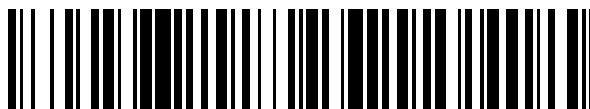


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 456**

51 Int. Cl.:

A61K 36/66 (2006.01)
A61K 36/39 (2006.01)
A61K 36/56 (2006.01)
A61K 36/31 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2007 E 10157481 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2206508**

54 Título: **Extracto de plantas y la composición que lo contiene**

30 Prioridad:

28.02.2006 KR 20060019261

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

19.12.2013

73 Titular/es:

**DONG-A ST CO., LTD. (100.0%)
64 Cheonho-daero, Dongdaemun-gu
SEOUL 130-823, KR**

72 Inventor/es:

**SON, MI WON;
CHOI, SANG JIN;
CHO, CHONG HWAN;
BAEK, NAM JOON;
LEE, TAO HO;
RHEE, JAE KEOL;
KIM, SOON HOE;
YOO, MOO HI;
JIN, MI RIM y
SON, JIN PUB**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 456 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

Extracto de plantas y la composición que lo contiene

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a uno o más extractos de plantas seleccionados del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* y la composición que los contiene para tratar y prevenir el trastorno de movilidad gastrointestinal.

Antecedentes de la técnica

- 10 La dispepsia funcional no es una lesión orgánica patológica o bioquímica sino síntomas funcionales acompañados de molestia continua o dolor en el área abdominal superior. Médicamente significa varios síntomas asociados con la molestia continua y repetitiva o dolor confinado al abdomen superior. Específicamente la dispepsia no ulcerante, una de las dispepsias funcionales, incluye todos los síntomas del sistema digestivo incluyendo saciedad después de una comida, anorexia, distensión abdominal, una sensación temprana de saciedad, eructos, molestia o dolor en el abdomen superior, sialorrea, náuseas, vómitos, reflujo gástrico, ardor de estómago y otros. Su patofisiología aún no se conoce claramente (Panganamamula y col., Functional (Nonulcer) Dyspepsia, Current Treatment Options in Gastroenterology, 5, pp.153-160, 2002).

La dispepsia funcional se diagnostica basándose en diversos síntomas de dispepsia sin aparente lesión orgánica, de modo que la cura no es sencilla y la mayoría de los síntomas alternan entre mejora y deterioro afectado gravemente por la dieta y la tensión. Estos mecanismos patológicos actúan juntos manifestando uno o habitualmente múltiples síntomas.

- 20 El tratamiento de dispepsia funcional representativo incluye fármacos procinéticos tales como domperidona, metoclopramida, levosulpride, mosapride, itopride y eritromicina. Como la sialorrea y úlcera son los síntomas representativos de la dispepsia funcional, se usan supresores de ácidos gástricos y antiácidos para el tratamiento pero estos fármacos que incluyen antagonista de H₂ habitualmente tiene eficacia temporal (Vincenzo Stanghellini y col., Delayed Gastric Emptying in Functional Dyspepsia, Current Treatment Options in Gastroenterology, 7, 259-264, 2004).

Recientemente el desarrollo de nuevos agentes procinéticos se ha centrado en los fármacos de modulación serotoninérgicos ya que la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) desempeña un papel central en el movimiento peristáltico gastrointestinal, y el 80% de la serotonina reside en el tracto gastrointestinal, especialmente el 95% del que se distribuye en células de secreción dentro del intestino en el intestino delgado.

- 30 Se están desarrollando fármacos agonistas y antagonistas específicos para receptores relacionados con 5-HT y están en desarrollo el agonista de 5-HT₄ como una cura para dispepsia funcional así como estreñimiento debido a que facilita la acción procinética con fuerza contractora gástrica aumentada y presión propulsora. El antagonista de 5-HT₃ es eficaz para suprimir los vómitos y disminuir la hipersensibilidad visceral, y se está desarrollando un agonista de 5-HT_{1p} como cura de dispepsia funcional por su mecanismo relajante en fundus del estómago (Robin Spiller, Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal disease, J Clin Pharmacol, 54, pp.11-20, 2002).

- 35 Específicamente el antagonista del receptor 5-HT₃, granisetron, reduce la sensibilidad del recto en pacientes con síndrome del intestino irritable, y el ondansetron no es eficaz para pacientes con síndrome de intestino irritable pero reduce los vómitos y la sensibilidad gástrica provocada por expansión cuando entra grasa en el duodeno en personas sanas. El cilansetron mejora la modulación de la sensibilidad gastrointestinal y la adaptabilidad del conducto digestivo para expansión gástrica, bloquea el receptor 5-HT₃ excitable asociado con los movimientos peristálticos, y eleva la absorción de fluido del yeyuno. Sin embargo el tropisetron, ondansetron y la mayoría de los otros antagonistas del receptor 5-HT₃ mejoran el síntoma de retardo en ayunas gastrointestinal en ratas, pero el efecto no es concluyente en otras especies incluyendo seres humanos.

- 40 La cisaprida es uno de los fármacos procinéticos usados eficazmente para la cura de dispepsia funcional, es agonista del receptor 5-HT₄ y antagonista del receptor 5-HT₃, y se reconoce que tiene un efecto estadísticamente significativo en comparación con otros fármacos. La tasa de respuesta de cisaprida es 50-82%, mayor que la tasa de placebo que es 27 - 53%, y se indica que es eficaz en más del 70% de los casos cuando se administra durante 4 a 8 semanas. También se indica que cisaprida tiene eficacia para la enfermedad conjunta de síndrome del intestino irritable y también mejora los síntomas de los pacientes que no responden a la cura usando antagonista de dopamina de levosulpride y domperidona. Después de haberse aprobado como un fármaco para enfermedad de reflujo gastroesofágico en 1993, lideró el mercado con unos ingresos anuales de 40 mil millones (mercado mundial: 1.300 millones de dólares) pero en Julio de 2000 su venta se prohibió.

- 45 Por otro lado, otro agonista del receptor de serotonina 5-HT₁ B/D, los triptanos, es eficaz a la dosis usada para migraña, para movimiento gastrointestinal y gastrointestinal sensible. Se indica que el sumatriptán retarda el vaciado de los contenidos gástricos, pero se sabe que su efecto mejora los síntomas abdominales superiores ya que mejora la modulación del fundus del estómago y reduce la respuesta de expansión gastrointestinal en los propios pacientes

con dispepsia funcional.

El agonista del receptor 5-HT₄, que es uno de los fármacos procinéticos de nuevo uso para cura de dispepsia funcional, mejora los síntomas sin aumentar la tensión en el fundus del estómago. La cisaprida, uno de los agonistas del receptor 5-HT₄, es eficaz para facilitar el vaciado del estómago, y con respecto a la longitud de onda de presión intragástrica o del duodeno (>6 cm), el valor umbral de reconocimiento de expansión gástrica aumenta no solamente en pacientes sino también en seres humanos sanos. Los fármacos agonistas del receptor 5-HT₄ incluyen tegaserod y prucalopride, pero están en estudio clínico y se dirigen a trastornos en el sistema digestivo inferior (Fraser RJ, Postprandial antropyloroduodenal motility and gastric emptying in gastroparesis - effects of cisapride, Gut, 35(2), p.172-8, 1994; Talley NJ., New and emerging treatments for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, Expert Opin Emerg Drugs, 7(1), p. 91-8, 2002).

Al mismo tiempo, la mostaza Coreana de *Sinapis Semen* es la semilla madura de *Brassica juncea* Cosson de la familia de las Crucíferas, contiene Sinalbina, Sinapina y aceite graso, y es eficaz para descargar flema y estimular la piel (The Korean Pharmacopoeia V Part 2 pp 453-454).

El *Corydalis Tuber* es *Corydalis ternata* Nakai y otras plantas tuberosas de la familia de las Papaveráceas, contiene Berberina, 1-Canadina, Protopina y 1-tetrahidrocoptisina y tiene acciones analgésicas, sedantes, antiespasmódicas, antieméticas y de hipersecreción de ACTH (The Korean Pharmacopoeia V Part 2 pp664)

La *Pharbitidis Seed* en la semilla de *Pharbitis nil* Choisy de la familia de las Convolvuláceas, contiene aproximadamente 11% de aceite graso y 2% de farbitina, que es un glucósido resinoso, y se sabe que tienen efectos de facilitamiento de la defecación, diuréticos e insecticidas (The Korean Pharmacopoeia V Part 2 pp 651).

La *Strychni Ignatii Semen* es la semilla de *Strychnos Ignatii* Bergius de la familia de las Loganiáceas, contiene Estricnina, Brucina, Vomicina, α-Colubrina, β-Colubrina y Loganina, y tiene efectos de excitación del SNC, estomacales, antifúngicos, antiinflamatorios y analgésicos (Oriental Herb (galenicals) Standard Annotation, pp 175, The Korean Pharmacopoeia V Part 2 pp 633-634).

Sin embargo, estos galénicos se han usado como medicina oriental mezclados con otras diversas plantas, de modo que no ha habido ningún informe sobre su mecanismo de acción procinético específico. Por ejemplo, el Número de Referencia de la base de datos TCM/SIPO [En línea] CN-01128064-A (CN 1336220 A, Xu Fengyu [CN], "Gastrosis treating Chinese medicine", publicado el 20 de Febrero de 2002) desvela en el Resumen el uso de una composición medicinal China preparada a partir de 21 plantas pulverizadas para tratar varias enfermedades, incluyendo "estómago frío, diversas gastritis, úlcera gástrica, gastritis atrófica, distensión abdominal y paralización del qi". Además, la Patente del Reino Unido N° GB 1.122.161, publicada el 31 de Julio de 1968, desvela la extracción de una sustancia activa para el tratamiento de úlceras pépticas de los tubérculos de una planta del género *Corydalis*, "confirmándose esta actividad por la supresión de la secreción gástrica, excreción de pepsina y movilidad intestinal excesiva, y también por una leve acción tranquilizante" (párrafo que conecta las páginas 1-2).

Con el fondo, para identificar la planta procinética que tiene los efectos de tratamiento y preventivos para dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable, el inventor realizó el ensayo de activación para receptores 5-HT₃ y 5-HT₅ que corresponden a puntos accionadores procinéticos e identificó la planta candidata que activa los receptores. Basándose en esto, se han encontrado extractos de plantas apropiados mediante experimentos de modelos animales para dispepsia funcional.

Además, el inventor descubrió que los extractos de plantas de esta invención son antagonistas de 5-HT₃ que facilitan efectos antieméticos y vaciado gástrico, y suprimen la hipersensibilidad visceral, y son agonistas del receptor 5-HT₄ que muestran efectos procinéticos y de tratamiento para síndrome del intestino irritable acompañado de estreñimiento y colitis crónica. La invención se completó confirmando el hecho de que las plantas individualmente o en combinación tienen el efecto de cura para dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable.

Divulgación

Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar extractos de plantas, y una composición que los contenga como un principio activo, para prevenir y tratar el trastorno de movilidad gastrointestinal.

Solución técnica

La presente invención se refiere a uno o más extractos de plantas de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*.

En la presente solicitud, "un extracto de plantas" significa un extracto de plantas y/o una mezcla de extractos de plantas, si el extracto de plantas no se modifica por otras palabras o frases.

La presente invención se explica en detalle posteriormente.

La presente invención proporciona una composición que consiste en un extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, junto con un extracto de plantas adicional seleccionado de *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o agentes de adición sitológicamente aceptables para su uso en la prevención o tratamiento del trastorno de movilidad gastrointestinal, en la que la relación de mezcla de los extractos de plantas en la composición se selecciona de (a) una relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de 1:1 a 10:1 (p/p); o (b) una relación de mezcla del extracto de plantas del *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* de 3:1 a 1:3 (p/p).

También se describe un extracto de plantas de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*.

10 También se describe una mezcla de dos o más extractos de plantas de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*.

También se describe una mezcla de los extractos de plantas de *Sinapis Semen* y *Corydalis Tuber*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber* de 1: 1 a 10:1 en peso (p/p).

15 También se describe una mezcla de los extractos de plantas de *Sinapis Semen* y *Pharbitidis Seed*. Preferentemente, la mezcla tiene una relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de 1:1 a 30: 1 en peso (p/p).

La presente invención se refiere a una mezcla de los extractos de plantas de *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de 1: 1 a 10: 1 en peso (p/p).

La presente invención se refiere a una mezcla de los extractos de plantas de *Corydalis Tuber* y *Strychni Ignatii Semen*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* de 3:1 a 1:3 en peso (p/p).

25 También se describe una mezcla de los extractos de plantas de *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* de 1:1 a 1:10 en peso (p/p).

También se describe una mezcla de los extractos de plantas de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de (1-30): (1-10):1 en peso (p/p).

30 También se describe una mezcla de los extractos de plantas de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*. Preferentemente, la mezcla tiene la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de (1-30): (1-10):1: (1-10) en peso (p/p).

35 También se describe un procedimiento de preparación de los extractos de plantas de la presente invención, **caracterizado por que** se extrae una planta seleccionada del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* por agua, un alcohol inferior de C1-C4, o una mezcla de los mismos. Preferentemente, la planta seleccionada se extrae de una a cinco veces a 45-75 °C durante 65-80 horas.

También se describe un procedimiento de preparación de uno o más extractos seleccionados del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*, un extracto soluble en un disolvente polar, y un extracto soluble en disolvente no polar, que comprende la primera etapa de extraer una o más plantas seleccionadas del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* por agua, un alcohol inferior de C1-C4, o una mezcla de los mismos, filtrar y concentrar para obtener un extracto de plantas; la segunda etapa de tratar el extracto de plantas de la primera etapa secuencialmente con hexano, cloroformo y etilacetato para recoger extractos solubles en disolvente no polar; y la tercera etapa de tratar los extractos solubles en disolvente no polar de la segunda etapa con agua, metanol, butanol o mezcla de los mismos, para obtener los extractos de plantas solubles en disolvente polar.

Los presentes extractos incluyen un extracto, un extracto soluble en disolvente polar, o un extracto soluble en disolvente no polar. El extracto se extrae por un disolvente seleccionado de agua, un alcohol inferior de C1-C4, o una mezcla de los mismos, preferentemente etanol. Y el extracto soluble en disolvente polar se extrae de un disolvente seleccionado de agua, metanol, butanol o una mezcla de los mismos, preferentemente butanol. El extracto soluble en disolvente no polar se extrae de un disolvente seleccionado de hexano, cloroformo y etilacetato.

Pueden obtenerse uno o más extractos de plantas seleccionados del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* por los siguientes procedimientos.

En primer lugar, después de lavar y secar *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* o *Strychni Ignatii*

- Semen*, la planta secada se muele para realizar una planta molida por un molino, y la planta molida se pulveriza mediante un molinillo. La planta seca o el polvo se pone en agua, un alcohol inferior tal como etanol o metanol (preferentemente etanol), o una mezcla de los mismos, en una cantidad de 1-25 veces el peso de la planta seca o polvo (preferentemente 5-15 veces). Se extraen mediante extracción hidrotérmica, extracción de precipitación fría, extracción de reflujo-enfriamiento o extracción ultrasónica [preferentemente extraída de una a cinco veces usando la extracción hidrotérmica a 20-100 °C (preferentemente 45-75 °C) durante aproximadamente 1-100 horas (preferentemente 65-80 horas)], se filtran en vacío, y se liofilizan para obtener el extracto de plantas de *Sinapis Semen*, el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*.
- Cada uno del extracto de plantas de *Sinapis Semen*, el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* se suspendió en agua y se extrajo usando disolventes en el orden de cloroformo, etilacetato y butanol para obtener un extracto soluble en disolvente polar y un extracto soluble en disolvente no polar de la presente invención. Particularmente el extracto soluble en disolvente polar y el extracto soluble en disolvente no polar de la presente invención se obtuvieron por un procedimiento que comprendía la primera etapa en la que cada uno del extracto de plantas de *Sinapis Semen*, el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* (los extractos obtenidos por extracción hidrotérmica) se añadió a hexano para obtener un extracto soluble de hexano y un extracto soluble en agua; la segunda etapa en la que el extracto soluble en agua obtenido en la primera etapa se extrajo mediante cloroformo para obtener un extracto soluble en cloroformo y un extracto soluble en agua; la tercera etapa en la que el extracto soluble en agua obtenido en la segunda etapa se extrajo mediante etilacetato para obtener un extracto soluble en etilacetato y un extracto soluble en agua, y la cuarta etapa en la que el extracto soluble en agua obtenido en la tercera etapa se extrajo por butanol para obtener un extracto soluble en butanol y un extracto soluble en agua.
- La presente invención proporciona una composición para su uso en la prevención y tratamiento del trastorno de movilidad gastrointestinal, que comprende los extractos de plantas de la presente invención como un principio activo y vehículo, diluyente o carga farmacéuticamente aceptable.
- La composición para su uso en la presente invención contiene los extractos en 0,01 a 80% en peso del peso total de la composición [preferentemente, de 1 a 50% (p/p)].
- En la preparación de la presente composición, pueden añadirse algunos elementos, o extraerse de, el presente extracto de plantas, y las relaciones de mezcla pueden cambiarse.
- En el presente documento se caracteriza el trastorno de movilidad gastrointestinal como una enfermedad provocada por hiperactividad del receptor 5-HT₃ y/o antagonismo del receptor 5-HT₄.
- El trastorno de movilidad gastrointestinal incluye dispepsia funcional tal como saciedad temprana, dolor, insuficiencia epigástrica, una falsa sensación de saciedad, ardor de estómago, náuseas y vómitos; dispepsia ulcerante, dispepsia no ulcerante; esofagitis de reflujo; parálisis de la movilidad gástrica; estreñimiento; síndrome del intestino irritable; colitis hipersensible; trastorno de la movilidad gastrointestinal diabética; trastorno de la movilidad gastrointestinal originada por quimioterapia, y trastorno de la movilidad del tracto digestivo originado por atresia intestinal y trastorno de movilidad intestinal gástrica originado por distrofia miotónica.
- La colitis irritable incluye colitis general, colitis irritable acompañada de estreñimiento o diarrea.
- La presente composición que incluye los extractos de plantas puede incluir además un vehículo, excipiente o diluyente apropiado.
- El vehículo, excipiente y diluyente que puede incluirse en la composición de la presente invención incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábiga, alginato, gelatina, fosfato cálcico, silicato cálcico, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio o aceite mineral.
- Además, la composición puede prepararse en medicina oral como polvo, gránulo, comprimido, cápsula, suspensión, emulsión, jarabe y aerosol; medicina externa; o supositorio o solución de inyección estéril.
- Específicamente, cuando se prepara en medicinas, puede añadirse un diluyente o excipiente tal como agentes de sensibilización usados generalmente, expansores, agentes aglutinantes, humectantes, disgregantes o detergentes. Los productos sólidos para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvo, gránulo, cápsulas y otros. La composición de plantas puede mezclarse con al menos uno o más excipientes como almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa o gelatina. Puede usarse no solamente el excipiente sencillo sino también lubricantes como estearato de magnesio o talco. Para productos orales líquidos, puede usarse suspensión, agente de contenidos, emulsión y jarabe, pero también pueden usarse diluyentes sencillos usados habitualmente como agua y parafina líquida así como diversos excipientes tales como humectantes, agentes edulcorantes, odorizantes o conservantes. Los productos administrativos no orales incluyen suspensión acuosa estéril, disolvente no acuoso, suspensión, emulsión, productos liofilizados y supositorios. Para disolvente y suspensión no acuosos, puede usarse

propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal como aceite de oliva, o éster inyectable, tal como etiloleato. Para la base de supositorio, puede usarse witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, grasa de laurina, gelatina de glicerol y otros.

5 La presente invención proporciona un uso de los extractos de plantas para curar y prevenir el trastorno de movilidad gastrointestinal.

Además, la presente invención proporciona una composición para su uso en un procedimiento para tratar el trastorno de movilidad gastrointestinal; el uso incluye administrar la composición farmacéutica con los extractos de plantas en la dosificación eficaz a mamíferos, incluyendo seres humanos.

10 La dosis de administración de la composición de la presente invención que incluye los extractos de plantas puede variar dependiendo de la edad, sexo o peso corporal de un paciente. Sin embargo, generalmente el polvo seco de los extractos puede administrarse en dosis individuales o múltiples en la cantidad de 0,01 a 10 g/kg, preferentemente 5 g/kg al día. La dosis puede ajustarse dependiendo de la vía de administración, gravedad de la enfermedad, sexo, peso corporal, edad, estado de salud, dieta, momento y procedimiento de administración y tasa de excreción.

15 La composición farmacéutica puede administrarse a mamíferos como ratas, ratones, vacas o seres humanos mediante una diversidad de vías. Por ejemplo, se puede administrar por vía oral, a través del recto o por inyección venosa, muscular, subcutánea, uterina, en la duramadre o intracerebroventricular.

Los extractos de plantas pueden usarse de forma segura durante un periodo largo para el fin de prevención puesto que tienen poca toxicidad o efectos adversos.

20 Para confirmar la eficacia procinética y antidispepsia de los extractos de plantas, el presente inventor ensayó su afinidad por, antagonismo contra y agonismo con los receptores de 5-HT₃ y 5-HT₄, y verificó su eficacia selectiva y destacada. Además, para identificar la relación apropiada de los extractos de plantas, se realizaron diversos experimentos *in vivo* usando muchas patologías de dispepsia funcional en modelos animales, y se han verificado los efectos notables de los extractos.

25 Para evitar y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal, la presente invención proporciona alimentos funcionales sanos con uno o más extractos seleccionados del grupo de *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* y aditivos alimentarios permitidos en sitología.

Los alimentos funcionales sanos usados en la presente invención tienen las características de ingredientes alimentarios de función sanitaria enumerados en el Anuncio de la FDA Coreana 2004-12 basado en las funciones y seguridad en seres humanos de nueva Definición del Acta de Alimentos de Función Sanitaria del 2002.

30 También se describe un alimento de cuidado sanitario para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene dos o más extractos de plantas seleccionados del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*, y agentes de adición sitológicamente aceptables.

35 También se describe un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*, el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, y el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* es (1-30):(1-10):1 en peso (p/p).

40 También se describe un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*, el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*, y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* es (1-30):(1-10):1:(1-10) en peso (p/p).

45 También se describe un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen* y el extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Corydalis Tuber* es de 1:1 a 10:1 en peso (p/p).

50 También se describe un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen* y el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Sinapis Semen*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* es de 1:1 a 30:1 en peso (p/p).

La presente invención proporciona un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber* y el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* es de 1:1 a 1:10 en peso (p/p).

La presente invención proporciona un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber* y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* es de 3:1 a 1:3 en peso (p/p).

También se describe un alimento de cuidados sanitarios para prevenir y mejorar el trastorno de movilidad gastrointestinal que contiene una mezcla del extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* y el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen*, y agentes de adición sitológicamente aceptables. Preferentemente, en la mezcla, la relación de mezcla del extracto de plantas de *Pharbitidis Seed*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* es de 1:1 a 1:10 en peso (p/p).

Por otro lado, la composición que incluye los extractos de plantas puede usarse en diversas formas de fármacos, alimentos y bebidas para efecto procinético. Los extractos de plantas pueden añadirse a diversos alimentos como bebidas, goma, té, complejo vitamínico y alimento complementario sano, y pueden usarse en forma de píldora, polvo, gránulo, infusión, comprimido, cápsula o bebida.

La dosis de los extractos de plantas en alimentos o bebidas para la composición de alimentos sanos de la presente invención es generalmente de 0,01 a 15% en peso del peso total del alimento, preferentemente del 0,1 al 10% en peso. Para la composición de bebida sana, puede añadirse de 0,1 a 30 g, preferentemente de 0,2 a 5 g, de los extractos de plantas a 100 ml.

Para la composición de bebida sana, solamente los extractos de plantas son ingredientes necesarios con relación específica, y no hay restricciones especiales en los ingredientes líquidos. Como bebidas comunes, pueden añadirse diversos tipos de sabores y carbohidratos naturales.

Los ejemplos de los carbohidratos naturales mencionados anteriormente serían monosacáridos, disacáridos tales como glucosa y fructosa, polisacáridos tales como maltosa y sacarosa, azúcar general tal como dextrina y ciclodextrina, y alcohol de azúcar tal como xilitol, sorbitol y eritritol. Además de los sabores anteriormente mencionados, pueden usarse sabores naturales (taumatina, extracto de Stevia (es decir, rebaudiósido A, glicirricina)) y sabores sintéticos (es decir, sacáridos, aspartamo). Para la composición de carbohidratos natural anterior, se usan generalmente de 1 a 20 g por 100 ml, preferentemente de 5 a 12 g.

Además de lo anterior, la composición para uso de la presente invención puede contener diversos nutrientes, vitaminas, minerales (electrolitos), agentes saporíferos sintéticos y naturales, colorantes, expansores (tales como queso, chocolate), ácido pectico y pectinato, ácido alginico y alginato, ácido orgánico, agentes espesantes coloidales protectores, modulador de pH, estabilizador, conservantes, glicerina, alcohol, carbonatador usado en bebidas carbonatadas y otros. Adicionalmente, la composición para uso de la presente invención puede contener la carne de frutos para producir zumo de frutas natural, bebidas de zumo de frutas y bebidas vegetales. Estos ingredientes pueden usarse solos o en combinación. Las relaciones de estos aditivos no son cruciales, pero generalmente se usa de 0 a 20 por ciento en peso por cada 100 de peso de la composición.

Efectos ventajosos

Los extractos o una mezcla de los mismos pueden usarse como una composición farmacéutica para su uso en la prevención y tratamiento del trastorno de movilidad gastrointestinal y un alimento funcional sano para facilitar la movilidad gastrointestinal mediante antagonismo del receptor HT₃ y/o agonismo del receptor HT₄.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 es un dibujo esquemático que ilustra los resultados analíticos de cromatografía líquida fina (TLC) de extractos de etanol de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* usando H₂SO₄.

La Figura 1 es un dibujo esquemático que ilustra los resultados analíticos de cromatografía líquida fina (TLC) de extractos de etanol de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen* usando KMNO₄.

La Figura 3 es un dibujo esquemático que ilustra actividades múltiples del agonista para el receptor 5-HT₃.

Modo de la invención

La presente invención se refiere a los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales que proporcionan más detalles. T.a. significa temperatura ambiente en la presente divulgación.

Ejemplo 1. Preparación de extractos de plantas5 **1-1. Preparación de un extracto de *Sinapis Semen***

Se compró *Sinapis Semen* en una tienda de medicina de plantas China del mercado de Kyung-dong, se lavó para retirar adulteraciones y se secó para usar en el experimento. La planta seca se molió en un molino, y se pusieron 20 g de la *Sinapis Semen* molida en etanol-agua al 0%, 15%, 30%, 50%, 70%, 85% y 96% (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, se extrajo la mezcla resultante, se filtró y se concentró a 55-65 °C bajo una presión baja, y se liofilizó para obtener un extracto de *Sinapis Semen* (1,04-3,1 g) (Tabla 1: Rendimientos de extractos de *Sinapis Semen* como un tipo de disolvente).

[Tabla 1]

Cantidad de una planta	disolvente	Cantidad de disolvente	lavado	Temperatura de extracción	Tiempo de extracción	Cantidad obtenida (g)	Rendimiento (%)
20 g	EtOH 96%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,24	6,2
20 g	EtOH 85%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,93	9,7
20 g	EtOH 70%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,96	9,8
20 g	EtOH 50%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,28	11,4
20 g	EtOH 30%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,37	11,9
20 g	EtOH 15%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	3,1	15,5
20 g	Agua 100%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,04	5,2

15 **1-2. Preparación de un extracto de *Corydalis Tuber***

Se compró *Corydalis Tuber* en una tienda de medicina de plantas China del mercado de Kyung-dong, se lavó usando agua para retirar adulteraciones, y se secó para usar en el experimento. La planta seca se molió en un molino, y se pusieron 20 g del *Corydalis Tuber* molido en etanol-agua al 0%, 15%, 30%, 50%, 70%, 85% y 96% (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, la mezcla resultante se extrajo, se filtró y se concentró a 55-65 °C bajo una presión baja, y se liofilizó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1-1 para obtener un extracto de *Corydalis Tuber* (0,36-2,94 g) (Tabla 2: Rendimientos de extractos de *Corydalis Tuber* como un tipo de disolvente).

[Tabla 2]

Planta	disolvente	Cantidad de disolvente	lavado	Temperatura de extracción	Tiempo de extracción	Rendimiento obtenido (g)	Rendimiento (%)
20 g	EtOH 96%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	0,36	1,8
20 g	EtOH 85%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	0,84	4,2
20 g	EtOH 70%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,3	6,5
20 g	EtOH 50%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,65	8,3
20 g	EtOH 30%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,92	9,6
20 g	EtOH 15%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,16	10,8
20 g	Agua 100%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,94	14,7

1-3. Preparación de un extracto de *Pharbitidis Seed*

Se compró *Pharbitidis Seed* en una tienda de medicina de plantas China del mercado de Kyung-dong, se lavó usando agua para retirar adulteraciones y se secó para usar en el experimento. La planta seca se molió en un molino, y se pusieron 20 g de la *Pharbitidis Seed* molida en etanol-agua al 0%, 15%, 30%, 50%, 70%, 85% y 96% (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después la mezcla resultante se extrajo, se filtró y se concentró a 55-65 °C bajo una presión baja, y se liofilizó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1-1 para obtener un extracto de *Pharbitidis Seed* (0,92-3,85 g) (Tabla 3: Rendimientos de extractos de *Pharbitidis Seed* como un tipo de disolvente).

[Tabla 3]

Planta	Disolvente	Cantidad de disolvente	Lavado	Temperatura de extracción	Tiempo de extracción	Cantidad obtenida (g)	Rendimiento (%)
20 g	EtOH 96%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	0,92	4,6
20 g	EtOH 85%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,03	5,2
20 g	EtOH 70%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	1,27	6,4
20 g	EtOH 50%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,13	10,7
20 g	EtOH 30%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,14	10,7
20 g	EtOH 15%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	3,85	19,3
20 g	Agua 100%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	3,77	18,9

1-4. Preparación de un extracto de *Strychni Ignatii Semen*

Se compró *Strychni Ignatii Semen* en una tienda de medicina de plantas China del mercado de Kyung-dong, se lavó usando agua para retirar adulteraciones y se secó para usar en el experimento. La planta seca se molió en un molino, y se pusieron 20 g de la *Strychni Ignatii Semen* molida en etanol-agua al 0%, 15%, 30%, 50%, 70%, 85% y 96% (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después la mezcla resultante se extrajo, se filtró y se concentró a 55-65 °C bajo una presión baja, y se liofilizó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1-1 para obtener un extracto de *Strychni Ignatii Semen* (0,59-5,41 g) (Tabla 3: Rendimientos de extractos de *Strychni Ignatii Semen* como un tipo de disolvente).

[Tabla 4]

Planta	Disolvente	Cantidad de disolvente	Lavado	Temperatura de extracción	Tiempo de extracción	Cantidad obtenida (g)	Rendimiento (%)
20 g	EtOH 96%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	0,59	3,0
20 g	EtOH 85%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	2,26	11,3
20 g	EtOH 70%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	3,69	18,5
20 g	EtOH 50%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	3,88	19,4
20 g	EtOH 30%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	4,3	21,5
20 g	EtOH 15%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	4,96	24,8
20 g	Agua 100%	160 ml	20 ml	t.a.	3 días	5,41	27,1

Ejemplo 2. Preparación de un extracto soluble en disolvente polar y un extracto soluble en disolvente no polar

2-1. Preparación de un extracto soluble en hexano

Se disolvieron 10 g de extractos de etanol al 50% del Ejemplo 1 cada uno en 100 ml de agua destilada y 80 ml de metanol, se pusieron en un embudo separador y se mezclaron fuertemente para separar una capa de agua y una

capa de hexano. Se pusieron de nuevo 180 ml de hexano en la capa de agua, se mezclaron y se separaron para obtener un extracto soluble en hexano y un extracto insoluble en hexano.

2-2. Preparación de un extracto soluble en cloroformo

- 5 El extracto insoluble en hexano (capa de agua) se mezcló con 160 ml de cloroformo para separar una capa de cloroformo y una capa de agua. La capa de agua se añadió a 160 ml de cloroformo y se mezcló para obtener un extracto soluble en cloroformo y un extracto insoluble en cloroformo.

2-3. Preparación de un extracto soluble en etilacetato

- 10 El extracto insoluble en cloroformo (capa de agua) se mezcló con 140 ml de etilacetato para separar una capa de etilacetato y una capa de agua. La capa de agua se añadió a 140 ml de etilacetato y se mezcló para obtener un extracto soluble en etilacetato y un extracto insoluble en etilacetato.

2-4. Preparación de un extracto soluble en butanol

- 15 El extracto insoluble en etilacetato (capa de agua) se mezcló con 40 ml de butanol para separar una capa de butanol y una capa de agua. La capa de agua se añadió a 20 ml de butanol y se mezcló para obtener un extracto soluble en butanol y un extracto insoluble en butanol.
- 20 Los extractos solubles en hexano, cloroformo, etilacetato y butanol, y los extractos insolubles en hexano, cloroformo, etilacetato y butanol se concentraron bajo una presión baja, y después se liofilizaron para obtener un extracto soluble en hexano (0,2-0,4 g), un extracto soluble en cloroformo (0,1-0,3 g), un extracto soluble en etilacetato (0,3-0,6 g), un extracto soluble en butanol (0,8-1,6 g) y un extracto soluble en agua (1,5-3,0 g). Los resultados se muestran en la Tabla 5 (El rendimiento de los extractos solubles en disolvente polar y en disolvente no polar de diversas plantas).

[Tabla 5]

Planta	Disolvente secuencialmente fraccional	Cantidad de disolvente	Temperatura de extracción	Cantidad obtenida (g)	Rendimiento (%)
<i>Sinapis Semen</i> (extracto de EtOH al 50%, 10 g)	Hexano	180 ml x 2	t.a.*	0,2	2
	Cloroformo	160 ml x 2	t.a.	0,24	2,4
	Etilacetato	160 ml x 2	t.a.	1,37	14
	Butanol	40 ml, 20 ml	t.a.	0,22	2,2
<i>Corydalis Tuber</i> (extracto de EtOH al 50%, 10 g)	Hexano	180 ml x 2	t.a.	0,08	0,38
	Cloroformo	160 ml x 2	t.a.	0,86	2,9
	Etilacetato	160 ml x 2	t.a.	1,17	12
	Butanol	40 ml, 20 ml	t.a.	0,02	0,07
<i>Pharbitidis Seed</i> (extracto de EtOH al 50%, 10 g)	Hexano	180 ml x 2	t.a.	0,20	2,0
	Cloroformo	160 ml x 2	t.a.	0,11	1,1
	Etilacetato	160 ml x 2	t.a.	0,32	3,2
	Butanol	40 ml, 20 ml	t.a.	0,81	8,1
<i>Strychni Ignatii Semen</i> (extracto de EtOH al 50%, 10 g)	Hexano	180 ml x 2	t.a.	0,06	0,6
	Cloroformo	160 ml x 2	t.a.	0,87	8,7
	Etilacetato	160 ml x 2	t.a.	0,52	5,2
	Butanol	40 ml, 20 ml	t.a.	-	-
*t.a. significa temperatura ambiente.					

Ejemplo 3. Preparación de mezclas de extractos de plantas

3-1. Preparación de una mezcla de los extractos de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Sinapis Semen*: el extracto de *Corydalis Tuber*: el extracto de *Pharbitidis Seed* para que fueran de 30:10:1, 30:3:1, 10:10:1, 10:3:1, 10:1:1, 3:3:1 y 3:1:1 de peso en peso (p/p) para preparar 3-1-A, 3-1-B, 3-1-C, 3-1-D, 3-1-E, 3-1-F y 3-1-G como mezclas molidas.

3-2. Preparación de una mezcla de los extractos de *Sinapis Semen* y *Corydalis Tuber*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Sinapis Semen* y el extracto de *Corydalis Tuber* para que fueran de 10:1, 3:1 y 1:1 peso en peso (p/p) para preparar 3-2-A, 3-2-B y 3-2-C como mezclas molidas

3-3. Preparación de una mezcla de los extractos de *Sinapis Semen* y *Pharbitidis Seed*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Sinapis Semen* y el extracto de *Pharbitidis Seed* para que fueran de 30:1, 10:1 y 3:1 de peso en peso (p/p) para preparar 3-3-A, 3-3-B y 3-3-C como mezclas molidas

3-4. Preparación de una mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Corydalis Tuber* y el extracto de *Pharbitidis Seed* para que fueran de 10:1, 3:1 y 1:1 de peso en peso (p/p) para preparar 3-4-A, 3-4-B y 3-4-C como mezclas molidas

3-5. Preparación de una mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Strychni Ignatii Semen*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Corydalis Tuber* y el extracto de *Strychni Ignatii Semen* para que fueran de 3:1, 1:1 y 1:3 de peso en peso (p/p) para preparar 3-5-A, 3-5-B y 3-5-C como mezclas molidas.

3-6. Preparación de una mezcla de los extractos de *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones del extracto de *Pharbitidis Seed* y el extracto de *Strychni Ignatii Semen* para que fueran de 1:1, 1:3 y 1:10 de peso en peso (p/p) para preparar 3-6-A, 3-6-B y 3-6-C como mezclas molidas.

3-7. Preparación de una mezcla de los extractos de *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*

Los extractos de etanol al 50% obtenidos del Ejemplo 1 se mezclaron por las relaciones de *Sinapis Semen*: el extracto de *Corydalis Tuber*: el extracto de *Pharbitidis Seed*: el extracto de *Strychni Ignatii Semen* para que fueran de 30:10:1:10, 30:10:1:3, 30:3:1:10, 30:3:1:3, 10:3:1:3, 10:10:1:10, 10:10:1:3, 10:3:1:10 y 3:3:1:3 de peso en peso (p/p) para preparar 3-7-A, 3-7-B, 3-7-C, 3-7-D, 3-7-E, 3-7-F, 3-7-G, 3-7-H y 3-7 como mezclas molidas.

<Ejemplo Experimental 1> ensayo de unión del receptor 5-HT₃ en los extractos del Ejemplo 1

Se realizó un ensayo de unión contra el receptor 5-HT₃ originado de seres humanos para seleccionar un extracto de plantas que tuviera afinidad por el receptor 5-HT₃ [Nagakura Y y col., Pharmacology properties of a novel gastrointestinal prokinetics benzamide selective for human-5-HT₄ receptor versus human 5-HT₃ receptor. *Pharma. Research*, 39(5), pp. 375-382, 1999; Miyake y col., Molecular cloning of human 5-hydroxytyramine₃ receptor: heterogeneity in distribution and function among species. *Mol. Pharmacology*, pp. 407-416, 1995].

1-1. El extracto de *Sinapis Semen*

Se usó el gen del receptor 5-HT₃ del N° de lista de secuencia 1 (HTR03A0000, UMR cDNA Resource Center) para transfectar células Cos-7 para preparar una membrana celular de un receptor en desarrollo. La membrana (proteína: 20 µg) se sembró en una placa de 96 pocillos y después se añadieron a la placa un ligando marcado con isótopo y el extracto de *Sinapis Semen*, y se mezclaron. Después la placa se incubó a 25 °C durante 40 minutos, la radiactividad de la placa se midió por un instrumento medidor de radiactividad beta (de sobremesa). Las tasas de inhibición se calcularon usando la siguiente Fórmula Matemática 1.

[Fórmula Matemática 1]

Relación de inhibición (%) = 100-[(CPM de sustancia de búsqueda – CPM de unión no específica)/(CPM global – CPM de unión no específica)x100]

(*CPM: cuentas por minuto)

Como se muestra en la Tabla 6, el extracto de *Sinapis Semen* de etanol-agua al 50-96% mostró la mayor afinidad por el receptor 5-HT₃. La concentración inhibitoria al 50% (CI₅₀) del extracto de *Sinapis Semen* de etanol-agua al 50% es 79,2 µg/ml (Tabla 7).

[Tabla 6]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 96%	100 µg/ml	95,5
	300 µg/ml	100,6
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 85%	100 µg/ml	88,4
	300 µg/ml	94,3
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 70%	100 µg/ml	87,6
	300 µg/ml	98,3
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 50%	100 µg/ml	73,3
	300 µg/ml	93,0
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 30%	100 µg/ml	52,3
	300 µg/ml	79,3
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de EtOH al 15%	100 µg/ml	33,2
	300 µg/ml	57,4
Extracto de <i>Sinapis Semen</i> de agua	100 µg/ml	41,1
	300 µg/ml	54,9

5

[Tabla 7]

	Concentración (µg/ml)	Relación de inhibición (%)
Extracto de EtOH al 50%	10	1,0
	30	8,0
	100	60,0
	300	89,7

1-2. El extracto de *Strychni Ignatii Semen*

La afinidad del extracto de *Strychni Ignatii Semen* por el receptor 5-HT₃ se midió usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo Experimental 1-1. Los resultados se muestran en las Tablas 8 y 9. Como se muestra en las Tablas 8 y 9, los extractos de *Strychni Ignatii Semen* de etanol-agua al 30-85% mostraron la mayor afinidad por el receptor 5-HT₃. La concentración de inhibición al 50% (CI₅₀) del extracto de *Strychni Ignatii Semen* de etanol-agua al 50% es 144,9 µg/ml (Tabla 9).

10

[Tabla 8]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 96%	300 µg/ml	77,8
	1000 µg/ml	79,8
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 85%	300 µg/ml	70,2
	1000 µg/ml	93,6
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 70%	300 µg/ml	67,6
	1000 µg/ml	89,0
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 50%	300 µg/ml	72,6
	1000 µg/ml	87,6
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 30%	300 µg/ml	70,8
	1000 µg/ml	87,5
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de EtOH al 15%	300 µg/ml	60,4
	1000 µg/ml	80,0
Extracto de <i>Strychni Ignatii Semen</i> de Agua	300 µg/ml	66,4
	1000 µg/ml	86,1

[Tabla 9]

	Concentración (µg/ml)	Relación de inhibición (%)
Extracto de etanol al 50%	30	20,0
	100	40,0
	300	69,3
	1000	84,3

<Ejemplo Experimental 2> ensayo de unión al receptor 5-HT₄ de los extractos del Ejemplo 1

- 5 Se realizó un ensayo de unión contra el receptor 5-HT₄ originado en seres humanos para seleccionar un extracto de plantas que tuviera afinidad por el receptor 5-HT₄ [Nagakura Y y col., Pharmacology properties of a novel gastrointestinal prokinetics benzamide selective for human-5-HT₄ receptor versus human 5-HT₃ receptor. Pharma. Research, 39(5), pp.375-382, 1999; Wyngaert IV y col., Cloning and expression of a human serotonin 5-HT₄ receptor cDNA. J. Neurochemistry. 69(5) pp. 1810-1819, 1997].

2-1. El extracto de *Corydalis Tuber*

- 10 Se usó un gen del receptor 5-HT₄ de la lista de secuencia N° 2 (HTR0400000, UMR cDNA Resource Center) para transfectar células Cos-7 para preparar una membrana celular como un receptor en desarrollo. La membrana (proteína: 20 µg) se sembró en placas de 96 pocillos, y después se añadió un ligando marcado con isótopo y el extracto de *Corydalis Tuber* a la placa, y se mezcló. Después de incubar la placa a 25 °C durante 40 minutos, la radiactividad de la placa se midió por un instrumento de medición de radiactividad beta (de sobremesa). Las tasas de inhibición se calcularon usando la siguiente Fórmula Matemática 2.
- 15

[Fórmula Matemática 2]

Relación de inhibición (%) = 100-[(CPM de sustancia de búsqueda – CPM de unión no específica)/(CPM global – CPM de unión no específica)x100] (*CPM: cuentas por minuto)

Como se muestra en las Tablas 10 y 11, el extracto de *Corydalis Tuber* de etanol-agua al 50-96% mostró la mayor afinidad por el receptor 5-HT₄. La concentración inhibidora al 50% (CI₅₀) del extracto de *Corydalis Tuber* de etanol-agua al 50% es 43,4 µg/ml.

[Tabla 10]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 96%	100 µg/ml	86,2
	300 µg/ml	99,5
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 85%	100 µg/ml	86,8
	300 µg/ml	99,6
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 70%	100 µg/ml	81,1
	300 µg/ml	99,3
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 50%	100 µg/ml	70,5
	300 µg/ml	99,7
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 30%	100 µg/ml	60,0
	300 µg/ml	85,9
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de EtOH al 15%	100 µg/ml	53,3
	300 µg/ml	80,2
Extracto de <i>Corydalis Tuber</i> de agua	100 µg/ml	27,3
	300 µg/ml	77,2

5

[Tabla 11]

	Concentración (µg/ml)	Relación de inhibición (%)
Extracto de etanol al 50%	10	22,3
	30	37,7
	100	65,1
	300	94,9

2-2. El extracto de *Pharbitidis Seed*

La afinidad del extracto de *Pharbitidis Seed* por el receptor 5-HT₃ se midió usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo Experimental 2-1. Los resultados se muestran en las Tablas 12 y 13. Como se muestra en las Tablas 12 y 13, los extractos de *Pharbitidis Seed* de etanol-agua al 50-96% mostraron la mayor afinidad por el receptor 5-HT₄. La concentración inhibidora al 50% (CI₅₀) del extracto de *Pharbitidis Seed* de etanol-agua al 50% es 65,6 µg/ml.

10

[Tabla 12]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 96%	100 µg/ml	61,2
	300 µg/ml	90,2
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 85%	100 µg/ml	53,7
	300 µg/ml	90,3
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 70%	100 µg/ml	67,1
	300 µg/ml	89,8
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 50%	100 µg/ml	53,2
	300 µg/ml	87,4
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 30%	100 µg/ml	47,5
	300 µg/ml	52,9
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de EtOH al 15%	100 µg/ml	23,2
	300 µg/ml	48,5
Extracto de <i>Pharbitidis Seed</i> de agua	100 µg/ml	25,3
	300 µg/ml	44,7

[Tabla 13]

	Concentración (µg/ml)	Relación de inhibición (%)
Extracto de etanol al 50%	10	11,4
	30	20,7
	100	66,0
	300	84,9

<Ejemplo Experimental 3> ensayo de unión del receptor 5-HT₃ y receptor 5-HT₄ de extractos solubles en disolvente polar y en disolvente no polar del Ejemplo 2

5 **3-1. *Sinapis Semen* y *Strychni Ignatii Semen***

Las afinidades por el receptor 5-HT₃ de los extractos extraídos de hexano, cloroformo, etilacetato y agua del Ejemplo 2 se midieron mediante un ensayo de unión contra el receptor 5-HT₃ originado en seres humanos. El procedimiento de experimento fue el mismo que en el Ejemplo Experimental 1-1, y los extractos de disolvente polar y de disolvente no polar tuvieron las concentraciones mostradas en la Tabla 14. Como se muestra en la Tabla 14, el extracto (fracción) de cloroformo fue el más eficaz.

10

[Tabla 14]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Fracción de hexano de <i>Sinapis Semen</i>	100 µg/ml	1,3
	300 µg/ml	4,6

(continuación)

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Fracción de cloroformo de <i>Sinapis Semen</i>	100 µg/ml	63,9
	300 µg/ml	87,3
Fracción de etilacetato de <i>Sinapis Semen</i>	100 µg/ml	59,3
	300 µg/ml	79,0
Fracción de agua de <i>Sinapis Semen</i>	100 µg/ml	22,8
	300 µg/ml	69,6
Fracción de hexano de <i>Strychni Ignatii Semen</i>	100 µg/ml	1,9
	300 µg/ml	1,8
Fracción de cloroformo de <i>Strychni Ignatii Semen</i>	100 µg/ml	70,5
	300 µg/ml	90,6
Fracción de etilacetato de <i>Strychni Ignatii Semen</i>	100 µg/ml	19,0
	300 µg/ml	45,6
Fracción de agua de <i>Strychni Ignatii Semen</i>	100 µg/ml	6,0
	300 µg/ml	27,5

3-2. *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*

Se compararon las afinidades por el receptor 5-HT₄ de los extractos extraídos de hexano, cloroformo, etilacetato y agua del Ejemplo 2. El procedimiento de experimento fue el mismo que en el Ejemplo Experimental 1-1. Como se muestra en la Tabla 15, el extracto (fracción) de cloroformo fue el más eficaz.

5

[Tabla 15]

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Fracción de hexano de <i>Corydalis Tuber</i>	100 µg/ml	0,3
	300 µg/ml	21,0
Fracción de cloroformo de <i>Corydalis Tuber</i>	100 µg/ml	86,8
	300 µg/ml	99,6
Fracción de etilacetato de <i>Corydalis Tuber</i>	100 µg/ml	44,9
	300 µg/ml	79,7
Fracción de agua de <i>Corydalis Tuber</i>	100 µg/ml	34,5
	300 µg/ml	45,4
Fracción de hexano de <i>Pharbitidis Seed</i>	100 µg/ml	41,9
	300 µg/ml	53,8

(continuación)

	Concentración	Relación de inhibición (%)
Fracción de cloroformo de <i>Pharbitidis Seed</i>	100 µg/ml	68,9
	300 µg/ml	74,1
Fracción de etilacetato de <i>Pharbitidis Seed</i>	100 µg/ml	52,6
	300 µg/ml	34,2
Fracción de agua de <i>Pharbitidis Seed</i>	100 µg/ml	48,0
	300 µg/ml	57,1

<Ejemplo Experimental 4> Efecto antagonista de los extractos del Ejemplo 1 en receptores 5-HT₃ usando el colon de cobaya

5 Se realizó un experimento de baño orgánico usando el colon de cobaya y los extractos de etanol al 50% del Ejemplo 1 para medir los efectos antagonistas de los extractos en el receptor 5-HT₃ (Briejer M y col., The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. European Journal of Pharmacology 423, pp. 71-83, 2001).

Se realizó laparotomía para extirpar el colon de cobaya después de asfixia con CO₂. El colon extirpado se fijó con dos estribos paralelos.

10 El colon se estabilizó al menos durante 30 minutos antes de tratarse con los extractos, y gradualmente la tensión del colon se hizo 1 g (la tensión antes de cargar la muestra es 0,0 g). Para la respuesta a los extractos, se añadió metacolina (3 µM) al colon para inducir contracción del colon. El colon se estabilizó durante 15 minutos, se trató con los extractos para hacer que cada muestra tuviera la misma concentración, y se cultivó durante 15 minutos. Después de tratarse con serotonina (5-HT) 0,1 µM, se comprobó la contracción del colon, y después se lavó el colon, y se

15 trató con los extractos de forma repetida para preparar una muestra y 0,3 µM de serotonina (5-HT). Los efectos inhibidores de la muestra después de tratarse con serotonina (5-HT₃) 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 µM usando de forma repetida el procedimiento se muestran en la siguiente Tabla 16. El valor de Cl₅₀ del extracto de *Pharbitidis Seed* de etanol-agua al 50% fue 27,8 µg/ml, y el del extracto de *Corydalis Tuber* de etanol-agua al 50% fue 76,5 µg/ml, y el del extracto de *Strychni Ignatii Semen* de un etanol-agua al 50% fue 138,7 µg/ml.

20 [Tabla 16]

	Relación de inhibición para una contracción inducida por 5-HT (%)			
Concentración	<i>Sinapis Semen</i>	<i>Corydalis Tuber</i>	<i>Pharbitidis Seed</i>	<i>Strychni Ignatii Semen</i>
30 µg/ml	4,4	30,4	73,3	-13,6
100 µg/ml	20,5	59,0	90,0	34,8
300 µg/ml	32,5	84,0	93,0	93,0

<Ejemplo Experimental 5> Efecto antagonista de los extractos del Ejemplo 1 en receptores 5-HT₄ usando el segmento de esófago de ratas macho Wister

25 Se realizó un experimento de baño orgánico para segmento de esófago de ratas macho Wister, y los extractos de etanol al 50% del Ejemplo 1 para medir el efecto agonista de los extractos en los receptores 5-HT₄. El procedimiento de medición se desveló en el documento de Briejer M y col., (The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. European Journal of Pharmacology 423, pp. 71-83, 2001 Sonda S y col., Synthesis and pharmacological properties of benzamide derivatives as selective serotonin 4 receptor agonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12, pp.2737-2747, 2004).).

30 Se realizó laparotomía para extirpar el esófago de ratas SD después de asfixia con CO₂. El colon extirpado se fijó con dos estribos paralelos.

El colon se estabilizó al menos durante 60 minutos antes de tratarse con los extractos, y gradualmente la tensión del esófago se hizo 1 g (la tensión antes de cargar la muestra es 0,0 g) durante los primeros 30 minutos. Para la respuesta de los extractos, se añadió carbacol (3 μ M) al esófago para inducir contracción, y el esófago se estabilizó, y después se trató con serotonina (5-HT) 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 μ M para establecer el máximo de fuerza de relajación al 100% en este momento. Después de lavarse el esófago, la solución se cambió para estabilización durante 1 hora a intervalos de 15 minutos. Después el esófago se trató con carbacol (3 μ M) para inducir contracción y se estabilizó. Los efectos de contracción del esófago se midieron después de tratar con 3, 10, 30, 100, 300 μ g/ml de los extractos. En este momento, solamente los extractos que mostraban el efecto de contracción del esófago se trataron después de tratarse con GR13808 (30 nM) y se midieron los efectos agonistas de los extractos en un receptor 5-HT₄. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 17.

Los valores de CE₅₀ (mediana de concentración eficaz) del extracto de *Corydalis Tuber* de etanol-agua al 50% fue 12,1 μ g/ml, y el del extracto de *Pharbitidis Seed* de etanol-agua al 50% fue 67,4 μ g/ml y el del extracto de *Strychni Ignatii Semen* de etanol-agua al 50% fue 38,8 μ g/ml.

[Tabla 17]

	Reactividad por el cambio de una concentración (%)			
Concentración	<i>Sinapis Semen</i>	<i>Corydalis Tuber</i>	<i>Pharbitidis Seed</i>	<i>Strychni Ignatii Semen</i>
3 μ g/ml	11,0	23,9	5,9	12,3
10 μ g/ml	16,8	37,9	-14,2	21,9
30 μ g/ml	26,6	55,3	24,2	34,1
100 μ g/ml	38,0	76,3	55,1	50,8
300 μ g/ml	74,0	129,3	95,0	101,6

<Ejemplo Experimental 6> Confirmación del efecto de vaciado gástrico retardado de los extractos.

Los efectos de vaciado gástrico retardados de los extractos de etanol-agua al 50% en el Ejemplo 1 y las mezclas del Ejemplo 3 se midieron usando modelo de vaciado gástrico retardado (Ozaki A y Sukamoto y col., Improvement of cisplatin-induced emesis and delayed gastric emptying by KB-R6933, a novel 5-HT₃ receptor antagonist. General pharmacology, 33, pp. 283-288, 1999).

Se criaron ratas SD macho de 200-250 g con aporte de alimento y agua convencional a 22-24 °C y 60-80% HR (% de humedad relativa) durante 1 semana. Las ratas se dividieron por peso, y se privaron de alimento durante 24 horas. Cada uno de los extractos se disolvió en dosificación fija de solución salina fisiológica o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 3%) y la solución se administró por vía oral a las ratas. Después de 60 minutos, se administró cisplatino 10 mg/kg (disuelto en solución salina fisiológica a 50 °C y enfriado a 37 °C en el momento de la administración) a una cavidad abdominal de las ratas. Se administraron por vía oral 1,5 ml de alimento de ensayo semisólido (solución de rojo fenol al 0,05% que contenía MC 1,5%) a cada rata. Después de 15-30 minutos, las ratas se sacrificaron para retirar el estómago, y se midió la cantidad del rojo fenol restante en el estómago. El estómago y los contenidos se disolvieron en 100 ml de solución de NaOH 0,1 N durante 20 segundos, y se dejaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se movieron 5 ml del homogeneizado al tubo. Después se añadieron 0,5 ml de ácido tricloroacético (20%) al tubo para precipitación de proteínas, y el tubo se centrifugó a 2500 x g durante 20 minutos. Se añadieron 2 ml de solución NaOH 0,5 N al mismo como líquido equivalente, y la absorbancia se midió a 560 nm (ABS_{560nm}). La velocidad de vaciado gástrico se calculó por la siguiente Fórmula Matemática 3.

[Fórmula Matemática 3]

$$\text{Vaciado gástrico (\%)} = [1 - (B/A)] \times 100$$

- A: La cantidad completa de rojo fenol recuperado del estómago inmediatamente después de la administración de rojo fenol
B: La cantidad de rojo fenol restante en el estómago después de la administración de rojo fenol

Los resultados acerca de los efectos del vaciado gástrico retardado de los extractos y mezclas de los mismos se muestran en las siguientes Tablas 18 y 19. Cada extracto mostró el efecto de vaciado gástrico retardado (Tabla 18) y las mezclas de los extractos mostraron el efecto de vaciado gástrico retardado (Tabla 19). Particularmente, la mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed* y la mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Strychni Ignatii Semen* fueron las más eficaces.

1) El efecto de vaciado gástrico retardado de los extractos

[Tabla 8]

	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Normal	-	84,4
Control	-	54,6
<i>Sinapis Semen</i>	1	50,7
	10	67,9
	30	81,7
	100	81,5
	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Normal	-	68,4
Control	-	43,2
<i>Corydalis Tuber</i>	1	38,6
	10	64,7
	30	64,5
	100	63,7
	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Normal	-	79,3
Control	-	43,0
<i>Pharbitidis Seed</i>	1	40,6
	3	73,2
	10	72,8
	30	70,3
	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Normal	-	85,2
Control	-	68,8
<i>Strychni Ignatii Semen</i>	3	72,3
	10	85,9
	30	85,4

En la tabla anterior "normal" representa un grupo normal sin cisplatino y el extracto de la presente invención, y "control" representa un grupo de control positivo con una solución salina fisiológica.

2) El efecto de vaciado gástrico retardado de las mezclas de los extractos

[Tabla 19]

	Relación mixta	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Normal			90,2
Control			69,0
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed +Strychni Ignatii Semen</i>	30:10:1:10	40	69,0
	30:10:1:3	40	86,7
	30:3:1:10	40	88,0
	30:3:1:3	40	89,0
	10:3:1:3	40	88,7
	10:10:1:10	40	85,2
	10:10:1:3	40	85,9
	10:3:1:10	40	87,1
	3:3:1:3	40	87,8
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed</i>	30:10:1	30	77,7
	30:3:1	30	89,1
	10:10:1	30	78,2
	10:3:1	30	89,0
	10:1:1	30	76,9
	3:3:1	30	85,6
	3:1:1	30	79,8
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber</i>	10:1	10	77,2
	3:1	10	84,1
	1:1	10	76,9
<i>Sinapis Semen+ Pharbitidis Seed</i>	30:1	10	78,2
	10:1	10	89,3
	3:1	10	77,9
<i>Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed</i>	10:1	10	89,1
	3:1	10	95,4
	1:1	10	92,5
<i>Corydalis Tuber+Strychni Ignatii Semen</i>	3:1	10	89,4
	1:1	10	90,1
	1:3	10	89,9
<i>Pharbitidis Seed +Strychni Ignatii Semen</i>	1:1	10	88,5
	1:3	10	89,0
	1:10	10	87,2

En la tabla anterior “normal” representa un grupo normal sin cisplatino y un extracto de la presente invención, y “control” representa un grupo de control positivo con una solución salina fisiológica.

<Ejemplo Experimental 7> Confirmación del efecto retardado de vaciado gástrico semisólido de los extractos

Los efectos de vaciado gástrico semisólido de los extractos etanol-agua al 50% en el Ejemplo 1 y las mezclas del Ejemplo 3 se midieron usando un modelo de vaciado gástrico semisólido (Calatayud S, Garcia-Zaragoza E, Hernandez C, Quintana E, Felipe V, Esplugues JV, Barrachina MD. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Dic 2002; 283(6): G1360-7).

Se criaron ratas SD macho de 200-250 g con aporte de alimento y agua convencional a 22-24 °C y 60-80% HR (% de humedad relativa) durante 1 semana. Las ratas se dividieron por peso, y se privaron de alimento durante 24 horas. Durante el tiempo de privación de alimento, se proporcionó agua para beber, pero el aporte se detuvo 3 horas antes del experimento. Cada extracto se disolvió en dosificación fija de solución salina fisiológica o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 3%) y la solución se administró por vía oral a la rata. Después de 45 minutos, se administró por vía oral a cada rata 2 ml de alimento de ensayo semisólido (solución de rojo fenol al 0,05% que contenía MC 1,5%) preparado triturando un alimento animal disuelto en agua. Después de 35 minutos, las ratas se sacrificaron para retirar el estómago, y se pesó el estómago que tenía alimento de ensayo semisólido. Se calcularon las velocidades de vaciado gástrico por la siguiente Fórmula Matemática 4.

[Fórmula Matemática 4]

Vaciado gástrico (%) = [1 – (peso de alimento semisólido restante en el estómago / peso de alimento semisólido restante en el estómago a las 0 horas)] X 100

(El “peso de alimento semisólido restante en el estómago a las 0 horas” se mide a partir del alimento semisólido restante obtenido del estómago inmediatamente después de su administración)

Los resultados acerca de los efectos retardantes del vaciado gástrico de los extractos y sus mezclas se muestran en las siguientes Tablas 20 y 21. Cada extracto mostró el efecto retardante del vaciado gástrico (Tabla 20) y la mezcla de los extractos mostró más efecto retardante del vaciado gástrico eficaz (Tabla 21) que los extractos. Particularmente, la mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*, y la mezcla de los extractos de *Corydalis Tuber* y *Strychni Ignatii Semen* fueron las más eficaces.

1) El efecto de vaciado gástrico semisólido de los extractos

[Tabla 20]

	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Control	-	31,5
<i>Sinapis Semen</i>	1	36,0
	10	36,2
	30	47,3
	100	44,4
Control	-	34,1
<i>Corydalis Tuber</i>	1	38,7
	10	55,6
	30	47,4
	100	48,6
Control	-	33,0

(continuación)

	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
<i>Pharbitidis Seed</i>	0,3	35,6
	1	45,6
	3	53,2
	10	37,5
Control	-	35,4
<i>Strychni Ignatii Semen</i>	1	38,4
	3	42,7
	10	53,0

En la tabla anterior "control" significa grupo de control al que se administra una solución salina fisiológica en lugar del extracto.

2) El efecto de vaciado gástrico semisólido de las mezclas de extractos

5

[Tabla 21]

	Relación mixta	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
Control			20,4
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed+Strychni Ignatii Semen</i>	30:10:1:10	40	48,9
	30:10:1:3	40	49,0
	30:3:1:10	40	50,8
	30:3:1:3	40	53,2
	10:3:1:3	40	52,8
	10:10:1:10	40	44,4
	10:10:1:3	40	47,6
	10:3:1:10	40	48,5
	3:3:1:3	40	52,1
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed</i>	30:10:1	30	47,3
	30:3:1	30	51,2
	10:10:1	30	48,0
	10:3:1	30	49,4
	10:1:1	30	45,7
	3:3:1	30	50,5
	3:1:1	30	44,5

(continuación)

	Relación mixta	Dosificación (mg/kg)	Relación de vaciado gástrico (%)
<i>Sinapis Semen+Corydalis Tuber</i>	10:1	10	45,6
	3:1	10	42,7
	1:1	10	48,5
<i>Sinapis Semen+Pharbitidis Seed</i>	30:1	10	48,2
	10:1	10	47,5
	3:1	10	43,0
<i>Corydalis Tuber+Pharbitidis Seed</i>	10:1	10	54,5
	3:1	10	57,8
	1:1	10	44,5
<i>Corydalis Tuber+Strychni Ignatii Semen</i>	3:1	10	48,3
	1:1	10	50,3
	1:3	10	40,2
<i>Pharbitidis Seed+Strychni Ignatii Semen</i>	1:1	10	45,8
	1:3	10	49,8
	1:10	10	42,9

En la tabla anterior "control" significa grupo de control al que se administra una solución salina fisiológica en lugar del extracto.

<Ejemplo Experimental 8> Confirmación del efecto de movilidad gastrointestinal superior de los extractos

- 5 Se midió el efecto de movilidad gastrointestinal superior de los extractos de etanol-agua al 50% en el Ejemplo 1 y las mezclas del Ejemplo 3.

Se criaron ratas SD macho de 220-230 g con aporte de alimentos y agua convencional a 22-24 °C y 60-80% HR (% de humedad relativa) durante 1 semana. Las ratas se dividieron por peso y las ratas se privaron de alimentos durante 24 horas. Para inhibir el efecto de movilidad gastrointestinal superior, se administró 1 mg/kg de atropina (disuelta en solución salina fisiológica a 50 °C y enfriada a 37 °C en el momento de administración) a la cavidad abdominal de la rata. Después, se disolvió cada dosificación fijada del extracto en solución salina fisiológica o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 3%) y la solución se administró por vía oral a las ratas. Después de 1 hora, se administró 1 ml de dextrano marcado con isocianato de fluoresceína (FITC) (se usaron 5 mM de solución de FITC diluida hasta 10 veces en solución salina fisiológica) a cada rata. Después de 15 minutos, se realizó la autopsia de las ratas. Se cortó un intestino delgado desde la parte pilórica al apéndice en 10 partes iguales. Los tejidos se sumergieron en 1 ml de solución salina fisiológica, y se dejaron en un frigorífico. Después de 1 día, se detectó la fluorescencia de cada líquido equivalente. La relación de distribución de dextrano marcado con isocianato de fluoresceína en el intestino delgado se obtuvo usando la Fórmula Matemática 5 a partir de los valores detectados, y la movilidad de un tracto gastrointestinal se representó en un centro geométrico de la distribución de dextrano marcado con isocianato de fluoresceína. El estómago se separó y se pesó para medir el vaciado gástrico.

[Fórmula Matemática 5]

1) Fracción de fluorescencia por segmento = (fluorescencia de cada segmento / global)x100

2) Centro geométrico = $[\sum (\text{fracción de fluorescencia por segmento} \times \text{número de segmento})]/100$

- 25 Los efectos de la movilidad gastrointestinal para cada extracto de plantas y mezclas de los mismos se muestran en la siguiente Tabla 22 (el efecto retardado del efecto de movilidad gastrointestinal de los extractos de la presente invención) y Tabla 23 (el efecto de vaciado gástrico en el modelo retardado del efecto de movilidad gastrointestinal de los extractos de la presente invención). Se confirmó que las mezclas de extractos de plantas son más eficaces

que los extractos de plantas.

[Tabla 22]

	Planta	Dosificación (relación mixta)	Centro geométrico
Control	-	-	3,46
Un extracto de plantas	<i>Sinapis Semen</i>	30	3,62
	<i>Corydalis Tuber</i>	30	4,25
	<i>Pharbitidis Seed</i>	3	3,54
	<i>Strychni Ignatii Semen</i>	10	3,96
Control	-	-	3,32
Una mezcla de extractos de plantas	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed + Strychni Ignatii Semen</i>	40 (30:3:1:3)	4,04
	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	30 (30:3:1)	3,66
	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber</i>	10 (10:1)	3,66
	<i>Sinapis Semen + Pharbitidis Seed</i>	10 (30:1)	3,58
	<i>Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	10 (3:1)	4,09
	<i>Corydalis Tuber + Strychni Ignatii Semen</i>	10 (1:1)	3,66
	<i>Pharbitidis Seed + Strychni Ignatii Semen</i>	10 (1:3)	3,58
Control	-	-	3,32
Una mezcla de extractos de plantas	<i>Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	0,3 (3:1)	3,50
		1 (3:1)	4,09
		3 (3:1)	3,66
		10 (3:1)	3,66
		30 (3:1)	3,58

En la tabla anterior, "control" significa grupo de control positivo tratado con una solución salina fisiológica en lugar del extracto.

[Tabla 23]

	Planta	Dosificación (relación mixta)	Relación de vaciado gástrico (%)
Control	-	-	52,8
Un extracto de plantas	<i>Sinapis Semen</i>	30	64,94
	<i>Corydalis Tuber</i>	30	75,89
	<i>Pharbitidis Seed</i>	3	59,48
	<i>Strychni Ignatii Semen</i>	10	65,17
Control	-	-	48,28
Una mezcla de extractos de plantas	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed + Strychni Ignatii Semen</i>	40 (30:3:1:3)	70,52
	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	30 (30:3:1)	73,63
	<i>Sinapis Semen + Corydalis Tuber</i>	10 (10:1)	68,51
	<i>Sinapis Semen + Pharbitidis Seed</i>	10 (30:1)	63,58
	<i>Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	10 (3:1)	81,72
	<i>Corydalis Tuber + Strychni Ignatii Semen</i>	10 (1:1)	73,66
	<i>Pharbitidis Seed + Strychni Ignatii Semen</i>	10 (1:3)	73,58
Control	-	-	48,28
Una mezcla de extractos de plantas	<i>Corydalis Tuber + Pharbitidis Seed</i>	0,3 (3:1)	71,60
		1 (3:1)	82,73
		3 (3:1)	80,51
		10 (3:1)	73,18
		30 (3:1)	64,80

En la tabla anterior, "control" significa un grupo de control positivo tratado con una solución salina fisiológica en lugar del extracto.

5 Los siguientes ejemplos de preparación contienen uno o más extractos seleccionados del grupo que consiste en *Sinapis Semen*, *Corydalis Tuber*, *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*.

<Ejemplo de Preparación 1> Preparación de una forma farmacéutica inyectable

Los extractos del Ejemplo 1	100 mg
Metabisulfito sódico	3,0 mg
Metilparabeno	0,8 mg
Propilparabeno	0,1 mg
Agua destilada inyectable	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se llevaron a 2 ml de volumen total por un procedimiento conocido en la técnica. La mezcla se cargó en una ampolla de dosis de 2 ml, y se esterilizó para preparar una forma farmacéutica inyectable

<Ejemplo de Preparación 2> Preparación de una forma farmacéutica inyectable

Los extractos del Ejemplo 2	10-30 mg
Metabisulfito sódico	3,0 mg
Metilparabeno	0,8 mg
Propilparabeno	0,1 mg
Agua destilada inyectable	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se llevaron a 2 ml de volumen total por un procedimiento conocido en la técnica. La mezcla se cargó en una ampolla de dosis de 2 ml, y se esterilizó para preparar una forma farmacéutica inyectable

<Ejemplo de Preparación 3> Preparación de una forma farmacéutica inyectable

Los extractos del Ejemplo 3	100-300 mg
Metabisulfito sódico	3,0 mg
Metilparabeno	0,8 mg
Propilparabeno	0,1 mg
Agua destilada inyectable	Cantidad apropiada

- 5 Los ingredientes se mezclaron y se llevaron a 2 ml de volumen total por un procedimiento conocido en la técnica. La mezcla se cargó en una ampolla de dosis de 2 ml, y se esterilizó para preparar una forma farmacéutica inyectable

<Ejemplo de Preparación 4> Preparación de un comprimido

Los extractos del Ejemplo 1	100-300 mg
Lactosa	100 mg
Almidón	100 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se usaron para realizar un comprimido mediante un procedimiento de preparación de comprimidos conocido en la técnica.

10 **<Ejemplo de Preparación 5> Preparación de un comprimido**

Los extractos del Ejemplo 2	10-30 mg
Lactosa	100 mg
Almidón	100 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se usaron para realizar un comprimido mediante un procedimiento de preparación de comprimidos conocido en la técnica.

<Ejemplo de Preparación 6> Preparación de un comprimido

Los extractos del Ejemplo 3	100-1000 mg
Lactosa	100 mg
Almidón	100 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

- 15 Los ingredientes se mezclaron y se usaron para realizar un comprimido mediante un procedimiento de preparación de comprimidos conocido en la técnica.

<Ejemplo Preparatorio 7> Preparación de una cápsula

Los extractos del Ejemplo 1	100-300 mg
Lactosa	50 mg
Almidón	50 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se cargaron en una cápsula de gelatina mediante un procedimiento de preparación de cápsulas conocido en la técnica para preparar la cápsula.

<Ejemplo Preparatorio 8> Preparación de una cápsula

Los extractos del Ejemplo 2	10-30 mg
Lactosa	50 mg
Almidón	50 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

- 5 Los ingredientes se mezclaron y se cargaron en una cápsula de gelatina mediante un procedimiento de preparación de cápsulas conocido en la técnica para preparar la cápsula.

<Ejemplo Preparatorio 9> Preparación de una cápsula

Los extractos del Ejemplo 3	100-1000 mg
Lactosa	50 mg
Almidón	50 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	Cantidad apropiada

Los ingredientes se mezclaron y se cargaron en una cápsula de gelatina mediante un procedimiento de preparación de cápsulas conocido en la técnica para preparar la cápsula.

10 **<Ejemplo de Preparación 10> Preparación de formulación líquida**

Los extractos del Ejemplo 1	100-300 mg
Azúcar	20 g
Azúcar isomerizado	20 g
Especias de limón	Cantidad apropiada
Agua purificada	Cantidad para hacer el volumen total de la formulación líquida 100 ml

Los ingredientes se mezclaron mediante un procedimiento de preparación para formulación líquida conocido en la técnica, se cargaron en un frasco marrón de 100 ml y se esterilizaron para preparar una formulación líquida.

<Ejemplo de Preparación 11> Preparación de formulación líquida

Los extractos del Ejemplo 2	10-30 mg
Azúcar	20 g
Azúcar isomerizado	20 g
Especias de limón	Cantidad apropiada
Agua purificada	Cantidad para hacer el volumen total de formulación líquida 10 ml

- 15 Los ingredientes se mezclaron mediante un procedimiento de preparación para formulación líquida conocido en la técnica, se cargaron en un frasco marrón de 100 ml, y se esterilizaron para preparar una formulación líquida.

<Ejemplo de Preparación 12> Preparación de formulación líquida

Los extractos del Ejemplo 3	100-1000 mg
Azúcar	20 g
Azúcar isomerizado	20 g
Especias de limón	Cantidad apropiada
Agua purificada	Cantidad para hacer el volumen total de la formulación líquida 100 ml

Los ingredientes se mezclaron por un procedimiento de preparación para formulación líquida conocido en la técnica, se cargaron en un frasco marrón de 100 ml y se esterizaron para preparar una formulación líquida.

Aplicabilidad industrial

- 5 Los extractos o mezclas de los mismos pueden usarse como una composición farmacéutica para su uso en la prevención y tratamiento del trastorno de movilidad gastrointestinal, y como un alimento funcional sano para dicho uso, puesto que pueden facilitar la movilidad gastrointestinal mediante antagonismo del receptor HT₃ y/o agonismo del receptor HT₄.

Listado de secuencias

- 10 <110> Dong-A Pharm. Co., Ltd.
- <120> Extracto de plantas y la composición que lo contiene
- <130> DAP12867PCTEPD1
- 15 <140> Solicitud divisional del documento EP 07 715 402.9
- <141> 27-02-2007
- <150> KR 10-2006-0019261
- 20 <151> 28-02-2006
- <160> 2
- <170> PatentIn versión 3.5
- 25 <210> 1
- <211> 1506
- <212> ADN
- <213> Artificial
- 30 <220>
- <221> Homo sapiens
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) humana HTR3A (natural) clonado en pcDNA3.1+ (Invitrogen) en BamHI (5') y XhoI (3'). La fase abierta de lectura se amplificó por la PCR del clon de Image (2821710)"
- 35 <400> 1

ES 2 435 456 T3

gctagcgttt aaacttaagc ttggtaccga gctcggatcc accatgctgc tgtgggtcca
60

gcaggcgctg ctgccttgc tcctcccccac actcctggca cagggagaag ccaggaggag
120

ccgaaacacc accaggcccg ctctgctgag gctgtcggat taccttttga ccaactacag
180

gaagggtgtg cgccccgtga gggactggag gaagccaacc accgtatcca ttgacgtcat
240

tgtctatgcc atctcaacg tggatgagaa gaatcaggtg ctgaccacct acatctggta
300

ccggcagtac tggactgatg agtttctcca gtggaaccct gaggactttg acaacatcac
360

caagttgtcc atccccacgg acagcatctg ggtcccggaac attctcatca atgagttcgt
420

ggatgtgggg aagtctcaa atatcccgta cgtgtatatt cggcatcaag gcgaagttca
480

ES 2 435 456 T3

gaactacaag ccccttcagg tggtagctgc ctgtagcctc gacatctaca acttcccctt
540

cgatgtccag aactgctcgc tgaccttcac cagttggctg cacaccatcc aggacatcaa
600

catctctttg tggcgcttgc cagaaaaggt gaaatccgac aggagtgtct tcatgaacca
660

gggagagtgg gagttgctgg ggggtgctgcc ctactttcgg gagttcagca tggaaagcag
720

taactactat gcagaaatga agttctatgt ggtcatccgc cggcggcccc tcttctatgt
780

ggtcagcctg ctactgccca gcattcttct catggtcattg gacatcgtgg gcttctacct
840

gccccccaac agtggcgaga ggggtctcttt caagattaca ctctctctgg gctactcggg
900

cttctctgac atcggtttctg acacgctgcc ggccactgcc atcggcactc ctctcattgg
960

tgtctacttt gtgggtgtgca tggctctgct ggtgataagt ttggccgaga ccatcttcat
1020

tgtgcggctg gtgcacaagc aagacctgca gcagcccgtg cctgcttggc tgcgtcacct
1080

ggttctggag agaatcgctt ggctactttg cctgagggag cagtcaactt cccagaggcc
1140

cccagccacc tcccaagcca ccaagactga tgactgctca gccatgggaa accactgcag
1200

ccacatggga ggaccccagg acttcgagaa gagcccgagg gacagatgta gccctcccc
1260

accacctcgg gaggcctcgc tggcggtgtg tgggctgctg caggagctgt cctccatccg
1320

gcaattcctg gaaaagcggg atgagatccg agagggtggc cgagactggc tgcgcgtggg
1380

ctcgtgctg gacaagctgc tattccacat ttacctgctg gcggtgctgg cctacagcat
1440

caccctggtt atgctctggt ccatctggca gtacgcttga ctcgagtcta gagggcccg
1500

ttaaac
1506

<210> 2
<211> 1259
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<221> Homo sapiens

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) humana 4

(HTR4) (natural) clonado en pcDNA3.1+ (Invitrogen) en EcoRI (5') y XhoI (3'). La fase abierta de lectura se amplificó por la PCR de ADNc de cerebro humano (Clontech)"

<400> 2

5

```

gctagcgttt aaacttaagc ttggtaccga gctcggatcc actagtccag tgtggtggaa
60
ttcaccatgg acaaacttga tgctaattgt agttctgagg agggtttcgg gtcagtggag
120
aaggtggtgc tgctcacgtt tctctcgacg gttatcctga tggccatctt ggggaacttg
180
ctggtgatgg tggctgtgtg ctgggacagg cagctcagga aaataaaaaac aaattatttc
240
attgtatctc ttgcttttgc ggatctgctg gtttcggtgc tgggtgatgcc ctttggtgcc
300
attgagctgg ttcaagacat ctggatttat ggggaggtgt tttgtcttgt tcggacatct
360
ctggacgtcc tgctcacaac ggcacgatt tttcacctgt gctgcatttc tctggatagg
420
tattacgcca tctgtgcca gcctttggtc tataggaaca agatgacccc tctgcgcac
480
gcattaatgc tgggaggctg ctgggtcatc cccacgttta tttcttttct cctataatg
540
caaggctgga ataacattgg cataattgat ttgatagaaa agaggaagtt caaccagaac
600
tctaactcta cgtactgtgt cttcatggtc aacaagccct acgccatcac ctgctctgtg
660
gtggccttct acatcccatt tctcctcatg gtgctggcct attaccgcat ctatgtcaca
720
gctaaggagc atgcccata gatccagatg ttacaacggg caggagcctc ctccgagagc
780
aggcctcagt cggcagacca gcatagcact catcgcatga ggacagagac caaagcagcc
840
aagaccctgt gcatcatcat gggttgcttc tgctctgtgt gggcaccatt ctttgtcacc
900

```

ES 2 435 456 T3

aatattgtgg atcctttcat agactacact gtccttgggc aggtgtggac tgctttcctc
960

tggetcggct atatcaattc cgggttgaac ccttttctct acgccttctt gaataagtct
1020

tttagacgtg ccttcctcat catcctctgc tgtgatgatg agcgcctaccg aagaccttec
1080

attctggggc agactgtccc ttgttcaacc acaaccatta atggatccac acatgtacta
1140

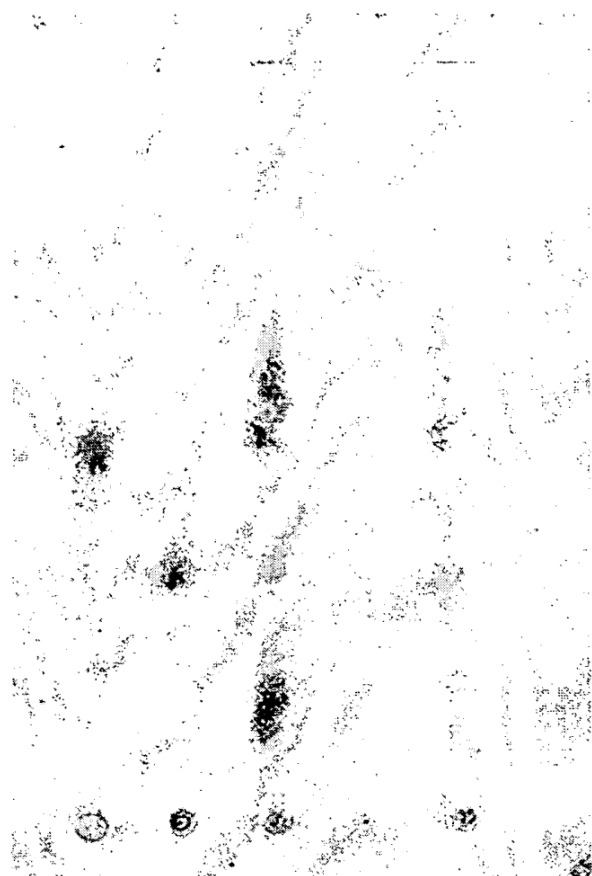
agggatgcag tggagtgtgg tggccagtgg gagagtcagt gtcacccgcc agcaacttct
1200

cctttggtgg ctgctcagcc cagtgcact tagctcgagt ctagagggcc cgtttaaac
1259

REIVINDICACIONES

1. Una composición que consiste en un extracto de plantas de *Corydalis Tuber*, junto con un extracto de plantas adicional seleccionado de *Pharbitidis Seed* y *Strychni Ignatii Semen*, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o agentes de adición sitológicamente aceptables para uso en la prevención o tratamiento del trastorno de movilidad gastrointestinal, en la que la relación de mezcla de los extractos de plantas en la composición se selecciona de
 - (a) una relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Pharbitidis Seed* de 1:1 a 10:1 (p/p); o
 - (b) una relación de mezcla del extracto de plantas de *Corydalis Tuber*: el extracto de plantas de *Strychni Ignatii Semen* de 3:1 a 1:3 (p/p).
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el trastorno de movilidad gastrointestinal es un trastorno originado de hiperactividad del receptor 5-HT₃ y/o antagonismo del receptor 5-HT₄.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el trastorno de movilidad gastrointestinal es un trastorno seleccionado de dispepsia funcional tal como saciedad temprana, dolor, insuficiencia epigástrica, una falsa sensación de saciedad, ardor de estómago, náuseas y vómitos; dispepsia ulcerante, dispepsia no ulcerante; esofagitis de reflujo, parálisis de la movilidad gástrica; estreñimiento; síndrome del intestino irritable; colitis hipersensible; trastorno de la movilidad gastrointestinal diabética; trastorno de movilidad gastrointestinal originado por quimioterapia; y trastorno de movilidad del tracto digestivo originado por atresia intestinal y trastorno intestinal gástrico originado por distrofia miotónica.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es un alimento de cuidados sanitarios.
5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el alimento de cuidados sanitarios es polvo, gránulo, comprimido, cápsula, jarabe o bebida.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el uso es para facilitar la movilidad gastrointestinal.
7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el extracto de plantas se extrae de
 - (a) agua, un alcohol inferior de C1-C4, o un disolvente mezclado de los mismos; o
 - (b) disolvente no polar seleccionado de hexano, cloroformo y etilacetato.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la mezcla de extracto de plantas consiste en los extractos de plantas de *Corydalis Tuber* y *Pharbitidis Seed*.
9. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la mezcla de extracto de plantas consiste en los extractos de plantas de *Corydalis Tuber* y *Strychni Ignatii Semen*.

Fig. 1



A B C D mixto

A: *Strychni Ignatii Semen*

B: *Sinapsis Semen*

C: *Pharbitidis Seed*

D: *Corydalis Tuber*

Fig. 2



A B C D mixto

A: *Strychni Ignatii Semen*

B: *Sinapsis Semen*

C: *Pharbitidis Seed*

D: *Corydalis Tuber*

Fig. 3

