, que é o fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma quarta configuração preferida da presente invenção. Na Figura 4, de
10 acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 30 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de cAMP de jujuba são a matéria-prima (etapa 401). Duzentos e dez (210) g do adjuvante e do excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da
15 forma farmacêutica em comprimidos (12.000 comprimidos, 20 mg/comprimido e 0,25 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do medicamento oral ou do alimento para saúde da presente invenção para tratamento da depressão (etapas 402 e 403).

CONFIGURAÇÃO 5:

20 Vide a Figura 5, que é o fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma quinta configuração preferida da presente invenção. Na Figura 5, de acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 17 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de cAMP de jujuba são a matéria-
25 prima (etapa 501). Cento e oitenta e três (183) g do adjuvante e do excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da forma farmacêutica em comprimidos (10.000 comprimidos, 20

mg/comprimido e 0,17 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do medicamento oral ou do produto para saúde da presente invenção para tratamento da depressão (etapas 502 e 503).

CONFIGURAÇÃO 6:

5 Vide a Figura 6, que é o fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma sexta configuração preferida da presente invenção. Na Figura 6, de acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, 13 g do extrato de jujuba preparado contendo 1% de cAMP de jujuba são a matéria-
10 prima (etapa 601). Cento e oitenta e sete (187) g do adjuvante e do excipiente (por exemplo, amido, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio etc.) são adicionados para a produção da forma farmacêutica em comprimidos (10.000 comprimidos, 20 mg/comprimido, e 0,013 mg de cAMP de jujuba por comprimido) do
15 medicamento oral ou do produto para saúde da presente invenção para tratamento da depressão (etapas 602 e 603).

CONFIGURAÇÃO 7:

Vide a Figura 7, que é o fluxograma mostrando um método de preparação de um medicamento de acordo com uma sétima
20 configuração preferida da presente invenção. Na Figura 7, de acordo com o método farmacêutico padrão das BPF, depois que 10 kg de jujuba (etapa 701) são triturados, a jujuba triturada é embebida em água em temperatura ambiente, e então a jujuba embebida é extraída por decocção e sedimentação de álcool para
25 obtenção do extrato de jujuba, que é ainda absorvido, sequencialmente separado pelas resinas macroporosas OU-2 e ME-2 e seco, de modo a se obter 30 g do extrato de jujuba contendo cAMP de jujuba (etapa 702). O extrato de jujuba contendo 1% (300 mg) de

cAMP de jujuba é medido por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), de modo a se produzir o medicamento oral ou o produto para saúde da presente invenção para tratamento da depressão (etapa 703).

5 EXPERIMENTO 1: INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO 3 NO
EXPERIMENTO DE SUSPENSÃO DE CAMUNDONGOS PELA CAUDA

1.1 Animais experimentais: camundongos ICR, machos, $22,0 \pm 2$ g de peso corporal, secundários, são fornecidos pelo Departamento de Ciências com Animais Experimentais da Universidade Médica da Capital, Pequim.

1.2 Medicamentos do experimento: o medicamento da Configuração 3 é fornecido pela Beijing Wonner Biotech. Ltd. Co., e a paroxetina (Paxil) é o produto da Zhong Mei Tianjin Smith Kline Pharmaceuticals Co. Ltd.

15 1.3 Equipamentos do experimento: cronômetro.

1.4 Desenhos de dose: 1. Dose alta da Configuração 3 (5 mg/kg/dia); 2. Dose média da Configuração 3 (2,5 mg/kg/dia); e 3. Dose baixa da Configuração 3 (1,25 mg/kg/dia).

1.5 Método experimental e resultado:

20 1.5.1 Divisão do grupo e administração da droga:
os camundongos são agrupados randomicamente, sendo 10 camundongos
por grupo. 1. Dose alta da Configuração 3 (5 mg/kg, via oral),
administrada por 7 dias); 2. Dose média da Configuração 3 (2,5
mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); 3. Dose baixa da
25 Configuração 3 (1,25 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); 4.
Paroxetina (3 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); e 5.
Solução fisiológica (via oral). Uma hora após a última
administração da droga, o experimento de suspensão dos camundongos

pela cauda é conduzido.

1.5.2 Método experimental: A cauda do camundongo (1 cm até o final da cauda) é presa com fita a uma haste de madeira acima da plataforma de 5 cm e o camundongo é mantido suspenso por 6 minutos. O tempo até a ausência de movimento do camundongo nos últimos 5 minutos é registrado.

1.5.3 Cálculo estatístico: Os dados experimentais são representados como $\bar{X} \pm SD$, e o resultado experimental é calculado como análise de variância (ANOVA) pelo software estatístico SPSS 11.5.

1.5.4 Resultado experimental: Vide Tabela 1.

Tabela 1. Influência da Configuração 3 sobre o tempo de ausência de movimento dos camundongos

Grupo	Número de animais	Tempo de ausência de movimento (s)
Solução fisiológica (controle)	10	$122,18 \pm 45,78$
Paroxetina	10	$67,59 \pm 39,09^{**}$
Dose alta da Configuração 3	10	$75,13 \pm 38,26^{**}$
Dose média da Configuração 3	10	$86,80 \pm 48,08^{*}$
Dose baixa da Configuração 3	10	$102,36 \pm 13,68$

Em comparação ao grupo controle: $*P < 0,05$, e $**P < 0,01$.

Conclusão: De acordo com o experimento acima, é possível concluir que as doses alta e média da Configuração 3 da presente invenção e a paroxetina reduzem o tempo de ausência de movimento após a suspensão dos camundongos pela cauda. As

diferenças são significativas em comparação ao grupo fisiológico (controle). Portanto, a Configuração 3 da presente invenção, tendo função antidepressiva experimental, pode ser extrapolada.

EXPERIMENTO 2: INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO 3 NO

5 EXPERIMENTO DE NADO DE CAMUNDONGOS POR COMPULSÃO

2.1 Animais experimentais: camundongos ICR, machos, $22,0 \pm 2$ g de peso corporal, secundários, são fornecidos pelo Departamento de Ciências com Animais Experimentais da Universidade Médica da Capital, Pequim.

10 2.2 Medicamentos do experimento: o medicamento da Configuração 3 é fornecido pela Beijing Wonner Biotech. Ltd. Co., e a paroxetina (Paxil) é o produto da Zhong Mei Tianjin Smith Kline Pharmaceuticals Co. Ltd.

2.3 Equipamentos experimentais: cronômetro.

15 2.4 Desenhos de dose: 1. Dose alta da Configuração 3 (5 mg/kg/dia); 2. Dose média da Configuração 3 (2,5 mg/kg/dia); e 3. Dose baixa da Configuração 3 (1,25 mg/kg/dia).

2.5 Método experimental e resultado:

20 2.5.1 Divisão do grupo e administração da droga: os camundongos são agrupados randomicamente, sendo 10 camundongos por grupo. 1. Dose alta da Configuração 3 (5 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); 2. Dose média da Configuração 3 (2,5 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); 3. Dose baixa da Configuração 3 (1,25 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); 4. 25 Paroxetina (3 mg/kg, via oral, administrada por 7 dias); e 5. Solução fisiológica (via oral).

2.5.2 Método experimental: Uma hora após a última administração da droga, o camundongo é colocado em um tanque de

vidro de 10 cm de profundidade e 14 cm de diâmetro com água a 25°C. O tempo cumulativo de ausência de movimento do camundongo na água pelos últimos 5 minutos é registrado.

2.5.3 Cálculo estatístico: Os dados experimentais são representados como $\bar{X} \pm SD$, e o resultado experimental é calculado como ANOVA pelo software estatístico SPSS 11.5.

2.5.4 Resultado experimental: Vide Tabela 2.

Tabela 2. Resultado do tempo de ausência de movimento no experimento de nado de camundongos por compulsão

Grupo	Número de animais	Temperatura reduzida (°C)
Solução fisiológica (controle)	10	127,53 ± 41,80
Paroxetina	10	83,42 ± 40,71*
Dose alta da Configuração 3	10	80,39 ± 40,89*
Dose média da Configuração 3	10	87,60 ± 43,42
Dose baixa da Configuração 3	10	91,05 ± 47,21

Em comparação ao grupo controle: *P < 0,05, e **P < 0,01.

Conclusão: De acordo com o experimento acima, é possível concluir que as doses altas da Configuração 3 da presente invenção e a paroxetina reduzem o tempo de ausência de movimento dos camundongos no teste de nado por compulsão. Portanto, a Configuração 3 da presente invenção, tendo função antidepressiva experimental, pode ser extrapolada.

UTILIDADE INDUSTRIAL:

Os escopos de aplicação do medicamento oral da

presente invenção para tratamento da depressão são:

1. O medicamento oral descrito na presente invenção para tratamento da depressão pode incluir os aditivos farmacologicamente aceitáveis;

5 2. O medicamento oral descrito na presente invenção para tratamento da depressão pode ser produzido como formas farmacêuticas conhecidas, tais como, pó, cápsula, comprimido etc.; e

10 3. O medicamento oral descrito na presente invenção para tratamento da depressão pode ser produzido como alimento para saúde para tratamento da depressão.

15 Embora a invenção tenha sido descrita em termos do que são atualmente consideradas as configurações mais práticas e preferidas, deve ficar entendido que a invenção não precisa ser limitada às Configurações reveladas. Ao contrário, o objetivo pe
abranger várias modificações e arranjos similares incluídos no espírito e escopo das reivindicações anexas, que devem corresponder à mais ampla interpretação de modo a abranger todas essas modificações e estruturas similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento para tratamento da depressão, caracterizado pelo fato de que compreende adenosina monofosfato cíclica de jujuba (cAMP de jujuba).

5 2. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é produzido como um medicamento oral.

10 3. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem uma forma farmacêutica selecionada de um grupo consistindo em comprimido, cápsula, pó, pílula, pó fino, solução, microcápsula, suspensão, emulsão, partícula, pílula para imersão e rolo.

15 4. Medicamento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a forma farmacêutica é uma primeira forma farmacêutica oral para administração uma vez ao dia e tem de 0,003 mg a 0,3 mg de cAMP de jujuba.

 - - - 5. Medicamento, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a primeira forma farmacêutica oral tem de 0,01 mg a 0,25 mg de cAMP de jujuba.

20 6. Medicamento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a forma farmacêutica é uma segunda forma farmacêutica oral para administração duas vezes ao dia e tem de 0,002 mg a 0,2 mg de cAMP de jujuba.

25 7. Medicamento, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a segunda forma farmacêutica oral tem de 0,005 mg a 0,12 mg de cAMP de jujuba.

 8. Medicamento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a forma farmacêutica é uma terceira

forma farmacêutica oral para administração três vezes ao dia e tem de 0,001 mg a 0,1 mg de cAMP de jujuba.

9. Medicamento, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a terceira forma farmacêutica oral
5 tem de 0,003 mg a 0,08 mg de cAMP de jujuba.

10. Medicamento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a forma farmacêutica é uma quarta forma farmacêutica oral para administração quatro vezes ao dia e tem de 0,0008 mg a 0,06 mg de cAMP de jujuba.

10 11. Medicamento, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a quarta forma farmacêutica oral tem de 0,002 mg a 0,04 mg de cAMP de jujuba.

12. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um
15 veículo ou um aditivo farmacologicamente aceitável.

13. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é produzido como um alimento para saúde ou como um suplemento alimentar.

14. Medicamento, de acordo com a reivindicação 1,
20 caracterizado pelo fato de que a cAMP de jujuba é extraída de uma jujuba.

15. Medicamento, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a jujuba é extraída para obtenção de um primeiro extrato tendo uma primeira concentração de cAMP de jujuba, o primeiro extrato é ainda extraído para obtenção de um
25 segundo extrato tendo uma segunda concentração de cAMP de jujuba, a segunda concentração de cAMP de jujuba é maior que a primeira concentração de cAMP de jujuba, e o segundo extrato é uma matéria-

prima no medicamento.

16. Método de preparação de uma adenosina monofosfato cíclica de jujuba (cAMP de jujuba) de um medicamento para tratamento da depressão, compreendendo as etapas de:

5 (a) extração da jujuba para obtenção de um primeiro extrato tendo uma primeira concentração de cAMP de jujuba; e

(b) purificação do primeiro extrato para obtenção de um segundo extrato tendo uma segunda concentração de cAMP de jujuba, caracterizado pelo fato de que a segunda concentração de
10 cAMP de jujuba é maior que a primeira concentração de cAMP de jujuba.

17. Método de preparação, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) é realizada pela cromatografia do primeiro extrato com uma resina
15 macroporosa ligada a um grupo aldeído.

18. Método de preparação, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) compreende ainda as etapas de:

(b1) cromatografia do primeiro extrato com uma
20 resina macroporosa OU-2 ligada ao grupo aldeído; e

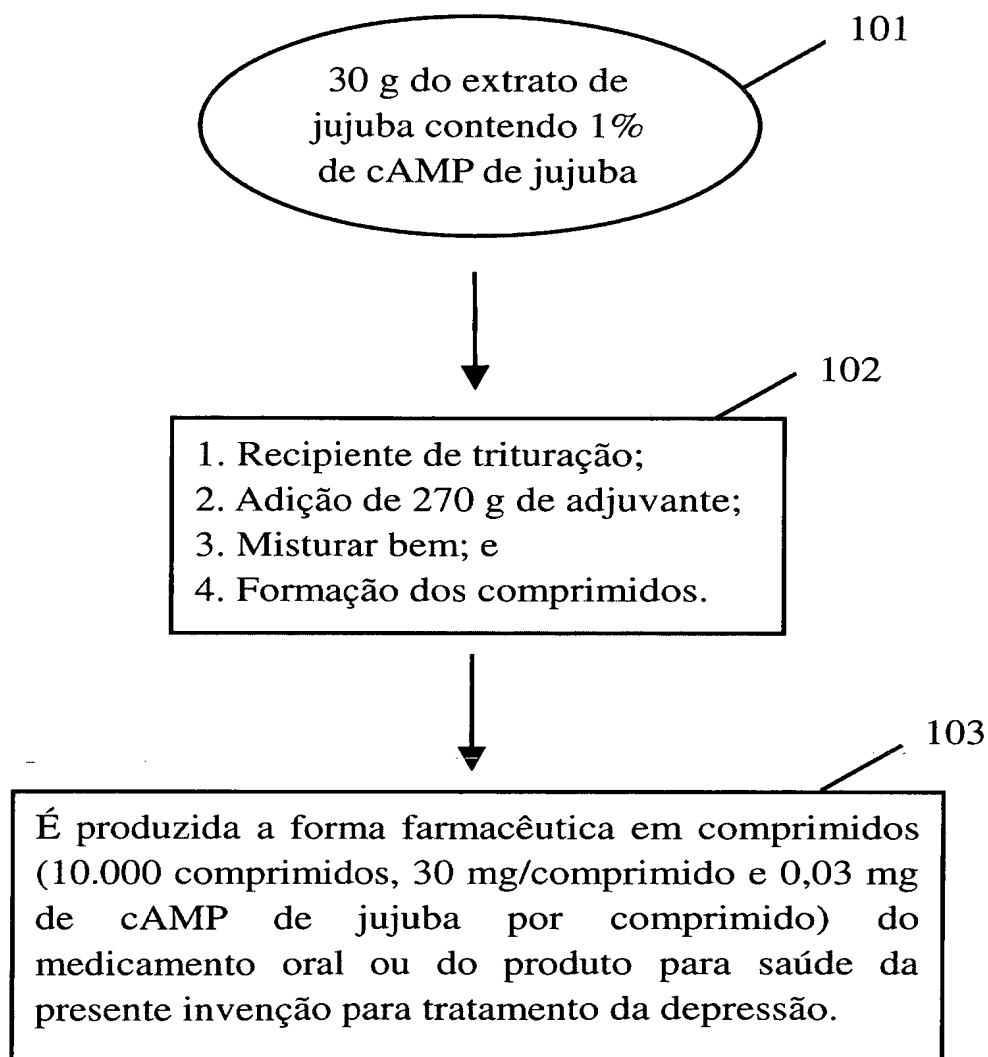
(b2) cromatografia do primeiro extrato com uma resina macroporosa ME-2 ligada ao grupo aldeído.

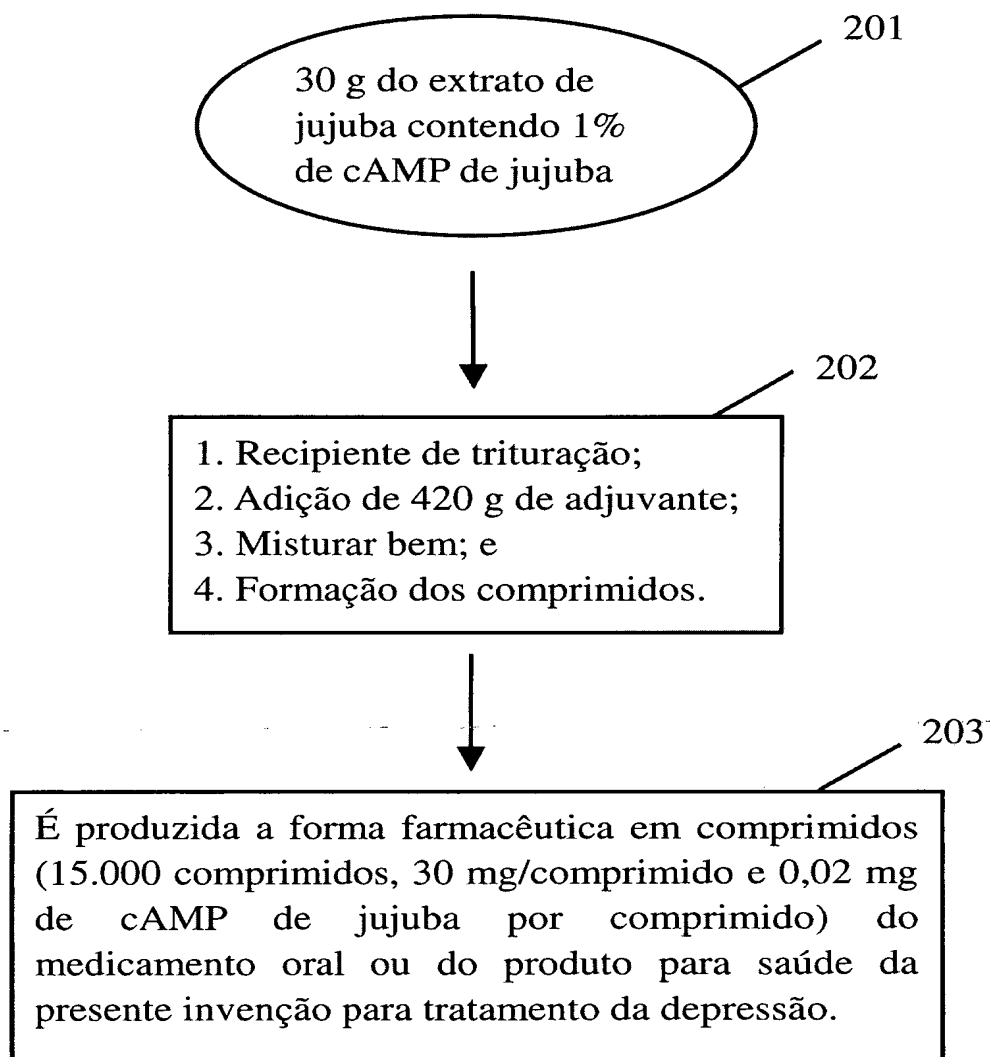
19. Método de preparação de uma adenosina monofosfato cíclica de jujuba (cAMP de jujuba), caracterizado pelo
25 fato de que compreende as etapas de:

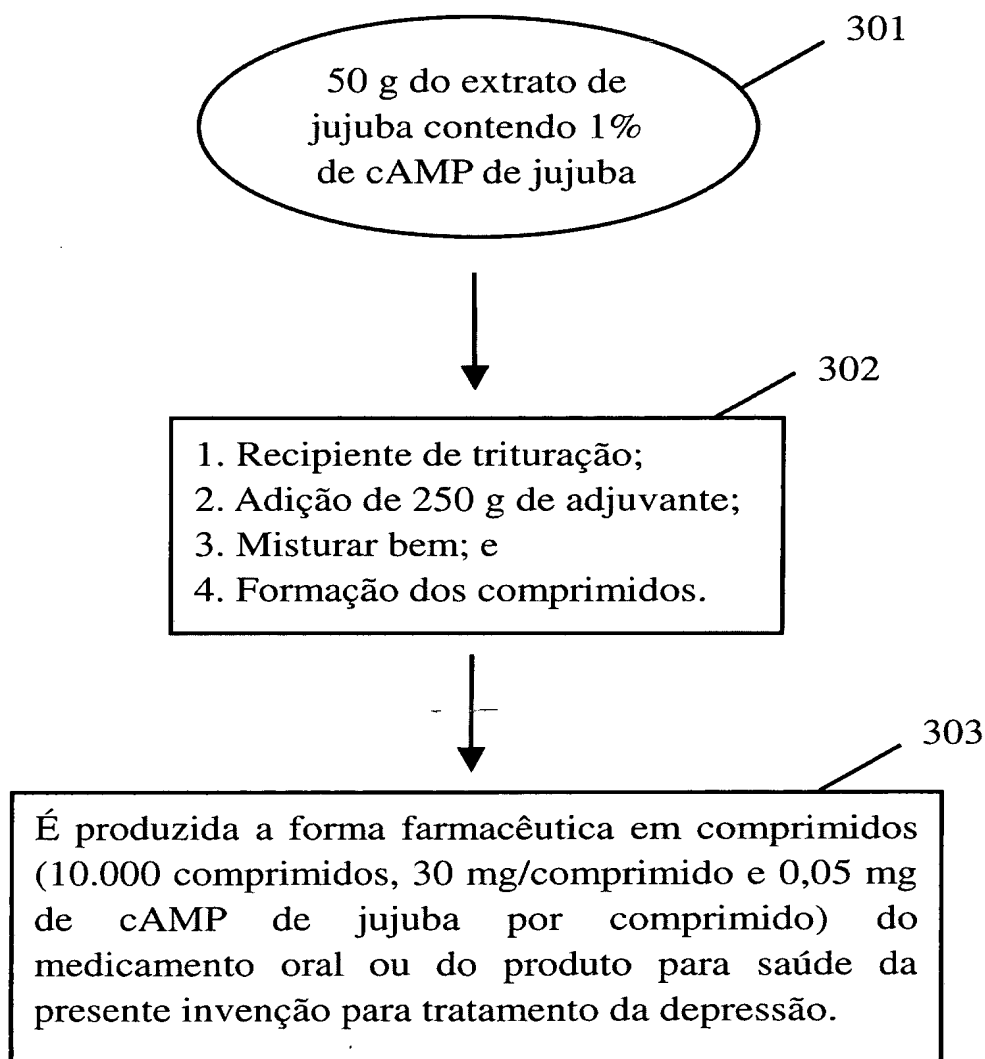
(a) extração de uma jujuba para obtenção de um primeiro extrato; e

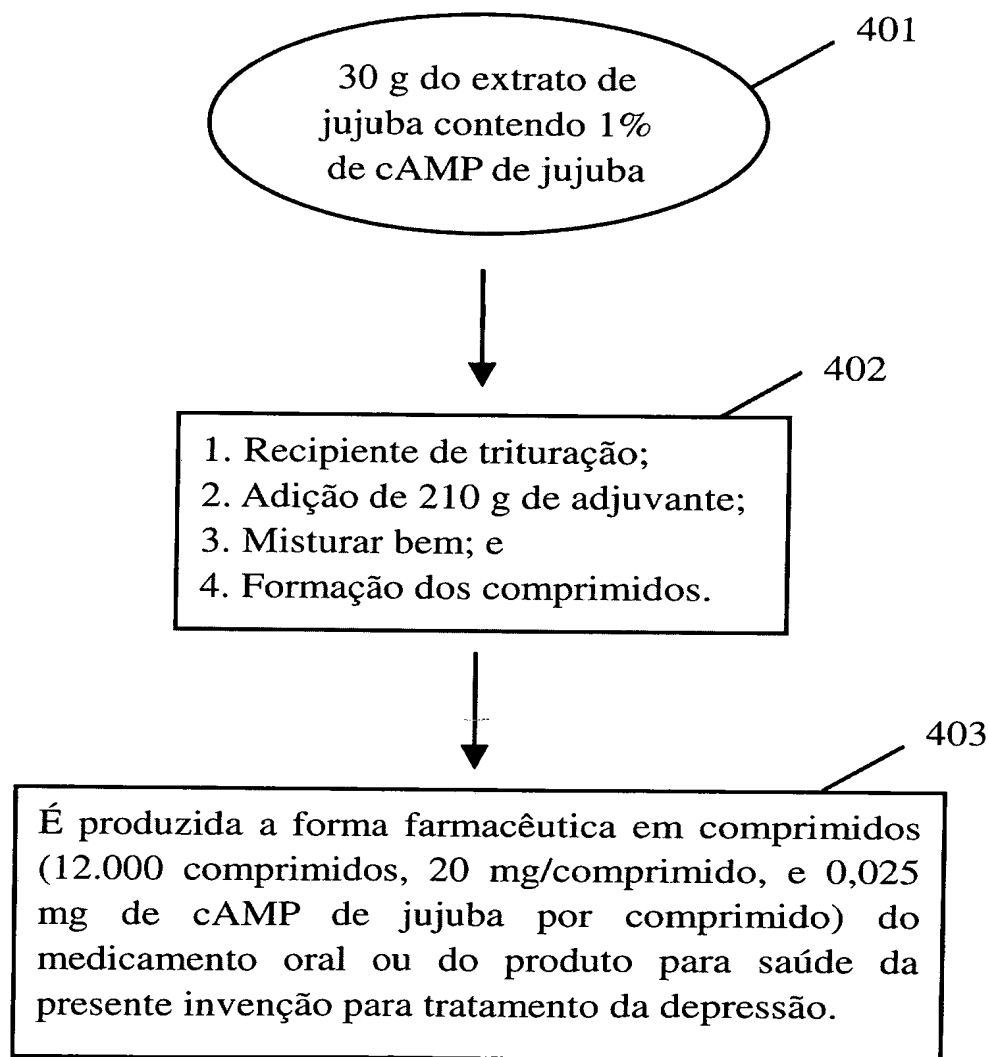
(b) cromatografia do primeiro extrato com uma

resina macroporosa tendo um grupo aldeído ligado a ela.

**Fig. 1**

**Fig. 2**

**Fig. 3**

**Fig. 4**

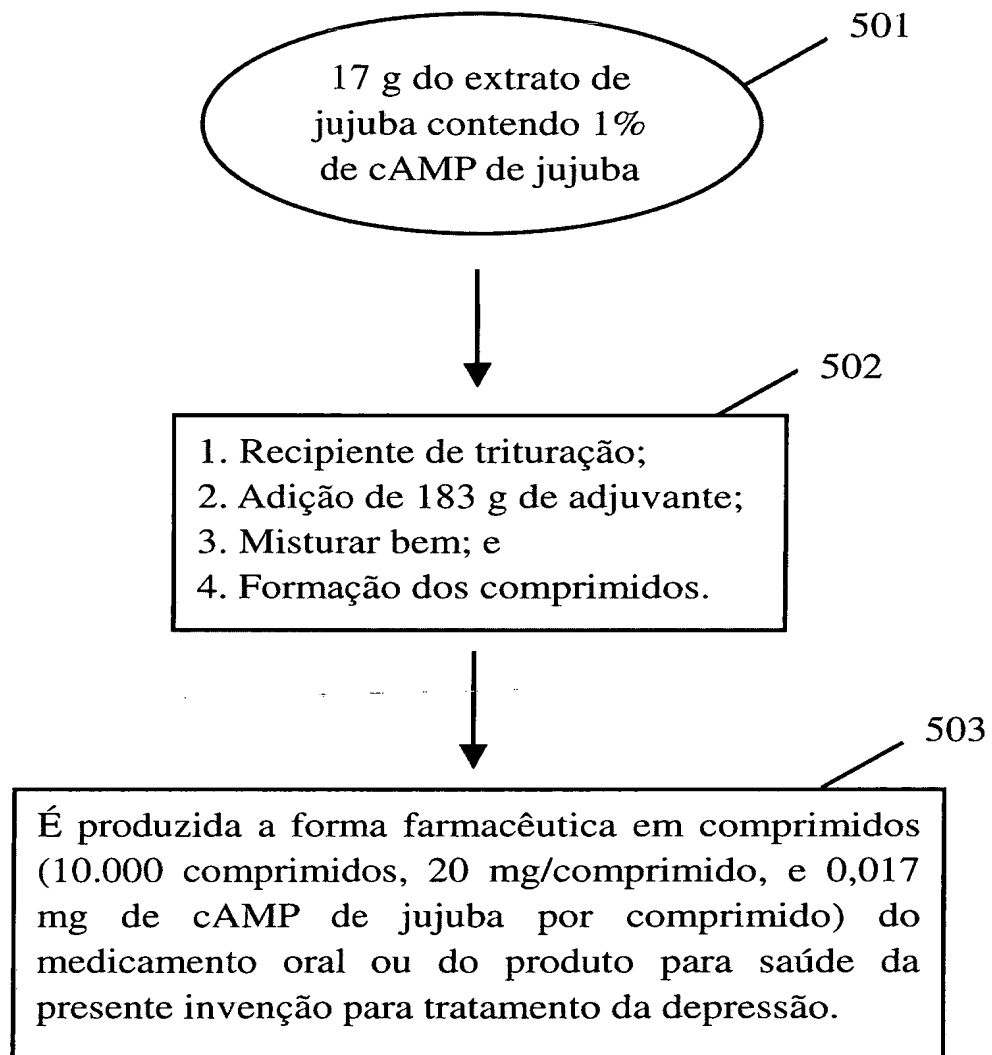
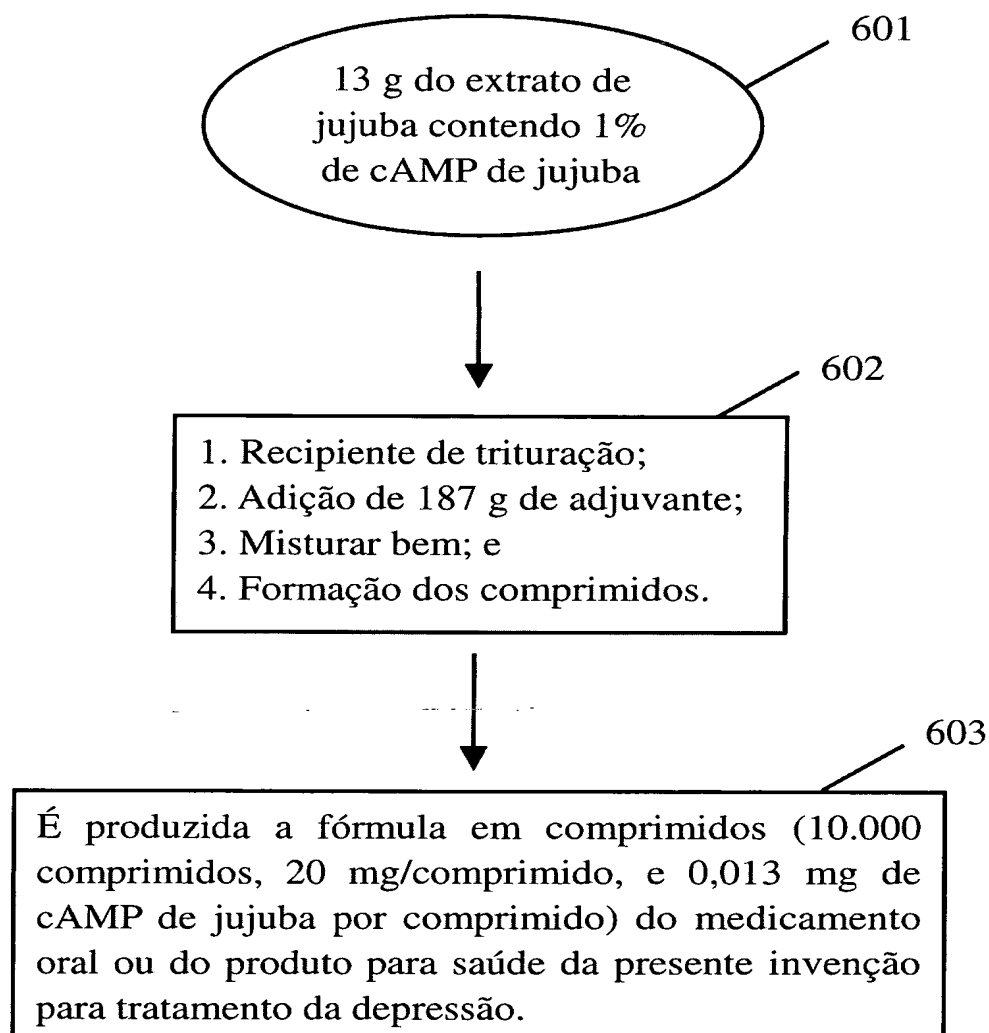
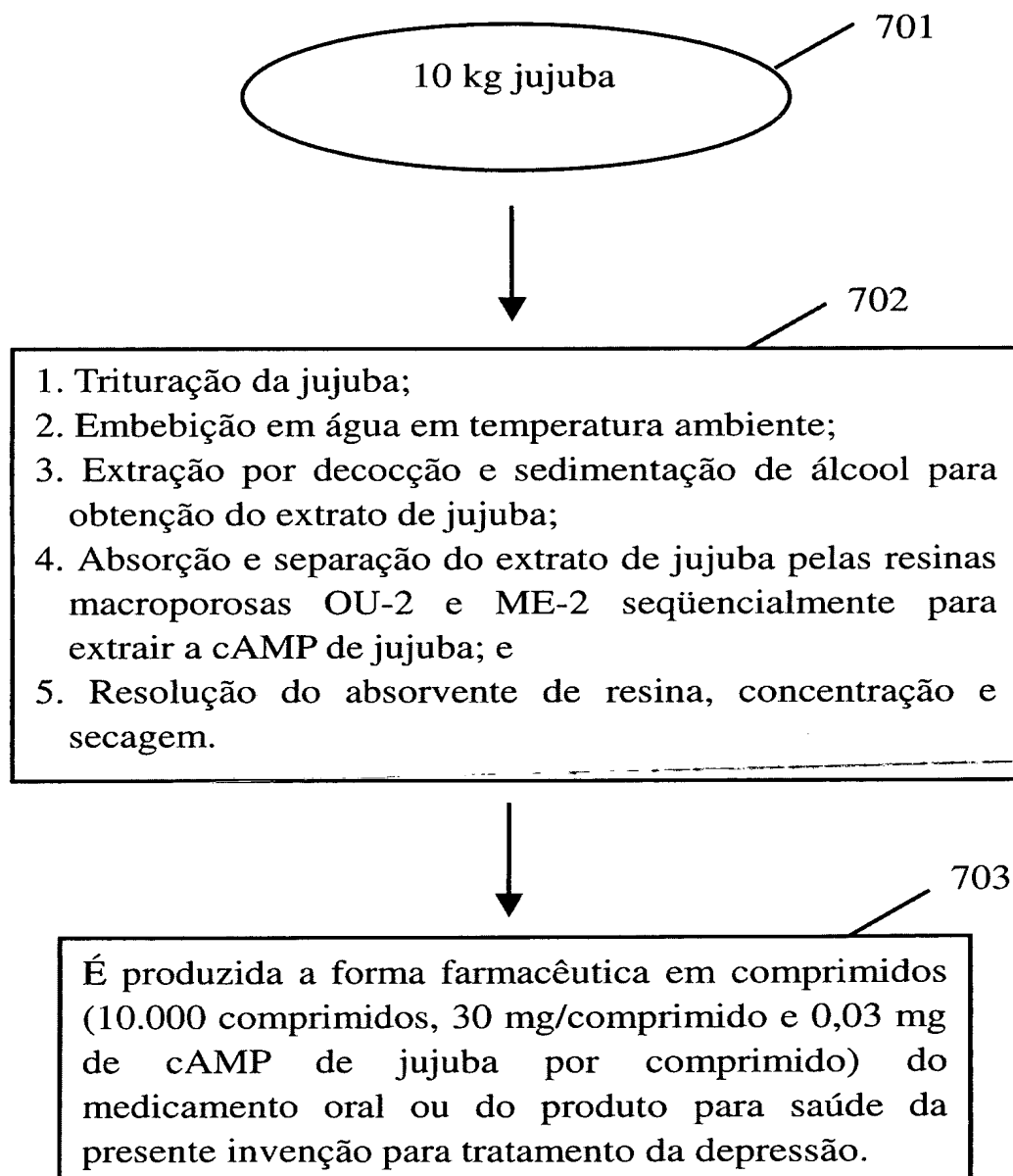


Fig. 5

**Fig. 6**

**Fig. 7**

RESUMO

"MEDICAMENTO ANTIMELANCÓLICO PREPARADO COM MATERIAIS À BASE DE CAMP DE JUJUBA"

A presente invenção provê o medicamento
5 antimelancólico ou produtos de saúde preparado com materiais à
base de CAMP de jujuba e o método de preparação.