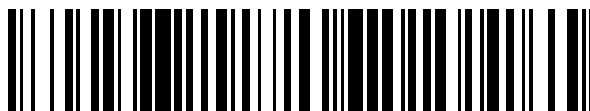


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 599**

51 Int. Cl.:

**A61P 9/10**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2004 E 04762125 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1658879**

54 Título: **Radix Salviae Miltiorrhizae, extracto y composición de la misma para el tratamiento de enfermedades resistentes a la aspirina**

30 Prioridad:

**28.08.2003 CN 03155275**

**30.06.2004 CN 200410019838**

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

**31.05.2013**

73 Titular/es:

**TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**  
**(100.0%)**

**No. 1 Liaohe East Road, Xinyibai Avenue,**  
**Beichen Hi-Tech Park**  
**Tianjin 300402 , CN**

72 Inventor/es:

**YAN, XIJUN;**  
**WU, NAIFENG;**  
**YE, ZHENGLIANG;**  
**LI, XU;**  
**GUO, ZHIXIN y**  
**ZHAO, NA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 405 599 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

*RadixSalviaeMiltiorrhizae*, extracto y composición de la misma para el tratamiento de enfermedades resistentes a la aspirina

## CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención está relacionada con la medicina. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades cardio-cerebrovasculares resistentes a la aspirina usando *RadixSalviaeMiltiorrhizae* (RSM), su extracto y composiciones que comprendan cualquiera de ellos o ambos, especialmente la formulación de pastillas formadas por goteo Danshen (pastillas formadas por goteo de RSM).

## ANTECEDENTES

- 10 La aspirina pertenece a una clase de medicamentos conocidos como fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Es un fármaco antiinflamatorio eficaz, con efectos analgésicos y antipiréticos. Funciona bloqueando la producción de prostaglandinas. Los efectos secundarios más conocidos de la aspirina incluyen:

- reacciones gastrointestinales, tales como poco apetito, úlceras pépticas y, en algunos casos, incluso perforación
- reacciones alérgicas
- fallo renal agudo y nefritis intersticial crónica, etc.

- 15 A medida que las investigaciones se vuelven más y más exhaustivas, las indicaciones de la aspirina se han ampliado desde el tratamiento de la fiebre, alivio del dolor suave a moderado de varios tipos, tales como cefalea, dolor dental, neuralgia, artralgia, mialgia y dismenorrea, y el tratamiento del reumatismo, al tratamiento y prevención secundaria de arteriosclerosis cerebral, cardiopatía coronaria e infarto de miocardio.

- 20 Actualmente, la aspirina se utiliza ampliamente en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. El mecanismo se basa en la capacidad de la aspirina para bloquear la producción del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) *in vivo*. Debido a que el TXA<sub>2</sub> puede promover la coagulación y la agregación plaquetaria, la aspirina puede reducir la incidencia de la arteriosclerosis y del infarto de miocardio mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que, en algunos pacientes, no se impide de manera efectiva la biosíntesis del tromboxano A<sub>2</sub> después de la ingesta del fármaco. Es decir, la aspirina pierde sus efectos protectores en los sistemas cerebrovascular y cardiovascular. Esto se denomina resistencia a la aspirina (AR, por sus siglas en inglés). Para la mayoría de los pacientes, la aspirina puede reducir el riesgo de una enfermedad cardiovascular en un 25%, pero en los pacientes con resistencia a la aspirina, la administración de aspirina, en lugar de proteger contra los eventos cardiovasculares, puede incrementar la incidencia del infarto de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares. Estos hallazgos han limitado la aplicación de la aspirina.

- 25 Actualmente, no hay muchos informes sobre el tratamiento de la resistencia a la aspirina. Yusuf S etc. refirieron que, en pacientes con síndrome coronario agudo que recibían aspirina, incluidos aquellos sometidos a una intervención coronaria percutánea, la administración de clopidogrel además del tratamiento con aspirina resultaba beneficioso para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares a corto y largo plazo [“Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study”. Lancet, 2001].

- 30 Actualmente, en las investigaciones sobre la resistencia a la aspirina, se utiliza generalmente el ensayo inmunoenzimático para la medida del nivel urinario de 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) en las muestras de orina de los pacientes antes de tomar el fármaco. El 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> es un metabolito del tromboxano A<sub>2</sub>. Un nivel urinario elevado de 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> puede identificar pacientes con resistencia a la aspirina y fármacos que tienen el efecto de favorecer la resistencia a la aspirina. Esta es la base sobre la que se lleva a cabo esta invención.

- 35 La medicina tradicional china para el tratamiento de trastornos sanguíneos es la medicina comúnmente utilizada por médicos de todas las épocas, especialmente para activar la circulación sanguínea y hacer desaparecer la estasis sanguínea. Este tipo de medicina tiene muchos efectos, tales como mejorar el flujo sanguíneo para regular la menstruación, eliminar la estasis sanguínea para eliminar la enfermedad, y mejorar la disminución de la hinchazón y la regeneración tisular. Estudios farmacológicos modernos han confirmado que los fármacos usados para tratar trastornos sanguíneos pueden tener muchos efectos tales como dilatar arterias coronarias, incrementar el flujo sanguíneo coronario, reducir el consumo de oxígeno del músculo cardíaco, reducir la resistencia vascular periférica, inhibir la agregación plaquetaria, mejorar la microcirculación, inhibir la trombosis, aumentar la fibrinólisis, regular el sistema de anticoagulación, disminuir la presión sanguínea, aliviar el espasmo en el músculo liso, etc.

*Rhizoma Chuanxiong*, *RSM*, *Herba Leonuri*, *Semen Persicae*, *Flos Carthami* e *Hirudo* están entre los fármacos usados para tratar los trastornos sanguíneos. Sus aplicaciones clínicas se están desarrollando continuamente y particularmente, los estudios de *RSM* y de sus preparaciones son excepcionales.

5 *RSM* viene de la salvia, una hierba perenne de la familia de la salvia. Tiene un sabor amargo y de naturaleza ligeramente fría. Resulta eficaz en la activación de la circulación sanguínea para hacer desaparecer la estasis sanguínea, en el enriquecimiento de la sangre y relajación de la mente, en el enfriamiento de la sangre y eliminación del ántrax o forunculosis, y en la eliminación de toxinas y el favorecimiento de la regeneración tisular. Es un fármaco comúnmente utilizado en la medicina tradicional china para activar la circulación sanguínea y eliminar la estasis sanguínea. Los principales ingredientes de *RSM* son diterpenos liposolubles y ácidos fenólicos hidrosolubles.

10 Adicionalmente contiene flavonoides, triterpenos y esteroides, etc. Entre sus ingredientes diterpénicos tienen una estructura quinoidea o con una forma cetona, la tanshinona I, II A, II R, V y VI, la criptotanshinona, la isotanshinona I, II y IIB, la dihidrotanshinona I, etc. Ingredientes hidrosolubles de los ácidos fenólicos incluyen el danshensu, el aldehído protocatecuico, el ácido protocatecuico, el ácido cafeico y derivados del danshensu y ácido cafeico o dépsidos que se forman por esterificación de dímeros, tales como el ácido salvianólico A, B, C, D, E y G, el ácido alcánico B, el ácido del romero, el éster metílico del ácido del romero, etc. La tanshinona IIA es uno de los principios activos de los diterpenos para activar la circulación sanguínea y hacer desaparecer la estasis sanguínea. *RSM* es, en la actualidad, una hierba medicinal china importante en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Investigaciones actuales han confirmado que *RSM* ejerce acciones farmacológicas en:

- las arterias coronarias
- la reparación y regeneración del miocardio
- la microcirculación
- la hemorreología
- los lípidos sanguíneos

25 Estas acciones se manifiestan en la dilatación de las arterias coronarias, la actividad antiisquémica miocárdica, la actividad anticoagulante, la acción antitrombótica, la sedación, el alivio del dolor, la actividad antiaterosclerótica y la reducción de los lípidos sanguíneos, etc.

El mayor efecto de *RSM* en la sangre es la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP). En los pacientes con estasis sanguínea, la condición densa y pegajosa de la sangre causa un flujo sanguíneo lento y las plaquetas tienden a adherirse al endangio que ha resultado dañado. Los fármacos que se usan para activar la circulación sanguínea y hacer desaparecer la estasis sanguínea pueden mejorar la hemorreología y reducir la adhesión y agregación de las plaquetas. Además, esos fármacos pueden reducir la actividad superficial de las plaquetas.

El mecanismo de acción de la inhibición de la agregación plaquetaria debida a los fármacos que se usan para activar la circulación sanguínea y hacer desaparecer la estasis sanguínea es como sigue: la agregación plaquetaria está íntimamente relacionada con el metabolismo y actividad de las prostaglandinas y el sistema de los nucleótidos cíclicos. El tromboxano plaquetario (TXA<sub>2</sub>) se biosintetiza a partir de los fosfolípidos a través de múltiples pasos y utilizando ácido araquidónico como su intermediario. Este proceso está esencialmente catalizado por la fosfatidasa A y la ciclooxigenasa. Las actividades de estas enzimas están reguladas por el AMPc, que inhibe las actividades de estas enzimas y, por tanto, la biosíntesis del TXA<sub>2</sub>. Si se reduce el AMPc, se incrementa la biosíntesis del TXA<sub>2</sub>. El TXA<sub>2</sub> puede promover la liberación de Ca del retículo sarcoplasmático, que es el depósito de reserva de calcio en las plaquetas. El Ca actúa sobre los gránulos densos provocando la liberación de adenosín difosfato (ADP) y 5-hidroxitriptamina (5-HT) de ellos. Como el ADP y el 5-HT son promotores potentes de la agregación plaquetaria, la concentración de AMPc es el factor clave en la agregación plaquetaria. Una concentración elevada de AMPc reduce la agregación plaquetaria. Además, *RSM* tiene la capacidad de incrementar la fibrinólisis a través de la activación del sistema profibrinolítico-fibrinolítico. Asimismo, *RSM* puede acortar el tiempo de formación de la protrombina sérica.

*Radix Notoginseng* pertenece a una clase de medicinas chinas tradicionales usada para la hemostasia. En la medicina tradicional china se la considera capaz de hacer desaparecer la estasis sanguínea y de detener el sangrado, y de eliminar la hinchazón y mitigar el dolor. Tiene la capacidad de detener el sangrado así como de activar la sangre. Investigaciones farmacológicas actuales han confirmado que *Radix Notoginseng* tiene tanto acción hemostática como acción anticoagulante. La acción hemostática incluye la ralentización del sangrado y del progreso de la hemaglutinación, el aumento de la cantidad de plaquetas y el favorecimiento de la ocurrencia del estiramiento pseudópodo, la agregación y desgranulación, etc. Puede también reducir la permeabilidad de los capilares sanguíneos. Ingredientes contenidos en *Radix Notoginseng* que tienen acción anticoagulante incluyen la saponina de *Radix Notoginseng*, el diol y triol notoginsenosido. Todos ellos inhiben la agregación plaquetaria en seres humanos y conejos. La saponina de *Radix Notoginseng* también promueve la secreción de profibrinolítico de tipo tisular de las células endoteliales sanguíneas y previene la formación de trombos.

El *Borneolum* es un producto cristalino obtenido por el procesamiento de la resina damar, una resina obtenida a partir de plantas de la familia *dipteroarpaceae*. El cristal obtenido a partir de hojas de *Blumea balsamifera* Dc, una planta de la familia de las compuestas, por destilación por arrastre de vapor, se llama *PraeparatioBlumeaeFolii*. Productos sintetizados y procesados a partir del alcanfor, terebenteno, etc., mediante métodos químicos se llaman *BorneolumSyntheticum*. El *Borneolum* es de naturaleza amarga y picante. Como es aromático, puede tener una fuerte acción estimulante en los órganos de los sentidos y disipar el fuego estancado. Sus efectos para inducir y promover la resucitación son similares al Pingxiang (una medicina china). El principal ingrediente del *Borneolum* es el d-borneol. El principal ingrediente de *PraeparatioBlumeaeFolii* es el 1-borneol. Investigaciones farmacológicas actuales han confirmado que el *Borneolum* tiene efectos contra la isquemia de miocardio y puede aumentar significativamente el flujo sanguíneo coronario. Además, como el *Borneolum* puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, puede hacer posible que más fármacos crucen la barrera.

En los últimos años, a través de observaciones clínicas y estudios experimentales, la aplicación de preparaciones de *RSM*, particularmente las pastillas formadas por goteoDanshen compuestas(CDDP, pastillas de *RSM*formadas por goteo compuestas), se ha expandido más aún. En la actualidad se ha confirmado que tiene efectos contra la angina de pecho, y el efecto de mejorar la isquemia miocárdica, dereducir la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria, etc. Como una preparación para el tratamiento y prevención de la cardiopatía coronaria y la angina de pecho, se ha confirmado el efecto de las CDDP en la hemorreología. HuangWeilan etc. han llevado a cabo un estudio comparativo en ratones normales y ratones estimulados por estrés, y encontraron que los índices hemorreológicos de los ratones de ambos grupos mejoraban significativamente después de haberseles administrado las CDDP. Por ejemplo, se redujeron la velocidad de agregación plaquetaria en 1 min y la velocidad de agregación máxima ( $P<0,05$ ) y se redujo el contenido de fibrina plasmática ( $P<0,01$ ). Estos indican una debilitación de las características trombóticas. En ratones estimulados por estrés, la velocidad de cizalla se redujo significativamente de la viscosidad sanguínea bajo condiciones de  $\eta$  1~100 ( $P<0,05$ ), lo que indica un proceso de reducción de la resistencia a la circulación sanguínea y de fortalecimiento de la circulación. Además, se observó reducción en la velocidad de filtración y un aumento en la capacidad de deformación del eritrocito, pero el volumen de células empaquetadas no cambió. Esto indica que las CDDP consiguen una reducción en la viscosidad sanguínea y una mejora de la circulación mediante la mejora de la calidad de los glóbulos rojos sanguíneos. En ratones que no se sometieron a estimulación, aunque se redujo la viscosidad de la sangre completa, esa reducción fue insignificante ( $P>0,05$ ). Esto significa que la mejora de la hemorreología por las CDDP en las condiciones hemorreológicas anormales es más significativa que en las condiciones hemorreológicas normales. Investigaciones recientes han demostrado que las CDDP tienen efectos antiateroscleróticos, efectos en la reducción de los lípidos sanguíneos, efectos antifibrosis en la hepatopatía crónica, etc. Pero hasta ahora, no hay un informe confiable sobre las acciones de las preparaciones de *RSM*, particularmente CDDP, sobre la resistencia a la aspirina.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de *RSM* y su extracto en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares resistentes a la aspirina.

El propósito de la presente invención es proponer el uso de *RSM* y su extracto en la preparación de un medicamento para tratar la resistencia a la aspirina.

Dicha resistencia a la aspirina se refiere a la incapacidad de inhibir de manera eficaz la biosíntesis del tromboxano  $A_2$  después de tomar aspirina. Es decir, la aspirina pierde su efecto protector en el sistema cerebrovascular y cardiovascular. En la mayoría de los pacientes, la aspirina puede reducir el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares en un 25%. Pero, en pacientes con resistencia a la aspirina, el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares con aspirina no puede protegerlos de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, y en cambio puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Estos hallazgos han restringido la aplicación de la aspirina. En la presente invención estas enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares se llaman enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares resistentes a la aspirina, particularmente cardiopatía coronaria y angina de pecho en los cuales el tratamiento con aspirina no es eficaz. En esta invención, los fármacos que son eficaces en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares resistentes a la aspirina se llaman fármacos contra la resistencia a la aspirina. Esta acción se denomina efecto contra la resistencia a la aspirina.

La presente invención adopta un método comúnmente usado ahora en la investigación de la resistencia a la aspirina. Utiliza un ensayo inmunoenzimático para examinar las muestras urinarias de los pacientes y analizar el cambio en el nivel urinario de 11-deshidrotromboxano  $B_2$  ( $TXB_2$ ) para determinar si hay una reducción en la resistencia a la aspirina en los pacientes después de tomar preparaciones de *RSM*. A partir de investigaciones clínicas, la presente invención confirma que *RSM* y su extracto tienen efectos en la reducción de la resistencia a la aspirina, y pueden usarse como fármacos contra la resistencia a la aspirina y para la preparación de fármacos contra la resistencia a la aspirina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que contiene *RSM* como principio activo en el tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares resistentes a la aspirina. Las composiciones de la presente invención incluyen preparaciones de *RSM* compuestas, particularmente CDDP y comprimidos de *Danshen* compuestos (CDT, comprimidos de *RSM* compuestos).

5 Las siguientes composiciones de *RSM* de esta invención tienen un efecto contra la resistencia a la aspirina preferible: 30-180 partes de *RSM*, 5-40 partes de *RadixNotoginseng*, 0,3-2,5 partes de *Borneolum* y 10-40 partes de adyuvantes. Una composición preferida comprende 75-115 partes de *RSM*, 14-20 partes de *RadixNotoginseng*, 0,8-1,2 partes de *Borneolum* y 15-30 partes de adyuvantes. La composición más preferida comprende 90 partes de *RSM*, 17,6 partes de *RadixNotoginseng*, 1 parte de *Borneolum* y 20 partes de adyuvantes.

10 Los adyuvantes usados en las composiciones de la presente invención pueden ser cualesquiera adyuvantes comúnmente utilizados en la técnica farmacéutica, preferentemente polietilenglicol y más preferentemente polietilenglicol 6000.

15 *RSM*, su extracto y composiciones que los contienen como los principios activos pueden ser formulados en cualquier preparación farmacéutica. Las preparaciones preferidas son pastillas formadas por goteo, solución pulverizada, pellets (gránulos comprimidos), pastillas, gránulos, cápsulas, comprimidos, polvos y formulaciones líquidas, etc.

20 Para la preparación de los principios activos de la presente invención se pueden adoptar los métodos siguientes: extracción con agua, extracción con agua combinada con precipitación en etanol, extracción, impregnación, percolación, extracción a reflujo, extracción a reflujo secuencial y adsorción en una resina macroporosa. Por ejemplo, estos materiales medicinales pueden pulverizarse y mezclarse uniformemente para dar una preparación en polvo que puede administrarse oralmente. Estos materiales medicinales también pueden someterse a una decocción en agua y, entonces, concentrarse para dar lugar a una formulación líquida. Pero, para conseguir el mejor efecto de cada ingrediente activo de los materiales medicinales, es preferible usar el siguiente proceso para la extracción.

25 Se proporcionan 90 g de *RSM*; 17,6 g de *RadixNotoginseng*; 1 g de *Borneolum*; 20 g de polietilenglicol 6000. *RSM* y *RadixNotoginseng* se someten tres veces a un proceso de decocción en agua. Las decocciones se juntaron y filtraron. El filtrado se condensó. Se añadieron 2 volúmenes de etanol al 95 % y se permitió que la solución reposara durante 24 horas antes de filtrarla. Después de recuperar el etanol de la solución, esta se condensó hasta alcanzar una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C). El *Borneolum* se disolvió en un volumen apropiado de etanol. Las soluciones mencionadas anteriormente de la extracción y de *Borneolum* se añadieron sobre polietilenglicol fundido en un baño de agua y se mezclaron completamente. La solución resultante se guardó a una temperatura de 70 ± 2  
30 °C. La solución se añadió gota a gota, usando un cuentagotas de diámetro apropiado, a una velocidad de 60-80 gotas por minuto sobre parafina líquida enfriada en un baño de hielo. Después de darles forma, se tomaron las pastillas y se eliminó la parafina líquida de su superficie con papel absorbente. Se prepararon 1000 pastillas.

35 Las cantidades de los componentes anteriores pueden aumentarse o reducirse proporcionalmente cuando se usen en la producción en fábrica. Si es una producción a gran escala, puede usarse como unidad de medida las cantidades en kilogramos o toneladas. Si es una producción a pequeña escala, pueden usarse las cantidades en gramos. Pueden aumentarse o reducirse los pesos de cada componente, pero las proporciones de los materiales medicinales permanecen invariantes.

40 Dicha *RMS*, su extracto y composiciones que las comprenden incluyen recetas simples o preparaciones compuestas que contienen *RSM* o su extracto. Estas preparaciones compuestas pueden contener otra medicina china tradicional u otro componente farmacológico químico.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se explica detalladamente de aquí en adelante.

#### Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: Método para preparar la inyección Danhong (Inyección de *RSM* y *FlosCarthami*)

45 1. Se prepararon para su uso inmediato 750 g de *RSM*, 250 g de *FlosCarthami* y 7 g de cloruro sódico para inyección.  
2. *RSM* se sumergió en etanol caliente diluido durante una hora antes de filtrarlo. Se repitió la extracción por inmersión. Se juntaron los filtrados para su uso. El residuo de *RSM* se mezcló con *FlosCarthami* antes de sumergirlo en agua caliente durante una hora, filtrándolo a continuación. Se repitió la extracción por inmersión. Se juntaron  
50 todos los filtrados y se condensaron hasta obtener una pasta clara con una densidad relativa de 1,10~1,20 (65 °C). Se añadió cloruro sódico para inyección a la pasta hasta alcanzar una concentración isotónica. Después, se ajustó el

pH a 6-7, se filtró la pasta y a continuación se refrigeró durante 24 horas. Se añadió una cantidad suficiente de agua para conseguir el volumen deseado. La suspensión resultante se filtró, introdujo en viales y se esterilizó para producir la inyección danhong.

#### Ejemplo 2: Método para preparar cápsulas de Qianglinaoxinkang

- 5 1. Se prepararon para su uso inmediato 150 g de *RSM*, 1500 g de extracto de *ArmillariaMellea* y 125 g de jalea real.
2. 75 g de *RSM* se trituraron para dar un polvo fino y el resto de la *RSM* se trituró para dar un polvo grueso. Se añadió agua al polvo resultante y se sometió a decocción tres veces, durante 2 horas en la primera y segunda decocción y durante 3 horas en la tercera. Se combinaron y filtraron las decocciones. El filtrado se condensó bajo condiciones de descompresión hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30~1,32 (70 °C). Se evaporó la pasta bajo condiciones de descompresión y se trituró para obtener un polvo fino. El extracto de *ArmillariaMellea* se condensó bajo condiciones de descompresión hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30~1,32 (70 °C). Se evaporó la pasta bajo condiciones de descompresión y se trituró para dar un polvo fino. El polvo fino se combinó con el polvo fino mencionado anteriormente y se mezcló completamente. Se granuló la mezcla y se deshidrató. La jalea real se liofilizó para obtener un polvo fino. Se combinó el polvo con los gránulos mencionados anteriormente y se mezclaron completamente antes de encapsularlos para producir las cápsulas mencionadas en el título.

#### Ejemplo 3: Método para preparar cápsulas de Tongxinshu

- 20 1. Se prepararon para su uso inmediato 250 g de la flavona del espino amarillo, 20 g de extracto de *RSM*, 10 g de *RhizomaChuanxiong* y 20 g de polvos talco.
2. Se trituró la *RhizomaChuanxiong* para dar un polvo fino y se mezcló con la flavona del espino amarillo y el extracto de *RSM*. Se añadieron los polvos talco y se encapsuló a continuación para producir las cápsulas tongxinshu.

#### Ejemplo 4: Método para preparar los comprimidos Dangshen compuestos

- 25 1. Se prepararon para su uso inmediato 704 g de *RadixCodonopsis*, 192 g de *RSM*, 192 g de *RadixAngelicaeSinensis*, 128 g de *RadixGlehniae*, 64 g de *RadixTinosporae*, 4,7 g de almidón, 9,4 g de dextrina, 4,3 g de polvos talco y 1,6 g de estearato de magnesio.
2. *RadixTinospora* se sumergió en agua durante 2 horas. Los cuatro materiales medicinales restantes, incluida *RSM*, se sumergieron en agua durante 1 hora. El extracto así obtenido se recogió y sometió a decocción tres veces, cada una de una hora. Las decocciones obtenidas en los tres procesos se juntaron y filtraron, a continuación se condensaron y secaron bajo condiciones de descompresión a una temperatura inferior a 85 °C. El extracto seco resultante se trituró para dar un polvo grueso antes de añadir el almidón y la dextrina. La mezcla se mezcló completamente y se granuló antes de secarla a 85 °C. Los gránulos se recortaron y se añadieron los polvos talco y el estearato de magnesio antes de mezclar completamente. La mezcla obtenida se comprimó y se recubrió con azúcar para producir los comprimidos deseados.

#### Ejemplo 5: Método para preparar la inyección Danxiangguanxin

1. Se prepararon para su uso inmediato 1000 g de *RSM* y 100 g de *LignumDalbergiaeOdoriferae*.
2. Se empapó con agua *LignumDalbergiaeOdoriferae* y se añadió una cantidad suficiente de agua antes de la destilación. Se recogieron alrededor de 700 mL de destilado y se refrigeraron durante 24 horas. Se quitó y filtró la capa de aceite. Se recogió la fase acuosa en otro recipiente. *RSM* se sometió a decocción en agua tres veces, durante 2 horas cada vez. Las decocciones se juntaron y filtraron antes de condensarlas hasta los 500 mL. Se añadió el etanol para conseguir un contenido etanólico del 75% y se refrigeró la solución resultante durante 48 horas antes de filtrarla. Se condensó el filtrado hasta los 200 mL mediante la recuperación del etanol. Se añadió etanol de nuevo para conseguir un contenido etanólico del 85%. Se refrigeró la solución resultante durante 48 horas antes de filtrarla. Se condensó el filtrado, mediante la recuperación del etanol, hasta los 120 mL. Se añadió una cantidad suficiente de agua para inyección hasta el volumen deseado de 1000 mL y se refrigeró durante 16 horas antes de filtrarlo. Se condensó el filtrado hasta un volumen de 250 mL y se refrigeró durante 72 horas. Se ajustó el pH a 6,0-6,8 con una solución al 10% de hidróxido sódico. Se añadió el carbón activo en una cantidad que suponía el 0,1% - 0,4% de los materiales medicinales y se hirvió durante 30 min antes de filtrar. Se ajustó el pH del filtrado a pH 4 con ácido clorhídrico débil. Se añadió de nuevo el carbón activo en una cantidad que suponía el 0,1% - 0,4% de los materiales medicinales antes de hervir la mezcla durante 30 minutos. La solución resultante se refrigeró durante al menos 24 horas antes de filtrarla. Se ajustó el pH del filtrado entre 6,5-7,0 con una solución al 10% de hidróxido sódico. Después de añadir el destilado anterior de *LignumDalbergiaeOdoriferae*, se añadió una cantidad suficiente de agua para inyección hasta el volumen deseado. La solución se filtró, se introdujo en viales y se esterilizó para obtener la inyección mencionada en el título.

## Ejemplo 6: Método para preparar la inyección Danshen

1. Se prepararon para su uso inmediato 64 g de *RSM* y 50 g (67 g) de glucosa.
2. Se sometió *RSM* a decocción en agua tres veces, durante 2 horas cada vez. Las decocciones se juntaron y filtraron. El filtrado se condensó hasta obtener una pasta clara con una densidad relativa de 1,16 (70 °C). Se añadió etanol para conseguir un contenido etanólico del 75%. Se agitó la solución completamente antes de refrigerarla durante 24 horas y de filtrarla a continuación. Se condensó el filtrado, mediante la recuperación del etanol, hasta dar una pasta clara con una densidad relativa de 1,06 ~ 1,08 (78 °C). Se ajustó el pH a 9 con una solución al 40 % de hidróxido sódico. Se hirvió la pasta durante una hora antes de ajustar el pH a 6 con ácido clorhídrico, y de filtrar a continuación. Después de enfriar el filtrado a temperatura ambiente, se añadió etanol para conseguir un contenido etanólico del 85%. Se agitó concienzudamente la solución antes de refrigerarla durante 24 horas y filtrarla a continuación. Se condensó el filtrado, mediante la recuperación del etanol, hasta obtener una pasta clara con una densidad relativa del 1,11~1,13 (78 °C). Se añadió agua para inyección para diluir la pasta 4 veces. Después de ajustar el pH a 3 con ácido clorhídrico, se refrigeró la pasta diluida durante 72 horas antes de filtrarla. Después de hervir el filtrado, se añadió carbón activo en una cantidad del 0,1 % (g/mL). Se hirvió el filtrado durante 15 min antes de filtrarlo. Se guardó el filtrado para un uso futuro. Se añadió glucosa al agua para inyección hirviendo para obtener una solución espesa del 50% ~ 60%. Se añadió ácido clorhídrico en cantidad suficiente y, al mismo tiempo, se añadió carbón activo en una cantidad del 0,1 % (g/mL). Se agitó la solución concienzudamente y se hirvió durante 15 min. Se filtró la solución cuando estaba caliente para eliminar el carbón activo. Se combinó el filtrado con el filtrado de *RSM*. Se ajustó el pH a 3,8~4,2 con una solución al 10% de hidróxido sódico. Después de hervir la mezcla, se añadió carbón activo en una cantidad del 0,05% (g/mL), a continuación se hirvió durante 30 minutos. Después de filtrar la solución, se añadió una cantidad suficiente de agua para inyección hasta el volumen deseado de 500 mL. Se añadieron 0,5 g de bisulfito sódico y se mezcló completamente. Se ajustó el pH a 5~6 con una solución al 10% de hidróxido sódico. Se añadió agua para inyección hasta el volumen deseado antes de llevar a cabo una filtración, una filtración fina y una ultrafiltración. El filtrado se introdujo en viales y se esterilizó para producir la inyección mencionada en el título.

## Ejemplo 7: Método para preparar gránulos JingzhiGuanxin

1. Se prepararon para su uso inmediato 350,8 g de *RSM*, 175,4 g de *RadixPaeoniae Rubra*, 175,4 g de *RhizomaChuanxiong*, 175,4 g de *FlosCarthami*, 116,9 g de *LignumDalbergiaeOdoriferae*, 841 g de sacarosa y 105 g de dextrina.
2. Se sometieron los cuatro materiales medicinales, excepto *FlosCarthami*, a decocción en agua tres veces, la primera vez durante 2 horas, la segunda vez durante 1,5 horas y la última durante 1 hora antes de filtrar. Se juntaron los filtrados y se guardaron para un uso futuro. Se sumergió *FlosCarthami* en una cantidad adecuada de agua caliente a 80 °C en dos ocasiones, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora antes de filtrar. Se combinó el filtrado con el filtrado anterior y se condensó hasta dar una pasta espesa. Se secó la pasta a 80 °C, se trituró entonces para dar un polvo fino. Se añadieron la sacarosa y la dextrina y se agitó concienzudamente antes de granular y secar para obtener los granulados deseados.

## Ejemplo 8: Método para preparar comprimidos JingzhiGuanxin

1. Se prepararon para su uso inmediato 375 g de *RSM*, 187,5 g de *RadixPaeoniae Rubra*, 187,5 g de *RhizomaChuanxiong*, 187,5 g de *FlosCarthami*, 187,5 g de *LignumDalbergiaeOdoriferae*, 12 g de almidón y 5 g de estearato de magnesio.
2. Se destiló *LignumDalbergiaeOdoriferae* para obtener un aceite volátil y la solución acuosa que quedó después de destilar se recogió en otro recipiente. Los otros cuatro materiales medicinales, incluida *RSM*, se calentaron a reflujo dos veces con etanol al 85%, la primera vez durante 3 horas y la segunda durante 2 horas, filtrando a continuación. Se juntaron los filtrados y se recuperó el etanol. Se combinó el filtrado con la solución acuosa mencionada anteriormente y se condensó bajo condiciones de descompresión hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,35~1,40 (50 °C). Después de añadir el almidón, se granuló la pasta utilizando la suspensión de almidón 5# como aglutinante. Después de secar el granulado, se añadió el aceite volátil de *LignumDalbergiaeOdoriferae* y se agitó concienzudamente. Se añadió el estearato de magnesio, se formaron los comprimidos a continuación y se recubrieron con una película o azúcar para producir los comprimidos mencionados en el título.

## Ejemplo 9: Método para preparar cápsulas Shuxintong

1. Se prepararon para su uso inmediato 180 g de *RSM*, 180 g de *HerbaPortulacae*, 180 g de *RhizomaHomalomenae*, 180 g de *RhizomaChuanxiong*, 200 g de *LignumDalbergiaeOdoriferae* y 80 g de *Borneolum*.
2. Se trituraron para obtener un polvo fino 60 g de *RhizomaChuanxiong*, 60 g de *RSM*, *LignumDalbergiaeOdoriferae* y *Borneolum* respectivamente y se guardaron para un uso futuro. Las cantidades restantes de *RhizomaChuanxiong*, *RSM*, *HerbaPortulacae* y *RhizomaHomalomenae* se sometieron a decocción en agua dos veces, la primera vez durante 1,5 horas y la segunda durante una hora. Se filtraron las decocciones y se

5 juntaron los filtrados antes de condensarlos hasta obtener una pasta clara con una densidad relativa de 1,10-1,20 (90 °C). Se añadió etanol para obtener un contenido etanólico del 60% y se guardó la mezcla durante 48 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado para obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,31 (80 °C). Se añadieron los polvos finos mencionados anteriormente y se mezclaron completamente. Se secó la mezcla bajo una temperatura inferior a 80 °C y se trituró para dar un polvo. Se mezclaron completamente los polvos y se encapsularon para obtener los gránulos mencionados en el título.

#### Ejemplo 10: Método para preparar cápsulas Xinnaoning

1. Se prepararon para su uso inmediato 400 g de *Folium Ginkgo*, 400 g de *Buxusmicrophylla*, 400 g de Migao, 400 g de *RSM* y 400 g de *BulbusAlliiMacrostemi*.  
 10 2. Se trituró *BulbusAlliiMacrostemi* para dar un polvo fino y se tamizó para su uso. Se destiló el Migao por arrastre de vapor y se recuperó el aceite volátil. El residuo del Migao se combinó con *FoliumGinkgo*, *Buxusmicrophylla*, *RSM* y se extrajo con etanol al 75%. Se condensó el extracto, eliminado el etanol bajo condiciones de descompresión, hasta obtener una pasta clara. La pasta se guardó para un uso futuro. Se añadió agua al residuo y la mezcla se sometió a decocción durante 1 hora antes de filtrarla. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta  
 15 clara con una densidad relativa de 1,20 (80 °C). Se combinó la pasta con la pasta mencionada anteriormente y se condensó hasta obtener una pasta espesa. Se añadieron a la pasta polvo fino de *BulbusAlliiMacrostemi* y el aceite volátil y se mezcló completamente antes de encapsular la mezcla para producir el encapsulado mencionado en el título.

#### Ejemplo 11: Método para preparar la mezcla Danshen

20 1. Se prepararon para su uso inmediato 550 g de *RSM* y 265 mL de un jarable simple (65% en peso de sacarosa en agua).  
 2. Se sometió *RSM* a decocción en agua dos veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 2 horas. Las decocciones se juntaron antes de filtrarlas. El filtrado se condensó hasta un volumen de 500 mL. Se añadió etanol para obtener un contenido etanólico del 80% y se mezcló completamente antes de dejarlo reposar  
 25 durante 48 horas. Se separó el sobrenadante y se recuperó el etanol. Se condensó la solución hasta obtener una pasta clara con una densidad relativa de 1,12 (60-65 °C). Se diluyó la pasta con agua seguido de una agitación concienzuda. Se refrigeró la solución resultante durante 48 horas antes de filtrarla. Después de añadir el jarabe simple al filtrado, se añadió agua para obtener el volumen deseado y a continuación se agitó concienzudamente. Se introdujo la solución en viales y se esterilizó para producir la mezcla mencionada en el título.

#### 30 Ejemplo 12: Método para preparar comprimidos GuanxinDanshao

1. Se prepararon para su uso inmediato 650 g de *RSM*, 325 g de *RadixPaeoniae Rubra*, 325 g de *RhizomaChuanxiong*, 325 g de *FlosCarthami*, 250 g de *LignumDalbergiaeOdoriferae* y 250 g de *RadixAcanthopanaxSenticosi*.  
 35 2. Se trituraron 30 g de *RadixPaeoniae Rubra* para obtener un polvo fino para su uso inmediato. Se destiló *LignumDalbergiaeOdoriferae* para obtener un aceite volátil y la solución acuosa que quedó después de destilar se recogió en otro recipiente. El residuo de *LignumDalbergiaeOdoriferae* y 295 g de *RadixPaeoniae Rubra* y *RSM* se sometieron a decocción en agua dos veces, la primera durante 3 horas y la segunda durante 2 horas. Las decocciones se juntaron y filtraron. El filtrado se guardó para un uso futuro. Se sumergió en agua caliente (70-80 °C) *FlosCarthami* dos veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 2 horas, seguido de filtración. Se  
 40 juntaron los filtrados y se guardaron para un uso futuro. *RhizomaChuanxiong* se extrajo dos veces a reflujo con etanol al 70%, la primera vez 8 horas y la segunda vez 6 horas. Los extractos se juntaron y filtraron. Se procesó el filtrado mediante la recuperación del etanol. Se combinó el filtrado de *RhizomaChuanxiong* con los filtrados mencionados anteriormente antes de condensarlo hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30 (80 °C). Se añadió el polvo mencionado anteriormente antes del secado bajo condiciones de descompresión.  
 45 Se trituró el producto para dar un polvo fino y se tamizó. Se mezcló el polvo completamente antes de granularlo. Después de secar el granulado, se pulverizó el aceite volátil de *LignumDalbergiaeOdoriferae* sobre este antes de mezclar completamente. La mezcla se transformó en comprimidos y se recubrió con una película para producir los comprimidos mencionados en el título.

#### Ejemplo 13: Método para preparar cápsulas Xinxinshu

50 1. Se prepararon para su uso inmediato 600 g de *RadixAstragali*, 360 g de *RadixRehmanniae*, 180 g de *FructusSchisandrae*, 180 g de *RSM*, 360 g de *RadixPaeoniae Rubra*, 180 g de *RamulusCinnamomi* y 10 g ginsenósido general extraído de hojas y tallos de Ginseng.  
 2. Se trituró un tercio de la cantidad de la receta de *RadixPaeoniae Rubra* para dar un polvo fino para su uso inmediato. El resto de *RadixPaeoniae Rubra* junto con *RSM* se extrajo dos veces a reflujo con etanol, 2 horas cada  
 55 vez. Los extractos se juntaron y filtraron. El filtrado se condensó, recuperando el etanol, hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,36 (60 °C). La pasta se deshidrató a vacío y se trituró para obtener un polvo



fino para su uso inmediato. El residuo de la extracción con etanol y las cuatro medicinas restantes, incluida *Radix Astragali*, se sometieron a decocción en agua tres veces, la primera vez 2 horas, la segunda vez 1,5 horas y la tercera vez 1 hora. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado, bajo condiciones de descompresión, hasta obtener una pasta espesa de una densidad relativa de 1,36 (60 °C). Se añadió el polvo fino de *Radix Paeoniae Rubra* y se mezcló completamente. La mezcla se deshidrató a vacío y se trituró para obtener un polvo fino para su uso inmediato. Se combinó el ginsenosido general extraído de hojas y tallos de Ginseng con los dos polvos finos anteriores y se mezclaron completamente. Se granuló la mezcla usando una cantidad adecuada de etanol seguido de secado y encapsulación para obtener las cápsulas del título.

#### Ejemplo 14: Método para preparar comprimidos Danshen

1. Se prepararon para su uso inmediato 100 g de *RSM* y 210 g de almidón.
2. Se extrajo *RSM* a reflujo con etanol al 90% durante 1,5 horas. Se filtró el extracto y se eliminó el etanol del filtrado. Se añadió agua al residuo antes de someterlo a decocción durante una hora. Se filtró la decocción y se condensó hasta el volumen apropiado antes de combinarlo con el extracto etanólico. El extracto se condensó más hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30 (90 °C). Se añadió almidón y se mezcló completamente. Se deshidrató la mezcla, se granuló, se comprimió y se recubrió con azúcar para obtener los comprimidos del título.

#### Ejemplo 15: Método para preparar pastillas XiongxiangTongmail

1. Se prepararon para su uso inmediato 30 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 20 g de *Fructus Chebulae*, 30 g de *RSM*, 15 g de *Semen Myristicae*, 1,5 g de *Styrax*, 0,75 g de *Borneolum*, 0,15 g de Moschus y 15 g de polietilenglicol 6000.
2. Se trituraron *RSM*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Fructus Chebulae* y *Semen Myristicae* para dar un polvo grueso y se extrajeron con CO<sub>2</sub> supercrítico respectivamente. Los extractos se juntaron y se añadió polietilenglicol 6000. A continuación se añadieron *Borneolum*, *Styrax* y el polvo fino anterior sucesivamente y se mezclaron completamente. La mezcla se mantuvo a 80~85 °C y se transformó en pastillas por goteo usando aceite de metil silicón como agente enfriante. De este modo se produjeron las pastillas del título.

#### Ejemplo 16: Método para preparar cápsulas Danshen compuestas

1. Se prepararon para su uso inmediato 450 g de *RSM*, 141 g de *Radix Notoginseng*, 8 g de *Borneolum* y 40 g de beta-ciclodextrina.
2. Se trituró *Radix Notoginseng* para dar un polvo fino para un uso futuro. Se disolvió *Borneolum* en una cantidad adecuada de etanol. Se añadió agua a la beta-ciclodextrina y se mantuvo la mezcla en un baño termostático de agua a 55 °C para resolver la beta-ciclodextrina por agitación. Se agitó la mezcla continuamente en el baño de agua durante 30 minutos y, al mismo tiempo, se añadió gota a gota la solución de *Borneolum* en etanol. A continuación se quitó el baño de agua y se refrigeró la solución y se filtró con una bomba. El residuo de la filtración con la bomba se coció a 40 °C y se guardó para un uso futuro. *RSM* se extrajo tres veces como sigue. La primera vez se extrajo *RSM* a reflujo con etanol durante 1,5 horas. Se filtró el extracto y se condensó el filtrado hasta conseguir una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30 (55~60 °C). La segunda vez, se extrajo a reflujo con etanol al 50% durante 1,5 horas y se filtró el extracto. La tercera vez, se extrajo a reflujo con agua durante 2 horas y se filtró el extracto. Los filtrados obtenidos la segunda y tercera vez se juntaron y condensaron para dar una pasta espesa con una densidad relativa de 1,40 (55~60 °C). Se añadió la pasta obtenida la primera vez y se mezcló completamente para producir una pasta espesa con una densidad relativa de 1,35-1,39 (55~60 °C). Se añadió el polvo fino de *Radix Notoginseng* y se mezcló completamente. La mezcla obtenida se deshidrató y se trituró para dar un polvo fino. Se añadió la mezcla de beta-ciclodextrina y se mezcló completamente antes de encapsularla para producir las cápsulas del título.

#### Ejemplo 17: Método para preparar pastillas formadas por goteo Danshen compuestas

1. Se prepararon para su uso inmediato 90,0 g de *RSM*, 17,6 g de *Radix Notoginseng* y 1,0 g de *Borneolum*.
2. Se trituraron *RSM* y *Radix Notoginseng* para dar un polvo y se añadió una cantidad de agua equivalente a 6 veces los materiales medicinales, para extraer los materiales medicinales tres veces a una temperatura entre 80~90 °C, la primera vez durante 3 horas, la segunda vez durante 2 horas y la tercera vez durante una hora. Los extractos se filtraron y los filtrados se juntaron antes de condensarlos bajo condiciones de descompresión. Se añadió etanol al filtrado condensado para conseguir un contenido etanólico del 55-71%, de manera que tuviera lugar la sedimentación. Se recuperó el sobrenadante y se eliminó el etanol del sobrenadante antes de condensarlo para obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,20~1,25 (50~65 °C). Se añadieron *Borneolum* y polietilenglicol 6000 en una cantidad de hasta 7 veces la cantidad de la pasta. La mezcla, a una temperatura de 85~95 °C se añadió gota a gota sobre la parafina líquida a 2~8 °C para producir 1000 pastillas.

## Ejemplo 18: Método para preparar comprimidos Danshen compuestos (CDT)

1. Se prepararon para su uso inmediato 450 g de *RSM*, 141 g de *RadixNotoginseng* y 8 g de *Borneolum*.
2. *RSM* se extrajo tres veces como sigue. La primera vez, se extrajo *RSM* a reflujo con etanol durante 1,5 horas. Se filtró el extracto y se eliminó el etanol del filtrado antes de condensar el filtrado para obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,30 (55~60 °C). La segunda vez, se extrajo a reflujo con etanol al 50% durante 1,5 horas y se filtró el extracto. La tercera vez, se extrajo a reflujo con agua durante 2 horas y se filtró el extracto. Se juntaron los filtrados obtenidos la segunda y tercera vez y se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa con una densidad relativa de 1,40 (55~60 °C). Se añadió la pasta obtenida la primera vez y se mezcló completamente para producir una pasta clara con una densidad relativa de 1,35-1,39 (55~60 °C). Se trituró *RadixNotoginseng* para dar un polvo fino. Se añadieron los polvos en la pasta y se mezcló completamente. Se granuló y deshidrató la mezcla obtenida. Se trituró *Borneolum* hasta lograr un polvo fino y el polvo se combinó con los gránulos y se mezcló completamente. Se comprimó la mezcla para producir 1000 comprimidos que se recubrieron con azúcar o una película para obtener los comprimidos del título.

## Ejemplo 19: Método para preparar comprimidos GuanxinDanshen

1. Se prepararon para su uso inmediato 200 g de *RSM*, 200 g de *RadixNotoginseng* y 1,75 mL de aceite de *LignumDalbergiaeOdoriferae*.
2. Se trituró *RadixNotoginseng* para dar un polvo fino. Se machacó *RSM* para dar un polvo medio y se percolaron los polvos utilizando etanol al 90% como disolvente. Se condensó el percolado hasta dar una pasta espesa. El residuo del material percolado se sometió a decocción en agua dos veces, durante una hora cada vez. Las decocciones se juntaron y filtraron antes de condensarlas hasta el volumen deseado. Se añadieron el polvo fino anterior y la pasta espesa en el filtrado condensado antes de mezclar completamente. Se granuló y deshidrató la mezcla. Se pulverizó el aceite de *LignumDalbergiaeOdoriferae* sobre los gránulos y se mezcló completamente. La mezcla se comprimó para producir 1000 comprimidos antes de recubrirlos con azúcar para obtener los comprimidos del título.

## Ejemplo 20: Método para preparar pastillas formadas por goteo GuanxinDanshen

1. Se prepararon para su uso inmediato 200 g de *RSM*, 200 g de *RadixNotoginseng* y 1,75 mL de aceite de *LignumDalbergiaeOdoriferae*.
2. Se trituró *RadixNotoginseng* para dar un polvo fino. Se trituró *RSM* para dar un polvo medio y los polvos se percolaron usando etanol al 90% como disolvente. El percolado se condensó hasta obtener una pasta espesa. El residuo del material percolado se sometió a decocción en agua dos veces, durante una hora cada vez. Se juntaron las decocciones y se filtraron antes de condensarlas hasta el volumen deseado. Se añadieron el polvo fino anterior y la pasta espesa en el filtrado condensado y se mezcló completamente. Se añadió una cantidad apropiada de polietilenglicol y se pulverizó el aceite de *LignumDalbergiaeOdoriferae* sobre la mezcla antes de mezclar completamente. Se derritió la mezcla y se añadió gota a gota sobre una parafina líquida a 0~10 °C para producir 1000 de las pastillas formadas por goteo del título.

## Ejemplo 21:

- a) Se prepararon para su uso inmediato 45 g de *RSM*, 8 g de *RadixNotoginseng*, 0,5 g de *Borneolum*, 12 g de xilitol y 3 g de goma de xantano.
- b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua 5 veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. El filtrado se condensó antes de añadir una cantidad de etanol al 90 % equivalente a dos volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 20 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,15~1,25 (50 °C).
- c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y almidón derretida en un baño de agua. La mezcla se agitó concienzudamente y se mantuvo caliente. Para obtener las pastillas, se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,30~4,0 mm, la mezcla sobre aceite de metilsilicona a una temperatura entre 55~75 °C y a una velocidad de 30~60 gotas/min. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. De esta manera se obtuvieron las pastillas deseadas.

## Ejemplo 22:

- a) Se prepararon para su uso inmediato 150 g de *RSM*, 20 g de *RadixNotoginseng*, 1,5 g de *Borneolum*, 83 g de lactitol y 17 g de almidón.
- b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua dos veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 85-95% equivalente a 4 volúmenes del filtrado condensado. La solución se dejó reposar durante 36 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta clara (1) con una densidad relativa de 1,10~1,25 (70-80 °C).

- c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de lactitol y almidón derretida en un baño de agua. La mezcla se agitó completamente y se mantuvo caliente. Para obtener las pastillas, se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,10~3,0 mm, la mezcla sobre un aceite vegetal a una temperatura entre 65~95 °C y a una velocidad de 20~50 gotas/min. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. De este modo, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 23:

- (a) Se prepararon para su uso inmediato 100 g de *RSM*, 15 g de *RadixNotoginseng*, 0,8 g de *Borneolum*, 37,5 g de xilitol y 12,5 g de goma arábiga.
- (b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 85-90% equivalente a 4 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 18 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,05~1,15 (40-50 °C).
- (c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y goma arábiga. Se agitó la mezcla concienzudamente durante 10-30 minutos y se mantuvo caliente para derretirla a una temperatura entre 50~95 °C. Para obtener las pastillas, se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,1~3,5 mm, la mezcla sobre aceite de metilsilicona a una temperatura entre 60~85 °C y a una velocidad de 50~60 gotas/min. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. De esta manera, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 24:

- a) Se prepararon para su uso inmediato 75 g de *RSM*, 14 g de *RadixNotoginseng*, 1,2 g de *Borneolum*, 30,7 g de xilitol y 8.3 g de goma arábiga.
- b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95 % equivalente a 3 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,20~1,30 (50-75 °C).
- c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y goma arábiga y se mezcló completamente. Se derritió la mezcla a una temperatura entre 50~115 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,1~3,5 mm, a una temperatura entre 60~85 °C y a una velocidad de 20~60 gotas/min, sobre parafina líquida a una temperatura entre 0~18 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con papel absorbente. De esta manera, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 25:

- a) Se prepararon para su uso inmediato 115 g de *RSM*, 20 g de *RadixNotoginseng*, 1,0 g de *Borneolum*, 36 g de xilitol y 4 g de almidón pregelatina.
- b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua, 2-4 veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 90-97% equivalente a entre 1 y 3 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución entre 18-30 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,20~1,40 (50-75 °C).
- (c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y almidón pregelatina derretida en un baño de agua y se mezcló completamente. Se derritió la mezcla a una temperatura entre 80~95 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura entre 60~65 °C y a una velocidad de 40~60 gotas/min, sobre metilsilicona a una temperatura de 0~18 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de haber secado las pastillas, se empaquetaron. De este modo, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 26:

- a) Se prepararon para su uso inmediato 40 g de *RSM*, 17,6 g de *RadixNotoginseng*, 1 g de *Borneolum*, 15,5 g de sorbitol y 4,5 g de almidón.
- b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,20~1,40 (60 °C).

c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de sorbitol y almidón y se mezcló completamente. La mezcla se derritió a una temperatura entre 50~75 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,1~3,5 mm, a una temperatura entre 60~65 °C y a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre parafina líquida a una temperatura entre 0~18 °C, se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. De este modo, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 27:

a) Se prepararon para su uso inmediato 90 g de *RSM*, 17,6 g de *RadixNotoginseng*, 1 g de *Borneolum*, 14,6 g de xilitol y 5,4 g de carragenano.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y carragenano y se mezcló completamente. La mezcla se derritió a una temperatura entre 80~115 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,1~3,5 mm, a una temperatura de 70 ± 2 °C y a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre un aceite vegetal líquido a una temperatura entre 0~18 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. De este modo, se obtuvieron las pastillas deseadas.

Ejemplo 28:

a) Se prepararon para su uso inmediato 90 g de *RSM*, 17,6 g de *RadixNotoginseng*, 1 g de *Borneolum*, 16 g de lactitol y 4 g de almidón.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. La solución se dejó reposar durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener una solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de lactitol y almidón y se mezcló completamente. Se derritió la mezcla a una temperatura de 64 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 64 °C y a una velocidad de 20~60 gotas/min, sobre aceite de metilsilicona a una temperatura de 0 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 29:

a) Se prepararon para su uso inmediato 90 g de *RSM*, 17,6 g de *RadixNotoginseng*, 1 g de *Borneolum*, 14 g de xilitol y 6 g de goma arábica.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua 3 veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. La solución se dejó reposar durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de xilitol y goma arábica y se mezcló completamente. La mezcla se derritió a una temperatura de 64 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 64 °C y a una velocidad de 20~40 gotas/min, sobre aceite de metilsilicona a una temperatura de 0 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron sobre una superficie con un papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 30:

a) Se prepararon para su uso inmediato 41,06 g de *RSM*, 8,03 g de *RadixNotoginseng*, 0,46 g de *Borneolum*, 12 g de xilitol y 8 g de goma arábica.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se trituraron y se sometieron a decocción en un recipiente de extracción junto con 5 volúmenes de agua durante 2 horas. Se filtró la decocción. El residuo se sometió a decocción junto con 4 volúmenes de agua durante una hora para extraer de nuevo. Se filtró la decocción. Se juntaron los filtrados y se condensaron bajo condiciones de descompresión para obtener una proporción 1:0,9~1,1 entre el volumen de la solución condensada (L) y el peso de los materiales medicinales (kg). Se añadió lentamente etanol al 95 % para obtener un contenido etanólico del 69~71%. Se dejó reposar la solución durante 12 horas para llevar a cabo la precipitación en etanol. Se recogió el sobrenadante y se filtró. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,32~1,40.

c) Se añadieron la pasta y *Borneolum* sobre una mezcla de xilitol y goma arábica y se mezcló completamente. La mezcla se derritió a una temperatura de 64 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 64 °C, sobre aceite demetilsilicona a una temperatura de 0 °C. Se separaron las pastillas y se limpiaron sobre una superficie con papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

15 Ejemplo 31:

a) Se prepararon para su uso inmediato 59,36 g de *RSM*, 6,38 g de *RadixNotoginseng*, 0,34 g de *Borneolum*, 11 g de lactitol y 9 g de goma arábica.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. El filtrado se condensó antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. La solución se dejó reposar durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

c) Se disolvió *Borneolum* en una cantidad de etanol apropiada para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre una mezcla de lactitol y goma arábica. Se derritió la mezcla a una temperatura de 75 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 70 °C y a una velocidad de 30~80 gotas/min, sobre aceite de metilsilicona a una temperatura de 0 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Se separaron las pastillas y se limpiaron sobre una superficie con papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

30 Ejemplo 32:

a) Se prepararon para su uso inmediato 41,06 g de *RSM*, 8,03 g de *RadixNotoginseng*, 0,46 g de *Borneolum*, 15 g de lactitol, 3 g de almidón carboximetilado y 2 g de goma arábica.

b) *RSM* y *RadixNotoginseng* se trituraron y sometieron a decocción en un recipiente de extracción junto con 5 volúmenes de agua durante 2 horas. Se filtró la decocción. El residuo se sometió a decocción junto con 4 volúmenes de agua durante una hora para extraer de nuevo. Se filtró la decocción. Se juntaron los filtrados y se condensaron bajo condiciones de descompresión para obtener una proporción de 1:0,9~1,1 entre el volumen de la solución condensada (L) y el peso de los materiales medicinales (kg). Se añadió lentamente etanol al 95% para obtener un contenido etanólico del 69~71%. Se dejó reposar la solución durante 12 horas para llevar a cabo la precipitación en etanol. Se recogió el sobrenadante y se filtró. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta espesa (1) con una densidad relativa de 1,32~1,40.

c) Se añadieron la pasta y *Borneolum* sobre una mezcla de lactitol, almidón carboximetilado y goma arábica en una proporción en peso de 1:0,2~1:0,4 y se mezcló completamente. Se derritió la mezcla a una temperatura de 80~95 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,21~2,5 mm, a una temperatura de 60~85 °C, sobre aceite vegetal a una temperatura de 0~18 °C. Se separaron las pastillas, se secaron y se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 33:

a) Se prepararon para su uso inmediato 7 g de la pasta preparada en el ejemplo 28, 0,1 g de *Borneolum*, 18,5 g de xilitol y 1,5 g de almidón.

b) Se mezclaron completamente xilitol y almidón y se añadieron sobre la mezcla de pasta y *Borneolum*. Se derritió la mezcla a una temperatura de 75 °C y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 60~70 °C y a una velocidad de 50~60 gotas/min, sobre aceite de metilsilicona a una temperatura de 0 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron en una superficie con papel absorbente. Las pastillas se secaron y empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 34:

a) Se prepararon para su uso inmediato 12,5 g de la pasta de *RSM* y *RadixNotoginseng* preparada en el ejemplo 21, 3,2 g de *Borneolum*, 20 g de lactitol y 3,5 g de goma arábica.

5 b) Se mezclaron completamente lactitol y goma arábica y se derritieron a una temperatura de 55~85 °C. Se añadieron la pasta mencionada anteriormente y *Borneolum* y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 60~75 °C y a una velocidad de 30~50 gotas/min, sobre un aceite vegetal a una temperatura de 5~10 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Se separaron las pastillas, se limpiaron en una superficie con papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

10 Ejemplo 35:

a) Se prepararon para su uso inmediato 5,5 g de la pasta de *RSM* y *RadixNotoginseng* preparada en el ejemplo 27, 0,5 g de *Borneolum*, 16,5 g de xilitol y 3,5 g de almidón.

15 b) Se mezclaron completamente el xilitol y el almidón y se derritieron a una temperatura de 60~85 °C. Se añadieron la pasta anteriormente mencionada y *Borneolum* y se agitó concienzudamente durante 10-30 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,2~2,5 mm, a una temperatura de 60~85 °C y a una velocidad de 20~60 gotas/min, sobre parafina líquida a una temperatura de 5~15 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Se separaron las pastillas y se limpiaron en una superficie con papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 36:

20 a) Se prepararon para su uso inmediato 4,65 g de la pasta de *RSM* y *RadixNotoginseng* preparada en el ejemplo 24, 0,85 g de *Borneolum*, 15,5 g de xilitol y 4,5 g de goma arábica.

25 b) Se mezclaron completamente el xilitol y la goma arábica y se derritieron a una temperatura de 65~85 °C. Se añadieron la pasta anteriormente mencionada y *Borneolum* y se agitó concienzudamente durante 10-20 minutos. Para obtener las pastillas, se mantuvo caliente la mezcla y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con un calibre de 1,21~2,5 mm, a una temperatura de 60~65 °C y a una velocidad de 20~40 gotas/min, sobre un aceite vegetal a una temperatura de -10~15 °C. Se produjeron 1000 pastillas. Se separaron las pastillas y se limpiaron en una superficie con papel absorbente. Después de secar las pastillas, se empaquetaron para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 37: Método de preparación de CDDP

30 Se prepararon para su uso inmediato 90 g de *RSM*, 17,6 g de *RadixNotoginseng*, 1 g de *Borneolum* y 20 g de polietilenglicol 6000.

35 *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a dos volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta dar la pasta (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

40 Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre el polietilenglicol derretido en baño de agua y se mezcló completamente. Para obtener las pastillas, la mezcla se mantuvo a una temperatura de  $70 \pm 2$  °C y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con el calibre adecuado, a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre parafina líquida enfriada en baño de hielo. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y se limpiaron en una superficie con papel absorbente para obtener las pastillas deseadas.

Ejemplo 38: Método de preparación de CDDP

Se prepararon para su uso inmediato 180 g de *RSM*, 25 g de *RadixNotoginseng*, 2 g de *Borneolum* y 30 g de polietilenglicol 6000.

45 *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

50 Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre polietilenglicol derretido en un baño de agua y se mezcló completamente. Para obtener las

pastillas, la mezcla se mantuvo a una temperatura de  $70 \pm 2$  °C y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con el calibre adecuado, a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre parafina líquida enfriada en baño de hielo. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se tomaron y se limpiaron sobre una superficie con papel absorbente para obtener las pastillas deseadas.

#### 5 Ejemplo 39: Método de preparación de CDDP

Se prepararon para su uso inmediato 115 g de *RSM*, 14 g de *RadixNotoginseng*, 1,2 g de *Borneolum* y 40 g de polietilenglicol 6000.

10 *RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua tres veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

15 Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre polietilenglicol derretido en un baño de agua y se mezcló completamente. Para obtener las pastillas, se mantuvo la mezcla a una temperatura de  $70 \pm 2$  °C y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con el calibre adecuado, a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre parafina líquida enfriada en un baño de hielo. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se separaron y limpiaron sobre una superficie con papel absorbente para obtener las pastillas deseadas.

#### Ejemplo 40: Método de preparación de CDDP

20 Se prepararon para su uso inmediato 30 g de *RSM*, 40 g de *RadixNotoginseng*, 0,3 g de *Borneolum* y 40 g de polietilenglicol 6000.

*RSM* y *RadixNotoginseng* se sometieron a decocción en agua 3 veces. Las decocciones se juntaron y filtraron. Se condensó el filtrado antes de añadir una cantidad de etanol al 95% equivalente a 2 volúmenes del filtrado condensado. Se dejó reposar la solución durante 24 horas antes de filtrarla. Se recuperó el etanol del filtrado. Se condensó el filtrado hasta obtener una pasta (1) con una densidad relativa de 1,33~1,35 (55~60 °C).

25 Se disolvió *Borneolum* en una cantidad apropiada de etanol para obtener la solución (2). Se añadieron la pasta (1) y la solución (2) sobre polietilenglicol derretido en un baño de agua y se mezcló completamente. Para obtener las pastillas, la mezcla se mantuvo a una temperatura de  $70 \pm 2$  °C y se añadió gota a gota, con un cuentagotas con el calibre adecuado, a una velocidad de 60~80 gotas/min, sobre parafina líquida enfriada en un baño de hielo. Se produjeron 1000 pastillas. Después de dar forma a las pastillas, se tomaron y se limpiaron sobre una superficie con papel absorbente para obtener las pastillas deseadas.

#### Ejemplo de ensayo 1:

Disminución de la resistencia a la aspirina por las pastillas formadas por goteo Danshen compuestas

35 Entre octubre de 2003 y enero de 2004, se llevó a cabo un cribado de resistencia a la aspirina entre personal retirado y sus parejas en más de 20 sanatorios afiliados a la región militar de Beijing y se identificaron 86 casos de resistencia a la aspirina (56 hombres, 29 mujeres, con una edad media de los pacientes de  $70,9 \pm 10,9$ ). La incidencia de la resistencia a la aspirina fue de alrededor del 15,6%. Se dividieron los pacientes con resistencia a la aspirina en dos grupos: grupo de terapia combinada (55 pacientes, se administraron aspirina y las pastillas formadas por goteodanshen compuestas (CDDP), a los que se refiere en adelante como "grupo de terapia combinada"); grupo de pastillas formadas por goteodanshen compuestas (31 pacientes, solo se administraron las pastillas formadas por goteodanshen compuestas, a los que se refiere en adelante como "grupo CDDP").

#### MÉTODOS:

##### 1. Criterio de admisión:

- Aquellos a los que se les administró incesantemente una dosis baja de aspirina a lo largo de dos semanas
- 45 • Aquellos que tuvieron la velocidad de agregación plaquetaria máxima inducida por ácido araquidónico mayor que el 30% medido con el agregómetro 540VS de la compañía CHRON-LOG americana.

Se admitieron al estudio los sujetos que se ajustaron a las dos condiciones anteriores.

##### 2. Criterio de exclusión:

Aquellos que padecían cualquiera de las siguientes enfermedades:

- a) Una enfermedad del sistema sanguíneo, en especial una enfermedad hemorrágica
- b) Cáncer
- c) Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas

5 Deben excluirse los sujetos que se ajustan a cualquiera de los criterios anteriores.

### 3. Clasificación

Grupo de terapia combinada: 55 pacientes seleccionados al azar con resistencia a la aspirina a los que se les administra aspirina de forma continua y, simultáneamente, se les administra CDDP durante dos semanas (30 pastillas/día).

10 Grupo CDDP: 31 pacientes seleccionados al azar con resistencia a la aspirina a los que se les administra CDDP en lugar de aspirina durante dos semanas (30 pastillas/día).

### 4. Criterio de evaluación del efecto

- extraordinariamente eficaz: velocidad de agregación plaquetaria máxima menor del 30% (igual al efecto normal de la aspirina)
- 15 • eficaz: velocidad de agregación plaquetaria máxima mayor del 30% pero menor del 80% (la velocidad cae en el intervalo normal de velocidad de activación plaquetaria, pero es peor que el efecto inhibitorio normal de la aspirina)
- ineficaz: variación en la velocidad de agregación máxima antes y después del tratamiento comprendida entre  $\pm 10\%$
- 20 • elevado: velocidad de agregación máxima después del tratamiento elevada más del 10%

eficacia=  $\frac{\text{(número de pacientes en los que el efecto es extraordinariamente eficaz + número de pacientes en los que el efecto es eficaz)}}{\text{número total de pacientes}}$

## RESULTADOS

### 25 1. Grupo de terapia combinada

#### (1) Eficacia del tratamiento

Efecto del tratamiento	Pacientes	Proporción %
extraordinariamente eficaz	46	83
eficaz	1	2
ineficaz	1	2
elevado	7	13

La eficacia en el grupo de terapia combinada ascendió al 85% (47/55).

#### (2) Comparación de las velocidades de agregación plaquetaria máximas antes y después del tratamiento:

### 30 Prueba t: análisis de la media de muestras emparejadas

	Variable 1	Variable 2
media	69,45454545	27,76363636
varianza	517,8821549	714,776431
valor observado	55	55
coeficiente de correlación de Poisson	-0,06556464	
desviación media supuesta	0	
gl	54	



ES 2 405 599 T3

	Variable 1	Variable 2
t estadístico	8,534597132	
P(T≤t) unilateral	6,82878E-12	
t crítica unilateral	1,673565748	
P(T≤t) bilateral	1,36576E-11	
T crítica bilateral	2,004881026	

A partir de la tabla anterior se puede apreciar que la velocidad de agregación plaquetaria antes del tratamiento era de  $69,5 \pm 22,8$  y se convirtió en  $27,8 \pm 26,7$  después de 2 semanas de tratamiento ( $p < 0,01$ , prueba t emparejada). La reducción media de la velocidad de agregación plaquetaria fue del 51,57 %.

5 Nota: reducción = (valor antes del tratamiento – valor después del tratamiento) / valor antes del tratamiento

2. Grupo CDDP

(1) Eficacia del tratamiento		
Efecto del tratamiento	Pacientes	proporción %
extraordinariamente eficaz	12	39
eficaz	3	10
ineficaz	5	16
elevado	11	35

La eficacia en el grupo CDDP ascendió al 49% (15/31).

(2) Comparación de las velocidades de agregación plaquetarias máximas antes y después del tratamiento

10 Prueba t: análisis de la media de muestras emparejadas

	Variable 1	Variable 2
media	69,45454545	27,76363636
varianza	517,8821549	714,776431
valor observado	55	55
coeficiente de correlación de Poisson	-0,06556464	
desviación media supuesta	0	
gl	54	
t estadístico	8,534597132	
P(T≤t) unilateral	6,82878E-12	
t crítica unilateral	1,673565748	
P(T≤t) bilateral	1,36576E-11	
T crítica bilateral	2,004881026	

A partir de la tabla anterior se puede apreciar que la velocidad de agregación plaquetaria antes del tratamiento era de  $80,4 \pm 12,1$  y que se convirtió en  $62,8 \pm 38,2$  después de 2 semanas de tratamiento ( $p < 0,05$ , prueba t emparejada). La reducción media de la velocidad de agregación plaquetaria fue del 18,75%.

15 Nota: reducción = (valor antes del tratamiento – valor después del tratamiento) / valor antes del tratamiento

Conclusión: La terapia combinada para la resistencia a la aspirina mediante la administración simultánea de aspirina y CDDP podría reducir significativamente la velocidad de agregación plaquetaria. En el grupo de terapia combinada, la eficacia fue del 85% y la reducción media fue del 51,57%. En el grupo CDDP, la eficacia fue del 49% y la reducción media fue del 18,75%. Los resultados mostraron que la terapia combinada mediante la administración simultánea de aspirina y CDDP podría utilizarse para tratar pacientes con resistencia a la aspirina que no podían tratarse mediante la administración de aspirina únicamente. La administración de CDDP también podría utilizarse para tratar pacientes resistentes a la aspirina, pero el efecto no es tan bueno como en la terapia combinada. Se necesitan investigaciones adicionales para ver si CDDP reduce la resistencia a la aspirina por otro mecanismo de acción.

- 5
- 10 Ejemplo de ensayo 2

Reducción de resistencia a la aspirina por CDDP

Este estudio adoptó un método de revisión, y el valor normal se refirió a los resultados de la investigación sobre la resistencia a la aspirina en Australia.

#### INFORMACIÓN GENERAL

- 15 Los 178 pacientes, incluidos 140 hombres y 38 mujeres, procedieron del personal retirado del Primer Sanatorio, Sanatorio Bafenbu. Los pacientes tenían edades entre 70-87 y la edad media fue 77,1. Se seleccionaron al azar 170 pacientes para la muestra del ensayo y el número de pacientes cuyos datos fueron aceptados fue de 150 (IC20-IC80). De los que fueron admitidos al estudio, además de la resistencia a la aspirina, 91 pacientes padecían hipertensión, 25 pacientes padecían hiperlipidemia, 32 pacientes padecían diabetes, 139 pacientes padecían cardiopatía coronaria y 57 pacientes padecían enfermedades cerebrovasculares. Para tratar la resistencia a la aspirina, a 50 pacientes se les administró aspirina (grupo aspirina), a 50 pacientes se les administró CDDP (grupo CDDP) y a 50 pacientes se les administró tanto aspirina como CDDP (grupo de terapia combinada). A todos los pacientes se les administraron los fármacos durante al menos medio año antes de la toma de muestras.
- 20

#### MATERIALES Y MÉTODOS

- 25 La muestra urinaria correspondió a la fracción intermedia de la primera micción del día. La muestra urinaria se colocó en nitrógeno líquido inmediatamente después de la toma de la muestra y se almacenó a -86 °C en un frigorífico de baja temperatura. Se determinó el 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) urinario mediante un ensayo inmunoenzimático usando el kit de reactivos de la compañía Cayman Chemical. Todos los experimentos se completaron en el Instituto Biológico de la Academia de Investigación Tasly. La información acerca de la clasificación de los pacientes no la conocían ni los investigadores y ni los estadísticos.
- 30

#### RESULTADOS

La prueba t se llevó a cabo para un valor medio entre los grupos.

Tabla 1. Valores del 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> urinario en pacientes de cada grupo (ng/mmol)

Grupo aspirina (n=50)	Grupo CDDP (n=50)	Grupo de terapia combinada (n=50)
11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)
30,24	30,94	20,55
19,00	13,00	10,43
18,78	19,36	30,27
30,46	12,23	18,64
14,23	12,63	24,02
37,24	31,86	17,65
12,24	13,08	21,23
36,00	35,64	32,77
11,63	23,32	9,25
37,61	10,38	11,44
34,64	9,52	13,27

ES 2 405 599 T3

Grupo aspirina (n=50)	Grupo CDDP (n=50)	Grupo de terapia combinada (n=50)
11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)
13,41	28,60	34,98
16,68	28,01	22,03
27,60	21,94	12,77
30,12	27,32	28,92
14,74	15,21	11,01
15,54	34,42	28,12
38,25	10,67	9,74
27,68	18,80	30,25
28,94	24,25	21,05
36,51	28,67	17,43
17,45	14,25	13,33
14,23	32,43	26,52
39,35	10,25	8,59
37,65	22,49	30,99
9,25	20,52	20,66
14,84	11,28	29,73
40,62	31,28	31,25
28,43	10,53	10,27
27,32	34,66	27,54
12,33	17,68	11,20
39,50	23,11	9,04
18,25	10,99	31,75
37,42	13,48	12,80
26,26	19,50	14,70
30,44	32,70	29,00
16,82	29,82	8,23
9,96	23,52	26,00
9,24	15,00	8,74
26,43	30,24	14,70
24,22	28,62	29,99
30,24	15,43	27,74
34,45	26,25	18,43
30,22	13,99	19,70
9,78	35,89	22,05
27,63	10,02	37,85
10,10	14,23	7,90
36,38	20,82	10,82
45,27	21,96	26,25
15,24	21,45	19,07

Grupo aspirina (n=50)	Grupo CDDP (n=50)	Grupo de terapia combinada (n=50)
11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)
X±SD 25,02±10,51	21,25±8,28	20,21±8,61

5 Conclusión: El TXB<sub>2</sub> excretado fue significativamente diferente, en términos estadísticos ( $t = 2,50$   $p < 0,05$ ), entre el grupo de terapia combinada y el grupo aspirina. El TXB<sub>2</sub> excretado fue significativamente diferente, en términos estadísticos ( $t = 1,99$   $p < 0,05$ ), entre el grupo CDDP y el grupo aspirina. El TXB<sub>2</sub> excretado no fue significativamente diferente, en términos estadísticos ( $t = 0,62$   $p > 0,05$ ), entre el grupo de terapia combinada y el grupo CDDP.

10 Los datos experimentales demostraron que CDDP podría reducir la excreción del TXB<sub>2</sub> urinario. Es decir, podría bloquear la biosíntesis del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) *in vivo* y reducir la coagulación y la agregación plaquetaria. En consecuencia, podría inhibir la agregación plaquetaria y reducir la incidencia de arteriosclerosis e infarto de miocardio. Los resultados experimentales indicaron que CDDP era efectivo contra la resistencia a la aspirina. CDDP podría mejorar los índices de vida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y resistencia a la aspirina.

### Ejemplo de ensayo 3

Reducción de la resistencia a la aspirina por los comprimidos Danshen compuestos

Este estudio usa el mismo método que en el ejemplo de ensayo 2.

15 Los 150 pacientes de este estudio se seleccionaron entre pacientes externos que padecen enfermedades cardiovasculares con tendencia a la resistencia a la aspirina. Todos los pacientes, incluidos 80 varones y 70 mujeres, tenían una edad entre 70~85, con una media de edad de 77. Para tratar la resistencia a la aspirina, a 50 pacientes se les administró aspirina (grupo aspirina), a 50 pacientes se les administraron comprimidos Danshen compuestos (grupo CDT) y a 50 pacientes se les administró simultáneamente aspirina y CDT (grupo de terapia combinada). A todos los pacientes se les administraron los fármacos durante al menos medio año antes de la recogida de muestras.

### MATERIALES Y MÉTODOS

25 La muestra de orina correspondió a la fracción intermedia de la primera micción del día. La muestra urinaria se colocó en nitrógeno líquido inmediatamente después de la toma de la muestra y se almacenó a -86 °C en un frigorífico de baja temperatura. Se determinó el 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) urinario mediante un ensayo inmunoenzimático usando el kit de reactivos de la compañía CaymanChemical. Todos los experimentos se completaron en el Instituto Biológico de la Academia de Investigación Tasly. La información acerca de la clasificación de los pacientes no la conocían ni los investigadores y ni los estadísticos.

### RESULTADOS

Los resultados se muestran en la tabla 2.

30 Tabla 2. Valores del 11-deshidrotromboxano B<sub>2</sub> urinario en pacientes de cada grupo (ng/mmol) X±SD

Grupo aspirina (n=50)	Grupo CDT (n=50)	Grupo de terapia combinada (n=50)
11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)	11-deshidro TXB <sub>2</sub> urinario (ng/mmol)
25,05±10,42	21,31±8,14	20,53±8,23

35 Conclusión: El TXB<sub>2</sub> excretado fue significativamente diferente, en términos estadísticos ( $p < 0,05$ ), entre el grupo de terapia combinada y el grupo aspirina. El TXB<sub>2</sub> excretado fue también significativamente diferente, en términos estadísticos ( $p < 0,05$ ), entre el grupo CDT y el grupo aspirina. El TXB<sub>2</sub> excretado no fue significativamente diferente, en términos estadísticos ( $p > 0,05$ ), entre el grupo de terapia combinada y el grupo CDT.

40 Los datos experimentales demostraron que CDT podría reducir la excreción del TXB<sub>2</sub> urinario. Es decir, podría bloquear la biosíntesis del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) *in vivo* y reducir la coagulación y agregación plaquetaria. En consecuencia, podría inhibir la agregación plaquetaria y reducir la incidencia de arteriosclerosis e infarto de miocardio. Los resultados experimentales indicaron que CDT era efectivo contra la resistencia a la aspirina. CDT podría mejorar los índices de vida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y resistencia a la aspirina.

- 5 De acuerdo con los métodos mencionados anteriormente, se llevaron a cabo ensayos con diferentes preparaciones que contenían *RSM*, tales como la inyección danhong, qianglinaoxinkang, cápsulas tongxinshu, comprimidos de dangshen compuestos, inyección danxiangguanxin, inyección danshen, gránulos jingzhiguanxin, comprimidos jingzhiguanxin, cápsulas shuxintog, cápsulas xinnaoning, comprimidos guanxindanshao, cápsulas xinxinshu, pastillas xionxiangtongmai, comprimidos guanxindanshen, pastillas formadas por goteoguanxindanshen, etc. Se demostró que todas las preparaciones que contenían *RSM* eran eficaces contra la resistencia a la aspirina.

**REIVINDICACIONES**

1. El uso de *RadixSalviaeMiltiorrhizae (RSM)*, su extracto o composiciones que comprenden cualquiera de ellos o ambos como principios activos en la producción de medicamentos para tratar la resistencia a la aspirina.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, donde dicha resistencia a la aspirina se refiere a enfermedades cardio-cerebrovasculares resistentes a la aspirina.
3. El uso de la reivindicación 2, donde dichas enfermedades cardio-cerebrovasculares resistentes a la aspirina incluyen la cardiopatía coronaria y la angina de pecho.
- 10 4. El uso de la reivindicación 1, donde dichas composiciones incluyen preparaciones compuestas que comprenden *RSM* o su extracto.
- 15 5. El uso de la reivindicación 4, donde dichas preparaciones compuestas se seleccionan del grupo que consiste en inyección danhong, cápsulas tongxinshu, qianglinaoxinkang, comprimidos dangshen compuestos, inyección danxiangguanxin, inyección danshen, gránulos jingzhiguanxin, comprimidos jingzhiguanxin, cápsulas shuxintong, cápsulas xinnaoning, comprimidos guanxindanshao, cápsulas xinxinshu, pastillas xiongyangtongmai, comprimidos guanxindanshen, pastillas formadas por goteoguanxindanshen, pastillas formadas por goteodanshen compuestas y comprimidos danshen compuestos.
- 20 6. El uso de la reivindicación 4, donde dichas composiciones comprenden 30-180 partes de *RSM*, 5-40 partes de *RadixNotoginseng*, 0,3-2,5 partes de *Borneolum* y 10-40 partes de adyuvantes.
- 25 7. El uso de la reivindicación 6, donde dicha composición comprende 75-115 partes de *RSM*, 14-20 partes de *RadixNotoginseng*, 0,8-1,2 partes de *Borneolum* y 15-30 partes de adyuvantes.
8. El uso de la reivindicación 7, donde dicha composición comprende 90 partes de *RSM*, 17,6 partes de *RadixNotoginseng*, 1 parte de *Borneolum* y 20 partes de adyuvantes.
- 30 9. El uso de la reivindicación 6, donde los adyuvantes incluyen polietilenglicol.
10. El uso de la reivindicación 5, donde dichas composiciones se selección del grupo compuesto por pastillas formadas por goteo, solución pulverizada, pellets (gránulos comprimidos), pastillas, gránulos, cápsulas, comprimidos, polvos y formulaciones líquidas.

35