

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 490**

51 Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/537 (2006.01)

A61K 36/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2003 E 03017260 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1388344**

54 Título: **Composición que comprende Salvia miltiorrhiza, Ginseng, Borneol, para el tratamiento de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares**

30 Prioridad:

31.07.2002 US 210548

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

18.06.2014

73 Titular/es:

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

**Tasly Modern TCM Garden, No. 2, PuJihe East
Road, Beichen District
Tianjin 300410, CN**

72 Inventor/es:

**YAN, XIJUN;
WU, NAIFENG;
GUO, ZHIXIN;
YE, ZHENGLIANG y
LIU, YAN**

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando

ES 2 469 490 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende *Salvia miltiorrhiza*, Ginseng, Borneol, para el tratamiento de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares

5

Las enfermedades cardíacas incluyen varias dolencias que afectan a las estructuras o al funcionamiento del corazón. Pueden incluir: enfermedad arterial coronaria, incluyendo infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad del músculo cardíaco o cardiomiopatía, y enfermedad pericárdica.

10

Las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres en los Estados Unidos. El tratamiento de las enfermedades cardíacas depende del tipo de enfermedad así como de muchos factores adicionales. La enfermedad arterial coronaria se trata con: medicamentos tales como el ácido acetilsalicílico; beta-bloqueantes; comprimidos, aerosoles y parches de nitroglicerina; bloqueantes de los canales de calcio; terapia trombolítica; y cirugías tales como las operaciones de angioplastia coronaria y de derivación coronaria.

15

El número de pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares aumenta al aumentar los estándares de vida (mejor suministro de alimentos), el problema del envejecimiento a nivel mundial y la afectación de los adultos jóvenes. Se ha convertido en la segunda causa de enfermedad más común en todo el mundo que pone en peligro la salud de los seres humanos.

20

La angina de pecho está provocada por un insuficiente suministro de sangre y oxígeno al corazón. El principal síntoma clínico es el dolor pectoral. Está causada por la aterosclerosis o por espasmos de la arteria coronaria en aproximadamente el 90 % de los pacientes con angina de pecho.

25

Los principales tratamientos de la angina de pecho son la dilatación vascular, la disminución de la viscosidad sanguínea, la antiagregación de las plaquetas y la anticoagulación. Los medicamentos tradicionales utilizados son nitratos, fármacos bloqueantes de los adrenorreceptores beta y fármacos bloqueantes de los canales de calcio. Sin embargo, todos estos fármacos tienen muchos efectos secundarios que los hacen inadecuados para su uso a largo plazo. Por ejemplo, los pacientes experimentan una sensación de hinchamiento en su cabeza, taquicardias e incluso coma después de tomar trinitrato de glicerilo.

30

Esta invención implica un medicamento que puede prevenir y curar la enfermedad arterial coronaria con angina de pecho, los métodos de elaboración y otros usos del medicamento. El medicamento, la píldora Dan Shen (DSP), está elaborado a partir de diversas hierbas chinas mediante el uso de varios procedimientos estándar. A este respecto, se puede citar la solicitud china CN1337257 que describe el uso de las DSP.

35

La DSP es una mejora del comprimido Dan Shen (DST) (registrado en la farmacopea de la República Popular China en las Ediciones de 1977, 1985, 1995 y 2000), pero existen diferencias significativas entre la DSP y el DST: las proporciones en sus fórmulas, las técnicas de elaboración y sus resultados clínicos.

40

Aunque existen muchas medicinas herbarias chinas usadas para el tratamiento de la angina de pecho, poca gente las usa actualmente. Los DST o las cápsulas se venden en el mercado, pero sus técnicas de elaboración son antiguas, su eficacia es baja y no existen estándares de calidad. Por ejemplo, se describe un proceso para la preparación de una DSP que comprende extractos de *Panax Notoginseng*, raíz de *Salviae Miltiorrhizae* y borneol, en el que cada uno de los componentes solubles en agua se extrae por separado en la publicación de patente internacional WO02/058625.

45

El DST se ingiere por vía oral y se absorbe en el tracto gastrointestinal, donde es absorbido en los vasos sanguíneos después de un procesado en el hígado. La biodisponibilidad es baja y la velocidad de absorción es baja, lo que no es adecuado para el tratamiento de emergencia de pacientes con angina de pecho. Consecuentemente, la DSP es superior al DST.

50

RESUMEN DE LA INVENCION

55

Esta invención proporciona una composición para el tratamiento de enfermedades cardíacas. Las enfermedades cardíacas incluyen angina de pecho estable crónica, enfermedad arterial coronaria (incluyendo infarto de miocardio), arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía) y enfermedad pericárdica. Esta invención también proporciona una composición

que comprende extractos de hierbas procedentes de hierbas frescas con un 80,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltorrhizae*, un 1,0 - 19,0 % de *Panax Notoginseng* y un 0,1 - 1,0 de Borneol. Esta invención proporciona la composición anterior, en la que los extractos elaboran a partir de hierbas frescas con un 90,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltorrhizae*, un 2,5 - 9,6 % de *Panax Notoginseng* y un 0,2 - 0,5 % de Borneol. Esta invención proporciona la composición anterior, en la que los extractos elaboran a partir de hierbas frescas con un 89,8 % de raíz de *Salviae Miltorrhizae*, un 9,6 % de *Panax Notoginseng* y un 0,5 % de Borneol.

Esta invención proporciona un método de preparación que comprende las etapas de: (1) obtener una cantidad apropiada de raíz triturada de *Salviae Miltorrhizae* y *Panax Notoginseng*; (2) extraer la raíz obtenida de *Salviae Miltorrhizae* y *Panax Notoginseng* en un reflujo acuoso caliente; (3) filtrar y combinar los extractos para formar un extracto combinado; (4) concentrar el extracto combinado de la etapa (3) hasta una proporción apropiada entre el volumen del extracto concentrado y el peso de los materiales herbarios añadidos para formar un extracto concentrado; (5) precipitar mediante un disolvente orgánico para formar un precipitado; (6) concentrar el líquido sobrenadante del precipitado resultante de la etapa (5) para formar un emplasto; (7) mezclar el emplasto de la etapa (6) con una cantidad apropiada de Borneol, produciendo así la composición que comprende extractos de raíz de *Salviae Miltorrhizae*, *Panax Notoginseng* y Borneol para la enfermedad cardíaca.

La composición anterior contiene 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 3' 4-dihidroxifenil-lactato, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rb₁, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc.

En otra forma de realización, la composición anterior contiene adicionalmente tanshinonato de metilo, rosmarinato de metilo, danshexinkum, ácido litospermico, d-borneol, 1-borneol, tanshinona I, tanshinona MA, tanshinona I IB, tanshinona V, tanshinona VI, isotanshinona, miltirona, dihidrotanshinona, 1-dehidrotanshinona y neocriptotanshinono, ácido salvianólico G y ácido salvianólico I, ácido litospermico B, litospermato de etilo, litospermato de dimetilo, litospermato de monometilo, ginsenosido Rd, ginsenosido Rg2, ginsenosido Rg3, ginsenosido Rh1 y ginsenosido Rh2, notoginsenosido R2, notoginsenosido R3, notoginsenosido R4, notoginsenosido R6 y notoginsenosido R7.

Esta invención también proporciona una composición de píldora capaz de tratar la angina de pecho estable crónica que comprende desde aproximadamente 0,14 hasta aproximadamente 0,18 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato por píldora, desde aproximadamente 6,50 hasta aproximadamente 40,50 mg de Sanchinosido R1 por píldora, y desde aproximadamente 25,60 hasta aproximadamente 86,20 mg de Ginsenosido Rg1 por píldora.

Esta invención proporciona una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares que comprende principios activos puros extraídos de *Salvia miltiorrhiza* Beg., de *Panax notoginseng* o Ginseng, y de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor* o borneol sintético. El principio activo extraído de *Salvia miltiorrhiza* Beg. contiene uno o más ingredientes seleccionados de entre tanshinona, ácido salvianólico, tanshinonato de metilo, ácido rosmarínico, rosmarinato de metilo, danshexinkum, aldehído protocatechuico, 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, ácido litospermico. El ingrediente extraído de *Panax notoginseng* o Ginseng contiene uno o más ingredientes seleccionados de entre notoginsenosido y ginsenosido. El ingrediente extraído de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor*, contiene d-borneol o 1-borneol o ambos.

Dicha tanshinona incluye tanshinona I, tanshinona IIA, tanshinona IIB, tanshinona V, tanshinona VI, isotanshinona, miltirona, dihidrotanshinona, 1-deshidrotanshinona y neocriptotanshinona. Dicho ácido salvianólico incluye ácido salvianólico A, ácido salvianólico B, ácido salvianólico C, ácido salvianólico D, ácido salvianólico E, ácido salvianólico G y ácido salvianólico I. Dicho ácido litospermico incluye ácido litospermico B, litospermato de etilo, litospermato de dimetilo y litospermato de monometilo. Dicho ginsenosido incluye ginsenosido Rb₁, ginsenosido Rd, ginsenosido Re, ginsenosido Rg1, ginsenosido Rg2, ginsenosido Rg3, ginsenosido Rh1 y ginsenosido Rh2. Dicho notoginsenosido incluye notoginsenosido R1, notoginsenosido R2, notoginsenosido R3, notoginsenosido R4, notoginsenosido R6, notoginsenosido R7.

Esta invención proporciona la composición anterior que comprende salvianolato de magnesio B o 3' 4-dihidroxifenil-lactato extraído de *Salvia miltiorrhiza* Beg., Ginsenosido Rb₁ extraído de *Panax notoginseng* o Ginseng y d-Borneol extraído de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor*. En una forma de realización, la composición comprende 10 - 80 mg de salvianolato de magnesio B, 10 - 50 mg de Ginsenosido Rb₁ y 5 - 30 mg de Borneol. En una forma de realización adicional, la composición se caracteriza porque comprende 50 mg de salvianolato de magnesio B, 20 mg de Ginsenosido Rb₁ y 15 mg de d-Borneol.

Esta invención proporciona la composición anterior, que comprende 5 - 80 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 10 - 50 mg de Ginsenósido Rb₁ y 5 - 30 mg de Borneol. En una forma de realización adicional, esta invención proporciona la composición anterior que comprende 20 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 20 mg de Ginsenósido Rb₁ y 15 mg de d-Borneol.

Esta invención proporciona la composición anterior que comprende adicionalmente uno o más tipos de excipientes tales como polietilenglicol, xilitol, lactobacillus, almidón para la preparación de píldoras por goteo, en la que la proporción entre el peso de los anteriores extractos totales o de los anteriores ingredientes puros totales y el peso del excipiente es de 1:1 - 1:4. Por ejemplo, hay contenidos 50 mg de salvianolato de magnesio B, 20 mg de Ginsenósido Rb₁, 15 mg de d-Borneol y 265 mg de excipiente por diez píldoras por goteo; hay contenidos 20 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 20 mg de Ginsenósido Rb₁ y 15 mg de d-Borneol y 265 mg de excipiente por diez píldoras por goteo.

15 El salvianolato B se extrajo mediante las etapas de: pulverización de *Salvia miltiorrhiza* Beg. en un polvo fino, y decocer dos veces con agua caliente; combinar las decocciones y concentrar a vacío hasta aproximadamente 50 °C; cargar la disolución de la etapa (b) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol; después de recuperar el etanol de la disolución obtenida en la etapa (c), refinarlo mediante Sephadex LH-20 o con otras columnas de gel con unas características similares, eluir con etanol y recoger el eluido que contiene el salvianolato de magnesio B; repetir el proceso de la etapa (d) hasta que la concentración de salvianolato de magnesio B alcance más del 90 %. La pureza de la concentración del salvianolato de magnesio B fue comprobada mediante HPLC a una longitud de onda de detección de 281 nm.

El Ginsenósido Rb₁ se extrajo mediante las etapas de: pulverizar *Panax notoginseng* o *Ginseng* en un polvo fino y decocer con agua; o poner a reflujo con un 70 % de etanol; o percolar con un 70 % de etanol; recuperar el disolvente de la disolución a presión reducida; cargar la disolución de la etapa (b) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol; después de recuperar el etanol de la disolución obtenida en la etapa (c), refinarlo mediante una columna de gel de sílice; eluir la columna con cloroformo, metanol y agua en la proporción de 6:3:1, respectivamente, y recoger el eluyente; usar una TLC para el análisis del Ginsenósido Rb₁ y recuperar el disolvente, obteniendo así el Ginsenósido Rb₁.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un proceso para la preparación de una composición para el tratamiento de enfermedades cardíacas. Las enfermedades cardíacas incluyen angina de pecho estable crónica, enfermedad arterial coronaria (incluyendo infarto de miocardio), arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía) y enfermedad pericárdica.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica, caracterizada porque comprende las etapas de:

- (a) obtener un material de partida triturado como sigue: 80,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 1,0 - 19,0 % de *Panax Notoginseng* y 0,1 - 1,0 de Borneol;
- (b) extraer la raíz molida de *Salviae Miltiorrhizae* y *Panax Notoginseng* obtenida en la etapa (a) en un reflujo acuoso caliente hasta aproximadamente 60 - 100 °C en una o más etapa de extracción;
- (c) filtrar el extracto obtenido en la etapa (b) y combinar los extractos en el caso de más de una etapa de extracción (b) para formar un extracto combinado;
- (d) concentrar el extracto de la etapa (c) hasta una proporción apropiada entre el volumen del extracto concentrado y el peso de los materiales herbarios introducidos para formar un extracto concentrado;
- (e) poner etanol en el extracto concentrado de la etapa (d) hasta una concentración final de aproximadamente el 50 - 85 % de etanol, realizar una precipitación con etanol y formar una resolución precipitada;
- (f) concentrar el líquido sobrenadante de la resolución precipitada de la etapa (e) para formar un emplasto con una densidad relativa de aproximadamente 1,15 - 1,45; y
- (g) mezclar el emplasto de la etapa (f) con una cantidad apropiada de Borneol, produciendo así la composición del extracto herbario de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, *Panax Notoginseng* y Borneol.

De acuerdo con el proceso de la presente invención, los materiales de partida comprenden un 90,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, un 2,5 - 9,5 % de *Panax Notoginseng* y un 0,2 - 0,5 % de Borneol, Preferiblemente, los materiales de partida comprenden un 89,8 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, un 9,6 % de *Panax Notoginseng* y un

0,5 % de Borneol.

El proceso puede comprender una etapa adicional de añadir uno o más tipos de excipientes tales como polietilenglicol, xilitol, lactobacillus, almidón para la preparación de píldoras por goteo, en las que la proporción entre el peso de los anteriores extractos totales o los ingredientes puros totales anteriores y el peso del excipiente es de 1:1 - 1:4.

La composición contiene 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 3' 4-dihidroxifenil-lactato, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rbl, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc. En otra forma de realización, la composición anterior contiene adicionalmente tanshinonato de metilo, rosmarinato de metilo, danshexinkum, ácido litospérmico, d-borneol, 1- borneol, tanshinona I, tanshinona 11 A, tanshinona MB, tanshinona V, tanshinona VI, isotanshinona, miltirona, dihidrotanshinona, 1-dehidrotanshinona y neocriptotanshinona, ácido salvianólico G y ácido salvianólico I, ácido litospérmico B, litospermato de etilo, litospermato de dimetilo, litospermato de monometilo, ginsenosido Rd, ginsenosido Rg2, ginsenosido Rg3, ginsenosido Rh1 y ginsenosido Rh2, notoginsenosido R2, notoginsenosido R3, notoginsenosido R4, notoginsenosido R6 y notoginsenosido R7.

El proceso de la presente invención puede comprender una etapa adicional de formular la composición en una pella por goteo, una píldora, una cápsula, un gránulo, un comprimido, una suspensión, una inyección, un jarabe, una tintura, un polvo, un té, una disolución tópica, una nebulosa, una microcápsula de supositorio o en otra forma farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona por tanto una composición de píldora capaz de tratar la angina de pecho estable crónica que comprende desde aproximadamente 0,14 hasta aproximadamente 0,18 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato por píldora, desde aproximadamente 6,50 hasta aproximadamente 40,50 mg de Sanchinosido R1 por píldora y desde aproximadamente 25,60 hasta aproximadamente 86,20 mg de Ginsenosido Rg1 por píldora.

Análisis cuantitativo del 3' 4-dihidroxifenil-lactato en la DSP

Cromatografía y condiciones sistémicas, aparatos y reactivos adaptables:

Preparación de los perfiles moleculares

(1) Parámetros del cromatograma y ajuste del sistema.

Se usó silico-18 con uniones de alquilsilano como material de relleno, y agua - acetonitrilo - ácido acético glacial (87:12:1) como fase móvil. La longitud de onda de detección se estableció a 281 nm. El número de platos teóricos no debería ser inferior a 2.500 cuando se calculan con el pico de Danshensu, y el grado de separación debería cumplir los requisitos.

(2) Aparatos y reactivos

Cromatógrafo: cromatógrafo líquido HP 1100

Detector: detector de ultravioleta HP VWD-stile

Columna: Alltech Company 5u, columna de 250 x 4,6 mm, ODS

Precolumna: Alltech Company, precolumna Alltima C 18 5u

Temperatura de la columna: 30 °C

Acetonitrilo: cromatográficamente puro, Tianjin Siyou Biomedical & Technical Co. Ltd.

Ácido acético glacial: analíticamente puro, Tianjin Tianhe Reagent Company.

(3) Preparación de la muestra de control.

Usar 25,0 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato como muestra de control: pesar 3' 4-dihidroxifenil-lactato y ponerlo en los matraces de medición de 50 ml. Añadir la fase móvil para disolverlos y diluir las disoluciones hasta la línea graduada de los matraces. Agitar los vigorosamente y guardarlos como disoluciones madre. Pesar una pequeña cantidad de ácido paraaminobenzoico de forma precisa, disolverlo como una disolución de 0,2 mg/ml con la fase móvil y tomarla como disolución madre del patrón interno. Pipetear las cantidades adecuadas de 3' 4-dihidroxifenil-lactato y de las disoluciones de patrón interno con sus volúmenes leídos de forma precisa, diluirlas con fase móvil para preparar una disolución que contiene 50 µg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato y 80 µg de ácido paraaminobenzoico. La disolución

preparada se toma como disolución de control.

(4) Preparación de la muestra de prueba.

- 5 Tomar 10 píldoras de la composición anterior y 1 ml de la disolución madre del patrón interno, ponerlas en un matraz de medición de 25 ml, disolverlas con la fase móvil y diluir la disolución hasta la línea graduada.

Tomar 10 µl de las disoluciones de control y de la muestra de prueba, respectivamente, realizar la inyección, registrar el diagrama del cromatógrafo y calcular el contenido.

10

La composición herbaria que comprende la composición anterior debería contener 0,14 - 0,18 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato por píldora.

Análisis cuantitativo de Ginsenosido Rg1 y de Sanchinosido R1 en las DSP

15

(1) Sistema cromatográfico e idoneidad del sistema

- Se usó silico-18 con uniones de alquilsilano como la fase estacionaria, y la mezcla de agua y acetonitrilo como fase móvil. La concentración de acetonitrilo fue del 25 % desde 0 hasta 15 minutos, y del 35 % después del minuto 15. El caudal de gas nebulizado era de 2,5 litros por minuto y la temperatura del tubo de deriva se estableció en 93,8 °C. El número de platos teóricos de la columna no era inferior a 5.000 cuando se calcularon con el pico de Ginsenosido Rg1.

25

(2) Aparatos y reactivos

Cromatógrafo: cromatógrafo líquido Agilent 1100
 Detector: detector Alltech ELSD 2000 (detector de dispersión evaporativa de luz)
 Columna: Alltech Company 5u, columna de 250 X 4,6 mm, ODS-C₁₈
 Precolumna: Alltech Company, precolumna Alltima C₁₈ 5u
 Temperatura de la columna: 30 °C

30

(3) Preparación de la muestra de control

- Se disuelven Ginsenosido Rg1 y Sanchinosido R1 respectivamente en metanol para producir dos disoluciones de control conteniendo cada ml 0,98 mg y 0,25 mg correspondientemente.

35

(4) Preparación de la muestra de prueba

- Poner 50 píldoras de la composición anterior en un matraz de medición de 5 ml, añadir amoníaco al 4 % hasta la línea graduada, aplicar ultrasonidos durante 20 minutos y aplicar la disolución a una columna pequeña C₁₈ preparada previamente (columna STRATA C18-E de Phenomenex Company, de 500 mg y tubo de 3 ml), eluir 10 ml de agua, desechar el eluido, eluir después 2 ml de metanol, recoger el eluido en un matraz de medición y diluirlo hasta la línea graduada con metanol, tomar la disolución como la disolución de prueba.

45

(5) Procedimiento

Inyectar de forma precisa 10 µl de cada una de la disolución de control y la disolución de prueba, respectivamente, en la columna, registrar el diagrama cromatográfico y calcular el contenido.

- Esta invención proporciona una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares que comprende principios activos puros extraídos de *Salvia miltiorrhiza* Beg., de *Panax notoginseng* o Ginseng y de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor* o borneol sintético. El principio activo extraído de *Salvia miltiorrhiza* Beg. contiene uno o más ingredientes seleccionados de entre tanshinona, ácido salvianólico, tanshinonato de metilo, ácido rosmarínico, rosmarinato de metilo, danshexinkum, aldehído protocatechuico, 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, ácido litospérmico. El ingrediente extraído de *Panax Notoginseng* o Ginseng contiene uno o más ingredientes seleccionados de entre notoginsenosido y ginsenosido. El ingrediente extraído de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor* contiene d-borneol o 1- borneol o ambos.

50

- Dicha tanshinona incluye tanshinona I, tanshinona IIA, tanshinona IIB, tanshinona V, tanshinona VI, isotanshinona, miltirona, dihidrotanshinona, 1-deshidrotanshinona y neocriptotanshinona. Dicho ácido salvianólico incluye ácido salvianólico A, ácido salvianólico B, ácido salvianólico C, ácido salvianólico D, ácido salvianólico E, ácido salvianólico G y ácido salvianólico I. Dicho ácido litospérmico incluye ácido litospérmico B, litospermato de etilo, litospermato de dimetilo y litospermato de monometilo. Dicho ginsenósido incluye ginsenósido Rbl, ginsenósido Rd, ginsenósido Re, ginsenósido Rg1, ginsenósido Rg2, ginsenósido Rg3, ginsenósido Rh1 y ginsenósido Rh2. salvianólico notoginsenósido incluye notoginsenósido R1, notoginsenósido R2, notoginsenósido R3, notoginsenósido R4, notoginsenósido R6, notoginsenósido R7.
- 10 Esta invención proporciona la composición anterior que comprende salvianolato de magnesio B o 3' 4-dihidroxifenil-lactato extraído de *Salvia miltiorrhiza* Beg., Ginsenósido Rb1 extraído de *Panax notoginseng* o Ginseng y d-Borneol extraído de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o *Cinnammon camphor*. En una forma de realización, la composición comprende 10 - 80 mg de salvianolato de magnesio B, 10 - 50 mg de Ginsenósido Rb₁ y 5 - 30 mg de Borneol. En una forma de realización adicional, la composición se caracteriza porque comprende 50 mg de salvianolato de
- 15 magnesio B, 20 mg de Ginsenósido Rb₁ y 15 mg de d-Borneol.
- Esta invención proporciona la composición anterior, que comprende 5 - 80 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 10 - 50 mg de Ginsenósido Rb₁ y 5 - 30 mg de Borneol. En una forma de realización adicional, esta invención proporciona la composición anterior que comprende 20 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 20 mg de
- 20 Ginsenósido Rb1 y 15 mg de d-Borneol.
- Esta invención proporciona la composición anterior que comprende adicionalmente uno o más tipos de excipientes tales como polietilenglicol, xilitol, lactobacillus, almidón para la preparación de píldoras por goteo, en las que la proporción entre el peso de los anteriores extractos totales o de los anteriores ingredientes puros totales y el peso
- 25 del excipiente es de 1:1 - 1:4. Por ejemplo, hay contenidos 50 mg de salvianolato de magnesio B, 20 mg de Ginsenósido Rb₁, 15 mg de d-Borneol y 265 mg de excipiente por diez píldoras por goteo; hay contenidos 20 mg de 3' 4-dehidrotanshinona sódica, 20 mg de Ginsenósido Rb₁ y 15 mg de d-Borneol, y 265 mg de excipiente por diez píldoras por goteo.
- 30 El salvianolato B se extrajo mediante las etapas de: pulverización de *Salvia miltiorrhiza* Beg. en un polvo fino, y decocer dos veces con agua caliente; combinar las decocciones y concentrar a vacío hasta aproximadamente 50 °C; cargar la disolución de la etapa (b) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol; después de recuperar el etanol de la disolución obtenida en la etapa (c), refinarlo mediante Sephadex LH-20 o con otras columnas de gel con unas características similares, eluir con etanol y recoger
- 35 el eluido que contiene el salvianolato de magnesio B; repetir el proceso de la etapa (d) hasta que la concentración de salvianolato de magnesio B alcance más del 90 %. La pureza de la concentración del salvianolato de magnesio B fue comprobada mediante HPLC a una longitud de onda de detección de 281 nm.
- El Ginsenósido Rb₁ se extrajo mediante las etapas de: pulverizar *Panax notoginseng* o *Ginseng* en un polvo fino y
- 40 decocer con agua; o poner a reflujo con un 70 % de etanol; o percolar con un 70 % de etanol; recuperar el disolvente de la disolución a presión reducida; cargar la disolución de la etapa (b) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol; después de recuperar el etanol de la disolución obtenida en la etapa (c), refinarlo mediante una columna de gel de sílice; eluir la columna con cloroformo, metanol y agua en la proporción de 6:3:1, respectivamente, y recoger el eluyente; usar una TLC para el análisis del
- 45 Ginsenósido Rb₁ y recuperar el disolvente, obteniendo así el Ginsenósido Rb₁.
- Esta invención proporciona la composición anterior en la que se extrajo d-Borneol a partir del tallo de *Dryobalanops aromatica* Geartu. F. o las hojas de *Cinnammon camphor*, mediante una destilación a vapor o con dióxido de carbono supercrítico. En otra forma de realización, el Borneol es sintético.
- 50 Esta invención también proporciona las composiciones anteriores, formuladas en una pella por goteo, una píldora, una cápsula, un gránulo, un comprimido, una suspensión, una inyección, un jarabe, una tintura, un polvo, un té, una disolución tópica, una nebulosa, una microcápsula de supositorio o en otra forma farmacéuticamente aceptable
- 55 En otras palabras, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición descrita en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se sabe en la técnica, algunos portadores farmacéuticamente aceptables incluyen tampón de fosfato 0,01 - 0,1 M y preferiblemente 0,05 M, o disolución salina al 0,8 %. Adicionalmente, dichos portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos son

propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Algunos portadores acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas / acuosas, incluyendo disolución salina y medio tamponado. Algunos vehículos parenterales incluyen disolución de cloruro sódico, Ringer glucosado, glucosa y cloruro sódico, Ringer lactato o aceites no volátiles.

- 5 Algunos vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos tales como aquellos basados en Ringer glucosado, y similares. También puede haber presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

- Esta invención proporciona composiciones capaces de aumentar el volumen sanguíneo de la arteria coronaria, de relajar los músculos lisos de los vasos sanguíneos, de mejorar la circulación periférica, de aumentar el contenido en oxígeno en las venas o de mejorar significativamente la isquemia aguda de miocardio o el infarto de miocardio, de proteger las células de daños por hipoxia o anoxia, de proteger las células que padecen una isquemia miocárdica, de mejorar la microcirculación, de evitar arritmias, de evitar la agregación plaquetaria y la trombosis, de disolver la fibrina, de disminuir la viscosidad sanguínea, de ajustar el colesterol sanguíneo o de prevenir la aterosclerosis, de aumentar la tolerancia a la hipoxia o a la anoxia, de prevenir la oxidación de lipoproteínas o de eliminar los radicales libres perjudiciales, de disminuir el contenido plasmático de ET, de mejorar significativamente la función hepática, renal y pancreática, de prevenir la aparición o el desarrollo de enfermedades en los vasos sanguíneos o los nervios, de mejorar el sistema inmunitario, de regular el equilibrio vasculo-nervioso.

- 20 Esta invención proporciona las composiciones anteriores, capaces de prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, neumonía, enfermedades pulmonares o cardíacas, pancreatitis, diabetes, enfermedades vertebrales, enfermedades de los vasos ópticos, enfermedades del nervio óptico, dolor de cabeza excéntrico, estomatitis crónica, mareos, enfermedades óseas, mal de altura, enfermedades habituales de los ancianos, tratamiento de la angina de pecho estable, angina de pecho inestable, angina de pecho del anciano, isquemia miocárdica asintomática, diferentes tipos de enfermedad cardíaca coronaria o enfermedades por angina de pecho, tratamiento de arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, miocarditis, infarto de miocardio o infarto cerebral, tratamiento de la hiperlipidemia, síndrome de hiperviscosidad sanguínea o hipertensión arterial, tratamiento de enfermedades provocadas por trastornos en la microcirculación, tratamiento de la apoplejía, infarto cerebral, hemorragia cerebral y otras enfermedades cerebrales, tratamiento de la hepatitis B, fibrosis hepática crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática activa, cirrosis hepática en el período de remisión durante la recuperación y otras enfermedades relacionadas, tratamiento del síndrome renal y de sus enfermedades concomitantes, tratamiento de la diabetes o de sus enfermedades concomitantes, tratamiento de enfermedades de los vasos ópticos de tipo cianosis tales como bloqueo en las venas de la retina, bloqueo de la arteria óptica central de la retina, hipertensión óptica por aterosclerosis en la retina, retinopatía diabética, cento-neuropatía, neuropatía cento-osmótica, neuropatía isquémica, neuritis óptica o distrofia del nervio óptico, tratamiento de mareos provocados por isquemias arteriales cerebrales, enfermedad de Ménière, enfermedad coronaria cardíaca, tratamiento de la muerte dañina del epicóndilo medial, necrosis femoral terminada, torceduras articulares, daños en ligamentos, fracturas y proliferación de células óseas, tratamiento de la bronquitis en niños, tratamiento de la hipoxia o de la anoxia, tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- 40 La invención también describe un método de tratamiento mediante el uso de las composiciones anteriores para el tratamiento de una enfermedad específica. Las cantidades eficaces de la composición pueden ser determinadas y administradas a un sujeto que padece dicha enfermedad.

- 45 La presente invención describe adicionalmente un método para el tratamiento de un sujeto con un trastorno, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición anterior para tratar así al sujeto. En la forma de realización preferida, el sujeto es un ser humano.

- La administración de la composición puede efectuarse o realizarse mediante el uso de cualquiera de los diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica. La vía de administración incluye la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea.

- 50 La cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones anteriores puede determinarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

55

Investigación en animales**1. Efectos de las DSP en perros con isquemia miocárdica e infarto de miocardio**

5 Basándose en los cambios en el consumo de oxígeno del miocardio y en estándares bioquímicos, se investigaron sus efectos farmacéuticos en la curación de la enfermedad cardíaca coronaria. Las DSP pueden mejorar significativamente la isquemia miocárdica y el infarto de miocardio, aumentar el nivel de oxígeno sanguíneo en los senos venosos, inhibir la liberación de CK y LDH provocada por el daño en los músculos cardíacos, disminuir la actividad de las CK y LDH séricas sanguíneas, suprimir la actividad de las sustancias de los vasos sanguíneos, ET y
10 TXB2, y aumentar la proporción de 6-ceto-PGF1/TXB2.

2. Protección de la lesión por reperfusión isquémica miocárdica frente a la hipoxia en ratas

Esta investigación acentúa los efectos de las DSP en la lesión por reperfusión isquémica miocárdica frente a la
15 hipoxia en ratas, especialmente en la apoptosis de las células miocárdicas. Resultados: no se produjo infarto de miocardio después de 7 h de operación simulada. La hipoxia miocárdica se produjo durante 1 h y el infarto de miocardio se produjo bruscamente tras la reperfusión durante 6 h. Las DSP pueden reducir el área de la M-IR y aumentar los efectos con un aumento de la dosis.

20 3. Propagación de la hipoxia miocárdica en ratones y efectos de las proteínas Fas / FasL en condiciones de desoxigenación y desoxigenación / reoxigenación

El gen Fas es un estimulante de la apoptosis. Su producto proteico expresado, el antígeno Fas, es una proteína de la membrana celular. Recientemente se ha descubierto, en experimentos sobre la propagación de la hipoxia
25 miocárdica, que existe una relación estrecha entre el ARNm expresado del gen Fas y la apoptosis miocárdica. El FasL es el ligando del Fas. Está en la superficie de las proteínas transmembranales, que es homólogo del TNF. Puede unirse al receptor Fas de la superficie de la célula y repartir la señal mortal. Los resultados muestran que las DSP pueden reducir la apoptosis al interferir con la expresión de Fas / FasL, protegiendo a las células frente a daños por hipoxia y por desoxigenación / reoxigenación.

30

4. Efectos sobre la lipidemia y la aterosclerosis en conejos

La prueba demostró que las DSP pueden disminuir la concentración de TC, de TG, de LDL-C, de VLDL-C, y la proporción de TC / HDL-C en el suero sanguíneo de conejos. Las DSP también redujeron el espesor de la placa
35 manchada aórtica y el área de las placas manchadas aórticas. Las DSP pudieron ajustar el nivel de lipoproteínas y prevenir hasta cierto grado la aterosclerosis.

5. Antioxidación y eliminación de radicales libres

40 Mediante la comparación del efecto del diltiazem y de los efectos de las DSP sobre la M-IR y sus marcadores bioquímicos correlacionados, pueden observarse el MDA y la SOD. La actividad de la SOD del grupo con DSP aumentó. Había una diferencia obvia cuando se comparaba con el grupo de control ($P < 0,01$). Las DSP proporcionan protección frente a las lesiones provocadas por la reperfusión del área isquémica y aumentan la actividad de la SOD. El MDA es el principal producto catabólico de la oxidación de las grasas. Puede dañar la
45 estructura de la membrana celular tan gravemente que se lesione el tejido cardíaco y hepático. La SOD tiene una acción eficaz de eliminación de aniones superóxido. Puede regular la reacción de oxidación controlada por los radicales libres. Las DSP pueden aumentar la actividad de la SOD, disminuir el contenido en MDA, disminuir el estándar de oxidación y reducir el nivel de daño a los órganos.

50 6. Efectos sobre las arritmias cardíacas provocados por radicales libres exógenos

Se usó un dispositivo de perfusión de Langendorff para verter sulfato ferroso (0,25 mmol/l) / citrato (1,0 mmol/l) en el corazón artificial de una rata Wistar. Se replicó el modelo de radicales libres que provocan irregularidades en el ritmo cardíaco para observar los efectos de las DSP. Los radicales libres exógenos pueden aumentar las arritmias
55 cardíacas hasta en un 100 % y la lisis de las células auriculares hasta en un 43 %. 1 mg/l de verapamilo y 50 mg/l de DSP pueden disminuir el porcentaje de irregularidad hasta un 71,4 % y un 87,5 %. Demuestra que las DSP pueden prevenir las arritmias cardíacas provocadas por los radicales libres.

7. Aplicaciones clínicas para la pancreatitis aguda en ratas

Este experimento usa el modelo de pancreatitis aguda en fallo multiorgánico en ratas para demostrar el cambio en las endotelinas del plasma sanguíneo y las aplicaciones clínicas de las DSP. El experimento demuestra que el contenido en ET en el plasma sanguíneo aumenta significativamente en la pancreatitis aguda con fallo de múltiples órganos. El contenido de ET en el plasma sanguíneo disminuye significativamente tras un tratamiento con DSP, y el tratamiento puede mejorar en gran medida la función hepática, renal y pancreática.

8. Prevención de la agregación plaquetaria y la trombosis

El aumento en el AMPc inhibe la actividad de la fosfoesterasa y de la epoxidasa, y reduce la producción de peróxido de prostaglandina. También puede activar la proteasa para fosfoesterizar las proteínas de membrana, alterar los efectos de la composición de las proteínas de membrana sobre la agregación plaquetaria y controlar la agregación plaquetaria para prevenir la trombosis. Las DSP pueden aumentar la concentración sanguínea de plaquetas y el contenido plasmático en AMPc con objeto de prevenir una trombosis.

9. Efectos de las DSP sobre los vasos sanguíneos y las lesiones nerviosas en ratas diabéticas

Las DSP no pueden proteger completamente los vasos sanguíneos y los nervios ni prevenir la aparición de lesiones en los vasos sanguíneos y en los nervios de ratas diabéticas, pero pueden aliviar o reducir su aparición en ratas diabéticas de 6 meses, especialmente en términos de proteínas en orina y lesiones en los capilares sanguíneos de riñones y retina. Esto puede estar relacionado con la función de las DSP, que pueden aumentar la trombolisis.

Investigación clínica con las píldoras Dan Shen

1. Tratamiento de la enfermedad coronaria cardíaca con las DSP

(1) Tratamiento ordinario de la enfermedad coronaria cardíaca con DSP

Después de que las DSP fueran comercializadas en China, se realizó un proyecto de investigación clínica a gran escala en China. Aunque se usaron diferentes prescripciones en diferentes proyectos de investigación, todos los marcadores clínicos y experimentales fueron estandarizados. Los efectos de las DSP sobre el tratamiento de la enfermedad coronaria cardíaca son estadísticamente mucho mejores que los de los comprimidos Dan. El tratamiento es básicamente similar al de isordilo y no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Las DSP funcionan eficazmente en dosis pequeñas. Son convenientes, seguras, eficaces en dosis pequeñas y no tienen efectos secundarios.

(2) Efectos analgésicos de las DSP sobre la enfermedad coronaria cardíaca en comparación con el trinitrato de glicerilo.

El experimento anterior demuestra que los efectos del tratamiento con DSP sobre la enfermedad coronaria cardíaca son similares a los del trinitrato de glicerilo. Los resultados de ambos ECG son similares 30 min después del tratamiento, y la clasificación china de la enfermedad coronaria cardíaca no afecta a la eficacia de las DSP.

(3) Efectos de las DSP en la aparición de la enfermedad coronaria cardíaca, la frecuencia del dolor cardíaco y el volumen de trinitrato de glicerilo usado.

Los resultados muestran que las DSP pueden reducir la frecuencia de aparición y el volumen de trinitrato de glicerilo usado. El nivel y la duración del dolor mejoraron después de un cierto periodo de tratamiento, y la frecuencia de aparición también disminuyó. Esto explica por qué las DSP pueden mejorar el flujo sanguíneo al corazón además de aliviar el dolor.

(4) Mejora de la presión arterial y de la función cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca.

Los resultados prueban que las DSP pueden mejorar la función cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca y proporcionan mejoras en el flujo sanguíneo.

(5) Efectos de las DSP sobre los ECG y el flujo sanguíneo en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca

No aparecieron diferencias significativas en los ECG y en las pruebas estándar de ejercicio promedio para mostrar mejoras entre las DSP y el isordilo ($P > 0,05$), pero las pruebas estándar de ejercicio promedio en el grupo con DSP fueron mucho mejor antes y después del tratamiento ($P < 0,01$). Esta prueba demuestra que los efectos del tratamiento con DSP sobre la enfermedad coronaria cardíaca son los mismos que los de

isordilo, sin ningún efecto secundario ni aumento en la tolerancia. También, las DSP controlan el flujo sanguíneo irregular, disminuyen la viscosidad sanguínea, reducen la aparición de aterosclerosis y previenen la trombosis mucho mejor que el isordilo, y pueden ser la primera elección para el tratamiento de la enfermedad coronaria cardiaca.

5

(6) Efectos del tratamiento a largo plazo con DSP sobre la enfermedad coronaria cardiaca

Los resultados a largo plazo con DSP son estables, y no hay resistencia a antibióticos. El isordilo puede disminuir eficazmente la presión arterial, dando lugar a una activación de los nervios endógenos y del sistema de fluidos corporales y a un aumento en el volumen sanguíneo. Además, el isordilo funciona sobre radicales de azufre dentro de la pared capilar, pero consumiría radicales de azufre a largo plazo y reduciría los efectos del tratamiento. Las DSP son una medicina multi-nivel, multi-sujeto y multi-método que mejoran el músculo cardíaco; aumentan el volumen sanguíneo bloqueando la vía crónica de calcio; estabilizan la membrana miocárdica; eliminan los radicales libres; regulan el metabolismo de las células miocárdicas; mejoran la agregación de las plaquetas sanguíneas; y disminuyen los niveles de colesterol y la viscosidad sanguínea. Por lo tanto, el tratamiento largo plazo con DSP proporciona unos efectos de tratamiento significativos.

10

15

(7) Investigación clínica sobre los efectos de las DSP en la angina inestable.

El experimento demuestra que las DSP pueden reducir el consumo de oxígeno por los músculos cardíacos, mejorar el flujo sanguíneo de las arterias coronarias y reequilibrar la proporción entre demanda y suministro de oxígeno a los músculos cardíacos.

20

(8) Efectos de las DSP sobre el tratamiento de la angina de esfuerzo

Las DSP pueden aliviar eficazmente el dolor y aumentar el flujo sanguíneo de los músculos cardíacos. Las DSP también pueden reducir el consumo de oxígeno, mejorar el flujo sanguíneo de la arteria coronaria, reequilibrar la demanda de oxígeno y el suministro de oxígeno y prevenir la aterosclerosis. Es la medicina ideal para la prevención o el tratamiento de la enfermedad coronaria cardiaca, la angina y la aterosclerosis.

25

(9) Investigación en un grupo de ancianos con angina

Tanto las DSP y como el nifedipino pueden tratar la angina provocada por la enfermedad coronaria cardiaca, pero el último tiene efectos secundarios que no son adecuados para un uso a largo plazo. Con objeto de elegir fármacos adecuados para los pacientes que necesitan un tratamiento a largo plazo de la enfermedad coronaria cardiaca, se realizó un análisis comparativo entre las DSP y el nifedipino en el tratamiento de la angina provocada por la enfermedad coronaria cardiaca. Las DSP están hechas para la angina. Activan la circulación sanguínea y alivian eficazmente el dolor. Sus efectos son una larga duración, sólo requieren una dosis pequeña y no tienen efectos secundarios. El nifedipino es un antagonista del calcio eficaz a corto plazo con una semivida y un tiempo funcional cortos, por lo que puede producirse una angina durante la medicación. También tiene muchos efectos secundarios. Muchos informes establecen que el tratamiento a largo plazo con nifedipino es perjudicial para las arterias coronarias. Las DSP pueden prevenir la disminución en el flujo sanguíneo a los músculos cardíacos y el desarrollo de la aterosclerosis.

30

35

40

2. Efectos sobre la arritmia cardiaca

Los efectos del tratamiento con DSP sobre la arritmia cardiaca provocada por la enfermedad coronaria cardiaca son significativos. También ayuda a los pacientes sin enfermedad cardíaca. Sus funciones son: a) Calcificación. Las DSP pueden reducir la concentración de calcio intracelular y prevenir la sobrecarga de calcio mejor que el verapamilo, b) Estabilización de la membrana celular. Las DSP pueden proteger el músculo cardíaco y regular el ritmo cardíaco, c) Eliminación de los radicales libres, d) Aceleración de la producción y la utilización de energía. No existe ninguna relación entre una irregularidad crónica del ritmo cardíaco y la adición de resistencia y carencia de suministro de energía.

45

50

Las DSP y Di'ao Xinxuekang pueden mejorar ambos la arritmia cardiaca provocada por la miocarditis y la insuficiencia cardiaca, pero las DSP funcionan mejor que Di'ao Xinxuekang. Las DSP pueden mejorar el flujo sanguíneo a los músculos cardíacos, la sección ST y la onda T de los ECG. Además, las DSP también pueden reducir la agregación plaquetaria y la viscosidad plaquetaria. Los resultados muestran que los pacientes que toman DSP a largo plazo disfrutan del alivio de los síntomas y de la baja reincidencia de la miocarditis.

55

3. Función inversa de las DSP sobre la hipertrofia ventricular izquierda (LVH)

El experimento anterior demuestra que las DSP previenen los daños provocados por los radicales libres, previenen

la aterosclerosis, mejoran la circulación sanguínea, disminuyen la viscosidad sanguínea y la resistencia de los vasos sanguíneos externos, y regulan el funcionamiento de los músculos cardíacos para revertir la LVH.

4. Tratamiento de la hipertensión con DSP

5

El experimento demuestra que las DSP pueden detener y mejorar la LVH y dilatar el ventrículo izquierdo, lo que puede entonces disminuir la presión sanguínea y combatir la angina.

Además de controlar eficazmente la presión sanguínea, otras etapas importantes en el tratamiento de la hipertensión incluyen: aumentar la reactividad de la insulina, disminuir el nivel de insulina y mejorar la función ET en los vasos sanguíneos. Las DSP son de ayuda porque también disminuyen la presión sanguínea.

10

5. Tratamiento de la hiperlipidemia

Esta investigación demuestra que las DSP pueden disminuir significativamente el nivel de lipoproteínas en sangre y mejorar el flujo sanguíneo, especialmente reduciendo el grosor de las IMT después del tratamiento. Esto explica cómo puede este fármaco prevenir la aterosclerosis además de proporcionar las funciones anteriores. Las DSP son seguras y eficaces en pacientes ancianos con enfermedad coronaria cardíaca, angina y una elevada viscosidad sanguínea.

20

6. Tratamiento del síndrome de hiperviscosidad (HS)

El síndrome de hiperviscosidad (HS) es un concepto patológico, un síndrome causado por uno o más factores de viscosidad sanguínea. Puede dar lugar a una ausencia de suministro sanguíneo, hipoxia, bloqueo, etc. en el corazón, el cerebro y los riñones. Las DSP ofrecen los mejores resultados en el tratamiento de la HS. Después de los 28 días normales de medicación, los síntomas de la HS tales como náuseas, falta de energía, apnea, ansiedad, etc. relacionados con la enfermedad coronaria cardíaca, el infarto cerebral y la enfermedad renal desaparecían gradualmente. La presión arterial disminuyó y la circulación sanguínea mejoró. Los TC, TG, Apo-B disminuyeron y las HDLC y Apo-A1 aumentaron. Todos los niveles de marcadores hemorreológicos disminuyeron. El flujo sanguíneo renal aumento y la función renal mejoró. Las proteínas en orina disminuyeron y mejoró la función cardíaca.

30

7. Tratamiento del infarto agudo de miocardio (AMI)

Las DSP pueden mejorar la circulación sanguínea al dilatar las arterias coronarias, conservando el músculo cardíaco, minimizando el área del infarto y protegiendo las células miocárdicas. Por lo tanto, las DSP pueden proteger los músculos cardíacos en las etapas tempranas del AMI. Es una medicación conveniente sin efectos secundarios, que está recomendada en el ámbito clínico.

35

8. Efectos sobre el tratamiento del infarto cerebral

40

El uso de las DSP para tratar la disminución en el suministro de sangre al cerebro, el infarto cerebral y la hemorragia interna es muy eficaz.

9. Efectos sobre la microcirculación sanguínea

45

Los resultados experimentales demuestran que las DSP pueden mejorar la microcirculación conjuntiva bulbar y la tromboelasticidad en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca y angina.

10. Efectos sobre la inmunidad de los glóbulos rojos

50

Este experimento usa el método de coagulación sanguínea de levaduras sensibilizadas por el complemento, C_{3b} - provocando la prueba de agregación de levaduras, y un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), para probar los efectos de las DSP sobre la capacidad inmunosorbente de los glóbulos rojos, CIC y SIL-2R en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca. El experimento demuestra que las DSP pueden disminuir el nivel de SIL-2R, reforzar el sistema inmunitario y la capacidad de inmunoadsorción de los glóbulos rojos.

55

11. Ajuste de los nervios vegetativos

Esta prueba usa el análisis del factor de equilibrio de nervios vegetativos de "Wenger-Chongzhongchongxion" para

probar la variación en la frecuencia cardiaca (HRV), es decir, la fluctuación en el latido cardiaco promedio durante un cierto periodo de tiempo o durante un largo periodo de tiempo en el periodo R-R. Pueden calcularse los datos, que incluyen los efectos sobre los nervios simpáticos y parasimpáticos, para reflejar la función reguladora del sistema nervioso vegetativo. Después de un tratamiento con DSP, el porcentaje de $y > +0,56$ disminuyó significativamente ($P < 0,05$), pero la disminución en el grupo con isordilo antes y después del tratamiento no fue significativa, y $> +0,56$ ($P > 0,05$). Después de un tratamiento con DSP, el SDNN en R-R aumentó significativamente ($P < 0,01$), y no había ninguna diferencia significativa en el grupo con isordilo antes y después del tratamiento ($P > 0,05$). Una disminución en la HRV significa que el nervio simpático está excitado. Es directamente proporcional a los síntomas de la enfermedad coronaria cardiaca y a la posibilidad de una muerte súbita y de irregularidades en el ritmo cardiaco. Las DSP pueden controlar la sobreexcitación del nervio parasimpático y regular el equilibrio en el nervio vegetativo.

12. Tratamiento con DSP de la enfermedad hepática

Hay una mejora significativa en el tratamiento de la cirrosis hepática en la etapa de pérdida de compensación cuando se añaden las DPS como medicación. Las DSP no tienen efectos secundarios y son útiles en el tratamiento de la cirrosis hepática.

13. Eficacia de las DSP en la terapia de la diabetes y las complicaciones relacionadas

Los resultados del ensayo revelan que después de 3 meses tomándolas DSP, los índices de la prueba de microcirculación de la pared ungueal de los 40 pacientes tienen unos grados variables de mejora. Sus valores colectivos acumulativos disminuyeron. Entre los pacientes, aquellos que originalmente tenían anomalías graves ahora tienen una anomalía media; los que originalmente tenían anomalías medias tienen anomalías ligeras. Las diferencias antes y después del tratamiento eran obvias. Las DSP tienen unos efectos de curación positivos sobre la neuritis diabética de las terminaciones nerviosas.

14. Eficacia de la terapia con DSP en enfermedades vasculares del fondo de ojo

La causa de la oclusión de la vena de la retina todavía no es muy clara. Habitualmente se considera que la hipertensión, la hiperlipidemia y la arteriosclerosis son causas probables de la oclusión de la vena de la retina. Los médicos de la medicina tradicional china creen que está provocada por un flujo sanguíneo estacionario. Las DSP pueden activar la circulación sanguínea y aliviar la congestión, mejorar la microcirculación, aliviar la hidropesía y facilitar la absorción de sangre. Al hacerlo, pueden mejorar la visión. Las DSP también pueden usarse para la curación de diferentes tipos de enfermedades vasculares del fondo de ojo que generalmente se denominan Xueyuzheng, tales como oclusión de la arteria central de la retina, arteriosclerosis hipertensiva de la retina, lesión diabética la retina, neuropatía del quiasma óptico central plasma, neuropatía óptica de penetración central, neuropatía óptica isquémica, neuritis óptica, atrofia del nervio óptico, etc.

15. Efecto de las DSP sobre la hemorreología

En el grupo de observación, además del fibrinógeno, disminuyeron la viscosidad de la sangre completa, la reducción en la viscosidad de la sangre completa, la viscosidad el plasma, el hematocrito y el índice de agregación de los glóbulos rojos. Las diferencias antes y después del tratamiento eran obvias ($P < 0,05$ ó $P < 0,01$). En comparación con el grupo de control, la viscosidad de la sangre completa, la reducción en la viscosidad de la sangre completa, la viscosidad el plasma y el índice de agregación de los glóbulos rojos tenían unas disminuciones obvias ($P < 0,05$ ó $P < 0,01$). Después del tratamiento, el grupo de control compartía únicamente un cambio obvio en el índice de hemaglutinación ($P < 0,05$ ó $P < 0,01$).

16. Efecto curativo de las DSP sobre la enfermedad cardiopulmonar crónica

El índice de eficacia total en el grupo de tratamiento es del 95 % y el del grupo de control del 76 %, diferencia que es estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Los resultados revelaron que la eficacia de las DSP es superior al persantine y que la hemorreología del grupo con DSP ha mejorado más que en el grupo con persantine. Había una diferencia significativa en la eficacia de los dos grupos ($X^2 = 4,46$ y $4,95$, $P < 0,05$). Los resultados del grupo de tratamiento eran mejores que los del grupo de control. Había cambios obvios en el flujo sanguíneo en el grupo de tratamiento antes y después del tratamiento en comparación con el del grupo de control ($P < 0,05$). La viscosidad sanguínea del grupo de control disminuyó después del tratamiento, pero no hubo una desviación estadística.

17. Tratamiento del síndrome adrenal

Los resultados demuestran que el porcentaje de reversión completa y la eficacia total en el grupo de tratamiento eran del 55 % y del 90 %, respectivamente, lo que era significativamente mayor que los del grupo de control: 27,5 % y del 65 % ($P < 0,05$). Las DSP, combinadas con otras medicaciones, pueden mejorar los resultados del tratamiento y reducir el porcentaje de reaparición.

18. Tratamiento de otras enfermedades

- 10 (1) Tratamiento de la bronquitis en niños
Las DSP combinadas con antibióticos pueden mejorar los resultados en el tratamiento de infecciones. El tratamiento con DSP elimina la fiebre y los estertores mejor que en el grupo de control. Las DSP aumentaron el porcentaje de recuperación de neumonía en niños y acortaron la duración del tratamiento sin efectos secundarios significativos.
- 15 (2) Efectos sobre la hemicránea.
Se seleccionaron 58 pacientes con hemicránea procedentes de clínicas. Los resultados demostraron que la eficacia en el grupo de tratamiento es mayor que en el grupo de control ($P < 0,05$). Las DSP pueden curar y prevenir eficazmente la hemicránea.
- 20 (3) Tratamiento de la gastritis crónica
Las DSP pueden regular la función de los vasos sanguíneos, contener la agregación plaquetaria, controlar la trombosis, eliminar la sangre estacionaria de la mucosa gástrica y curar el dolor de estómago provocado por la gastritis crónica. Pueden eliminar eficazmente las partes muertas de la mucinitis gástrica erosiva, activar los megacariocitos y estimular la producción de nuevas células para mejorar la recuperación de la inflamación.
- 25 (4) Tratamiento de los mareos
La eficacia total en el grupo de tratamiento y el grupo de control fue del 86 % y del 87,5 %, respectivamente. No se encontró ninguna anomalía significativa. Estos dos grupos de fármacos pueden tratar los vahídos eficazmente. Por lo tanto, las DSP pueden ser un fármaco conveniente y eficaz para el tratamiento de los vahídos provocados por un suministro suficiente de sangre al cerebro.
- 30 (5) Tratamiento de la articulación del maléolo externo
Las DSP pueden eliminar el hinchamiento y la sangre estacionaria, y el dolor. Un principio activo, el borneol, puede aumentar la absorción de las DSP a través de la piel y mantener la concentración del fármaco en el lugar de aplicación, por lo que puede tratar rápida y eficazmente los daños en la articulación del maléolo externo. Es útil en el tratamiento de roturas óseas, muerte ósea y proliferación ósea.
- 35 (6) Prevención y tratamiento de la hipoxia estable
La hipoxia estable puede dar lugar a un trastorno en la circulación capilar, provocando una insuficiente perfusión sanguínea. La hipoxia estable también da lugar a un aumento en la viscosidad sanguínea, un aumento en la cantidad de glóbulos rojos y en la agregación de los glóbulos rojos, un aumento en la rigidez del glóbulo rojo, un aumento en la agregación plaquetaria y cambios en el valor del pH. Todos los factores anteriores afectan a la viscosidad de la sangre y al radio de los capilares. La agregación plaquetaria puede aumentar la resistencia de los capilares, produciendo un bloqueo. Cuando aumenta la viscosidad de la sangre, el radio de los capilares también aumenta y da lugar a un aumento en la resistencia y a una congestión. Existen algunas propiedades comunes en el flujo sanguíneo de las personas con hipoxia estable: "concentración" (aumento de la presión de los glóbulos rojos), "viscosidad" (aumento de la viscosidad de la sangre completa) y "agregación" (aumento de la agregación de los glóbulos rojos). Todos los anteriores son diferentes a diferentes niveles del mar y duraciones. Las investigaciones clínicas y farmacofisiológicas mencionadas anteriormente demuestran que las DSP pueden disminuir el hematocrito, la sedimentación de la sangre y la viscosidad de la sangre, por lo que son útiles en la prevención y el tratamiento de la hipoxia estable.
- 40 (7) Prevención y tratamiento de la demencia senil
La demencia senil puede clasificarse en enfermedad de Alzheimer (AD), demencia vascular y demencia combinada. Después de un tratamiento con DSP, existe una mejora estadísticamente significativa en la AD y en la demencia vascular mediante un análisis de medición y observación clínica de medicina china ($p < 0,05$)
- 45
- 50
- 55

o $p < 0,01$). Las DSP son útiles en el tratamiento del aletargamiento, la reticencia, los olvidos, la fatiga y la equimosis con una eficacia total del 40 %, y de la tristeza, la ira, la temeridad y la irritación con una eficacia total del 85,7 %.

- 5 Esta invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos que siguen. Sin embargo, el experto en la técnica apreciará fácilmente que los métodos y los resultados específicos analizados son meramente ilustrativos de la invención, como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

EJEMPLO 1

10

Se pesaron y molieron respectivamente 41,06 g de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 8,03 g de raíz de *Notoginseng*, y después se introdujeron secuencialmente en un extractor. Se añadieron 5 partes de agua, la mezcla se decoció durante 2 horas, se filtró y el primer filtrado se retiró. El residuo se añadió a 4 partes de agua, se decoció durante 1 hora, se filtró y después este segundo filtrado se mezcló con el primer filtrado. El filtrado mixto se concentró en 15 condiciones descomprimidas hasta que la proporción entre el volumen de la disolución (l) y el peso de los materiales de partida (Kg) fue del 0,9 - 1,1. Se vertió gradualmente etanol al 95 % hasta que la concentración de etanol fue del 69 - 71 %, se dejó sedimentar durante 12 horas y se filtró. El filtrado, del que se evaporó el etanol, se concentró hasta un extracto con la proporción de 1,32 - 1,40.

- 20 El extracto anterior se mezcló con 0,46 g de borneol y 18 g de polietilenglicol 6000. La mezcla se calentó a 85 °C, se fundió durante 30 minutos, y después se transfirió a una máquina de goteo a 80 °C. La mezcla fundida se dejó gotear en la parafina líquida, a una temperatura de 7 °C. Las píldoras por goteo se extrajeron y se eliminó el aceite.

La píldora por goteo es una esfera de color rojizo pardo-parduzco negro con un tamaño uniforme, un color suave, un 25 aroma y un sabor amargo. El peso por píldora es de 25 mg \pm 15 %, y el diámetro por píldora es de 3,34 \pm 15 % mm.

La píldora por goteo anterior contiene los siguientes principios activos: 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rb1, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc.

30

EJEMPLO 2

- Se tomaron y procesaron 31,12 g de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 9,21 g de raíz de *Notoginseng*, 0,50 g de borneol y 20 g de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la 35 diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 64 °C, y la temperatura de la parafina líquida era de 0 °C.

La píldora por goteo es una esfera de color rojizo pardo-parduzco negro con un tamaño uniforme, un color suave, un 40 aroma y un sabor amargo. El peso por píldora es de 25 mg \pm 15 %, y el diámetro por píldora es de 3,34 \pm 15 % mm.

La píldora por goteo anterior contiene los siguientes 5 principios activos: 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rbl, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc.

45 EJEMPLO 3

- Se tomaron y procesaron 59,36 g de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 6,38 g de raíz de *Notoginseng*, 0,34 g de borneol y 21 g de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la 50 diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 69 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

La píldora por goteo es una esfera de color rojizo pardo-parduzco negro con un tamaño uniforme, un color suave, un aroma y un sabor amargo. El peso por píldora es de 25 mg \pm 15 %, y el diámetro por píldora es de 3,86 \pm 15 % mm.

- 55 La píldora por goteo anterior contiene los siguientes principios activos: 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rbl, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc.

EJEMPLO 4

Se tomaron y procesaron 59,36 g de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 6,38 g de raíz de *Notoginseng*, 0,34 g de borneol, 40 g de xilitol y 8 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 69 °C, la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

La píldora por goteo es una esfera de color rojizo pardo-parduzco negro con un tamaño uniforme, un color suave, un aroma y un sabor amargo. El peso por píldora es de 35 mg ± 15 %, y el diámetro por píldora es de 3,86 ± 15 % mm.

La píldora por goteo anterior contiene los siguientes principios activos: 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, aldehído protocatechuico, ácido salvianólico A, B, C, D, E, F, ácido rosmarínico, Ginsenosido Rg1, Ginsenosido Rb1, Ginsenosido Re, Notoginsenosido R1, Borneol, etc.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Se mezclaron y procesaron 50 mg de salvianolato de magnesio B, 20 mg de Ginsenosido Rb₁, 15 mg de d-Borneol y 265 mg de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 64 °C, y la temperatura de la parafina líquida era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Se mezclaron y procesaron 80 mg de salvianolato de magnesio B, 10 mg de Ginsenosido Rb₁, 10 mg de d-Borneol y 245 mg de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de máquina de goteo era de 69 °C, la temperatura de la parafina líquida era de 5 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Se mezclaron y procesaron 60 mg de salvianolato de magnesio B, 25 mg de Ginsenosido Rb₁, 8 mg de d-Borneol, 200 g de xilitol y 48 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

Se mezclaron y procesaron 30 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 40 mg de Ginsenosido Rb₁, 15 mg de d-Borneol, 180 g de lactobacillus y 58 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura de la parafina líquida era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Se mezclaron y procesaron 50 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 30 mg de Ginsenosido Rb₁, 10 mg de d-Borneol y 250 g de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura de la parafina líquida era de 4 °C.

50 EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Se mezclaron y procesaron 40 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 25 mg de Ginsenosido Rb₁, 8 mg de d-Borneol, 200 g de lactobacillus y 35 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Se mezclaron y procesaron 25 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 45 mg de Ginsenosido Rb₁, 12 mg de d-

Borneol, 185 g de xilitol y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Se mezclaron y procesaron 20 mg de tanshinonato de metilo, 15 mg de ginsenósido Rd, 35 mg de ginsenósido Re, 15 mg de d-Borneol, 245 mg de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

Se mezclaron y procesaron 10 mg de ácido rosmarínico, 15 mg de rosmarinato de metilo, 20 mg de tanshinona IIA, 25 mg de ginsenósido Rg2, 15 mg de d-Borneol, 215 g de lactobacillus y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 82 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Se mezclaron y procesaron 12 mg de ácido salvianólico C, 15 mg de ácido salvianólico E, 20 mg de ginsenósido Rh1, 15 mg de ginsenósido Rh2, 15 mg de d-Borneol, 210 g de lactobacillus y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Se mezclaron y procesaron 8 mg de ácido salvianólico D, 10 mg de ácido salvianólico G, 15 mg de ácido salvianólico I, 30 mg de ginsenósido Rg3, 15 mg de d-Borneol, 245 mg de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 79 °C, y la temperatura de la parafina líquida como líquido de condensación era de 4 °C.

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Se mezclaron y procesaron 8 mg de tanshinona IIB, 15 mg de tanshinona I, 8 mg de litospermato de dimetilo, 15 mg de aldehído protocatechuico, 15 mg de notoginsenósido R2, 10 mg de notoginsenósido R3, 15 mg de d-Borneol, 210 g de lactobacillus y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 85 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Se mezclaron y procesaron 8 mg de tanshinona V, 12 mg de isotanshinona, 8 mg de litospermato de monometilo, 10 mg de notoginsenósido R4, 25 mg de ginsenósido Rg1, 15 mg de 1-Borneol, 210 g de xilitol y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

50

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

Se mezclaron y procesaron 8 mg de tanshinona VI, 5 mg de 1-dehidrotanshinona, 5 mg de neocriptotanshinona, 15 mg de litospermato de etilo, 10 mg de notoginsenósido R6, 15 mg de ácido salvianólico A, 15 mg de d-Borneol, 245 mg de polietilenglicol 6000 de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C, y la temperatura de la parafina líquida como líquido de condensación era de 4 °C.

55

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

Se mezclaron y procesaron 25 mg de ácido litospérmico B, 15 mg de dihidrotanshinona, 40 mg de ginsenósido Rb1, 10 mg de notoginsenósido R7, 15 mg de d-Borneol, 215 g de xilitol y 30 g de almidón de acuerdo con el método de extracción y preparación del Ejemplo 1, excepto por la diferencia en los parámetros como sigue: la temperatura de la máquina de goteo era de 80 °C y la temperatura del polimetil siloxano como líquido de condensación era de 4 °C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

10 Se extrajo salvianolato de magnesio B mediante las etapas de:

- (1) Pulverizar *Salvia miltiorrhiza* Beg. en un polvo fino y decocer dos veces en agua caliente
- (2) Combinar las decocciones y concentrar a vacío a 50 °C;
- (3) Cargar la disolución de la etapa (2) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol;
- 15 (4) Después de recuperar el etanol de la disolución obtenida la etapa (3), refinarlo con una Sephadex LH-20 u otras columnas de gel con unas características similares, eluir con etanol y recoger el eluyente que contiene el salvianolato de magnesio B.
- 20 (5) Repetir el proceso de la etapa (4) hasta que la concentración de salvianolato de magnesio B alcance más del 90 %.

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

Se extrajo Ginsenósido Rb1 mediante las etapas de:

- 25 (1) Pulverizar *Panax notoginseng* o Ginseng en un polvo fino y decocer con agua; o a reflujo con un 70 % de etanol; o percolar con un 70 % de etanol;
- (2) Recuperar el disolvente de la disolución a presión reducida;
- (3) Cargar la disolución de la etapa (2) en una resina de adsorción macroporosa y, después de lavar con agua, eluir en columna con un 40 % de etanol;
- 30 (4) Después de recuperar el etanol de la disolución obtenida la etapa (3), refinarlo con una columna de gel de sílice;
- (5) Eluir la columna con cloroformo, metanol y agua en la proporción de 6:3:1, respectivamente, y recoger el eluyente;
- 35 (6) Usar una TLC para el examen del Ginsenósido Rb₁ y la recuperación del el disolvente, obteniendo así el Ginsenósido Rb₁.

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

40 Se tomaron 6 mg de tanshinonall A, 10 mg de ácido salvianólico A, 8 mg de ácido litospérmico B, 25 mg de ginsenósido Rg1, 12 mg de d-Borneol, 40 g de celulosa microcristalina, 0,5 g de polvo de talco y una cantidad apropiada de polividona al 3 % en una disolución de etanol y se elaboraron comprimidos de acuerdo con los procedimientos estándar.

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Se tomaron 10 mg de ácido rosmarínico, 30 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 10 mg de ginsenósido Rg3, 20 mg de notoginsenósido R1, 8 mg de d-Borneol, 50 g de gelatina y 10 g de glicerina y se elaboraron cápsulas de acuerdo con las prácticas habituales.

50

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Se tomaron ácido salvianólico A, litospermato de etilo, ginsenósido Re, notoginsenósido R3, 10 m de d-Borneol, 30 g de estearato de magnesio, 15 g de almidón y una cantidad apropiada de polividona al 3 % en una disolución de etanol y se elaboraron gránulos de acuerdo con los procedimientos rutinarios.

55

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

Se tomaron 10 mg de ácido litospérmico, 20 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 20 mg de ginsenósido Rg3, 8

mg de d-Borneol, 35 g de celulosa microcristalina, 10 g de almidón y una cantidad apropiada de polividona al 3 % en una disolución de etanol y se elaboraron píldoras de acuerdo con los procedimientos rutinarios.

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

5

Se tomaron 60 mg de ácido salvianólico B, 10 mg de 3' 4-dihidroxifenil-lactato sódico, 20 mg de Ginsenósido Rb₁, 10 mg de d-Borneol, 30 mg de manitol y 5 mg de antalina y una cantidad apropiada de agua y se elaboró un polvo estéril para el tratamiento de una infección de acuerdo con los procedimientos rutinarios.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica, **caracterizado porque** comprende las etapas de:
- 5 (a) obtener un material de partida triturado como sigue: 80,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, 1,0 - 19,0 % de *Panax Notoginseng* y 0,1 - 1,0 de Borneol;
- (b) extraer la raíz molida de *Salviae Miltiorrhizae* y *Panax Notoginseng* obtenida en la etapa (a) en un reflujo acuoso caliente hasta aproximadamente 60 - 100 °C en una o más etapa de extracción;
- 10 (c) filtrar el extracto obtenido en la etapa (b) y combinar los extractos en el caso de más de una etapa de extracción (b) para formar un extracto combinado;
- (d) concentrar el extracto de la etapa (c) hasta una proporción apropiada entre el volumen del extracto concentrado y el peso de los materiales herbarios introducidos para formar un extracto concentrado;
- (e) poner etanol en el extracto concentrado de la etapa (d) hasta una concentración final de aproximadamente el 50 - 85 % de etanol, realizar una precipitación con etanol y formar una resolución precipitada;
- 15 (f) concentrar el líquido sobrenadante de la resolución precipitada de la etapa (e) para formar un emplasto con una densidad relativa de aproximadamente 1,15 - 1,45; y
- (g) mezclar el emplasto de la etapa (f) con una cantidad apropiada de Borneol, produciendo así la composición del extracto herbario de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, *Panax Notoginseng* y Borneol.
- 20 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los materiales de partida son un 90,0 - 97,0 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, un 2,5 - 9,5 % de *Panax Notoginseng* y un 0,2 - 0,5 % de Borneol.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los materiales de partida son un 89,8 % de raíz de *Salviae Miltiorrhizae*, un 9,6 % de *Panax Notoginseng* y un 0,5 % de Borneol.
4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una etapa adicional de añadir uno o más tipos de excipientes tales como polietilenglicol, xilitol, lactobacillus, almidón para la preparación de píldoras por goteo, en las que la proporción entre el peso de los extractos totales anteriores o los ingredientes puros
- 30 totales anteriores y el peso del excipiente es de 1:1 - 1:4.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una etapa adicional de formular la composición en una pella por goteo, una píldora, una cápsula, un gránulo, un comprimido, una suspensión, una inyección, un jarabe, una tintura, un polvo, un té, una disolución tópica, una nebulosa, una
- 35 microcápsula de supositorio o en otra forma farmacéuticamente aceptable.