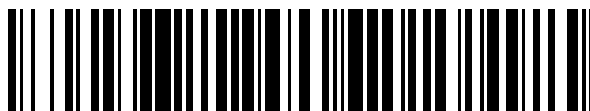


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 599**

51 Int. Cl.:

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 36/00** (2006.01)

**A61K 36/481** (2006.01)

**A61K 36/537** (2006.01)

**A61K 36/258** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04762218 .8**

96 Fecha de presentación: **23.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1679058**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares**

30 Prioridad:  
**23.09.2003 CN 03144311**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.06.2012**

73 Titular/es:  
**TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
NO. 1, LIAOHE EAST ROAD, XINYIBAI AVENUE  
BEICHEN DISTRICT  
TIANJIN 3004, CN**

72 Inventor/es:  
**Wei, Feng;  
Li, Dekun;  
Luo, Chongnian;  
Yue, Hongshui;  
Chen, Qingchuang y  
Huang, Zhijuan**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 383 599 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una composición de medicamento. En particular, se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

10 **Antecedentes**

La estadística ha mostrado que la morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en China ha estado aumentando durante las últimas cinco décadas. Durante los años 50 a los años 60, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se clasificaban en quinto y sexto lugar de todas las enfermedades que provocan muerte. Desde 1975, sin embargo, han ascendido a la segunda y tercera posiciones respectivamente, y la muerte causada por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ha ido tomando el primer lugar en todas las muertes causadas por enfermedades. De hecho, la mortalidad de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en los chinos representaron el 42,6 % de todas las muertes en 2001 desde el 12,07 % en 1975. En la actualidad, provocan aproximadamente 2 millones de muertes cada año. Algunos pacientes sobreviven, pero la mayoría de los supervivientes quedan discapacitados e incapaces de cuidar de sí mismos en su vida diaria, lo que provoca cargas pesadas para sus familias y la sociedad.

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares también son las causas principales de muerte en los países occidentales. Basándose en los datos epidemiológicos actuales, se estima que hacia 2020, la enfermedad de las arterias coronarias y hemorragia cerebral aún serán la primera y segunda causas de muerte de los seres humanos incluso aunque el orden de las causas de muerte debido a enfermedades humanas cambiará significativamente. Se estima que hasta entonces, las muertes globales por enfermedad de arterias coronarias aumentarán de 6,3 millones en 1990 a 11 millones; y las muertes por hemorragia cerebral subirán de 4,4 millones a 7,7 millones. Durante estos 30 años, la muerte provocada por enfermedades del sistema circulatorio aumentará al 59,6 %. Las muertes por enfermedad de arterias coronarias y apoplejía aumentarán 74,6 % y 75 %, respectivamente. Todos estos datos muestran que las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares no son solamente las principales enfermedades que afectan a la salud de los seres humanos; también son actualmente y seguirán siendo las principales causas de muerte conduciendo a muerte o discapacidad.

Entre los fármacos terapéuticos para tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, se administran medicinas de patente chinas tradicionales y medicinas occidentales centrándose los efectos en diferentes aspectos; las medicinas de patente chinas tradicionales tienen menos efectos secundarios y por lo tanto han tomado una buena proporción del mercado. Entre las mediciones de patente chinas tradicionales disponibles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, las que comprenden, como componentes activos, principios activos de partes biológicas eficaces de hierbas, tales como notoginsenosida, ácido salvianólico, isoflavonas de raíz de pueradia y gipenosidas, están atrayendo cada vez más atenciones. Puesto que las partes biológicas eficaces en las hierbas de medicina de patente china tradicional para tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares han conseguido funciones y efectos respectivos que se centran en diferentes aspectos, se espera que encuentren amplio uso potencial en administración combinada. Por otro lado, en la actualidad, las medicinas de patente chinas tradicionales basadas en partes eficaces biológicas sencillas de hierbas, especialmente en forma de soluciones de inyección, tales como XUESAITONG, XUESHUANTONG (nombres comerciales), no son suficientes para la demanda de administración combinada. Además, la mezcla sencilla de algunas soluciones de inyección de medicinas de patente china tradicionales sin la aprobación previa de la Administración Estatal de Fármacos y Alimentos representa un gran riesgo de reacciones adversas inesperadas, tales como aumento rápido de la presión sanguínea, fiebre y alergia. Por lo tanto, será muy importante proporcionar composiciones más eficaces y convenientes de partes biológicamente activas de hierbas para aplicaciones clínicas.

Se desvelan preparaciones en los documentos CN 1079658, CN 1074613, CN 1073875, CN 1278446, CN 1274600 o Wangli *et al*, 2002, TCH Technology of China 9 (4), p. 252

55 **Sumario de la invención**

En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición más eficaz y conveniente de partes bioactivas de hierbas y una preparación de las mismas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, lo que hace posible superar los defectos de las medicinas de patente china tradicionales basándose en partes biológicamente activas sencillas de hierbas que no pueden satisfacer la necesidad clínica de administración combinada, y evitar reacciones secundarias potenciales asociadas con la mezcla sencilla de fármacos entre sí.

65 La presente invención como se define en las reivindicaciones puede implementarse como se perfila en las siguientes realizaciones.

Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, que consiste en:

- 5
- 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 10,0 % - 85,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 1,0 % - 15,0 % de Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; y
  - un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización preferida adicional de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención que consiste en:

- 15
- 15,0 % - 50,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 25,0 % - 65,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 15,0 % - 50,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 2,0 % - 12,0 % de Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; y
  - un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización preferida adicional más de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención consiste en:

- 25
- 20,0 % - 30,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 30,0 % - 55,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 20,0 % - 30,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 4,0 % - 10,0 % de Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; y
  - un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización preferida adicional más de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención consiste en:

- 35
- 23 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*
  - 45,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 23 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 9 % de Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; y
  - un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización preferida adicional más de la composición farmacéutica de la invención, dicho extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* comprende 45 % - 70 % de ácido salvianólico B, 2 % - 10 % de ácido salvianólico E, 4 % - 20 %, de ácido rosmarínico, 1 % - 10 % de ácido litospérmico y más del 70 % de ácidos salvianólicos.

45 En una realización preferida adicional más de composición farmacéutica de la invención, dicho extracto de Raíz de *Notoginseng* comprende 2 % - 10 % de notoginsenosida R1, 2 % - 6 % de ginsenosida Re, 15 % - 40 % de ginsenosida Rg1, 15 % - 40 % de ginsenosida Rb1, 5 % - 12 % de ginsenosida Rd y más del 70 %, preferiblemente más del 80 % de saponinas de raíz de notoginseng.

50 En una realización preferida adicional más de la composición farmacéutica de la invención, dicho extracto de Raíz de *Astragalus* comprende 5 % - 15 % de astragalosida I y más del 70 % de saponinas de Raíz de *Astragalus*.

55 En una realización preferida adicional de la composición farmacéutica de la invención, dicho extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* comprende más del 80 % de ácido salvianólicos; dicho extracto de Raíz de *Notoginseng* comprende más del 80 % de saponinas de Raíz de notoginseng; y dicho extracto de Raíz de *Astragalus* comprende más del 80 % de saponinas de Raíz de *Astragalus*.

60 En una realización preferida adicional más de la composición farmacéutica de la invención, esta es inyección, comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, píldoras, gránulos, polvo de inyección, cápsulas y microgránulos.

65 En una realización preferida adicional más de la composición farmacéutica de la invención, esta es una inyección o polvo para inyección.

La composición farmacéutica de la invención puede ser para uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Por lo tanto, la presente invención posibilita el uso de un extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, un extracto de Raíz de *Notoginseng*, un extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera* para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, en el que el

medicamento consiste en:

- 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
- 10,0 % - 85,0 % de Raíz de Notoginseng;
- 5 - 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
- 1,0 % - 15,0 % de Borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; y
- un adyuvante Farmacéuticamente aceptable.

10 El presente extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* de las composiciones farmacéuticas anteriores puede prepararse por medio de los procesos de la técnica anterior, por ejemplo, por el proceso descrito en las solicitudes de patente CN1352985A, CN1247855A, CN1242364A, CN1384090A, CN1459448A, y Guo Ying *et al.*, The Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2001, 24 (4):6. También puede obtenerse por procesos similares a los anteriores con modificaciones apropiadas.

15 El presente extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* comprende 45 % - 70 % de ácido salvianólico B, 2 % - 10 % de ácido salvianólico E, 4 % - 20 % de ácido rosmarínico, 1 % - 10 % de ácido litospérmico, y más del 70 %, preferiblemente más del 80 % de ácidos salvianólicos. Independientemente del proceso de preparación del extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, la expresión "extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*" como se usa en este documento  
20 significa que el contenido de los extractos queda dentro del alcance como se enumera; y para ese fin, los extractos en bruto pueden refinarse adicionalmente, tal como por concentración, para cumplir los requisitos con respecto al contenido de los componentes. Los componentes y su contenido pueden caracterizarse y determinarse como sigue respectivamente:

25 1. Determinación de los contenidos de ácido salvianólico B, ácido salvianólico E, ácido rosmarínico y ácido litospérmico en extractos de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (HPLC)

a. Condiciones cromatográficas

30 Carga: Gel de sílice - octadecilsililo; fase móvil: acetonitrilo-agua-ácido fosfórico (23,5: 76,5: 0,02); longitud de onda de detección: 288 nm.

Las placas teóricas no son inferiores a 5000, calculado basándose en el pico de ácido salvianólico B.

b. Preparación de soluciones de control:

35 Se prepara solución de control de ácido salvianólico B 0,2 mg/ml mezclando la muestra de control con la fase móvil, de forma similar, también se preparan solución de control de ácido salvianólico E 0,02 mg/ml, solución de control de ácido rosmarínico 0,05 mg/ml y solución de control de ácido litospérmico 0,01 mg/ml.

40 c. Preparación de soluciones de muestra:

45 Se pesan 35 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* de forma precisa en un frasco de medición de 25 ml. Se añade al frasco la fase móvil para disolver la muestra. La solución resultante se diluye adicionalmente con agitación simultánea a 25 ml con fase móvil. Se toman 5 ml de solución de muestra en un frasco de medición de 25 ml, y se añade al frasco la fase móvil para componer hasta 25 ml, se agita la solución resultante para mezclarla de forma exhaustiva.

d. Procedimiento de ensayo

50 Se ensayan 10 µl de cada solución de control y solución de muestras en la cromatografía líquida respectivamente.

2. Determinación de ácidos salvianólicos en el extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* anterior (espectrofotometría)

a. Preparación de soluciones de control:

55 Se prepara solución de ácido salvianólico B 20 µg/ml mezclando la muestra con la mezcla de acetonitrilo-agua-ácido fosfórico (23,5: 76,5: 0,02).

b. Preparación de soluciones de muestra:

60 Se pesan 25 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* de forma precisa en un frasco de medición de 50 ml. Al frasco se añade la mezcla de acetonitrilo-agua-ácido fosfórico (23,5: 76,5: 0,02). La solución resultante se diluye con agitación simultánea a 25 ml con dicha mezcla. Se toman 2 ml de solución de muestra de forma precisa en un frasco de medición de 50 ml. Dicha mezcla se añade y se compone a 25 ml, se agita la solución resultante para mezclarla  
65 exhaustivamente.

c. Procedimiento de ensayo

Se toma acetoni-trilo-agua-ácido fosfórico (23,5: 76,5: 0,02) como blanco, se determina el valor de absorción de las soluciones de control y las soluciones de muestra individualmente a la longitud de onda de 288 nm usando espectrofotometría (China Pharmacopeia, edición de 1995, volumen 1, apéndice VA). Los cálculos se basan en la siguiente fórmula:

$$\text{Ácidos salvianólicos (\%)} = f (A-B) + B$$

En la que, f es 0,626, factor de corrección; A es el contenido de ácidos salvianólicos determinado por espectrofotometría frente a ácido salvianólico B; B es el contenido de ácido salvianólico B determinado por HPLC.

3. Espectro de identificación de HPLC de dicho extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*

Para el método de determinación, se hace referencia a la descripción en relación con la determinación de ácido salvianólico B y E, ácido rosmarínico, ácido litospérmico en los anteriores (1). La duración del tiempo de registro es de 60 minutos.

De todos los picos de identificación comunes, el pico del ácido salvianólico B, un pico común que representa un área de pico relativamente grande y estable, se selecciona como el pico de referencia. El tiempo de retención relativo y el área de pico relativo se calculan frente al tiempo de retención y área de pico del pico de referencia. Hay 5-7 picos comunes en la identificación del extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* anterior, y hay típicamente 6 picos comunes. Los tiempos de retención relativos de los 6 picos comunes son en orden 0,55 – 0,65 (pico de ácido salvianólico E), 0,66-0,70 (pico del ácido rosmarínico), 0,71-0,79 (pico de ácido litospérmico), 1 (pico de ácido salvianólico B), 1,03-1,12, 1,21-1,30. De todos los picos comunes, sólo el pico de ácido salvianólico B, el pico de referencia tiene una relación de área de pico sencillo a área de pico total mayor del 20 %. El área de pico del ácido salvianólico B representa el 57 % - 87 % del área de pico total; su área de pico relativa es 1. Con un tiempo de retención relativo de 0,66 – 0,70, el área de pico del pico común de ácido rosmarínico representa el 3 % - 18 % del área de pico total; y su área de pico relativa es 0,03 - 0,25. El área de pico total de pico no común es menos del 10 % del área de pico total.

El extracto de Raíz de Notoginseng de las composiciones farmacéuticas anteriores puede prepararse por medio de los procesos de la técnica anterior, por ejemplo, por el proceso descrito en la patente china ZL1095363C, solicitud de patente china CN1352985A, Qian Tianxiang *et al.*, Foreign Medical Sciences, Plant Medicine Section, 1997, 12 (4)), Tang Diguang, The Journal of Chinese Traditional Patent Medicine, 1990, 12(8):5, The Standard of Public Health Ministry of China WS3-B-3590-2001 (z). También puede obtenerse por procesos similares a los anteriores con modificaciones apropiadas. También está disponible comercialmente en el mercado, tal como en forma de un extracto que comprende 95 % (determinado por UV) de saponinas de Raíz de Notoginseng (Rb1 ≥ 30 %, Rg1 ≥ 20 %, R1 ≥ 15 %, determinado por HPLC).

El presente extracto de Raíz de Notoginseng comprende 2 % - 10 % de notoginsenosida R1, 2 % - 6 % de ginsenosida Re, 15 % y 40 % de ginsenosida Rg1, 15 % - 40 % de ginsenosida Rb1, 5 % - 12 % de ginsenosida Rd y más del 70 %, preferiblemente más del 80 %, de saponinas de Raíz de notoginseng. Independientemente del proceso de preparación del extracto de Raíz de Notoginseng, la expresión "extracto de Raíz de Notoginseng" como se usa en este documento significa que los contenidos de los extractos quedan dentro del alcance como se enumera; y para ese fin, los extractos en bruto pueden refinarse adicionalmente, tal como por concentración, para cumplir los requisitos con respecto a los contenidos de los componentes. Los componentes y su contenido pueden caracterizarse y determinarse como sigue respectivamente:

1. Determinación de los contenidos de ginsenosida Re, ginsenosida Rd, notoginsenosida R1, ginsenosida Rg1 y ginsenosida Rb1 en extracto de Raíz de Notoginseng (HPLC)

a. Condiciones cromatográficas y ensayo de idoneidad del sistema

Carga: gel de sílice-octadecilsililo; temperatura de la columna: 40 °C; caudal: 0,7 ml/minuto; longitud de onda de detección: 203 nm; gradiente de fase móvil como sigue:

Tiempo	Agua	Acetonitrilo
0	70	30
10	70	30
30	10	90

b. Preparación de soluciones de control:

Se prepara solución de control de ginsenosida Re 0,2 mg/ml mezclando la muestra de control con metanol. De forma similar, se preparan también solución de control de ginsenosida Rd 0,4 mg/ml, solución de control de ginsenosida R1 0,2 mg/ml, solución de notoginsenosida Rg1 0,4 mg/ml y solución de control de ginsenosida Rb1 0,4 mg/ml respectivamente.

## c. Preparación de soluciones de muestra:

Se pesan 20 mg del extracto de Raíz de Notoginseng de forma precisa en un frasco de medición de 50 ml. Se añade al frasco la fase móvil para disolver la muestra. La solución resultante se diluye adicionalmente con agitación simultánea a 50 ml con la fase móvil.

## d. Procedimiento de ensayo

Se inyectan 10 µl de cada solución patrón y solución de muestra en el sistema de HPLC, y se analiza. Se obtiene después el espectro de HPLC del extracto de Raíz de Notoginseng de la presente invención.

(1) Determinación de saponinas de Raíz de Notoginseng en el extracto de Raíz de notoginseng anterior (espectrofotometría)

(2) Espectro de identificación de HPLC del extracto de Raíz de Notoginseng

El método de determinación se refiere a la descripción de ginsenosida Re, ginsenosida Rd, ginsenosida R1, notoginsenosida Rg1 y ginsenosida Rb1 anterior (1) por HPLC. La duración del tiempo de registro es de 30 minutos.

De todos los picos de identificación comunes, el pico de ginsenosida Rg1, que representa un área de pico relativamente grande y continuo, se selecciona como pico de referencia. El tiempo de retención relativo y el área de pico relativa se calculan frente al tiempo de retención y área de pico del pico de referencia. Hay 9-12 picos comunes en el espectro de identificación del extracto de Raíz de Notoginseng anterior, y hay típicamente 11 picos comunes. Los tiempos de retención relativos de los 11 picos comunes son en orden 0,77 – 0,85 (pico de notoginsenosida R1), 0,87 – 0,97 (pico de ginsenosida Re), 1 (pico de ginsenosida Rg1, es decir pico de referencia), 2,58 - 2,67, 0,68 - 2,76 2,77 - 2,81, 2,82 - 2,91 (pico de ginsenosida Rb1), 2,95 - 3,03, 3,05 - 3,13, 3,15 - 3,22 (pico de ginsenosida Rd), 3,24 - 3,91. De todos los picos comunes, solamente el pico de ginsenosida Rg1 y el pico de ginsenosida Rb1 tienen la relación de área de pico sencilla y área de pico total mayor del 20 %. El área de pico de ginsenosida Rg1, el pico de referencia, representa el 20 % - 35 % del área de pico total; su área de pico relativa es 1. El área de pico de ginsenosida Rb1 representa el 30 % - 50 % del área de pico total; su área de pico relativa es 0,85-2,50. El área de pico de notoginsenosida R1 representa el 2 % - 8 % del área de pico total; su área de pico relativa es 0,06 - 0,40. El área de pico de ginsenosida Rd representa el 5 % - 14 % del área de pico total; su área de pico relativa máxima es 0,14 – 0,70. El área de pico total de pico no común es menos del 10 % de área de pico total.

El extracto de Raíz de *Astragalus* de la composición farmacéutica anterior puede prepararse por medios de la técnica anterior, por ejemplo, por las descripciones de la patente China CN1096269C, Yu Hao *et al.*, West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 8(3):163, Teng Xinglong *et al.*, Heilongjiang Medical Journal, 2002, 15 (5): 340, Wang Zhijie *et al.*, Journal of Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, 2001, 25(5): 43. También puede obtenerse por procesos similares a los anteriores con modificaciones apropiadas. También está disponible comercialmente en el mercado, tal como en forma de un extracto que comprende 80 % - 98 % (determinado por UV) de extracto de Raíz de *Astragalus*.

El presente extracto de Raíz de *Astragalus* comprende 5 % - 15 % de astragalosida I y saponinas de Raíz de *Astragalus* mayores del 70 %, o saponinas de Raíz de *Astragalus* mayores del 80 % preferiblemente. Independientemente del proceso de preparación del extracto de Raíz de *Astragalus*, la expresión "extracto de Raíz de *Astragalus*" como se usa en este documento significa que los contenidos de los extractos quedan dentro del alcance como se enumera; y para ese fin, los extractos en bruto pueden refinarse adicionalmente, para cumplir los requisitos con respecto a los contenidos de los componentes.

El Borneol usado en la composición anterior puede ser uno de origen natural o uno sintetizado.

El aceite de madera de *Dalbergia odorifera* usado en dicha composición puede obtenerse destilando Madera de *Dalbergia odorifera*.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en diversas formas de dosificación combinando con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Dicho adyuvante incluye, pero sin limitación, almidón, dextrina, lactosa, celulosa microcristalina (avicel), hidroxipropil celulosa (HPMC), polietilenglicol, estearato de magnesio, microgel de silicio, xilitol, lactitol, glucosa, glicina, D-manitol y similares. La presente composición farmacéutica puede tomar la forma de inyecciones, comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, píldoras, gránulos, polvos de inyección, cápsulas, microgránulos y similares. Se prefieren comprimidos, píldoras, polvos de inyección y cápsulas. El contenido total de ácidos salvianólicos, saponinas de raíz de notoginseng y saponinas de raíz de *Astragalus* es preferiblemente más del 80 %, si las composiciones de la presente invención se formulan en inyecciones o polvo de inyección.

Las materias primas de la composición de la invención son fáciles de obtener y por lo tanto facilitan la producción comercial de la composición de la invención. La presente composición puede formularse en diversas formas según

se desee, y proporcionar medicina de patente tradicional China moderna más conveniente, eficaz y de alta calidad controlada para aplicaciones clínicas.

5 La presente invención compara los efectos en isquemia anti-cerebral de las composiciones de la invención; ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más borneol o aceite de madera de *Dalbergia odorifera*; ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng; ácidos salvianólicos y saponinas de raíz de notoginseng, usando el modelo de la isquemia cerebral localizada provocada por aplicación de cloruro de hierro (III) hexahidratado localmente en la arteria cerebral media, y por la terminación de los síntomas neurológicos y el área de infarto cerebral. Los resultados muestran que la presente composición tiene efecto significativo en isquemia anti-  
10 cerebral. Sus efectos terapéuticos son más significativos que los de ácidos salvianólicos o saponinas de raíz de notoginseng sencillos, más significativos que ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng y más significativos que ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*. Los resultados indican que la composición farmacéutica de la presente invención, es decir, la combinación de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* más extracto de Raíz de Notoginseng más extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol, o extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* más extracto de Raíz de Notoginseng más extracto de Raíz de *Astragalus* y aceite de madera de *Dalbergia odorifera*, tienen efecto sinérgico significativo.

### Breve Descripción de las Figuras

20 Figura 1: espectro de identificación de HPLC de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (0 - 60 minutos);  
Figura 2: espectro de identificación de HPLC de extracto de Raíz de Notoginseng (0 - 30 minutos).

En las descripciones de la presente invención, todos los porcentajes están en peso, a no ser que se indique de otro modo.

25

### Descripción Detallada de la Invención

La invención se entenderá mejor por referencia a los ejemplos a continuación. Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

30

#### Ejemplo 1

Extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*:

35 Se preparó el extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* por el método descrito en la solicitud de patente china CN1459448A. Por lo tanto, se molieron 5 kg de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* en polvo grueso y después se extrajeron tres veces con agua desionizada a 100 °C en una condición de hervor suave. Para la primera extracción, se añadieron 27,5 kg de agua y se calentaron durante una hora; para la segunda y tercera extracciones, se añadieron 15 kg de agua y se calentaron durante 0,5 horas respectivamente. La acidez del extracto se ajustó a pH 2 con HCl  
40 10 % y después se filtró. El filtrado se cargó en una columna de resina de poliamida (la cantidad de resina seca es dos tercios de la cantidad del extracto en bruto). La columna se eluyó con cinco veces el volumen de la columna de agua desionizada, seguido de cinco veces el volumen de columna de solución de NaHCO<sub>3</sub> 0,1 %. Se recogió el eluato. Después de ajustar el pH a 2 con HCl 10 %, el eluato se cargó en resina absorbente macroporosa D<sub>101</sub>. La resina se eluyó con agua desionizada hasta que el eluato se hizo neutro. Después se eluyó la columna con etanol al  
45 95 % y se recogió la banda de color. La solución recogida se concentró bajo presión reducida hasta su secado. El material seco se disolvió en agua y después se almacenó en un refrigerador durante una noche. Después de filtrar a través de película de filtro microporosa de celulosa mezclada de 0,3 µm, se obtuvo el extracto de ácidos salvianólicos. Se ajustó a pH 6,0 con solución de NaOH 2 % e inmediatamente se liofilizó para producir 221 g de polvo liofilizado de material de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*. El rendimiento fue del 4,4 % de material en  
50 bruto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*.

El extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* obtenido de este modo contenía ácido salvianólico A, ácido salvianólico B, ácido salvianólico C, ácido salvianólico D, ácido salvianólico E, ácido salvianólico G, miltionona I, ácido rosmarínico, ácido litospérmico, danshensu y así sucesivamente. Cuando dicho ácido salvianólico B era 53,73 %, ácido salvianólico E era 3,7 %, ácido rosmarínico era 5,2 %, ácido litospérmico es 1,7 % y los ácidos salvianólicos eran 83,94 %. Hubo seis picos comunes mostrados en el espectro de identificación de HPLC del extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (la media de 10 lotes). Las medias de tiempos de retención relativos para estos seis picos  
55 comunes fueron, en el orden dado, 0,60 (pico de ácido salvianólico E), 0,68 (pico de ácido rosmarínico), 0,73 (pico de ácido litospérmico), 1 (pico de ácido salvianólico B), 1,08, 1,26. De los picos comunes, solamente el pico de ácido salvianólico B, que era el pico de referencia, tuvo la relación de área de pico sencillo y área de pico total mayor de 20 %. El área de pico del ácido salvianólico B representó el 72 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 1; el área de pico del ácido rosmarínico representó el 10 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 0,14 (media). El área de pico total de los picos no comunes fue menos del 10 % del área de pico total. El espectro de identificación de HPLC de la Raíz de *Salvia miltiorrhiza* se muestra en la Figura 1.

65

Extracto de Raíz de Notoginseng:

Las saponinas de raíz de notoginseng que estaban disponibles en el mercado se refinaron adicionalmente para producir el extracto de raíz de notoginseng deseado. El extracto obtenido contenía ginsenosida Rb1, ginsenosida Rd, ginsenosida Re, ginsenosida Rg1, ginsenosida Rg2, ginsenosida Rg3, ginsenosida Rh1, ginsenosida Rh2, panaxitriol, notoginsenosida R1, notoginsenosida R2, notoginsenosida R3, 20-gluco-ginsenosida Rf. En el que, ginsenosida Re es 3,9 %, ginsenosida Rg1 es 34,3 %, ginsenosida Rb1 fue 31,0 %, ginsenosida Rd es 8,8 %, notoginsenosida R1 fue 6,8 % y las saponinas de raíz de notoginseng fueron el 94 %. Hubo 11 picos comunes mostrados en el espectro de identificación HPLC (la media de 10 lotes) de extracto de Raíz de notoginseng. Las medias de tiempos de retención relativos para estos 11 picos comunes fueron, en el orden dado, 0,82 (pico de notoginsenosida R1), 0,94 (pico de ginsenosida Re), 1 (pico de ginsenosida Rg1, pico de referencia), 2,63, 2,74, 2,79, 2,85 (pico de ginsenosida Rb1), 2,99, 3,08, 3,18 (pico de ginsenosida Rd) y 3,28. De todos los picos comunes, el pico de ginsenosida Rg1 y el pico de ginsenosida Rb1 tuvieron la relación de área de pico sencillo y área de pico total mayor del 20 %. El área de pico de ginsenosida Rg1 (es decir pico de referencia) representó el 28 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 1. El área de pico de ginsenosida Rb1 representó el 39 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 1,36 (media). El área de pico de notoginsenosida R1 representó el 6 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 0,20 (media). El área de pico de ginsenosida Rd representó el 10 % (media) del área de pico total; y su área de pico relativa fue 0,37 (media). El área de pico total de picos no comunes fue menor del 10 % del área de pico total. El espectro de identificación de HPLC de la raíz de notoginseng se muestra en la Figura 2.

#### 20 Extracto de Raíz de *Astragalus*:

El extracto de Raíz de *Astragalus* que estaba disponible en el mercado se refinó adicionalmente. El extracto obtenido contenía acetilastragalosida, astragalosida I, astragalosida II, astragalosida III, astragalosida IV, isoastragalosida I, isoastragalosida II, astramembranina II, cicloastragenol, soyasaponina I, lupeod,  $\beta$ -sitosterol, daucosterina. En el que, astragalosida I fue 9,5 % y los contenidos del extracto de Raíz de *Astragalus* fueron 88,9 %.

Se mezclaron suficientemente 75 mg de extracto de Raíz *Salvia miltiorrhiza*, 150 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 75 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, todos obtenidos del anterior y 30 mg de Borneol, después la mezcla se liofilizó para obtener la composición de la invención.

#### 30 **Ejemplo 2**

Se mezclaron 100 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 200 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 75 mg of de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 30 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000, y se fundieron para proporcionar una mezcla. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

#### **Ejemplo 3**

40 Se mezclaron suficientemente 96 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 136 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 70 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 28 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara y se obtuvo la composición de la invención.

#### 45 **Ejemplo 4**

Se mezclaron suficientemente 70 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 150 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 90 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 20 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.

#### 50 **Ejemplo 5**

Se mezclaron suficientemente 165 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 80 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 60 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 25 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.

#### 55 **Ejemplo 6**

60 Se mezclaron suficientemente 75 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 135 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 82 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 38 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.

#### **Ejemplo 7**

65 Se mezclaron suficientemente 230 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 75 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 17 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 8 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.



**Ejemplo 8**

Se mezclaron suficientemente 17 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 70 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 230 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 13 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.

**Ejemplo 9**

Se mezclaron suficientemente 55 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 160 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 73 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 48 mg de Borneol. Después se permitió que la mezcla se liofilizara para obtener la composición de la invención.

**Ejemplo 10**

Se mezclaron suficientemente 96 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 136 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 70 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 28 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 11**

Se mezclaron suficientemente 70 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 150 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 90 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 20 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 12**

Se mezclaron suficientemente 165 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 80 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 60 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 25 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 13**

Se mezclaron suficientemente 75 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 135 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 82 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 38 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 14**

Se mezclaron suficientemente 230 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 75 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 17 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 8 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 15**

Se mezclaron suficientemente 17 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 70 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 230 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1 y 13 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 16**

Se mezclaron suficientemente 55 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 160 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 63 mg de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 48 mg de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 400 mg de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se permitió que la mezcla se enfriara y se obtuvo la composición de la invención.

**Ejemplo 17**

Se mezclaron suficientemente 75 mg de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, 135 mg de extracto de Raíz de Notoginseng, 96 g de extracto de Raíz de *Astragalus*, obtenidos del presente ejemplo 1, y 25 g de Borneol, 90 g de manitol, 15 g de edato disódico cálcico, y 15 ml de agua destilada. Después se permitió que la mezcla se liofilizara y

se dividió en 1.000 alícuotas.

#### Ejemplo 18

- 5 Se mezclaron suficientemente 67 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1352985A, ejemplo 1), 180 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 67 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 16 g de Borneol con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de povidona-etanol 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó después a través de una malla número 18 para formar gránulos y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se redujeron después y se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente. Los gránulos formados se usaron para rellenar cápsulas.

#### Ejemplo 19

- 15 Se disolvieron 50 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (preparado de acuerdo con el método de precipitación de alcohol y extracción de agua, Guo Ying *et al.*, The Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2001, 24(4): 6), 210 g del extracto de Raíz de Notoginseng (Qian Tian Xiang *et al.* Foreign Medical Sciences, Plant Medicine Section, 1997, 12(4)), 50 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 20 g de Borneol individualmente con una cantidad pequeña de solución salina fisiológica. Se añadió después la cantidad apropiada de Tween 80. Cada mezcla se molió de forma fina y se decoloró después de añadirse solución salina fisiológica. La solución se filtró bajo presión reducida hasta que se volvió clara y transparente. El filtrado se recogió en un recipiente que contenía solución salina fisiológica. El recipiente se selló y se esterilizó mediante agua hirviendo. Los tres tipos de soluciones transparentes se mezclaron después y la acidez se ajustó a 5. Se añadió un volumen apropiado de solución salina fisiológica. Se repitió el proceso de filtrado para conseguir solución clara y transparente. Se obtuvo la inyección deseada.

#### Ejemplo 20

- 30 Se mezclaron suficientemente 60 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 80 g de extracto de Raíz de Notoginseng (Tang Di Guang, The journal of Chinese Traditional Patent Medicine, 1990, 12(8): 5), 165 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 25 g de Borneol con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de povidona-etanol 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó después a través de un tamiz de número 18 y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos para proporcionar gránulos, se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente. Los gránulos formados se comprimieron en comprimidos.

#### Ejemplo 21

- 40 Se mezclaron suficientemente 90 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 150 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 82 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 8 g de Borneol con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de etanol-povidona 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó a través de un tamiz de número 18 para formar gránulos y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se redujeron y después se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente.

#### Ejemplo 22

- 50 Se mezclaron suficientemente 85 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 135 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 80 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (Teng Xing Long *et al.*, Hei Long Jiang Medical Journal, 2002, 15(5): 340) y 30 g de Borneol con 700 g de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se sumergió en parafina líquida a baja temperatura, se seleccionaron píldoras y se retiró la parafina líquida a baja temperatura.

#### Ejemplo 23

- 55 Se mezclaron suficientemente 17 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 280 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 17 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención), (Extracción: Yu Hao *et al.*, West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 8(3): 163); Perfeccionamiento: Teng Xing Long *et al.*, Hei Long Jiang Medical Journal, 2002, 15(5) : 340), y 16 g de Borneol con 700 g de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se sumergieron en parafina líquida a baja temperatura, se seleccionaron píldoras y se retiró la parafina líquida a baja temperatura.

#### Ejemplo 24

- 65 Se mezclaron suficientemente 67 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1352985A, ejemplo 1), 180 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 67 g de extracto de

Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 16 g de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de etanol-povidona 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó a través de un tamiz número 18 para formar gránulos y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos. Después de reducir, se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente. Los gránulos formados se usaron para rellenar cápsulas.

5

#### Ejemplo 25

Se mezclaron suficientemente 60 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 80 g de extracto de Raíz de Notoginseng (Tang Di Guang, The journal of Chinese Traditional Patent Medicine, 1990, 12(8): 5), 165 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención) y 25 g de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de etanol-povidona 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó a través de un tamiz de número 18 para formar gránulos y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos. Después de reducir, se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente. Los gránulos formados se comprimieron en comprimidos.

10

15

#### Ejemplo 26

Se mezclaron suficientemente 90 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 150 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 82 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención), y 8 g de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 40 g de celulosa microcristalina. Se añadió solución de etanol-povidona 3 % para suavizar la mezcla. La mezcla se pasó a través de un tamiz de número 18 para formar gránulos y se secó a 60 °C durante 30-45 minutos. Después de reducir, se añadieron 4 g de talco y se mezcló exhaustivamente. Los gránulos obtenidos de este modo se redujeron y se envasaron.

20

25

#### Ejemplo 27

Se mezclaron suficientemente 85 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 135 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 80 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (Teng Xing Long *et al.*, Hei Long Jiang Medical Journal, 2002, 15(5): 340) y 30 g de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 700 g de polietilenglicol-6000, y se fusionaron. Después se sumergieron en parafina líquida a baja temperatura, se seleccionaron píldoras y se retiró la parafina líquida a baja temperatura.

30

35

#### Ejemplo 28

Se mezclaron suficientemente 17 g de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* (Solicitud de Patente China CN1384090A, ejemplo 1), 280 g de extracto de Raíz de Notoginseng (ejemplo 1 de la invención), 17 g de extracto de Raíz de *Astragalus* (ejemplo 1 de la invención, Extracción: Yu Hao *et al.*, West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 8(3): 163); Perfeccionamiento: Teng Xing Long *et al.*, Hei Long Jiang Medical Journal, 2002, 15(5): 340) y 16 g de aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* con 700 g de polietilenglicol-6000 y se fusionaron. Después se sumergieron en parafina líquida a baja temperatura, se seleccionaron píldoras y se retiró la parafina líquida a baja temperatura.

40

45

Experimento 1 - Efectos de las Presentes Composiciones Farmacéuticas en Isquemia Cerebral Localizada en Ratas

#### 1. Materiales

a. Animales: ratas Macho Sprague-Dawley (SD), con un peso de 180-200 gramos, número de Certificado de control de Calidad SCXK (Pekín) 2002-2003, proporcionadas por Beijing Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Limited.

50

b. Fármacos ensayados y Agentes Químicos:

Fármacos ensayados: la composición obtenida en el presente ejemplo 1 y ejemplo 2; el extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* en el presente ejemplo 1; el extracto de Raíz de notoginseng en el presente ejemplo 1; el extracto de Raíz de *Astragalus* en el presente ejemplo 1; aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* y Borneol. Se obtuvo XUESAITONG (Nombre Comercial) en el mercado, fabricado por Qunming Pharmaceutical Co., Limited, número de lote 20020922.03.

55

Agente Químico: cloruro de 2,3,5-Trifeniltetrazolio (TTC), polvo amarillento claro, producto de Beijing Mashi Fine Chemical Co., Limited, número de lote 011102.

60

c. Instrumentos Experimentales: microscopio estereoscópico XTT, producto de Yunnan Optical Instrument Factory; Escala Analítica Electrónica Modelo AEG-220, producto de Japan Shimadzu Corporation; Carro de Instrumentos Dentales de Sobremesa 307-6, producto de Shanghai Dental Medical Instrument Factory; Vibrador de Baño de Aire HZQ-C, producto de Harbin Dongming Medical Instrument Factory.

65

## 2. Métodos y Resultados

- a. Grupo y administración de productos de investigación: Los animales se agruparon de forma aleatoria por peso. Se administró a los animales en todos los grupos los productos de investigación ensayados a través de la vena sublingual 30 minutos después de la operación. Los productos de investigación ensayados también se proporcionaron mediante inyección intraperitoneal a las 2 horas y 23 horas después de la operación. Todos los productos se diluyeron con solución salina fisiológica a la concentración deseada. La cantidad de inyección fue de 0,4 ml por 100 g de peso corporal.
- b. Modelo de embolia de arteria cerebral media: Se anestesió a las ratas proporcionando solución de hidrato de cloral 10 % (350 mg/kg) por vía intraperitoneal y se fijaron en la posición lateral derecha. Se realizó una incisión curva de 1,5 cm de longitud desde el punto medio entre la esquina exterior del ojo izquierdo y el canal auditorio externo izquierdo. Se cortó y escindió el músculo temporal, se expuso el hueso temporal y bajo un microscopio estereoscópico se abrió una ventana ósea de 2,5 mm de diámetro en la posición que está en el punto de unión del hueso zigomático y el hueso temporal escamoso y que está a solo 1 mm del extremo bucal de la articulación. Se eliminaron los residuos y se expuso la arteria cerebral media (que se localizó entre el haz olfatorio y la vena cerebral inferior); se situó un trozo pequeño de película de plástico para proteger el área que rodea al vaso sanguíneo. Se situó un trozo pequeño de papel de filtro cuantitativo empapado con 10 µl de cloruro de hierro (III) 50 % sobre este segmento de la arteria cerebral media, 30 minutos después, se retiró el papel de filtro y se lavaron los tejidos tópicos con solución salina fisiológica, se suturó la incisión en capas. Las ratas se devolvieron a la jaula y se recuperaron en condiciones de vida normales. La temperatura ambiente se controló a 24 °C.
- c. Criterios de Puntuación de Síntomas Neurológicos  
Se realizaron evaluaciones conductuales a las 24 horas después de la operación. Los criterios de puntuación fueron como sigue: (1). Se observó la condición de flexión de las extremidades anteriores después de elevar las ratas por sus colas; se registró como 0 puntos si ambas extremidades anteriores se extendieron hacia delante de forma simétrica; 1 punto si hay flexión de los hombros, flexión de los codos y/o intorsión de los hombros en las extremidades anteriores en el lado opuesto a la operación. (2). Se situó a la rata en una superficie plana, se empujaron ambos hombros hacia lados opuestos y se comprobó la resistencia. Se registró como 0 puntos si la resistencia es igual y fuerte en ambos lados; 1 punto si la resistencia en el lado opuesto a la operación se redujo. (3). Se situaron las extremidades anteriores de la rata en una maya metálica y se observó la tensión muscular. Se registró como 0 puntos si la tensión muscular en ambos lados fue igual y fuerte; 1 punto si la tensión muscular de la extremidad anterior en el lado opuesto de la operación se redujo. (4). Se registró como un punto si la rata rotó continuamente hacia el lado opuesto al de la operación después de haberse elevado por su cola. Basándose en los criterios de puntuación anteriores, la puntuación completa es 4 puntos. Cuanto mayor sea la puntuación, más grave es la discapacidad conductual.
- d. Determinación del alcance del infarto cerebral  
Las ratas se decapitaron después de que se completaran las evaluaciones conductuales. Se recogieron los cerebros. Se descartó el bulbo olfatorio, el cerebelo y el tronco encefálico inferior, el resto del cerebro se cortó en sentido sagital en 5 cortes. Se sumergieron los 5 cortes del cerebro en una solución de tinción de TTC (cada 5 ml de solución de tinción contiene 1,5 ml de TTC 4 %, 0,1 ml de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1 M, después se añade agua destilada hasta la marca), se incubaron a 37 °C en oscuridad durante 30 minutos, se trasladaron los cortes de cerebro a solución de formaldehído 10 % y se almacenaron 24 horas en oscuridad. Mediante la tinción, el área no isquémica estaba en rojo rosado, pero el área isquémica estaba en blanco. Los tejidos blancos de los cortes cerebrales se cortaron cuidadosamente y se pesaron. El porcentaje de peso de los tejidos de infarto en el cerebro completo y en el lado dañado del cerebro se consideró como el alcance del infarto cerebral.
- e. Resultados:

**Tabla 1 Los Efectos de las Presentes Composiciones Farmacéuticas y Extractos en los Síntomas Neurológicos en Ratas (MCAO) ( $\bar{x} \pm s$ )**

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Puntuación de síntomas Neurológicos después de 6 Horas	Puntuación de síntomas Neurológicos después de 24 Horas
Composición Farmacéutica en el presente ejemplo 1 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Borneol)	5+10+5+2	10	1,22±0,41** ## && @	1,07±0,59** ## && @
Composición Farmacéutica en el Ejemplo 2 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Aceite de Madera de <i>Dalbergia odorifera</i> )	5+10+5+2	10	1,32±0,45** ## && @	1,13±0,56** ## && @

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Puntuación de síntomas Neurológicos después de 6 Horas	Puntuación de síntomas Neurológicos después de 24 Horas
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng + Borneol	6+12+2	10	1,68±0,43** <sup>###</sup> &	1,61±0,63** <sup>###</sup> &
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng	6,7+13,3	10	2,14±0,60** <sup>#</sup>	2,14±0,59** <sup>#</sup>
Ácidos Salvianólicos	20	10	2,95±0,67*	2,57±0,42*
Saponinas de Raíz de Notoginseng	20	10	2,65±0,32*	2,52±0,51*
XUESAITONG	20	10	2,65±0,37*	2,56±0,54*
Grupo de Control		10	3,22±0,42	3,04±0,53

Nota: \* P<0,05, \*\* P<0,01, en comparación con el grupo de control; <sup>#</sup> P<0,05, <sup>###</sup> P<0,01, en comparación con grupo de Ácidos Salvianólicos o grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; &P<0,05, &&P<0,01, en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; @ P<0,05 en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng + grupo de Borneol.

MCAO - Oclusión de la Arteria Cerebral Media

**Tabla 2 Los Efectos de las Presentes Composiciones Farmacéuticas y Extractos en el Área de Infarto Cerebral en Ratas (MCAO) ( $\bar{x} \pm s$ )**

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Infarto Cerebral/cerebro completo (%)	Infarto Cerebral/lado Dañado del cerebro (%)
Composición Farmacéutica en el presente ejemplo 1 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Borneol)	5+10+5+2	10	1,28±0,74** <sup>###</sup> &&@	2,57±1,41** <sup>###</sup> &&@
Composición Farmacéutica en el Ejemplo 2 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Aceite de Madera de <i>Dalbergia odorifera</i> )	5+10+5+2	10	1,34±0,69** <sup>###</sup> &&@	2,61±1,50** <sup>###</sup> &&@
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng + Borneol	6+12+2	10	1,66±0,69** <sup>###</sup> &	3,37±1,30** <sup>###</sup> &
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng	6,7+13,3	10	2,32±0,84** <sup>#</sup>	4,61±1,80** <sup>#</sup>
Ácidos Salvianólicos	20	10	3,21±0,86*	6,41±1,76*
Saponinas de Raíz de Notoginseng	20	10	3,02±1,21*	5,99±2,33*
XUESAITONG	20	10	2,99±1,11*	5,98±2,23*
Grupo de Control		10	4,33±0,81	8,69±1,59

Nota: \* P<0,05, \*\* P<0,01, en comparación con el grupo de control; <sup>#</sup> P<0,05, <sup>###</sup> P<0,01, en comparación con grupo de Ácidos Salvianólicos o grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; &P<0,05, &&P<0,01, en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; @ P<0,05 en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng + grupo de Borneol.

- 5 Los resultados de la Tabla 1 y 2 muestran que todos los fármacos ensayados tienen efectos significativos anti isquemia cerebral. De todos los fármacos, la composición en el presente ejemplo 1 (extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, extracto de Raíz de Notoginseng, extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol) y la composición en el siguiente ejemplo 2 (extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, extracto de Raíz de Notoginseng, extracto de Raíz de *Astragalus* y aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*) consiguen efectos terapéuticos significativos. Solo administrar ácidos salvianólicos o saponinas de raíz de notoginseng tiene efectos similares con la administración de XUESAITONG (Nombre Comercial, fármaco de control positivo); Los efectos terapéuticos de administración de la combinación de ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más borneol son mejores que los de administrar ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng o ácidos salvianólicos solos o saponinas de raíz de notoginseng solos o XUESAITONG (Nombre Comercial), pero son peores que los de la composición farmacéutica en el presente ejemplo 1 y la composición farmacéutica en el presente ejemplo 2.

Usando el modelo de infarto cardiaco experimental en ratas y método de perfusión extracorpórea, la presente invención compara los efectos anti isquemia miocárdica de la composición farmacéutica de la presente invención, ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*, ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng, ácidos salvianólicos y saponinas de raíz de notoginseng. Los resultados muestran que la composición farmacéutica de la presente invención tiene efectos anti-isquemia miocárdica significativos. Sus efectos terapéuticos son mejores que los de aplicar solamente ácidos salvianólicos o saponinas de raíz de notoginseng, más fuertes que los de administrar ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng y mejores que los de ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*. Los resultados indican que la composición farmacéutica de la presente invención, es decir, extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* más extracto de Raíz de Notoginseng más extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol, o extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* más extracto de Raíz de Notoginseng más extracto de Raíz de *Astragalus* y aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*, tienen los cuatro fuertes acciones sinérgicas.

15 Experimento 2 Estudios de los efectos anti-isquemia miocárdica de las presentes composiciones

1. Grupo y administración de productos de investigación: se dividieron aleatoriamente 70 ratas macho Wistar, peso 250,8 ± 24,6 g, en siete grupos farmacológicos según su peso: solución salina como control, XUESAITONG, ácidos salvianólicos, saponinas de raíz de notoginseng, ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng, las composiciones farmacéuticas en el presente ejemplo 1 y las composiciones farmacéuticas en el presente ejemplo 2. Todos los fármacos ensayados se diluyen con solución salina fisiológica a las concentraciones deseadas; los fármacos ensayados se administraron a 4 ml/kg mediante inyección por la vena de la cola.

2. Método

a. Modelo del infarto de miocardio experimental en ratas: se anestesió a las ratas con pentobarbital sódico (45 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal, se fijaron en posición supina y se les insertó un tubo traqueal, se realizó una incisión longitudinal de 2 cm a lo largo del lado izquierdo del esternón. Después de abrir la caja torácica, se cortaron la tercera y cuarta costilla en su sección cartilaginosa cerca del esternón, se mantuvo la respiración en un aparato de respiración artificial (volumen de ventilación 2 ml/100 g, 50 veces/minuto). Se abrió la membrana pericárdica y se expuso el corazón, se puso el hilo bajo la arteria coronaria descendiente izquierda del corazón para ligación, se registró el electrocardiograma convencional de derivación II. Se estabilizó durante 10 minutos, después se ligó la arteria coronaria descendiente izquierda del corazón y se cerró la cavidad torácica. Se extrajeron por succión las sustancias secretadas en la laringe con una jeringa y se hizo volver a las ratas a respiración propia. 15 minutos después de la ligación de la arteria coronaria, se proporcionaron los fármacos ensayados a través de la vena. Se obtuvieron los corazones 4 horas después de la ligación de la arteria coronaria y se escindió la sección del corazón por debajo del hilo de ligación y se cortó en 5 cortes, se tiñeron los cortes de corazón con nitroazul de tetrazolio (NBT). Se calculó el porcentaje de área de infarto de miocardio sobre el área de los ventrículos así como el corazón completo, y se analizó con un método estadístico (ensayo de t).

b. Experimento de Corazón Perfundido Aislado (Langendorff): Referido en "Experimental Methodology of Pharmacology" (editado por Shuyun Xu etc., People Health Press, tercera edición, enero de 2002).

3. Resultados

a. El Efecto en el área del infarto de miocardio en ratas, véase Tabla 3.

**Tabla 3 Efectos de las Presentes Composiciones Farmacéuticas y Extractos en el Área de Infarto de Miocardio en Ratas (MCAO) ( $\bar{x} \pm s$ )**

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Área de infarto / Área de Ventrículo (%)	Área de infarto / Corazón completo (%)
Composición Farmacéutica en el presente ejemplo 1 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Borneol)	5+10+5+2	10	12,53±4,57** ##	10,96±3,35** ##
Composición Farmacéutica en el presente Ejemplo 2 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Aceite de Madera de <i>Dalbergia odorifera</i> )	5+10+5+2	10	12,62±4,49** ##	11,01±3,42**## ##
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng + Borneol	6+12+2	10	16,72±6,43** ## &	13,15±4,16** ## &
Ácidos Salvianólicos + Raíz de Notoginseng	6,7+13,3	10	20,51±6,58** #	14,03±5,18** #

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Área de infarto / Área de Ventrículo (%)	Área de infarto / Corazón completo (%)
Ácidos Salvianólicos	20	10	24,08±8,56*	18,11±4,49*
Saponinas de Raíz de Notoginseng	20	10	25,97±4,65*	21,03±3,82*
XUESAITONG	20	10	25,02±5,72*	19,64±4,71*
Grupo de Control		10	33,67±7,85	26,48±5,11

Nota: \* P<0,05, \*\* P<0,01, en comparación con el grupo de control; # P<0,05, ### P<0,01, en comparación con grupo de Ácidos Salvianólicos o grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; &P<0,05, &&P<0,01, en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; @ P<0,05 en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng + grupo de Borneol.

b. Efecto en el volumen de flujo en la arteria coronaria y ritmo cardiaco en corazón aislado de cobaya, véase Tabla 4.

**Tabla 4 Efectos de las Presentes Composiciones Farmacéuticas y Extractos en el Volumen de Flujo en Arteria Coronaria y Ritmo Cardiaco en corazón Aislado de Cobaya ( $\bar{x} \pm s$ )**

Grupos	Dosificación (mg/kg de peso corporal)	Número de Animales	Valor Creciente de Volumen de Flujo de la Arteria Coronaria (ml/minuto)	Valor Decreciente de Ritmo Cardiaco (latido/minuto)
Composición Farmacéutica en el presente ejemplo 1 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Borneol)	5+10+5+2	10	16,67±1,74** &&#	40±14** &&#
Composición Farmacéutica en el presente Ejemplo 2 (Extracto de Raíz de <i>Salvia miltiorrhiza</i> + Extracto de Raíz de Notoginseng + Extracto de Raíz de <i>Astragalus</i> + Aceite de Madera de <i>Dalbergia odorifera</i> )	5+10+5+2	10	16,76±1,68** &&#	41±15** &&#
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng + Borneol	6+12+2	10	14,85±1,76** &	32±12** &
Ácidos Salvianólicos + Saponinas de Raíz de Notoginseng	6,7+13,3	10	11,34±2,24	21±9*
Ácidos Salvianólicos	20	10	7,91±1,36	9±4
Saponinas de Raíz de Notoginseng	20	10	8,88±1,51	10±5
XUESAITONG	20	10	8,82±1,11	10±4

Nota: \* P<0,05, \*\* P<0,01, en comparación con el grupo de control; # P<0,05, ### P<0,01, en comparación con grupo de Ácidos Salvianólicos o grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; &P<0,05, &&P<0,01, en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng; @ P<0,05 en comparación con Ácidos Salvianólicos + grupo de Saponinas de Raíz de Notoginseng + grupo de Borneol.

5 Los resultados de la Tabla 3 y 4 muestran que todos los fármacos ensayados tienen efectos significativos anti-  
 10 isquemia miocárdica. De todos los fármacos, la composición en el presente ejemplo 1 (extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, extracto de Raíz de Notoginseng, extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol) y la composición farmacéutica en el presente ejemplo 2 (extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, extracto de Raíz de Notoginseng, extracto de Raíz de *Astragalus* y aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*) han mostrado los mejores efectos terapéuticos. Solo administración de ácidos salvianólicos o saponinas de raíz de notoginseng tiene efectos similares con la administración de XUESAITONG (fármaco de control positivo). Los efectos terapéuticos de administrar la combinación de ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng más borneol son mejores que los de administrar ácidos salvianólicos más saponinas de raíz de notoginseng, ácidos salvianólicos solamente, saponinas de raíz de notoginseng solamente o XUESAITONG solamente, pero son peores que los de la composición farmacéutica en el presente ejemplo 1 y la composición farmacéutica en el presente ejemplo 2.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para tratamiento de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, que consiste en:
- 5
- 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 10,0 % - 85,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 1,0 % - 15,0 % de Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*; y
- 10 - un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que consiste en:
- 15
- 15,0 % - 50,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 25,0 % - 65,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 15,0 % - 50,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 2,0 % - 12,0 % de Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*; y
- 20 un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que consiste en:
- 20
- 20,0 % - 30,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 30,0 % - 55,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 20,0 % - 30,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 4,0 % - 10,0 % de Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*; y
- 25 un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que consiste en:
- 30
- 23 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 45,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 23 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 9 % de Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*;
- 35 un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* comprende 45 % - 70 % de ácido salvianólico B, 2 % - 10 % de ácido salvianólico E, 4 % - 20 % de ácido rosmarínico, 1 % - 10 % de ácido litospérmico y más del 70 % de ácidos salvianólicos; en la que dicho extracto de Raíz de *Notoginseng* comprende 2 % - 10 % de notoginsenosida R1, 2 % - 6 % de ginsenosida Re, 15 % - 40 % de ginsenosida Rg1, 15 % - 40 % de ginsenosida Rb1, 5 % - 12 % de ginsenosida Rd y más del 70 % de saponinas de raíz de *Notoginseng*; y dicho extracto de Raíz de *Astragalus* comprende 5 % - 15 % de astragalosida I y más del 70 % de saponinas de Raíz de *Astragalus*.
- 40
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que dicho extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza* comprende más del 80 % de ácidos salvianólicos, dicho extracto de Raíz de *Notoginseng* comprende más del 80 % de saponinas de Raíz de *notoginseng*; y dicho extracto de Raíz de *Astragalus* comprende más del 80 % de saponinas de Raíz de *Astragalus*.
- 45
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de una inyección, comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, píldoras, gránulos, polvo de inyección, cápsulas o microgránulos.
- 50
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que está en forma de una inyección o polvo de inyección.
- 55
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en un método para tratar enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.
- 60
10. El uso de un extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*, un extracto de Raíz de *Notoginseng*, un extracto de Raíz de *Astragalus* y Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera* para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, en el que el medicamento consiste en:
- 60
- 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Salvia miltiorrhiza*;
  - 10,0 % - 85,0 % de extracto de Raíz de *Notoginseng*;
  - 5,0 % - 70,0 % de extracto de Raíz de *Astragalus*;
  - 1,0 % - 15,0 % de Borneol o aceite de Madera de *Dalbergia odorifera*; y
- 65 un adyuvante farmacéuticamente aceptable.



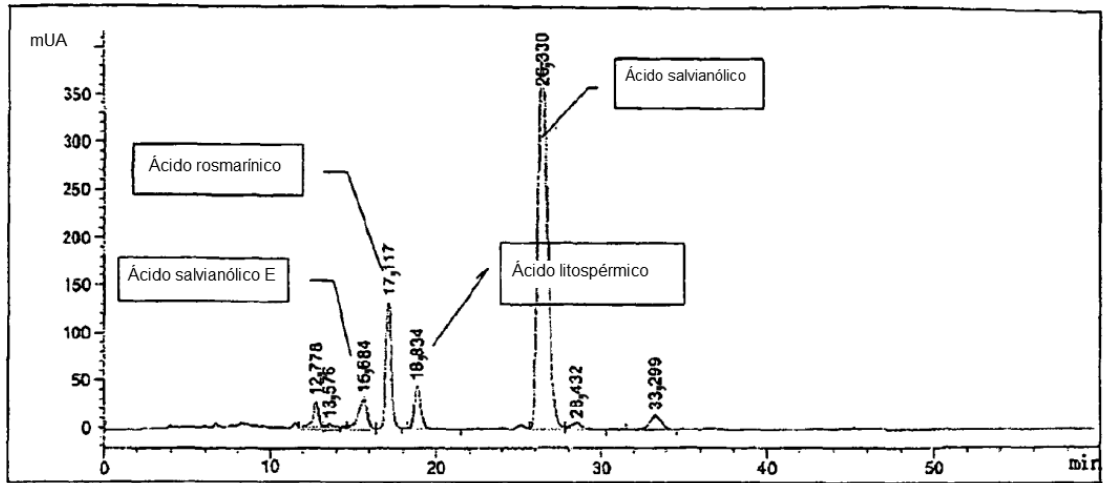


Figura 1

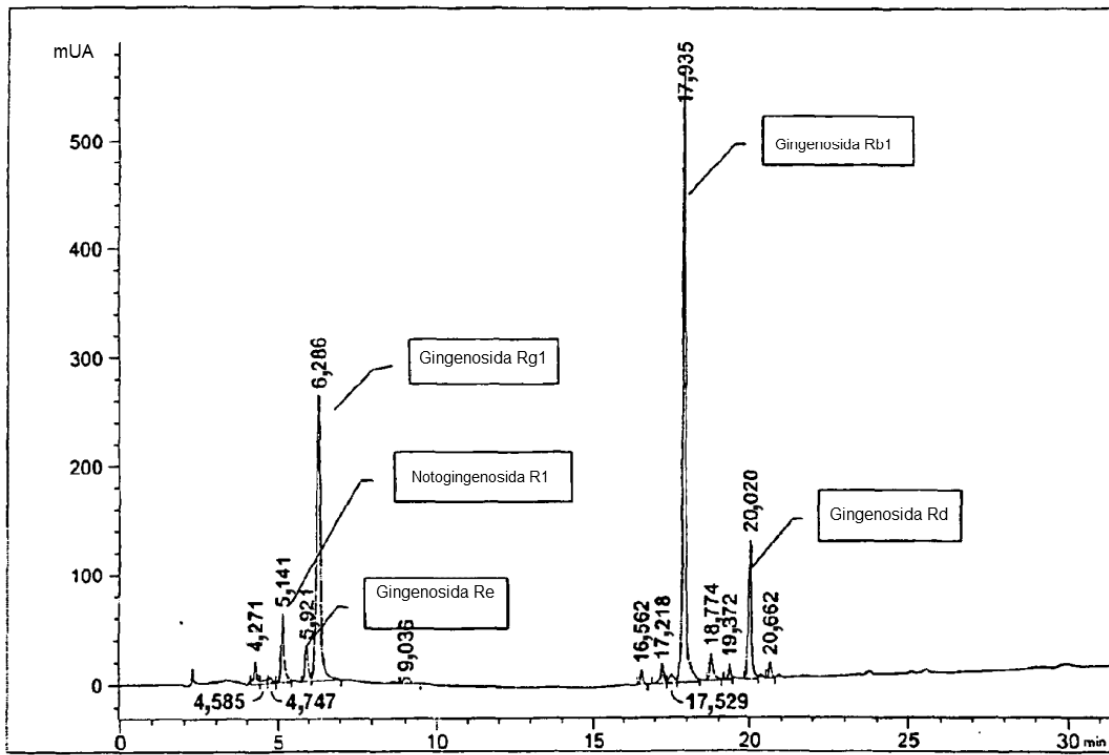


Figura 2