

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 838**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11746831 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2540285**

54 Título: **Cápsula de píldora sublingual compleja de Danshen**

30 Prioridad:

23.02.2010 CN 201010112014

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

29.08.2016

73 Titular/es:

TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.
(100.0%)
Tasly Modern TCM Garden Pu Jihe East Road No.
2 Beichen District
Tianjin 300410, CN

72 Inventor/es:

SUN, HE;
ZHOU, SHUIPING;
ZHANG, LANLAN;
HUANG, ZHIJUAN y
SONG, ZHAOHUI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 580 838 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

Cápsula de píldora sublingual compleja de Danshen

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la tecnología de los preparados farmacéuticos, en particular, a un preparado de cápsula fabricado a partir de una cubierta de cápsula de diferentes colores y con diferentes materiales.

10 Antecedentes de la invención

Se cree que las píldoras sublinguales de compuesto Danshen (CSDP) son una nueva generación de medicamentos para tratar enfermedades cardiovasculares, suministradas exclusivamente por Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd. La CSDP está hecha con medicinas chinas tradicionales (MCT) de *Radix salvia miltiorrhiza*, que actúa como fármaco principal, *Panax notoginseng*, como fármaco secundario, y borneol, como fármaco coadyuvante, que eliminan eficazmente la estasis mediante la circulación sanguínea, alivian el dolor mediante la liberación de Bi e inducen la reanimación con compuestos aromáticos a base de hierbas. Clínicamente, se ha usado principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, la CSDP disponible en el mercado chino se envasa en frascos medicinales de polietileno de alta densidad (HDPE), con las especificaciones de 180 píldoras/frasco, 150 píldoras/frasco, 100 píldoras/frasco y 60 píldoras/frasco. Cada vez que se usa, se extraen 10 píldoras sublinguales del frasco para la administración oral. Sin embargo, es difícil para los pacientes que no son chinos aceptar esta forma de tomar la CSDP. Para entrar en el mercado internacional, el solicitante planeó desarrollar más la presente CSDP para crear la cápsula de CSDP.

Como material de envasado comestible para alimentos y fármacos, las cubiertas de las cápsulas con diferentes propiedades pueden influir en cierta medida en la estabilidad de los alimentos y de los fármacos. En la actualidad, las cubiertas de las cápsulas disponibles en el mercado se suelen dividir en dos tipos: la cubierta de la cápsula de gelatina y la cubierta de la cápsula de origen vegetal.

En cuanto a su origen, la cubierta de la cápsula de gelatina está hecha principalmente con colágeno, un tipo de proteína derivada de piel, hueso y tendón animal purificado por hidrólisis parcial y, por lo tanto, contiene una gran cantidad de purina. La cubierta de la cápsula de gelatina de pescado es un nuevo tipo de cubierta de cápsula de gelatina desarrollado en los últimos años.

Además, la cubierta de la cápsula de origen vegetal procede principalmente de las plantas, por ejemplo, mediante el uso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como materia prima, y la materia prima contiene polisacárido y los componentes básicos de la pared celular vegetal. En la actualidad, las cubiertas comunes de las cápsulas de origen vegetal incluyen las siguientes: la cubierta de la cápsula de origen vegetal hecha con pululano, la cubierta de la cápsula de origen vegetal hecha con polisacárido de algas marinas y la cubierta de la cápsula de origen vegetal hecha con HPMC.

En la práctica, la cubierta de la cápsula transparente puede aumentar fácilmente el interés de usar MCT, ya que mejora directamente la percepción sensorial de los consumidores. Por lo tanto, cabe esperar que la cubierta de la cápsula transparente popularice las MCT en todo el mundo. Sin embargo, las cubiertas de cápsulas transparentes de diferentes colores pueden reflejar la luz en diferente longitud de onda, exponiendo el contenido de la cápsula a luces que tienen diferente energía de onda. Como resultado de ello, las cubiertas de cápsulas transparentes de diferente color pueden tener, en cierta medida, un efecto sobre la estabilidad del contenido. Asimismo, las cubiertas de las cápsulas hechas con materiales diferentes influyen de distinta manera en la estabilidad del contenido de fármaco, debido a la diferencia en sus propias propiedades de higroscopicidad, estabilidad y fisicoquímicas.

Para lograr mejor una protección óptima del contenido de fármaco, tras una larga investigación sobre el efecto de las cubiertas de las cápsulas hechas con diferentes materiales de diferentes colores sobre la estabilidad del contenido de las cápsulas, los inventores de la presente invención han examinado y optimizado algunas clases de cubiertas de cápsula beneficiosas para la estabilidad del contenido de las cápsulas.

El documento US2003/0152651 A1 desvela composiciones que comprenden extractos de *Radix salviae miltiorrhizae*, *Radix notoginseng* y Borneol. El documento US2005/0037094 A1 describe una composición para la enfermedad cardíaca que comprende extractos de hierbas naturales del 80,0 al 97,0 % de *Radix salviae miltiorrhizae*, del 1,0 al 19,0 % de *Panax notoginseng* y del 0,1 al 1,0 % de Borneol, y sus principios activos. Li D. *et al* describen en "Chinese Traditions and Herbal Drugs", 2009, Editorial Office of Chinese Traditional y CHN, vol. 40 n.º 4, abril de 2009, páginas 544-548, XP009174462, ISSN:0253-2670 "Preparation of Compound Danshen Sustained-release Capsula by multiparticulate time-controlled release technology". En el documento CN 1 463 711, se describe especialmente una cápsula de compuesto de salvia roja y su preparación. La cápsula de compuesto de salvia roja consiste en los principios activos de la salvia roja, notoginseng y borneol, y sustancias medicinales complementarias; y los principios activos se obtienen por extracción con fluido supercrítico CO₂ de la salvia roja y notoginseng, obteniéndose líquido de extracción y mezclando con borneol. El documento CN 1 723 998 A desvela un compuesto

de medicina china que tiene un contenido estable de ácido danshinólico B en forma de comprimido dispersante, píldora sublingual, comprimido de disgregación oral, comprimido efervescente, etc., que se prepara a partir de raíz de salvia roja, borneol, notoginseng y aditivo apropiado.

5 Descripción detallada de la invención

La invención se define en las reivindicaciones.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una cápsula para píldoras sublinguales de compuesto Danshen estable.

Dicha cápsula de la presente invención consiste en:

la cubierta de la cápsula y
el contenido de fármaco, que se introduce en dicha cubierta de la cápsula.

Se caracteriza por que dicha cubierta de la cápsula es una cubierta de color y de origen vegetal, y dicho contenido de fármaco es píldoras sublinguales de compuesto Danshen hechas con tres MCT de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol.

La cubierta de la cápsula es de color naranja, amarillo, verde y azul, con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 446-620 nm.

Además, el color preferido de la cubierta de la cápsula es el siguiente: el color naranja con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 592-620 nm, el color azul en un intervalo de 446-500 nm, el color amarillo con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 577-592 nm y el color verde con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 500-577 nm.

Lo más preferentemente, el color de la cubierta de la cápsula es el amarillo con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 577-592 nm y el verde con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 500-577 nm.

De acuerdo con la presente invención, dicha cubierta de la cápsula es una cubierta de cápsula de origen vegetal.

De acuerdo con la presente invención, dicha CSDP se produce a partir de tres MCT de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol. Preferentemente, con respecto al peso total de las tres MCT, dicha CSDP se prepara a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en los siguientes porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	48,0 %-97,0 %
<i>Panax notoginseng</i>	1,0 %-50,0 %
Borneol	0,1 %-3,0 %.

Más preferentemente, con respecto al peso total de las tres MCT, dicha CSDP se prepara a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	63,0 %-94,0 %
<i>Panax notoginseng</i>	4,0 %-35,0 %
Borneol	0,5 %-2,0 %.

Lo más preferentemente, con respecto al peso total de las tres MCT, dicha CSDP se prepara a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	82,87 %
<i>Panax notoginseng</i>	16,21 %
Borneol	0,92 %.

En el presente documento, dichos fármacos en bruto son sustancias farmacológicamente activas del preparado, que son componentes distintos del adyuvante. Además, dichos fármacos en bruto del presente documento se refieren a las MCT en bruto sin procesar o a partes de la cocción de las MCT. Es más, dicho adyuvante es una designación general de todos los ingredientes farmacéuticamente aceptables exclusivos de los fármacos en bruto. Dicho adyuvante se añade a la fórmula, en el diseño de la fórmula, para resolver los problemas de los preparados farmacéuticos relativos a la conformabilidad, la eficacia, la estabilidad y la seguridad.

De acuerdo con la realización de la presente invención, antes de la formulación anteriormente mencionada, se procesan los fármacos en bruto mediante los siguientes procedimientos:

Dicha *Radix salvia miltiorrhiza* es la raíz y el rizoma secos de la dicotiledónea *Labiatae salvia miltiorrhiza* Bge, que se puede cortar o moler, y conservarse para su uso posterior.

Dicha *Panax notoginseng* es la raíz y el rizoma secos de *Araliaceae Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen.

5 Dicho borneol es un cristal obtenido bien por extracción de los productos transformados de la resina y los aceites volátiles del alcanfor de dipterocarpaceas o mediante síntesis química, que puede estar seguida de la molienda y la separación con tamiz, y se conserva para su uso posterior. De acuerdo con la presente invención, la composición a base de hierbas se puede preparar mediante el método conocido en la técnica anterior.

10 Por ejemplo, las píldoras sublinguales se pueden preparar de la siguiente manera: se toman los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*, se extraen con agua o solución alcalina acuosa en ebullición y se filtran. Los filtrados se combinan y se concentran hasta cierto punto. Se añade etanol a la solución concentrada para realizar la precipitación y se deja en reposo, obteniéndose un sobrenadante. Además, el sobrenadante obtenido se concentra mediante la recuperación del etanol para dar un extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*.
15 El extracto obtenido finalmente se mezcla uniformemente con borneol y adyuvantes para preparar la píldora sublingual.

En particular, dicha CSDP se puede preparar mediante un método que comprende las siguientes etapas: se pesan los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* de acuerdo con la proporción anteriormente mencionada, y se extraen a reflujo en agua o una solución acuosa (pH 7 a 9) mediante calentamiento durante 2-4
20 veces a una temperatura de reflujo de 60-100 °C durante de 0,5 a 3 horas cada vez. El peso de agua añadida cada vez es 2-12 veces el peso de los fármacos en bruto. Las soluciones de extracto obtenidas se filtran y se combinan, dando un filtrado, y el filtrado se concentra más hasta obtenerse una solución de extracto con una densidad relativa de 1,05 a 1,25. Después, se añade etanol a la solución de extracto hasta llegar a un contenido de etanol final del 50 %-85 % (v/v), y se deja en reposo durante 4-36 horas, obteniéndose un sobrenadante, y el sobrenadante
25 obtenido se filtra, obteniéndose un filtrado. El filtrado se concentra mediante la recuperación del etanol para dar un extracto con un grado de azúcar de 50-90 brix, es decir, extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*.

El adyuvante matricial usado en dicha CSDP de acuerdo con la presente invención puede ser polietilenglicol-6000 (PEG-6000) que tiene un punto de solidificación de 53-58 °C. La proporción en peso de los fármacos en bruto con respecto al adyuvante matricial es de 1:(0,31-0,49). Se mezclan uniformemente el extracto anteriormente obtenido y el borneol con el adyuvante matricial, dando una mezcla. La mezcla se calienta adicionalmente por fusión (es decir, se funde), y se transfiere a un tanque de goteo, en el que la mezcla fundida se gotea en un líquido de refrigeración a
30 baja temperatura (por ejemplo, parafina líquida). A continuación, tras limpiar el líquido de refrigeración, se seleccionan las píldoras cualificadas, obteniéndose el producto final, en el que la temperatura de fusión se mantiene a 60-100 °C, y la temperatura del líquido de refrigeración es de 0-10 °C, preferentemente de 5-10 °C.

Además, de acuerdo con la presente invención, dicha CSDP contiene un adyuvante o adyuvantes. El/los adyuvante/s puede/n ser un adyuvante matricial solo, o una combinación de un adyuvante matricial y un adyuvante de plastificación. Dicho adyuvante matricial puede ser adyuvante matricial natural de origen vegetal, por ejemplo,
40 seleccionado del grupo que consiste en una D-ribosa, fructosa, xilosa, fucosa, rafinosa, maltosa, agarosa, éster de sacarosa, ácido D-ribónico, γ -lactona, eritritol, sorbitol, xilitol, arabitol, isomaltitol, lactitol, ácido málico, esterina, goma laca, feniletilenglicol, alquiléter de polioxietileno farmacéuticamente aceptables, y los compuestos anteriormente mencionados que contienen agua de hidratación. Además, el adyuvante matricial puede comprender además un adyuvante de plastificación, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en almidón
45 pregelatinizado, carboximetilalmidón, goma árabe, dextrano, goma Sesbania, carragenano, goma india, Furellaran, goma de tragacanto, goma de tamarindo, pectina, goma de xantano, ácido alginico y las sales del mismo, agar, lactosa, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polioxietileno, carboximetilcelulosa de sodio reticulada y sílice, etc.

50 De acuerdo con la presente invención, dicha CSDP puede ser bien la píldora recubierta o la píldora no recubierta, pudiéndose preparar dicha CSDP no recubierta, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Ingredientes:

55 *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol

Preparación:

60 Se añade PEG-6000 al extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*, el peso del PEG-6000 añadido es 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se funde a una temperatura de 85-90 °C. Cuando se ha fundido bien, se añade borneol molido y separado con tamiz de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfiere la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando el producto final.

65 El método específico de preparación de dichas CSDP recubiertas puede ser, por ejemplo, el siguiente:

Ingredientes:

Radix salvia miltiorrhiza, *Panax notoginseng* y borneol

5 Preparación:

Se añade PEG-6000 al extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*, el peso del PEG-6000 añadido es 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se funde a una temperatura de 85-90 °C. Cuando se ha fundido bien, se añade borneol molido y separado con tamiz de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfiere la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando píldoras sublinguales no recubiertas. Se disuelve bien en agua un material de recubrimiento de solución gástrica. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfieren las píldoras sublinguales no recubiertas a una máquina de recubrimiento para realizar una operación de recubrimiento en las siguientes condiciones de recubrimiento de acuerdo con un aumento del 6 % en peso tras el recubrimiento: una temperatura media del aire de entrada de 85 °C, una temperatura media del lecho de recubrimiento de 35-38 °C, una presión de pulverización de 200 kPa (2 bar), una velocidad media de rotación de 15-23 rpm y un caudal medio del material 3-4 g/min.

De acuerdo con la presente invención, se han obtenido algunos efectos inesperados, que se han demostrado adicionalmente mediante los siguientes ensayos.

Cabe señalar que las cubiertas de las cápsulas usadas para el presente ensayo se adquirieron en la empresa conjunta entre China y EEUU - Capsugel (Suzhou) Inc., una de las bases de producción de Pfizer CAPSUGEL, EE.UU.

25 1. Método

Se escogieron y proporcionaron como muestras de ensayo las cubiertas de cápsulas de diferentes materiales y colores cargadas con CSDP. Se adoptaron diversos métodos de ensayo, por ejemplo, HPLC, UV y GC, para ensayar el cambio en el contenido de los índices de ingredientes contenidos, respectivamente, en *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol en un entorno de ensayo de estabilidad acelerada y en un entorno de ensayo de exposición a la luz intensa.

2. Aparato y muestra de ensayo**35 2.1 Aparato**

Cuadro de observación para el ensayo de estabilidad:
(MMM) CLIMACELL 404 dotado de equipo de iluminación adicional;
Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): Agilent 1100;
Espectrofotómetro ultravioleta-visible: Hitachi U3010;
Cromatógrafo de gases: Agilent 8890.

2.2 Muestra de ensayo**45 2.2.1 CSDP preparadas por el departamento de producción de Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd.**

De acuerdo con el propósito del ensayo y la viabilidad técnica, como muestra de ensayo, se seleccionaron CSDP pequeñas con un peso medio de píldora de 10 mg/píldora, que se prepararon mediante la línea de producción de Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., y se introdujeron 30-35 píldoras en cada cápsula n.º 1 común. Las muestras seleccionadas se dividieron en dos clases: las píldoras sublinguales recubiertas y las píldoras sublinguales no recubiertas.

El proceso de preparación por goteo de dichas CSDP es el siguiente:

55 (1) CSDP pequeñas no recubiertas

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	41,06 g
<i>Panax notoginseng</i>	8,03 g
Borneol	0,46 g
Adyuvante PEG-6000	18 g.

Se prepararon mil píldoras sublinguales.

60

Extracción de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*:

Se dispusieron *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* molidas gruesamente en un tanque de extracción, en el que se vertió agua con 5 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 2 horas. Tras la filtración de la solución, se volvió a extraer el residuo una segunda vez. En esta extracción, se añadió agua con 4 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* al residuo para cocer durante 1 hora. Se filtró la solución y se desechó el residuo. Se combinaron los filtrados obtenidos en las dos extracciones anteriores y se concentraron a una presión reducida, obteniéndose una solución de extracto con una densidad relativa de 1,05. A continuación, se añadió lentamente etanol al 95 % (v/v) a la solución de extracto hasta alcanzarse un contenido final de etanol del 69 %-71 % (v/v), y se dejó reposar durante 12 horas para separar el sobrenadante, y se filtró el sobrenadante. Se concentró el filtrado mediante la extracción del etanol, obteniéndose un extracto con un grado de azúcar de 50 brix (es decir, el extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*).

Preparación del producto

Se pesó el extracto obtenido anteriormente, y se añadió, a este, PEG-6000 con 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se fundió a una temperatura de 85-90 °C. Una vez bien fundido, se añadió borneol molido y separado con tamiz a la fusión de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfirió la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando CSDP pequeñas no recubiertas.

(2) CSDP pequeñas recubiertas

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	41,06 g
<i>Panax notoginseng</i>	8,03 g
Borneol	0,46 g
Adyuvante PEG-6000	18 g.

Se prepararon mil píldoras sublinguales.

Extracción de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*:

Se dispusieron *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* molidas gruesamente en un tanque de extracción, en el que se vertió una solución acuosa de hidróxido de sodio (pH 9) con 5 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 2 horas. Tras la filtración de la solución, se volvió a extraer el residuo una segunda vez. En esta extracción, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (pH 9) con 4 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 1 hora. Se filtró la solución y se desechó el residuo. Se combinaron los filtrados obtenidos en las dos extracciones anteriores y se concentraron a una presión reducida, obteniéndose un extracto con una densidad relativa de 1,05. A continuación, se añadió lentamente etanol al 95 % (v/v) a la solución de extracto obtenida hasta alcanzarse un contenido final de etanol del 69 %-71 % (v/v), y se dejó reposar durante 12 horas para separar el sobrenadante, y se filtró el sobrenadante. Se concentró el filtrado mediante la extracción del etanol, obteniéndose un extracto con un grado de azúcar de 90 brix (es decir, el extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*).

Preparación del producto

Se pesó el extracto obtenido anteriormente, y se añadió, a este, PEG-6000 con 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se fundió a una temperatura de 85-90 °C. Una vez bien fundido, se añadió borneol molido y separado con tamiz a la fusión de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfirió la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando CSDP pequeñas no recubiertas.

Se disolvió bien en agua, de manera continua, un material de recubrimiento de solubilidad gástrica. Se transfirieron las píldoras no recubiertas obtenidas a una máquina de recubrimiento para realizar una operación de recubrimiento en las siguientes condiciones de recubrimiento de acuerdo con un aumento del 6 % en peso tras el recubrimiento: una temperatura media del aire de entrada de 85 °C, una temperatura media del lecho de recubrimiento de 35-38 °C, una presión de pulverización de 200 kPa (2 bar), una velocidad media de rotación de 15-23 rpm y un caudal medio del material 3-4 g/min, dando CSDP pequeñas recubiertas.

Especificación: 11 mg/píldora (peso medio).

2.2.2 Cubierta de la cápsula (producida por la empresa conjunta de China y EEUU -Capsugel (Suzhou) Inc.)

Se escogieron cubiertas de cápsulas de gelatina a efectos comparativos y cubiertas de cápsulas de origen vegetal, que incluían en total 16 clases de cubiertas de cápsula que englobaban todo el espectro de la luz visible de color

rojo, naranja, amarillo, verde, azul verdoso, azul y púrpura (véase la Tabla 1).

Tabla 1. Números de serie de diferentes materiales y colores de cubiertas de cápsula

Color	Cubierta de cápsula de origen vegetal	Cubierta de cápsula de gelatina	Cubierta de cápsula nacarada	Cubierta de cápsula de Chao'an Bao (un tipo de cubierta de cápsula)
transparente incoloro	(V43.700)	(43.801)	--	--
blanco no transparente	(V44.700)	(44.081)	(44.650)	(44.081)
marrón	(V06.700)	(06.802)	--	--
rojo	(V30.700)	(30.808)	--	--
naranja	--	(20.801)	--	--
amarillo	--	--	(39.807)	--
verde	(V14.704)	(13.701)	--	--
azul	--	(02.808)	--	--
morado	--	(31.801)	--	--

5 2.2.3 Muestra de ensayo

Se escogieron y se ensayaron 17 combinaciones diferentes representativas de las píldoras sublinguales y las cubiertas de cápsulas. Se introdujeron píldoras sublinguales recubiertas y no recubiertas en las cubiertas de cápsulas hechas con diferentes materiales de diferentes colores (véase la Tabla 2).

10

Tabla 2. Muestras de ensayo de cubiertas de cápsulas y sus códigos

n.º de serie	Material y color de la cubierta de la cápsula	Tipo de píldora sublingual	Código
1	de origen vegetal, no transparente, blanco	recubierta	ZBBB
2		no recubierta	ZBBS
3	gelatina, transparente incolora	recubierta	MWB
4		no recubierta	MWS
5	gelatina, no transparente, blanco	recubierta	MBBB
6		no recubierta	MBBS
7	gelatina, no transparente, blanco, Chao'an Bao	recubierta	CB
8		no recubierta	CS
9	gelatina, no transparente blanco, nacarada	recubierta	MBZBB
10	gelatina, transparente, naranja	recubierta	MCB
11		no recubierta	MCS
12	gelatina	transparente, marrón	MZB
13		transparente, rojo	MHB
14		transparente, amarillo	MHUB
15		transparente, azul	MLB
16		transparente, verde	MGB
17		transparente, Rubylith (morado)	MBHB

3. Proceso del ensayo

3.1 Ensayo

- 5 Los ensayos se dividieron en 2 partes, incluyendo un ensayo de exposición a la luz intensa y un ensayo de estabilidad acelerada.

3.1.1 Ensayo de exposición a la luz intensa

- 10 Condiciones de exposición a la luz intensa: una temperatura de 25 °C, con una humedad relativa del 60 %, una velocidad del aire del 100 %. Las condiciones de la exposición a la luz son 40 % de luz a una distancia de 10 cm. La intensidad de la exposición a la luz es de 4.500 Lux. Las muestras de ensayo se recogieron los días 0, 5 y 10. En primer lugar, se seleccionaron muestras MWB y MWS para examinar si hubo o no algún efecto como resultado de la iluminación en la CSDP. A continuación, se examinaron 9 muestras MBBB, MBZBB, MCB, MZB, MHB, MHUB, MLB, MGB y MBHB hechas con el mismo material de gelatina de diferentes colores mediante la exposición a la luz intensa para observar su efecto protector en las CSDP.

3.1.2 Ensayo de estabilidad acelerada

- 20 Condiciones del ensayo de estabilidad acelerada: temperatura de 40 °C, humedad relativa del 75 %. Las muestras de ensayo se recogieron el mes 0, mes 1, mes 2, mes 3, mes 4,5 y mes 6.

- 25 Se introdujeron CSDP recubiertas y no recubiertas en las anteriores 17 cubiertas de cápsula seleccionadas hechas con diferentes materiales de diferentes colores, y se examinó la variación de las CSDP durante el ensayo de aceleración.

3.2 Índices de investigación del ensayo

- 30 Se determinó el contenido de los siguientes ingredientes.

Índice de ingredientes de *Radix salvia miltiorrhiza*: ácido salviánico A, aldehído protocatchuico, ácido salvianólico L, ácido salvianólico M, ácido salvianólico D, ácido rosmarínico, ácido salvianólico B y ácido salvianólico A;

- 35 Índice de ingredientes de *Panax notoginseng*: R1, Rg1 + Re, Rb1, Rc, Rb2, Rb3 y Rd; ácido fenólico total, saponina total y azúcar total; y borneol.

- 40 Variación del aspecto: se observó la variación del aspecto de las píldoras sublinguales tras su exposición a un ambiente extremo, incluyendo si se produjeron agrietamiento al secarse, adhesión en húmedo, apelmazamiento, precipitado de color blanco en la superficie, así como la variación del color y del peso de las píldoras.

3.3 Método del ensayo

3.3.1 Gráfica de identificación genética de *Radix salvia miltiorrhiza* y método de determinación del contenido

3.3.1.1 Preparación de la muestra de ensayo

- 45 Se pesaron, respectivamente, 10 CSDP de cada muestra, y se colocaron en matraces aforados de 10 ml, se añadió una cantidad adecuada de agua destilada, se disolvieron por ultrasonidos durante 15 min y se diluyeron hasta 10 ml. La solución obtenida se filtró por centrifugación. Se prepararon dos muestras en paralelo. El volumen de inyección de cada muestra fue de 10 µl.

- 50 Se pesaron, respectivamente, sustancias patrón de ácido salviánico A, aldehído protocatchuico, ácido salvianólico L, ácido salvianólico M, ácido salvianólico D, ácido rosmarínico, ácido salvianólico B y ácido salvianólico A para preparar las soluciones patrón. El volumen de inyección de cada muestra fue de 10 µl.

3.3.1.2 Método de HPLC

Columna analítica Agilent SB-C18 (4,6 mm x 250 mm)

- 60 Fase móvil: A: solución acuosa de ácido fosfórico al 0,02% (v/v); B: solución acuosa de acetonitrilo al 80% que contiene ácido fosfórico al 0,02% (v/v)

Programa de elución en gradiente lineal: 0 min (90:10), 8 min (78:22), 15 min (74:26), 35 min (61:39)

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda de la detección: 280 nm

- 65 Temperatura de la columna: 30 °C.

El tiempo de retención respectivo de cada ingrediente del índice de *Radix salvia miltiorrhiza* es: ácido salviánico A: 5,842 min; aldehído protocatchuico: 9,750 min; ácido salvianólico L: 17,106 min; ácido salvianólico M: 18,041 min; ácido salvianólico D: 20,588 min; ácido rosmarínico: 24,005 min; ácido salvianólico B: 27,908 min; y ácido salvianólico A: 31,085 min.

3.3.2 Gráfica de identificación genética de *Panax notoginseng* y método de determinación del contenido

3.3.2.1 Preparación de la muestra de ensayo

Se pesó, respectivamente, 1 g de cada muestra, se disolvió totalmente en 10 ml de amoníaco acuoso al 4 % (v/v) por ultrasonidos y se pasó a través de una membrana de filtración de 0,45 µm. Se aplicaron 5 ml del filtrado a una columna pequeña C18, que se eluyó con metanol tras lavar con 10 ml de agua. Se transfirió el eluyente obtenido a un matraz aforado de 10 ml para diluirse hasta 10 ml. Se prepararon dos muestras en paralelo. El volumen de inyección de cada muestra fue de 20 µl.

Se pesaron, respectivamente, sustancias patrón de R1, Rg1+Re, Rb1, Rc, Rb2, Rb3, Rd para preparar las soluciones patrón. El volumen de inyección de cada muestra fue de 20 µl.

3.3.2.2 Método de HPLC

Columna analítica Agilent SB-C18 (4,6 mm x 250 mm)

Fase móvil: A: solución acuosa de ácido acético al 0,01% (v/v); B: solución acuosa de acetonitrilo que contiene ácido acético al 0,01% (v/v)

El programa de elución en gradiente lineal se muestra en la siguiente tabla:

Tiempo (min)	Fase A	Fase B
0	80	20
15	65	35
25	65	35
40	57	43
50	57	43
65	42	58
75	25	75
Caudal: 0,8 ml/min		
Longitud de onda de detección: 203 nm		
Temperatura de la columna: 30 °C		

El tiempo de retención respectivo de cada ingrediente del índice de *Panax notoginseng* es: R1: 11,001 min; Rg1+Re: 12,252 min; Rb1: 20,142 min; Rc: 20,877 min; Rb2: 22,418 min; Rb3: 23,422 min y Rd: 25,151 min.

3.3.3 Método de determinación del contenido de fracciones eficaces de varias categorías

3.3.3.1 Contenido de ácido fenólico total

Se considera la solución de aldehído protocatchuico como la solución de referencia. Se añadieron, respectivamente, la solución de dodecilsulfonato de sodio al 0,3 % en peso, la solución de ferricianuro de potasio al 0,6% en peso y la solución de cloruro férrico al 0,9 % en peso a la solución de referencia, la solución de muestra y la solución en blanco. Usando la reacción del color, se calculó el contenido de ácido fenólico total de acuerdo con el método de comparación con la sustancia de referencia.

3.3.3.2 Contenido de saponina total

Se considera la solución de gengenósido Rg1 como la solución de referencia, a la que se añadieron solución de vainillina- ácido acético glacial al 5 % en peso y ácido perclórico para producir la reacción del color. Se trazó la curva patrón a la luz de la absorbancia de la solución patrón con diferentes concentraciones. El contenido de la saponina total en las muestras se calculó mediante el uso de la curva patrón.

3.3.3.3 Contenido de azúcar total

Se considera la glucosa como la solución de referencia, a la que se añadió reactivo de antrona para producir la reacción del color. Se trazó la curva patrón a la luz de la absorbancia de la solución patrón con diferentes concentraciones. El contenido de la azúcar total en las muestras se calculó mediante el uso de la curva patrón.

3.3.4 Método de determinación del contenido de borneol

3.3.4.1 Preparación de la muestra de ensayo

Se usó sustancia patrón de naftaleno para preparar la solución de patrón interno, y se usaron sustancias patrón de borneol e isoborneol para preparar las soluciones patrón. El volumen de inyección fue de 1 µl. Se pesaron 0,5 g de píldoras sublinguales en el recubrimiento machacado, se dispusieron en un tubo de centrifugación de plástico de 50 ml y se añadieron 10 ml de agua. A continuación, se añadieron 25 ml de acetato de etilo para realizar la extracción mediante una agitación vigorosa. Se aspiró el licor extraído con una pipeta para transferirlo a un matraz aforado de 50 ml. De acuerdo con dicho método, se volvió a extraer la solución con acetato de etilo dos veces, usándose cada vez 10 ml de acetato de etilo. Se combinaron los licores extraídos, se añadieron 4 ml de solución de patrón interno y se diluyeron con acetato de etilo hasta 50 ml. Se agitó bien la solución obtenida para su uso como la solución de ensayo. El volumen de inyección fue de 1 µl.

3.3.4.2 Condiciones cromatográficas

Columna capilar de cuarzo HP PHME siloxano al 5 % de 30 m (longitud) x 0,25 mm (espesor de la película); Temperatura de la columna: aumento de 60 °C a 135 (150) °C a una velocidad de 15 °C/min manteniendo durante 2 minutos, y todo el procedimiento tiene una duración de 8 minutos; Detector: FID (detector de ionización de llama de hidrógeno); Temperatura: 240 °C; Gas portador: N₂; Caudal: 2,6 ml/min. Temperatura del vaporizador: 200 °C.

El número de placas teóricas calculado por naftaleno no fue inferior a 10.000. La resolución fue superior a 2.

3.3.5 Método de obtención de datos estadísticos

Se usó la prueba t pareada de dos colas (software: SPSS13.0) para realizar la prueba t para confirmar si hubo una variación significativa en cada índice en las condiciones de ensayo.

Se utilizó un modelo de evaluación de la eficiencia para evaluar el envase, y se introdujo un análisis de envoltura de datos (DEA). El modelo en concreto fue un modelo de supereficiencia tomando diferentes envases como objeto de investigación. El índice inicial de los diferentes envases se consideró el objeto de entrada, y los valores reales medidos cada mes, el objeto de salida. Tras calcularse con el software MYDEA, se obtuvo la eficiencia de retención de los ingredientes de diferentes envases cada mes diferente. Como resultado de ello, a menor pérdida de los ingredientes, mayor eficiencia de retención, y viceversa.

4 Resultados

4.1 Datos del ensayo de exposición a la luz intensa

Se examinó un índice de 19 ingredientes en las muestras de cubierta de cápsula de 9 colores el día 0, 5 y 10 (mostrado en las tablas 3-6). Dicho índice de 19 ingredientes incluía 8 ingredientes derivados de *Radix salvia miltiorrhiza*. (Tabla 3), 7 ingredientes derivados de *Panax notoginseng* (Tabla 4), fracciones eficaces de 3 categorías (ácido fenólico total, saponina total y azúcar total) (Tabla 5) y borneol (Tabla 6).

4.2 Datos del ensayo de estabilidad acelerada

Se muestrearon, respectivamente, 17 muestras de cubierta de cápsula hechas con diferentes materiales de diferentes colores el mes 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Se examinó un índice de 19 ingredientes (mostrados en las Tablas 7-10), y se determinó la variación del aspecto (mostrada en la Tabla 11).

4.3 Resultados del análisis de los datos

4.3.1 Resultados del análisis estadístico del ensayo de exposición a la luz intensa (mostrados en la Tabla 12)

4.3.2 Resultados del análisis estadístico del ensayo de estabilidad acelerada (mostrados en la Tabla 13)

4.3.3 Resultados de la prueba t entre los resultados de la evaluación de todos los índices y los resultados de la evaluación de los índices tras eliminar los índices de variación insignificante en el ensayo de estabilidad acelerada (mostrados en la Tabla 14)

4.3.4 Resultados de la evaluación final de 17 cubiertas de cápsula (mostrados en la Tabla 15)

Tabla 3. Resultados del ensayo de índice de 8 ingredientes de *Radix salvia miltiorrhiza* de las muestras de cubiertas de cápsula de 9 colores diferentes

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salicílico A				Aldehído protocatechuico				ácido salicílico L				ácido salicílico M			
	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10
MBBB	9,49	8,60	-0,89	8,50	3,83	4,52	0,68	4,49	1,422	3,144	1,722	3,017	1,625	2,575	950	2,668
MCB	9,49	8,09	-1,40	8,87	3,83	4,34	0,50	4,86	1,422	4,670	3,248	3,750	1,625	1,932	307	2,905
MZB	9,49	8,03	-1,46	10,74	3,83	4,37	0,54	4,90	1,422	3,054	1,632	4,118	1,625	2,482	857	4,103
MHB	9,49	8,90	-0,58	9,23	3,83	4,76	0,93	4,95	1,422	3,247	1,825	3,163	1,625	2,651	1,026	2,953
MBHB	9,49	8,86	-0,62	8,66	3,83	4,23	0,39	4,61	1,422	2,849	1,427	2,948	1,625	2,322	697	2,747
MHUB	9,49	8,68	-0,81	8,97	3,83	4,64	0,81	4,77	1,422	3,311	1,889	3,046	1,624	4,326	2,701	2,877
MLB	9,49	9,25	-0,24	9,44	3,83	5,28	1,44	5,00	1,422	3,354	1,932	2,989	1,625	2,733	1,108	2,860
MGB	9,49	8,26	-1,22	9,24	3,83	4,37	0,54	4,83	1,422	3,237	1,815	3,252	1,625	1,820	195	2,839
MBZBB	9,49	9,55	0,06	9,45	3,83	5,16	1,33	4,94	1,422	3,514	2,092	3,480	1,625	3,086	1,461	3,090
Código de las cubiertas de cápsula	ácido salicílico D				ácido rosmarínico				ácido salicílico B				ácido salicílico A			
	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10	Día 0	Día 5	Varia- ción	Día 10
MBBB	1,788	2,758	970	2,797	1,56	1,05	-0,51	1,06	1,49	2,22	0,73	2,32	2,76	0,34	-2,42	1,40
MCB	1,738	3,058	1,270	2,981	1,56	1,04	-0,52	1,22	1,49	2,51	1,02	3,22	3,28	0,28	-3,00	2,31
MZB	1,789	2,670	882	5,743	1,56	1,04	-0,52	1,26	1,49	2,12	0,63	3,11	3,03	0,67	-2,36	2,16
MHB	1,788	2,939	1,151	3,074	1,56	1,14	-0,42	1,15	1,49	2,40	0,91	2,78	3,07	0,36	-2,71	2,48
MBHB	1,788	2,644	856	2,858	1,56	1,05	-0,51	1,07	1,49	2,07	0,58	2,40	2,68	0,38	-2,30	1,77
MHUB	1,788	2,979	1,191	3,273	1,56	1,12	-0,44	1,28	1,49	2,41	0,92	2,51	2,79	1,53	-1,26	2,03
MLB	1,788	3,054	1,266	3,085	1,56	1,32	-0,24	1,19	1,49	2,44	0,95	2,63	2,02	0,45	-1,57	1,19
MGB	1,788	2,567	779	2,980	1,56	1,11	-0,45	1,12	1,49	2,16	0,67	2,53	2,2	0,39	-1,81	1,90
MBZBB	1,788	3,210	1,422	3,045	1,56	1,02	-0,54	1,30	1,49	2,93	1,44	2,90	2,07	0,45	-1,62	1,81

Tabla 4. Resultados del ensayo de índice de 7 ingredientes de *Panax notoginseng* de las muestras de cubiertas de cápsula de 9 colores diferentes

Código de las cubiertas de cápsula	R1				Rg1+Re				Rb1				Rc			
	Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10	
	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10
MBBB	0,95	0,56	-0,39	0,70	-0,25	4,02	2,60	-1,42	2,96	-1,06	2,29	1,34	-0,94	1,50	-0,78	0,16
MCB	0,95	0,48	-0,47	0,65	-0,30	4,02	2,18	-1,84	2,73	-1,28	2,29	1,11	-1,17	1,36	-0,93	0,11
MZB	0,95	0,61	-0,34	0,60	-0,36	4,02	2,75	-1,26	2,64	-1,37	2,29	1,52	-0,76	1,41	-0,88	0,16
MHB	0,95	0,61	-0,34	0,60	-0,35	4,02	2,72	-1,30	2,78	-1,23	2,29	1,46	-0,82	1,46	-0,82	0,14
MBHB	0,95	0,58	-0,37	0,68	-0,28	4,02	2,60	-1,41	2,99	-1,03	2,29	1,42	-0,86	1,58	-0,70	0,19
MHUB	0,95	0,58	-0,37	0,74	-0,21	4,02	2,42	-1,60	2,83	-1,18	2,29	1,29	-1,00	1,53	-0,75	0,22
MLB	0,95	0,67	-0,28	0,65	-0,30	4,02	3,02	-1,00	2,78	-1,23	2,29	1,54	-0,74	1,51	-0,77	0,17
MGB	0,95	0,65	-0,30	0,59	-0,37	4,02	2,81	-1,21	2,64	-1,38	2,29	1,50	-0,79	1,34	-0,95	0,11
MBZBB	0,95	0,59	-0,36	0,58	-0,37	4,02	2,57	-1,44	2,50	-1,52	2,29	1,36	-0,93	1,19	-1,10	0,10
Código de las cubiertas de cápsula	Rb2				Rb3				Rd							
	Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10		Varia- ción		Día 10	
	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10	Día 0	Día 5	Día 0	Día 10
MBBB	0,48	0,19	-0,29	0,10	-0,38	0,2432	0,17	-0,08	0,20	-0,04	0,1793	0,19	0,01	0,19	0,01	
MCB	0,48	0,13	-0,35	0,15	-0,34	0,2432	0,14	-0,10	0,17	-0,08	0,1793	0,24	0,06	0,17	-0,01	
MZB	0,48	0,27	-0,21	0,19	-0,29	0,2432	0,20	-0,04	0,19	-0,05	0,1793	0,19	0,01	0,17	-0,01	
MHB	0,48	0,29	-0,20	0,10	-0,38	0,2432	0,21	-0,03	0,20	-0,04	0,1793	0,32	0,14	0,17	-0,01	
MBHB	0,48	0,16	-0,32	0,24	-0,24	0,2432	0,20	-0,05	0,21	-0,03	0,1793	0,31	0,13	0,17	-0,01	
MHUB	0,48	0,17	-0,32	0,33	-0,15	0,2432	0,19	-0,06	0,22	-0,02	0,1793	0,25	0,07	0,34	0,16	
MLB	0,48	0,28	-0,20	0,19	-0,29	0,2432	0,22	-0,02	0,21	-0,03	0,1793	0,25	0,07	0,33	0,15	
MGB	0,48	0,08	-0,40	0,11	-0,37	0,2432	0,21	-0,04	0,17	-0,07	0,1793	0,24	0,06	0,19	0,01	
MBZBB	0,48	0,10	-0,38	0,08	-0,40	0,2432	0,20	-0,05	0,16	-0,09	0,1793	0,18	0,00	0,29	0,11	

Tabla 5. Resultados del ensayo de índice de ingredientes de fracciones eficaces de 3 categorías de las muestras de cubiertas de cápsula de 9 colores diferentes

Código de las cubiertas de cápsula	% de ácido fenólico total				% de saponina total				% de azúcar total			
	Día 0	Día 5	Variación	Variación	Día 0	Día 5	Variación	Variación	Día 0	Día 5	Variación	Variación
MBBB	1,85	1,75	-0,10	1,75	4,30	4,41	0,11	0,21	0,0142	0,0530	0,0388	0,0390
MCB	1,85	1,77	-0,08	1,81	4,30	4,52	0,22	0,61	0,0142	0,0534	0,0392	0,0391
MZB	1,85	1,84	-0,01	0,18	4,30	4,86	0,56	0,09	0,0142	0,0541	0,0399	0,0374
MHB	1,85	1,87	0,02	0,51	4,30	4,56	0,26	0,05	0,0142	0,0528	0,0386	0,0389
MBHB	1,85	1,86	0,01	0,17	4,30	5,11	0,81	0,44	0,0142	0,0534	0,0392	0,0362
MBHB	1,85	1,89	0,04	0,18	4,30	5,16	0,86	0,69	0,0142	0,0540	0,0398	0,0392
MLB	1,85	1,99	0,14	1,79	4,30	4,54	0,24	0,51	0,0142	0,0544	0,0402	0,0362
MGB	1,85	2,01	0,16	2,10	4,30	4,56	0,26	0,49	0,0142	0,0537	0,0395	0,0387
MBZBB	1,85	1,99	0,14	2,04	4,30	4,50	0,20	0,76	0,0142	0,0538	0,0396	0,0393

Tabla 6. Resultados del ensayo de contenido de borneol de las muestras de cubiertas de cápsula de 9 colores diferentes

Código de las cubiertas de cápsula	Contenido de borneol				
	Día 0	Día 5	Variación	Día 10	Variación
MBBB	15,93	16,48	0,55	16,32	0,39
MCB	15,93	15,63	-0,30	15,27	-0,66
MZB	15,93	16,14	0,21	15,92	-0,01
MHB	15,93	16,35	0,42	16,36	0,43
MBHB	15,93	15,46	-0,47	15,39	-0,54
MHUB	15,93	16,34	0,41	15,93	0,00
MLB	15,93	15,99	0,06	16,12	0,19
MGB	15,93	15,58	-0,35	15,49	-0,44
MBZBB	15,93	14,15	-1,78	13,83	-2,10

Tabla 7. Resultados del ensayo de índice de 8 ingredientes de *Radix salvia miltiorrhiza* de las 17 muestras de cubiertas de cápsula hechas con diferentes materiales y de diferentes colores

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salicílico A									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	19,14	11,22	-7,92	9,25	-9,89	14,31	-4,83	18,43	-0,71	9,06
MW'S	20,31	10,86	-9,45	9,27	-11,04	14,91	-5,40	18,72	-1,59	8,00
MBBB	21,08	11,29	-9,79	8,73	-12,35	15,13	-5,95	19,28	-1,80	7,87
MBBS	20,23	10,70	-9,53	9,14	-11,09	14,93	-5,30	17,21	-3,02	8,99
ZBBB	19,63	11,39	-8,24	9,67	-9,96	17,60	-2,03	17,16	-2,47	7,21
ZBBS	19,57	11,13	-8,44	9,51	-10,06	15,62	-3,95	18,72	-0,85	9,41
CB	20,04	11,18	-8,86	9,37	-10,67	15,46	-4,58	17,04	-3,00	7,02
CS	18,47	11,11	-7,36	9,81	-8,66	15,48	-2,99	17,85	-0,62	9,13
MCB	19,00	11,20	-7,80	9,54	-9,46	17,47	-1,53	17,77	-1,23	7,92
MCS	20,71	11,38	-9,33	10,46	-10,25	15,39	-5,32	16,20	-4,51	10,96
MZB	18,76	11,03	-7,73	9,53	-9,23	15,47	-3,29	19,03	0,27	8,06
MHB	18,84	11,16	-7,68	9,51	-9,33	16,50	-2,34	23,28	4,44	9,41
MHUB	18,56	11,10	-7,46	9,65	-8,91	16,24	-2,32	21,41	2,85	9,85
MBHB	18,76	11,14	-7,62	9,71	-9,05	15,29	-3,47	19,14	0,38	8,54
MLB	18,37	11,12	-7,25	9,85	-8,52	16,06	-2,31	17,11	-1,26	9,49
MGB	18,86	11,59	-7,27	9,97	-8,89	14,76	-4,10	18,60	-0,26	8,99
MBZBB	18,39	10,83	-7,56	9,72	-8,67	16,14	-2,25	19,07	0,68	8,04
Código de las cubiertas de cápsula	aldenido protocatechuico									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	5,07	3,46	-1,61	3,88	-1,19	3,50	-1,57	4,26	-0,81	4,18
MW'S	5,41	3,73	-1,68	4,11	-1,3	3,83	-1,58	4,09	-1,32	4,39
MBBB	5,29	3,44	-1,85	3,62	-1,67	3,66	-1,63	4,43	-0,86	3,45
MBBS	5,45	3,67	-1,78	4,17	-1,28	4,21	-1,24	4,49	-0,96	4,56
ZBBB	5,2	3,58	-1,62	4,17	-1,03	5,13	-0,07	3,70	-1,50	3,41

Código de las cubiertas de cápsula	aldehído protocatechuico											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
ZBBS	5,17	3,75	-1,42	4,25	-0,92	4,01	-1,16	4,31	-0,86	4,28	-0,89	
CB	5,23	3,48	-1,75	3,87	-1,36	3,79	-1,44	3,70	-1,53	3,01	-2,22	
CS	4,99	3,71	-1,28	4,2	-0,79	3,73	-1,26	4,13	-0,86	4,37	-0,62	
MCB	4,32	3,54	-0,78	4,02	-0,3	4,70	0,38	4,06	-0,26	4,26	-0,06	
MCS	5,39	3,92	-1,47	5,03	-0,36	4,43	-0,96	3,82	-1,57	4,92	-0,47	
MZB	4,97	3,49	-1,48	4,05	-0,92	3,85	-1,12	4,31	-0,66	3,59	-1,38	
MHB	5	3,54	-1,46	4,13	-0,87	4,35	-0,65	5,57	0,57	4,42	-0,58	
MHUB	4,91	3,56	-1,35	4,21	-0,7	4,02	-0,89	4,84	-0,07	4,48	-0,43	
MBHB	4,94	3,6	-1,34	4,22	-0,72	3,82	-1,12	4,24	-0,70	3,68	-1,26	
MLB	4,86	3,64	-1,22	4,41	-0,45	4,04	-0,82	3,80	-1,06	4,57	-0,29	
MGB	5,02	3,7	-1,32	4,32	-0,7	3,50	-1,52	4,22	-0,80	4,19	-0,83	
MBZBB	4,83	3,51	-1,32	4,18	-0,65	4,09	-0,74	4,14	-0,69	2,83	-2,00	
Código de las cubiertas de cápsula	ácido salvanólico L											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
	1,668	1,377	-291	1,292	-376	1,105	-563	1,254	-414	1,079	-589	
	1,791	1,476	-315	1,375	-416	1,237	-554	1,328	-463	1,170	-621	
	1,763	1,427	-336	1,225	-538	1,162	-601	1,376	-387	884	-879	
	1,807	1,463	-344	1,375	-432	1,310	-497	1,391	-416	1,205	-602	
	1,742	1,467	-275	1,414	-328	1,536	-206	1,136	-606	901	-841	
	1,731	1,535	-196	1,405	-326	1,279	-452	1,353	-378	1,223	-508	
	1,694	1,412	-282	1,351	-343	1,260	-434	1,218	-476	911	-783	
	1,663	1,530	-133	1,474	-189	1,280	-383	1,148	-515	1,172	-491	
	1,669	1,427	-242	1,333	-336	1,559	-110	1,274	-395	1,081	-588	
	1,859	1,589	-270	1,722	-137	1,477	-382	1,263	-596	1,258	-601	

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salviandólico L									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MZB	1.685	1.410	-275	1.355	-330	1.240	-445	1.415	-270	951
MHB	1.673	1.435	-238	1.354	-319	1.481	-192	1.815	142	1.328
MHUB	1.619	1.430	-189	1.422	-197	1.315	-304	1.507	-112	1.216
MBHB	1.688	1.453	-235	1.443	-245	1.192	-496	1.257	-431	1.030
MLB	1.638	1.453	-185	1.487	-151	1.304	-334	1.255	-383	1.212
MGB	1.691	1.487	-204	1.415	-276	1.064	-627	1.315	-376	1.118
MBZBB	1.636	1.408	-228	1.396	-240	1.299	-337	1.294	-342	927
Código de las cubiertas de cápsula	ácido salviandólico M									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	1.615	1.344	-271	1.200	-415	1.023	-592	1.197	-418	1.045
MWS	1.705	1.448	-257	1.271	-434	1.152	-553	1.228	-477	1.140
MBBB	1.656	1.395	-261	1.156	-500	1.115	-541	1.313	-343	857
MBBS	1.712	1.490	-222	1.300	-412	1.241	-471	1.332	-380	1.165
ZBBB	1.620	1.495	-125	1.331	-289	1.409	-211	1.060	-560	851
ZBBS	1.610	1.555	-55	1.336	-274	1.207	-403	1.256	-354	1.159
CB	1.545	1.455	-90	1.274	-271	1.181	-364	1.140	-405	828
CS	1.559	1.526	-33	1.397	-162	1.195	-364	1.085	-474	1.132
MCB	1.598	1.422	-176	1.328	-270	1.505	-93	1.221	-377	1.071
MCS	1.773	1.570	-203	1.664	-109	1.383	-390	1.169	-604	1.231
MZB	1.604	1.397	-207	1.336	-268	1.138	-466	1.378	-226	888
MHB	1.591	1.393	-198	1.345	-246	1.389	-202	1.741	150	1.780
MHUB	1.516	1.396	-120	1.413	-103	1.220	-296	1.329	-187	1.115
MBHB	1.579	1.393	-186	1.434	-145	1.072	-507	1.185	-394	939
MLB	1.515	1.400	-115	1.470	-45	1.193	-322	1.107	-408	1.399

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salviánico M									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MGB	1.558	1.426	-132	1.374	-184	991	-567	1.186	-372	1.019
MBZBB	1.477	1.354	-123	1.342	-135	1.177	-300	1.146	-331	864
ácido salviánico D										
Código de las cubiertas de cápsula	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	1.788	1.326	-462	1.030	-758	730	-1.058	744	-1.044	502
MWS	1.894	1.444	-450	1.119	-775	830	-1.064	769	-1.125	616
MBBB	1.871	1.363	-508	1.023	-848	856	-1.015	883	-988	412
MBBS	1.917	1.375	-542	1.117	-800	890	-1.027	854	-1.063	556
ZBBB	1.860	1.365	-495	1.085	-775	985	-875	584	-1.276	985
ZBBS	1.827	1.398	-429	1.081	-746	812	-1.015	683	-1.144	474
CB	1.830	1.308	-522	1.028	-802	794	-1.036	612	-1.218	342
CS	1.754	1.380	-374	1.092	-662	816	-938	632	-1.122	502
MCB	1.622	1.342	-280	1.067	-565	1.118	-504	798	-824	511
MCS	1.889	1.525	-364	1.394	-495	1.050	-839	687	-1.202	618
MZB	1.750	1.314	-436	1.074	-676	804	-946	890	-860	421
MHB	1.757	1.328	-429	1.085	-672	1.037	-720	1.109	-648	848
MHUB	1.712	1.338	-374	1.183	-529	959	-753	694	-1.018	607
MBHB	1.743	1.339	-404	1.198	-545	768	-975	810	-933	428
MLB	1.703	1.329	-374	1.663	-40	871	-832	729	-974	639
MGB	1752	1364	-388	1099	-653	787	-965	720	-1032	505
MBZBB	1689	1282	-407	1070	-619	863	-826	697	-992	452
ácido rosmarínico										
Código de las cubiertas de cápsula	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	1.98	1.39	-0,59	1.29	-0,69	1,19	-0,79	1,42	-0,56	0,83
										-1,15

Código de las cubiertas de capsula	ácido rosmarínico										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWS	2	1,47	-0,53	1,36	-0,64	1,31	-0,69	1,52	-0,48	0,89	-1,11
MBBB	1,95	1,43	-0,52	1,21	-0,74	1,22	-0,73	1,55	-0,4	0,69	-1,26
MBBS	1,99	1,45	-0,54	1,36	-0,63	1,39	-0,6	1,55	-0,44	0,93	-1,06
ZBBB	1,92	1,44	-0,48	1,4	-0,52	1,59	-0,33	1,27	-0,65	0,71	-1,21
ZBBS	1,91	1,49	-0,42	1,39	-0,52	1,33	-0,58	1,5	-0,41	0,91	-1
CB	1,84	1,41	-0,43	1,34	-0,5	1,32	-0,52	1,37	-0,47	0,75	-1,09
CS	1,84	1,5	-0,34	1,44	-0,4	1,35	-0,49	1,3	-0,54	0,9	-0,94
MCB	1,91	1,42	-0,49	1,36	-0,55	1,62	-0,29	1,4	-0,51	1,03	-0,88
MCS	2,06	1,57	-0,49	1,69	-0,37	1,52	-0,54	1,42	-0,64	0,95	-1,11
MZB	1,86	1,39	-0,47	1,37	-0,49	1,27	-0,59	1,51	-0,35	0,72	-1,14
MHB	1,89	1,41	-0,48	1,38	-0,51	1,51	-0,38	1,96	0,07	1,08	-0,81
MHUB	1,84	1,41	-0,43	1,43	-0,41	1,37	-0,47	1,71	-0,13	0,9	-0,94
MBHB	1,84	1,43	-0,41	1,46	-0,38	1,26	-0,58	1,45	-0,39	0,78	-1,06
MLB	1,82	1,44	-0,38	1,5	-0,32	1,46	-0,36	1,36	-0,46	0,91	-0,91
MGB	1,89	1,46	-0,43	1,43	-0,46	1,21	-0,68	1,47	-0,42	0,76	-1,13
MBZBB	1,82	1,39	-0,43	1,4	-0,42	1,57	-0,25	1,44	-0,38	0,68	-1,14
Código de las cubiertas de capsula	ácido salicílico B										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWB	3,14	1,28	-1,66	1,76	-1,38	1,37	-1,77	1,18	-1,96	0,42	-2,72
MWS	3,26	1,35	-1,91	1,91	-1,35	1,51	-1,75	1,25	-2,01	0,46	-2,8
MBBB	3,17	1,28	-1,89	1,64	-1,53	1,39	-1,78	1,28	-1,89	0,31	-2,86
MBBS	3,21	1,3	-1,91	1,83	-1,38	1,53	-1,68	1,28	-1,93	0,44	-2,77
ZBBB	2,99	1,28	-1,71	1,9	-1,09	1,81	-1,18	1,02	-1,97	0,72	-2,27
ZBBS	2,95	1,33	-1,62	1,87	-1,08	1,47	-1,48	1,18	-1,77	0,44	-2,51

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salviánico B											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
CB	2,85	1,25	-1,6	1,79	-1,06	1,45	-1,4	1,07	-1,78	0,4	-2,45	
CS	2,85	1,32	-1,53	1,89	-0,96	1,48	-1,37	1,01	-1,84	0,42	-2,43	
MCB	2,79	1,27	-1,52	1,79	-1	1,98	-0,81	1,14	-1,65	0,41	-2,38	
MCS	3,07	1,42	-1,65	2,42	-0,65	1,84	-1,23	1,11	-1,96	0,48	-2,59	
MZB	2,88	1,24	-1,64	1,82	-1,06	1,43	-1,45	1,27	-1,61	0,34	-2,54	
MHB	2,85	1,26	-1,59	1,81	-1,04	1,84	-1,01	1,77	-1,08	0,49	-2,36	
MHUB	2,78	1,25	-1,53	1,91	-0,87	1,59	-1,19	1,4	-1,38	0,46	-2,32	
MBHB	3,06	1,25	-1,81	1,93	-1,13	1,34	-1,72	1,2	-1,86	0,4	-2,66	
MLB	2,82	1,25	-1,57	1,98	-0,84	1,48	-1,34	1,14	-1,68	0,48	-2,34	
MGB	2,95	1,29	-1,66	1,86	-1,09	1,25	-1,7	1,16	-1,79	0,64	-2,31	
MBZBB	2,79	1,22	-1,57	1,83	-0,96	1,46	-1,33	1,34	-1,45	0,42	-2,37	
Código de las cubiertas de cápsula	ácido salviánico A											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MWB	3,02	2,29	-0,73	1,9	-1,12	1,82	-1,2	1,89	-1,13	1,97	-1,05	
MWS	3,28	2,47	-0,81	1,98	-1,3	2,04	-1,24	1,8	-1,48	2,24	-1,04	
MBBB	3,03	2,36	-0,67	1,71	-1,32	2	-1,03	2,08	-0,95	1,58	-1,45	
MBBS	3,07	2,36	-0,71	1,9	-1,17	2,23	-0,84	2,22	-0,85	2,2	-0,87	
ZBBB	2,68	2,24	-0,44	1,85	-0,83	2,53	-0,15	1,61	-1,07	1,15	-1,53	
ZBBS	2,79	2,42	-0,37	1,94	-0,85	2,05	-0,74	1,89	-0,9	1,92	-0,87	
CB	2,02	2,23	0,21	1,71	-0,31	1,88	-0,14	1,54	-0,48	1,15	-0,87	
CS	2,2	2,37	0,17	1,95	-0,25	1,83	-0,37	1,57	-0,63	1,99	-0,21	
MCB	2,07	2,24	0,17	2,2	0,13	2,42	0,35	1,66	-0,41	1,89	-0,18	
MCS	2,42	2,49	0,07	2,24	-0,18	2,16	-0,26	1,59	-0,83	2,1	-0,32	
MZB	2,16	2,12	-0,04	2,1	-0,06	1,67	-0,49	2,02	-0,14	1,5	-0,66	

Código de las cubiertas de cápsula	ácido salivariónico A											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MHB	1,42	2,1	0,68	2,18	0,76	1,97	0,55	2,68	1,26	1,94	0,52	
MHUB	1,21	2,11	0,9	2,23	1,02	1,58	0,37	2,07	0,86	1,86	0,65	
MBHB	1,58	2,07	0,49	2,33	0,75	1,39	-0,19	1,84	0,26	1,32	-0,26	
MLB	1,41	2,01	0,6	2,38	0,97	1,44	0,03	1,53	0,12	1,78	0,37	
MGB	1,24	1,97	0,73	2,26	1,02	1,34	0,1	1,73	0,49	1,74	0,5	
MBZBB	1,28	2,01	0,73	2,08	0,8	1,62	0,34	1,42	0,14	1,11	-0,17	

Tabla 8. Resultados del ensayo de índice de 7 ingredientes de *Panax notoginseng* en las 17 muestras de cubiertas de cápsula hechas con diferentes materiales y de diferentes colores

Código de las cubiertas de cápsula	R1											Variación
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MWB	0,48	0,73	0,25	0,79	0,31	0,47	-0,01	0,47	-0,01	0,69	0,21	
MWS	0,6	0,77	0,17	0,96	0,36	0,53	-0,07	0,5	-0,1	0,85	0,25	
MBBB	0,49	0,75	0,26	0,87	0,38	0,47	-0,02	0,44	-0,05	0,76	0,27	
MBBS	0,57	0,83	0,26	0,84	0,27	0,54	-0,03	0,54	-0,03	0,57	0	
ZBBB	0,48	0,79	0,31	0,77	0,29	0,47	-0,01	0,43	-0,05	0,67	0,19	
ZBBS	0,55	0,88	0,33	0,84	0,29	0,53	-0,02	0,53	-0,02	0,8	0,25	
CB	0,48	0,77	0,29	0,8	0,32	0,46	-0,02	0,48	0	0,67	0,19	
CS	0,53	0,9	0,37	0,96	0,43	0,54	0,01	0,64	0,11	0,81	0,28	
MCB	0,59	0,74	0,15	0,89	0,3	0,43	-0,16	0,52	-0,07	0,67	0,08	
MCS	0,48	0,86	0,38	0,94	0,46	0,56	0,08	0,58	0,1	0,67	0,19	
MZB	0,46	0,77	0,31	0,75	0,29	0,44	-0,02	0,57	0,11	0,69	0,23	
MHB	0,48	0,79	0,31	0,82	0,34	0,46	-0,02	0,45	-0,03	0,68	0,2	
MHUB	0,48	0,73	0,25	0,77	0,29	0,44	-0,04	0,4	-0,08	0,62	0,14	
MBHB	0,55	0,75	0,2	0,83	0,28	0,47	-0,08	0,48	-0,07	0,64	0,09	
MLB	0,54	0,74	0,2	0,85	0,31	0,47	-0,07	0,44	-0,1	0,64	0,1	
MGB	0,46	0,74	0,28	0,66	0,2	0,5	0,04	0,46	0	0,72	0,26	
MBZBB	0,49	0,76	0,27	0,67	0,18	0,51	0,02	0,48	-0,01	0,71	0,22	
Código de las cubiertas de cápsula	Rg1+Re											Variación
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MWB	2,34	3,94	1,6	3,87	1,53	2,32	-0,02	2,23	-0,11	3,23	0,89	
MWS	2,79	4,22	1,43	4,45	1,66	2,68	-0,11	2,45	-0,34	3,85	1,06	
MBBB	2,31	3,99	1,68	4,27	1,96	2,35	0,04	2,15	-0,16	3,43	1,12	
MBBS	2,71	4,22	1,51	4,48	1,77	2,68	-0,03	2,68	-0,03	2,76	0,05	
ZBBB	2,31	4,1	1,79	3,94	1,63	2,28	-0,03	2,18	-0,13	3,11	0,8	

Código de las cubiertas de cápsula	Rg1+Re										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
ZBBS	2,57	4,5	1,93	4,42	1,86	2,68	0,11	2,5	-0,07	3,63	1,06
CB	2,29	4,03	1,74	4,27	1,98	2,31	0,02	2,17	-0,12	3,11	0,82
CS	2,47	4,48	2,01	4,73	2,26	2,64	0,17	2,72	0,25	3,73	1,26
MCB	2,86	3,94	1,08	4,3	1,44	2,24	-0,62	2,35	-0,51	3,18	0,32
MCS	2,34	4,49	2,15	4,55	2,21	2,72	0,38	2,63	0,29	3,15	0,81
MZB	2,28	4,09	1,81	3,99	1,71	2,18	-0,1	2,54	0,26	3,04	0,76
MHB	2,39	4,11	1,72	4,2	1,81	2,25	-0,14	2,19	-0,2	3,01	0,62
MHUB	2,43	3,83	1,4	4,05	1,62	2,22	-0,21	2,02	-0,41	2,92	0,49
MBHB	2,32	3,9	1,58	4,16	1,84	2,4	0,08	2,15	-0,17	3	0,68
MLB	2,33	3,79	1,46	4,3	1,97	2,39	0,06	2,2	-0,13	2,86	0,53
MGB	2,23	3,84	1,61	3,31	1,08	2,32	0,09	2,3	0,07	3,25	1,02
MBZBB	2,41	3,93	1,52	3,41	1	2,28	-0,13	2,3	-0,11	3,19	0,78
Código de las cubiertas de cápsula	Rb1										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWB	1,69	2,27	0,58	1,91	0,22	1,61	-0,08	1,73	0,04	1,81	0,12
MWS	2,04	2,38	0,34	2,15	0,11	1,97	-0,07	1,93	-0,11	2,26	0,22
MBBB	1,63	2,51	0,88	2,17	0,54	1,7	0,07	1,65	0,02	1,96	0,33
MBBS	1,97	2,57	0,6	2,24	0,27	1,93	-0,04	2,13	0,16	1,68	-0,29
ZBBB	1,61	2,37	0,76	1,98	0,37	1,6	-0,01	1,66	0,05	1,77	0,16
ZBBS	1,85	2,57	0,72	2,26	0,41	1,93	0,08	2,01	0,16	2,15	0,3
CB	1,61	2,37	0,76	2,24	0,63	1,68	0,07	1,64	0,03	1,75	0,14
CS	1,76	2,77	1,01	2,29	0,53	1,98	0,22	2,21	0,45	2,24	0,48
MCB	2,11	2,18	0,07	2,07	-0,04	1,64	-0,47	1,77	-0,34	1,87	-0,24
MCS	1,64	2,73	1,09	2,2	0,56	1,98	0,34	2,02	0,38	1,82	0,18

Código de las cubiertas de cápsula	Rb1									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MZB	1,64	2,48	0,84	2,02	0,38	1,49	-0,15	1,89	0,25	1,74
MHB	1,73	2,52	0,79	1,99	0,26	1,6	-0,13	1,48	-0,25	1,74
MHUB	1,7	2,47	0,77	2,01	0,31	1,61	-0,09	1,36	-0,34	1,65
MBHB	1,58	2,32	0,74	1,94	0,36	1,84	0,26	1,35	-0,23	1,68
MLB	1,68	2,25	0,57	7,99	0,31	1,95	0,27	1,5	-0,18	1,62
MGB	1,57	2,3	0,73	1,55	-0,02	1,79	0,22	1,55	-0,02	1,89
MBZBB	1,74	2,34	0,6	1,6	-0,14	1,71	-0,03	1,55	-0,19	1,87
Código de las cubiertas de cápsula	Rc									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	0,17	0,22	0,05	0,22	0,05	0,17	0	0,35	0,18	0,17
MWS	0,21	0,4	0,19	0,19	-0,02	0,17	-0,04	0,25	0,04	0,21
MBBB	0,16	0,51	0,35	0,32	0,16	0,16	0	0,25	0,09	0,22
MBBS	0,2	0,33	0,13	0,25	0,05	0,17	-0,03	0,25	0,05	0,16
ZBBB	0,16	0,33	0,17	0,31	0,15	0,15	-0,01	0,14	-0,02	0,22
ZBBS	0,18	0,35	0,17	0,32	0,14	0,17	-0,01	0,27	0,09	0,21
CB	0,15	0,35	0,2	0,39	0,24	0,28	0,13	0,24	0,09	0,17
CS	0,17	0,56	0,39	0,27	0,1	0,19	0,02	0,5	0,33	0,27
MCB	0,19	0,22	0,03	0,21	0,02	0,17	-0,02	0,24	0,05	0,18
MCS	0,16	0,37	0,21	0,21	0,05	0,18	0,02	0,33	0,17	0,23
MZB	0,16	0,47	0,31	0,2	0,04	0,13	-0,03	0,26	0,1	0,19
MHB	0,17	0,49	0,32	0,21	0,04	0,16	-0,01	0,11	-0,06	0,22
MHUB	0,17	0,6	0,43	0,21	0,04	0,14	-0,03	0,13	-0,04	0,18
MBHB	0,14	0,24	0,1	0,21	0,07	0,24	0,1	0,12	-0,02	0,16
MLB	0,2	0,33	0,13	0,2	0	0,24	0,04	0,11	-0,09	0,17

Código de las cubiertas de cápsula	Rc										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MGB	0,14	0,32	0,18	0,17	0,03	0,21	0,07	0,12	-0,02	0,24	0,1
MBZBB	0,15	0,28	0,13	0,17	0,02	0,24	0,09	0,13	-0,02	0,24	0,09
Código de las cubiertas de cápsula	Rb2										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWB	0,19	0,65	0,46	0,12	-0,07	0,33	0,14	0,3	0,11	0,05	-0,14
MWS	0,16	0,86	0,7	0,12	-0,04	0,37	0,21	0,35	0,19	0,08	-0,08
MBBB	0,15	0,69	0,54	0,11	-0,04	0,27	0,12	0,24	0,09	0,07	-0,08
MBBS	0,11	0,69	0,58	0,1	-0,01	0,27	0,16	0,24	0,13	0,09	-0,02
ZBBB	0,1	0,65	0,55	0,12	0,02	0,13	0,03	0,24	0,14	0,07	-0,03
ZBBS	0,08	0,72	0,64	0,72	0,04	0,16	0,08	0,17	0,09	0,07	-0,01
CB	0,11	0,65	0,54	0,16	0,05	0,67	0,56	0,13	0,02	0,06	-0,05
CS	0,11	0,8	0,69	0,11	0	0,64	0,43	0,39	0,28	0,12	0,01
MCB	0,11	0,52	0,41	0,09	-0,02	0,44	0,33	0,21	0,1	0,08	-0,03
MCS	0,08	0,54	0,46	0,1	0,02	0,38	0,3	0,24	0,16	0,08	0
MZB	0,18	0,49	0,31	0,31	0,13	0,27	0,09	0,13	-0,05	0,07	-0,11
MHB	0,2	0,56	0,36	0,11	-0,09	0,25	0,05	0,11	-0,09	0,08	-0,12
MHUB	0,09	0,52	0,43	0,07	-0,02	0,31	0,22	0,3	0,21	0,06	-0,03
MBHB	0,07	0,51	0,44	0,12	0,05	0,35	0,28	0,25	0,08	0,05	-0,02
MLB	0,25	0,49	0,24	0,1	-0,15	0,32	0,07	0,3	0,05	0,06	-0,19
MGB	0,25	0,4	0,15	0,07	-0,18	0,24	-0,01	0,3	0,05	0,08	-0,17
MBZBB	0,23	0,44	0,21	0,06	-0,17	0,19	-0,04	0,26	0,03	0,09	-0,14
Código de las cubiertas de cápsula	Rb3										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWB	0,21	0,21	0	0,2	-0,01	0,19	-0,02	0,23	0,02	0,23	0,02

Código de las cubiertas de cápsula	Rb3										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWS	0,24	0,26	0,02	0,24	0	0,24	0	0,23	-0,01	0,29	0,05
MBBB	0,21	0,27	0,06	0,24	0,03	0,23	0,02	0,19	-0,02	0,25	0,04
MBES	0,26	0,24	-0,02	0,25	-0,01	0,23	-0,03	0,25	-0,01	0,2	-0,06
ZBBB	0,21	0,23	0,02	0,22	0,01	0,2	-0,01	0,19	-0,02	0,24	0,03
ZBBS	0,23	0,27	0,04	0,3	0,07	0,24	0,01	0,23	0	0,27	0,04
CB	0,21	0,25	0,04	0,26	0,05	0,31	0,1	0,19	-0,02	0,22	0,01
CS	0,22	0,3	0,08	0,26	0,04	0,23	0,01	0,3	0,08	0,34	0,12
MCB	0,26	0,22	-0,04	0,24	-0,02	0,19	-0,07	0,23	-0,03	0,25	-0,01
MCS	0,21	0,26	0,05	0,25	0,04	0,25	0,04	0,26	0,05	0,23	0,02
MZB	0,21	0,26	0,05	0,21	0	0,22	0,01	0,24	0,03	0,23	0,02
MHB	0,22	0,26	0,04	0,22	0	0,23	0,01	0,26	0,04	0,23	0,01
MHUB	0,22	0,23	0,01	0,21	-0,01	0,2	-0,02	0,26	0,04	0,21	-0,01
MBHB	0,22	0,22	0	0,22	0	0,2	-0,02	0,25	0,03	0,21	-0,01
MILB	0,23	0,23	0	0,23	0	0,21	-0,02	0,25	0,02	0,21	-0,02
MGB	0,2	0,23	0,03	0,18	-0,02	0,19	-0,01	0,27	0,07	0,25	0,05
MBZBB	0,21	0,23	0,02	0,19	-0,02	0,19	-0,02	0,26	0,05	0,26	0,05
Código de las cubiertas de cápsula	Rd										
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación
MWB	0,42	0,27	-0,15	0,25	-0,17	0,24	-0,18	0,6	0,18	0,42	0
MWS	0,35	0,25	-0,1	0,3	-0,05	0,42	0,07	0,59	0,24	0,51	0,16
MBBB	0,2	0,28	0,08	0,27	0,07	0,31	0,11	0,55	0,35	0,44	0,24
MBBS	0,27	0,31	0,04	0,32	0,05	0,36	0,09	0,66	0,39	0,49	0,22
ZBBB	0,2	0,29	0,09	0,26	0,06	0,29	0,09	0,75	0,55	0,4	0,2
ZBBS	0,23	0,31	0,08	0,32	0,09	0,34	0,11	0,71	0,48	0,48	0,25

Código de las cubiertas de cápsula	Rd											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
CB	0,47	0,28	-0,19	0,28	-0,19	0,38	-0,09	0,69	0,22	0,39	-0,08	
CS	0,53	0,32	-0,21	0,33	-0,2	0,36	-0,17	0,69	0,16	0,51	-0,02	
MCB	0,41	0,28	-0,13	0,29	-0,12	0,28	-0,13	0,69	0,28	0,42	0,01	
MCS	0,25	0,31	0,06	0,33	0,08	0,37	0,12	0,68	0,43	0,39	0,14	
MZB	0,21	0,27	0,06	0,26	0,05	0,29	0,08	0,69	0,48	0,36	0,15	
MHB	0,22	0,28	0,06	0,27	0,05	0,3	0,08	0,2	-0,02	0,36	0,14	
MHUB	0,48	0,26	-0,22	0,25	-0,23	0,29	-0,19	0,17	-0,31	0,33	-0,15	
MBHB	0,44	0,27	-0,17	0,27	-0,17	0,46	0,02	0,17	-0,27	0,35	-0,09	
MLB	0,48	0,26	-0,22	0,28	-0,2	0,55	0,07	0,2	-0,28	0,34	-0,14	
MGB	0,4	0,27	-0,13	0,23	-0,17	0,56	0,16	0,19	-0,21	0,39	-0,01	
MBZBB	0,37	0,28	-0,09	0,3	-0,07	0,52	0,15	0,19	-0,18	0,38	0,01	

Tabla 9. Datos del ensayo de índice de 3 ingredientes de las fracciones eficaces de las 17 muestras de cubiertas de cápsula de diferentes colores

Código de las cubiertas de cápsula	% de ácido fenólico total									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	1,937	1,908	-0,030	2,191	0,254	1,953	0,016	1,930	-0,008	1,762
MWS	1,816	1,752	-0,064	2,431	0,615	1,754	-0,062	1,983	0,167	1,944
MBBB	1,707	1,726	0,019	1,858	0,151	1,768	0,061	1,934	0,227	1,760
MBBS	1,845	1,648	-0,197	2,219	0,373	1,924	0,079	1,892	0,047	1,903
ZBBB	1,775	1,787	0,012	2,006	0,231	1,864	0,090	1,914	0,139	1,831
ZBBS	1,818	1,704	-0,114	2,208	0,390	1,757	-0,061	1,788	-0,031	1,850
CB	1,880	1,560	-0,320	2,597	0,717	1,935	0,055	1,850	-0,030	1,751
CS	1,654	1,820	0,166	3,019	1,365	2,102	0,448	1,839	0,185	1,863
MCB	1,810	1,660	-0,150	2,170	0,360	1,753	-0,057	1,779	-0,030	1,838
MCS	1,704	1,650	-0,054	2,998	1,294	1,752	0,048	1,805	0,101	1,837
MZB	1,753	1,378	-0,375	2,561	0,807	1,966	0,213	1,704	-0,050	1,879
MHB	1,805	1,976	0,171	2,753	0,948	1,744	-0,060	1,938	0,133	1,872
MHUB	1,746	1,345	-0,401	2,602	0,856	1,917	0,171	1,989	0,244	1,806
MBHB	1,827	1,919	0,092	2,597	0,769	2,023	0,195	1,585	-0,243	1,898
MLB	1,798	1,353	-0,445	2,557	0,759	1,864	0,066	1,737	-0,060	1,857
MGB	1,684	1,857	0,173	2,412	0,728	2,108	0,424	1,787	0,103	1,916
MBZBB	1,812	1,536	-0,276	2,710	0,898	1,842	0,030	1,907	0,095	2,045
Código de las cubiertas de cápsula	% de saponina total									
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6
MWB	4,656	6,579	1,924	3,915	-0,740	4,879	0,224	4,593	-0,063	4,538
MWS	3,867	7,264	3,397	3,969	0,102	4,634	0,767	4,643	0,776	4,832
MBBB	4,082	6,789	2,707	3,780	-0,303	4,685	0,603	4,551	0,469	4,633
MBBS	3,795	7,248	3,453	5,109	1,314	5,028	1,233	4,984	1,189	4,925
ZBBB	3,893	6,488	2,595	3,502	-0,391	4,771	0,878	4,500	0,607	5,148

Código de las cubiertas de cápsula	% de saponina total											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
ZBBS	4,009	7,028	3,019	4,035	0,026	5,062	1,053	5,034	1,025	4,336	0,327	
CB	4,039	6,459	2,421	5,676	1,537	5,566	1,527	4,889	0,851	4,757	0,718	
CS	3,944	7,077	3,133	8,999	5,055	6,210	2,266	5,118	1,174	4,753	0,809	
MCB	4,540	6,561	2,021	4,274	-0,265	5,186	0,646	5,035	0,496	5,056	0,517	
MCS	3,907	7,037	3,130	6,058	2,151	5,436	1,530	5,096	1,189	5,142	1,235	
MZB	4,375	6,620	2,244	4,791	0,416	5,651	1,276	5,071	0,696	5,214	0,839	
MHB	4,246	8,770	4,525	7,108	2,862	5,257	1,011	5,071	0,825	5,074	0,829	
MHUB	3,881	6,997	3,116	5,813	1,932	5,354	1,472	5,177	1,296	4,772	0,891	
MBHB	4,464	6,469	2,005	5,185	0,721	5,513	1,049	5,237	0,773	5,015	0,551	
MLB	4,459	6,444	1,984	5,839	1,380	6,423	1,963	5,715	1,256	5,084	0,625	
MGB	4,345	6,061	1,717	7,675	3,331	5,138	0,794	5,052	0,707	4,996	0,651	
MBZBB	3,884	7,066	3,182	7,258	3,374	4,976	1,091	5,016	1,132	5,156	1,272	
Código de las cubiertas de cápsula	% de azúcar total											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MWB	0,016	0,013	-0,003	0,040	0,023	0,049	0,033	0,054	0,037	0,055	0,039	
MWS	0,016	0,018	0,002	0,038	0,023	0,045	0,029	0,052	0,036	0,054	0,038	
MBBB	0,015	0,015	0,000	0,038	0,023	0,041	0,026	0,045	0,030	0,051	0,036	
MBBS	0,015	0,017	0,002	0,034	0,019	0,039	0,024	0,050	0,035	0,054	0,039	
ZBBB	0,016	0,015	-0,001	0,032	0,016	0,039	0,023	0,052	0,036	0,053	0,037	
ZBBS	0,015	0,017	0,002	0,037	0,022	0,040	0,025	0,046	0,031	0,053	0,037	
CB	0,015	0,015	0,000	0,042	0,027	0,047	0,031	0,052	0,037	0,055	0,040	
CS	0,015	0,019	0,004	0,040	0,025	0,041	0,026	0,056	0,041	0,055	0,040	
MCB	0,015	0,016	0,001	0,040	0,025	0,041	0,026	0,052	0,037	0,053	0,038	
MCS	0,015	0,017	0,001	0,036	0,021	0,041	0,026	0,051	0,035	0,054	0,038	

Código de las cubiertas de cápsula	% de azúcar total											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MZB	0,016	0,014	-0,001	0,037	0,021	0,043	0,028	0,049	0,034	0,052	0,036	
MHB	0,015	0,019	0,004	0,040	0,025	0,039	0,024	0,048	0,033	0,053	0,038	
MHUB	0,016	0,015	-0,001	0,038	0,022	0,042	0,027	0,052	0,036	0,052	0,037	
MBHB	0,016	0,013	-0,003	0,039	0,023	0,041	0,025	0,052	0,036	0,052	0,036	
MLB	0,016	0,015	0,000	0,037	0,022	0,045	0,029	0,051	0,035	0,053	0,038	
MGB	0,015	0,017	0,002	0,034	0,019	0,043	0,028	0,054	0,039	0,052	0,037	
MBZBB	0,016	0,016	0,000	0,045	0,029	0,043	0,027	0,053	0,037	0,051	0,035	

Tabla 10. Datos de ensayo del contenido de borneol en las 17 muestras de cubiertas de cápsula de diferentes colores

Código de las cubiertas de cápsula	Contenido de borneol											
	Mes 0	Mes 1	Variación	Mes 2	Variación	Mes 3	Variación	Mes 4,5	Variación	Mes 6	Variación	
MWB	16,29	16,01	-0,28	16,16	-0,13	16,47	0,18	16,66	0,37	12,11	-4,18	
MWS	16,54	16,78	0,24	16,08	-0,46	16,87	0,33	16,90	0,36	14,18	-2,36	
MBBB	15,69	16,83	1,13	15,52	-0,18	14,90	-0,79	16,63	0,94	10,17	-5,52	
MBBS	15,93	17,58	1,66	15,63	-0,30	16,24	0,31	16,02	0,09	14,63	-1,30	
ZBBB	15,70	16,46	0,76	15,63	-0,06	16,55	0,85	16,78	1,08	12,82	-2,87	
ZBBS	15,79	16,22	0,43	15,72	-0,07	17,07	1,28	16,00	0,21	13,01	-2,78	
CB	15,83	15,44	-0,39	15,33	-0,49	15,69	-0,14	16,23	0,40	14,83	-1,00	
CS	15,93	18,24	2,31	15,65	-0,28	16,83	0,90	17,14	1,21	13,52	-2,41	
MCB	15,67	16,57	0,90	15,38	-0,29	16,93	1,26	16,43	0,76	11,24	-4,44	
MCS	16,08	17,48	1,40	15,68	-0,40	16,19	0,11	15,86	-0,22	16,64	0,56	
MZB	15,58	15,60	0,02	15,31	-0,27	16,57	0,99	17,03	1,45	11,01	-4,57	
MHB	16,03	15,88	-0,14	15,71	-0,32	15,65	-0,38	15,58	-0,45	11,25	-4,77	
MHUB	15,84	14,16	-1,69	15,72	-0,12	16,96	1,11	16,91	1,06	12,63	-3,22	
MBHB	16,01	16,20	0,19	15,46	-0,55	17,05	1,04	16,44	0,44	14,88	-1,13	
MLB	16,24	16,52	0,28	15,58	-0,66	15,84	-0,40	16,17	-0,07	12,89	-3,35	
MGB	16,08	16,55	0,47	15,64	-0,44	16,29	0,21	17,06	0,98	14,07	-2,01	
MBZBB	15,73	16,30	0,57	15,58	-0,15	16,56	0,83	15,93	0,20	13,32	-2,41	

Tabla 11. Variación del aspecto de las cubiertas de cápsula con diferentes materiales en el ensayo de estabilidad acelerada

Tipo de muestra	Mes 0		Mes 1		Mes 2		Mes 3		Mes 4,5		Mes 8	
	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido
MBBB	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	deshidratación	algunas píldoras sublinguales se pegan entre sí	se vuelve pegajosa y dura, pérdida de elasticidad, algunas cubiertas aparecen con erosión del contenido	las píldoras sublinguales comienzan a ser pegajosas	deshidratación más grave, erosión más grave, algunas cubiertas se vuelven muy pegajosas y las tapas de la cubierta no se pueden separar	las píldoras sublinguales se pegan en la columna y no se pueden separar entre sí quedando intactas	deshidratación y deformación, algunas forman bloques duros, gran erosión	las píldoras sublinguales se pegan en una columna, se pegan suavemente como un conjunto y no se pueden separar de una en una
MBBS	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	deshidratación	algunas píldoras sublinguales se pegan entre sí	se vuelve pegajosa y dura, pérdida de elasticidad, algunas cubiertas aparecen con erosión del contenido	las píldoras sublinguales comienzan a ser pegajosas	deshidratación más grave, erosión más grave, algunas cubiertas se vuelven muy pegajosas y las tapas de la cubierta no se pueden separar	las píldoras sublinguales se pegan en la columna y no se pueden separar entre sí quedando intactas	deshidratación y deformación, algunas forman bloques duros, gran erosión	las píldoras sublinguales se pegan en una columna, se pegan suavemente como un conjunto y no se pueden separar de una en una

Tipo de muestra	Mes 0		Mes 1		Mes 2		Mes 3		Mes 4,5		Mes 8	
	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido
MHUB	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	deshidratación	algunas píldoras sublinguales se pegan entre sí	se vuelve pegajosa y dura, pérdida de elasticidad, algunas cubiertas aparecen con erosión del contenido	las píldoras sublinguales comienzan a ser pegajosas	deshidratación más grave, erosión más grave, algunas cubiertas se vuelven muy pegajosas y las tapas de la cubierta no se pueden separar	las píldoras sublinguales se pegan en la columna y no se pueden separar entre sí quedando intactas	deshidratación y deformación, algunas forman bloques duros, gran erosión	las píldoras sublinguales se pegan en una columna, se pegan suavemente como un conjunto y no se pueden separar de una en una
MGB	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	deshidratación	algunas píldoras sublinguales se pegan entre sí	se vuelve pegajosa y dura, pérdida de elasticidad, algunas cubiertas aparecen con erosión del contenido	las píldoras sublinguales comienzan a ser pegajosas	deshidratación más grave, erosión más grave, algunas cubiertas se vuelven muy pegajosas y las tapas de la cubierta no se pueden separar	las píldoras sublinguales se pegan en la columna y no se pueden separar entre sí quedando intactas	deshidratación y deformación, algunas forman bloques duros, gran erosión	las píldoras sublinguales se pegan en una columna, se pegan suavemente como un conjunto y no se pueden separar de una en una
ZBBB	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ligera deshidratación	ningún cambio significativo	algunas cubiertas parecen ligeramente erosionadas, pero las cubiertas siguen elásticas	ningún cambio significativo en el aspecto de las píldoras sublinguales

Tipo de muestra	Mes 0		Mes 1		Mes 2		Mes 3		Mes 4,5		Mes 8	
	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido	Aspecto de la cubierta de la cápsula	Carácter del contenido
ZBBS	cubierta de la cápsula convencional	píldora sublingual convencional	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ningún cambio significativo	ligera deshidratación	ningún cambio significativo	algunas cubiertas parecen ligeramente erosionadas, pero las cubiertas siguen elásticas	ningún cambio significativo en el aspecto de las píldoras sublinguales

Tabla 12. Resultados estadísticos de los datos del ensayo de exposición a la luz intensa de las muestras de cubiertas de cápsula de diferentes colores

Clasificación de CCR-I para 5 días					
	índices significativos		todos los índices		
color de la cápsula	código de la cápsula	puntuación	color de la cápsula	código de la cápsula	puntuación
amarillo	MHUB	2,4641138	amarillo	MHUB	2,4641138
azul	MLB	1,6512504	verde	MGB	1,903328
naranja	MCB	1,3923229	azul	MLB	1,6512504
rojo	MHB	1,1832373	naranja	MCB	1,3923229
Rubylith (morado)	MBHB	1,0732775	rojo	MHB	1,2512533
marrón	MZB	1,0595455	Rubylith (morado)	MBHB	1,0732775
verde	MGB	0,9725099	marrón	MZB	1,0600987
blanco no transparente	MBBB	0,9326656	blanco no transparente	MBBB	1,0109615
Clasificación de CCR-I para 10 días					
	índices significativos		todos los índices		
color de la cápsula	código de la cápsula	puntuación	color de la cápsula	código de la cápsula	puntuación
marrón	MZB	1,7547322	marrón	MZB	1,7547322
amarillo	MHUB	1,401499	amarillo	MHUB	1,5094458
azul	MLB	1,3260946	azul	MLB	1,3867348
verde	MGB	1,1930523	verde	MGB	1,1930523
rojo	MHB	1,1234442	rojo	MHB	1,1234442
naranja	MCB	1,0666818	naranja	MCB	1,0666818
Rubylith (morado)	MBHB	1,0416402	Rubylith (morado)	MBHB	1,0416402
blanco no transparente	MBBB	1,0091647	blanco no transparente	MBBB	1,0300917

Tabla 13. Resultados estadísticos de los datos del ensayo de estabilidad acelerada de las cubiertas de cápsula hechas con diferentes materiales y de diferentes colores

A. Resultados de la evaluación DEA de todos los índices										
Envase	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4,5	Mes 6					
MWB	1,053	1,039	1,091	1,48	1,044					
MWS	1,173	1,049	1,066	1,413	1,147					
MBBB	1,259	1,157	1,128	1,125	1,11					
MBBS	1,07	1,042	1,076	1,172	1,15					
ZBBB	1,137	1,141	1,412	1,107	1,788					
ZBBS	1,337	1,38	1,115	1,079	1,292					
CB	1,051	1,538	1,532	1,153	1,076					
CS	1,27	1,511	1,21	1,281	1,545					
MCB	1,155	1,158	1,382	1,18,4	1,238					
MCS	1,198	1,436	1,439	1,282	1,375					
MZB	1,038	2,724	1,153	1,222	1,062					
MHB	1,673	1,487	1,495	1,121	2,042					
MHUB	1,778	1,296	1,394	1,724	1,484					
MBHB	1,521	1,393	1,662	1,204	1,211					
MLB	1,019	1,404	1,22	1,234	1,063					
MGB	1,173	1,179	1,22	1,259	1,511					
MBZBB	1,092	1,253	1,264	1,772	1,177					
B. Resultados de la evaluación DEA y clasificación tras eliminar los índices no significativos										
Envase	Mes 1	Clasifi- cación	Mes 2	Clasifi- cación	Mes 3	Clasifi- cación	Mes 4,5	Clasifi- cación	Mes 6	Clasifi- cación
MWB	1,015	16	1,034	17	0,958	16	1,026	16	1,044	16
MWS	1,173	7	1,037	15	1,005	13	1,08	10	1,135	11
MBBB	1,259	4	1,157	7	0,923	17	1,053	14	1,014	17
MBBS	1,06	12	1,042	14	1,006	12	1,118	8	1,062	14
ZBBB	1,109	10	1,122	11	1,2	6	1,03	15	1,562	1

B. Resultados de la evaluación DEA y clasificación tras eliminar los índices no significativos										
Envase	Mes 1	Clasificación	Mes 2	Clasificación	Mes 3	Clasificación	Mes 4,5	Clasificación	Mes 6	Clasificación
ZBBS	1,337	1	1,157	7	1,053	10	1,076	11	1,198	9
CB	1,044	13	1,355	2	1,252	4	1,006	17	1,076	12
CS	1,255	5	1,355	2	1,209	5	1,637	1	1,54	2
MCB	1,146	8	1,13	9	1,358	1	1,138	5	1,236	7
MCS	1,198	6	1,326	5	1,254	3	1,12	7	1,318	6
MZB	1,038	14	1,036	16	1	15	1,055	13	1,053	15
MHB	1,318	2	1,333	4	1,035	11	1,39	2	1,479	5
MHB	1,31	3	1,047	13	1,078	9	1,247	4	1,484	4
MBHB	1,119	9	1,091	12	1,318	2	1,347	3	1,211	8
MLB	1,011	17	1,396	1	1,088	7	1,117	9	1,063	13
MGB	1,107	11	1,127	10	1,004	14	1,124	6	1,511	3
MBZBB	1,029	15	1,172	6	1,08	8	1,061	12	1,144	10

Tabla 14. Resultados de la prueba t entre los resultados de la evaluación de todos los índices y los resultados de la evaluación de los índices tras eliminar aquellos índices con variación no significativa en el ensayo de estabilidad acelerada

Emparejamiento de la Tabla 13A y la Tabla 13B		t	df	Señal (de dos colas)
Emparejamiento 1	Mes 1	-2,280	16	0,037
Emparejamiento 2	Mes 2	-1,995	16	0,063
Emparejamiento 3	Mes 3	-6,034	16	0,000
Emparejamiento 4	Mes 4,5	-2,012	16	0,061
Emparejamiento 5	Mes 6	-2,046	16	0,058

5 Tabla 15. Resultados de la evaluación final de 17 clases de cubiertas de cápsula (datos procedentes de los datos estadísticos de las 2 últimas columnas de la Tabla 13B)

Envase	ZBBB	CS	MGB	MHUB	MHB	MCS	MCB	MBHB	ZBBS
Mes 6	1,562	1,54	1,511	1,484	1,479	1,318	1,236	1,211	1,198
Clasificación	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Envase	MBZBB	MWS	CB	MLB	MBBS	MZB	MWB	MBBB
Mes 6	1,144	1,13 5	1,07 6	1,06 3	1,062	1,05 3	1,044	1,014
Clasificación	10	11	12	13	14	15	1 6	17

5. Conclusiones

5.1 Material preferido de la cubierta de la cápsula

Como se revela en los resultados de la estabilidad acelerada anteriormente mencionados, en comparación con la cubierta de la cápsula de gelatina, la cubierta de la cápsula de origen vegetal mostró un mejor efecto de protección en vista de la variación del aspecto del contenido de la cápsula y la concentración de los ingredientes.

5.2 Color preferido de la cubierta de la cápsula

Según los resultados estadísticos de los datos obtenidos en el ensayo de exposición a la luz intensa (Tabla 12), la luz intensa ejerce un efecto sobre todos los componentes de la CSDP, y las cubiertas de cápsula de diferente color mostraron diferentes efectos protectores. Sin embargo, ninguna de las cubiertas de cápsula de color puede tener un efecto protector sobre el contenido, y la de color blanco no transparente obtuvo la última puntuación tanto en la evaluación de los índices significativos como en la evaluación de todos los índices. Basándose en los datos del ensayo, se puede realizar una clasificación de las cubiertas de cápsula de diferente color. En general, los colores preferidos de la cubierta de la cápsula son el naranja, amarillo, verde y azul, con la longitud de onda correspondiente en un intervalo de 446-620 nm. En particular, el color de la cubierta de la cápsula es el siguiente: el naranja con una longitud de onda correspondiente a 592-620 nm; el azul en 446-500 nm; el amarillo en 577-592 nm y el verde en 500-577 nm, ofreciendo las cubiertas de cápsula de color amarillo (en 577-592 nm) y verde (en 500-577 nm), capaces de dispersar la luz visible de longitud de onda media (500-592 nm), la protección más eficaz para las CSDP.

5.3 Base de la selección para el ensayo de estabilidad a largo plazo

De acuerdo con los resultados estadísticos finales del ensayo de estabilidad acelerada (Tabla 15), se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- (1) En cuanto al material, la cubierta de la cápsula de origen vegetal es mejor que la gelatina.
- (2) En cuanto al color, el color preferido de la cubierta de la cápsula es el color naranja, amarillo, verde y azul, con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 446-620 nm. Más preferentemente, el color es el amarillo (en 577-592 nm) y el verde (en 500-577 nm).
- (3) Considerando los dos aspectos anteriormente mencionados, la cubierta de la cápsula de la CSDP se selecciona preferentemente entre las siguientes: cubierta de cápsula de origen vegetal de color amarillo, cubierta de cápsula de origen vegetal de color verde. Además, en cuanto al color de la cubierta de la cápsula, el intervalo de longitud de onda se puede ampliar hasta el naranja y el azul.

En resumen, la cápsula de la CSDP de la presente invención puede ser útil en el mantenimiento de la estabilidad de las propiedades físico-químicas y de los componentes bioactivos de la CSDP.

REALIZACIONES

Los siguientes ejemplos experimentales se ofrecen solo con el fin de ilustrar mejor la presente invención.

Ejemplo 1. Preparación de CSDP pequeña no recubierta

(1) Formulación	
<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	41,06 g
<i>Panax notoginseng</i>	8,03 g
Borneol	0,46 g
Adyuvante PEG-6000	18 g

Se prepararon mil píldoras sublinguales.

Extracción de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*:

Se dispusieron *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* molidas gruesamente en un tanque de extracción, en el que se vertió agua con 5 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 2 horas. Tras la filtración de la solución, se volvió a extraer el residuo una segunda vez. En esta extracción, se añadió agua con 4 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* al residuo para cocer durante 1 hora. Se filtró la solución y se desechó el residuo. Se combinaron los filtrados obtenidos en las dos extracciones anteriores y se concentraron a una presión reducida, obteniéndose un extracto con una densidad relativa de 1,05. A continuación, se añadió lentamente etanol al 95 % (v/v) a la solución del extracto obtenida hasta alcanzarse un contenido final de etanol del 69 %-71 % (v/v), y se dejó reposar durante 12 horas para separar el sobrenadante, y se filtró el sobrenadante. Se concentró el filtrado mediante la extracción del etanol, obteniéndose un extracto con un grado de azúcar de 50 brix (es decir, el extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*).

Se pesó el extracto obtenido anteriormente, y se añadió, a este, PEG-6000 con 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se fundió a una temperatura de 85-90 °C. Una vez bien fundido, se añadió borneol molido y separado con tamiz a la fusión de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfirió la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando CSDP no recubiertas. Finalmente, se introdujeron las CSDP no recubiertas en las cubiertas de las cápsulas de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 586 nm.

Ejemplo 2. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color verde con una longitud de onda correspondiente de 572 nm.

Ejemplo 3. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud de onda correspondiente de 500 nm.

Ejemplo 4. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 592 nm.

Ejemplo 5. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud de onda correspondiente de 577 nm.

Ejemplo 6. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud

de onda correspondiente de 592 nm.

Ejemplo 7. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

5 Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color naranja con una longitud de onda correspondiente de 620 nm.

Ejemplo 8. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

10 Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color azul con una longitud de onda correspondiente de 446 nm.

Ejemplo 9. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

15 Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 580 nm.

Ejemplo 10. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

20 Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color azul con una longitud de onda correspondiente de 460 nm.

Ejemplo 1. Preparación de CSDP pequeñas no recubiertas

25 Se prepararon CSDP pequeñas no recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 1. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color verde con una longitud de onda correspondiente de 550 nm.

Ejemplo 12. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

35

(1) Formulación	
<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	41,06 g
<i>Panax notoginseng</i>	8,03 g
Borneol	0,46 g
Adyuvante PEG-6000	18 g

Se prepararon mil píldoras sublinguales.

Extracción de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*:

40 Se dispusieron *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* molidas gruesamente en un tanque de extracción, en el que se vertió una solución acuosa de hidróxido de sodio (pH 9) con 5 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 2 horas. Tras la filtración de la solución, se volvió a extraer el residuo una segunda vez. En esta extracción, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (pH 9) con 45 4 veces el peso de los fármacos en bruto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng* para cocer durante 1 hora. Se filtró la solución y se desechó el residuo. Se combinaron los filtrados obtenidos en las dos extracciones anteriores y se concentraron a una presión reducida, obteniéndose un extracto con una densidad relativa de 1,05. A continuación, se añadió lentamente etanol al 95 % (v/v) a la solución del extracto obtenida hasta alcanzarse un contenido final de etanol del 69 %-71 % (v/v), y se dejó reposar durante 12 horas para separar el sobrenadante, y se 50 filtró el sobrenadante. Se concentró el filtrado mediante la extracción del etanol, obteniéndose un extracto con un grado de azúcar de 90 brix (es decir, el extracto de *Radix salvia miltiorrhiza* y *Panax notoginseng*).

Se pesó el extracto obtenido anteriormente, y se añadió, a este, PEG-6000 con 2,5-3,5 veces el peso del extracto, y se fundió a una temperatura de 85-90 °C. Una vez bien fundido, se añadió borneol molido y separado con tamiz a la 55 fusión de acuerdo con la dosificación de la fórmula. Tras obtenerse una mezcla homogenizada, se transfirió la mezcla a una máquina de goteo para aplicarla gota a gota a una temperatura de 80-85 °C, dando CSDP pequeñas no recubiertas.

Se disolvió bien en agua, de manera continua, un material de recubrimiento de solubilidad gástrica. Tras mezclar de 60 manera homogénea, se transfirieron las píldoras no recubiertas a una máquina de recubrimiento para realizar una operación de recubrimiento en las siguientes condiciones de recubrimiento de acuerdo con un aumento del 6 % en

peso tras el recubrimiento: una temperatura media del aire de entrada de 85 °C, una temperatura media del lecho de recubrimiento de 35-38 °C, una presión de pulverización de 200 kPa (2 bar), una velocidad media de rotación de 15-23 rpm y un caudal medio del material 3-4 g/min, dando CSDP pequeñas recubiertas.

- 5 Por último, se introdujeron las CSDP recubiertas en la cubierta de la cápsula de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 586 nm.

Ejemplo 13. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 10 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color verde con una longitud de onda correspondiente de 572 nm.

Ejemplo 14. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 15 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud de onda correspondiente de 500 nm.

Ejemplo 15. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 20 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 592 nm.

Ejemplo 16. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 25 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud de onda correspondiente de 577 nm.

Ejemplo 17. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 30 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal con una longitud de onda correspondiente de 592 nm.

Ejemplo 18. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 40 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color naranja con una longitud de onda correspondiente de 620 nm.

Ejemplo 19. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 45 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color azul con una longitud de onda correspondiente de 446 nm.

Ejemplo 20. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 50 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color amarillo con una longitud de onda correspondiente de 580 nm.

Ejemplo 21. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 55 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color azul con una longitud de onda correspondiente de 460 nm.

Ejemplo 22. Preparación de CSDP pequeñas recubiertas

- 60 Se prepararon CSDP pequeñas recubiertas con los mismos ingredientes farmacológicos y mediante el método del Ejemplo 12. La píldora obtenida se introdujo luego en las cubiertas de cápsulas de origen vegetal de color verde con una longitud de onda correspondiente de 550 nm.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que consiste en:
cubierta de la cápsula y

5 contenido de fármaco, que se introduce en dicha cubierta de la cápsula;

caracterizada por que dicha cubierta de la cápsula es una cubierta de color de origen vegetal y dicho contenido de fármaco son píldoras sublinguales de compuesto Danshen (CSDP) hechas con tres medicinas chinas tradicionales de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol;

10 y dicha cubierta de la cápsula es de color naranja, amarillo, verde o azul, con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 446-620 nm.

2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el color de la cubierta de la cápsula es el amarillo con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 577-592 nm o el color verde con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 500-577 nm.

3. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el color de la cubierta de la cápsula es el naranja con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 592-620 nm.

4. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el color de la cubierta de la cápsula es el azul con una longitud de onda correspondiente en un intervalo de 446-500 nm.

5. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada por que** dichas píldoras sublinguales de compuesto Danshen están recubiertas o no recubiertas.

6. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que**, con respecto al peso total de tres medicinas chinas tradicionales de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol, dichas píldoras sublinguales de compuesto Danshen se preparan a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en los siguientes porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	48,0 %-97,0 %
<i>Panax notoginseng</i>	1,0 %-50,0 %
Borneol	0,1 %-3,0 %.

7. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que**, con respecto al peso total de tres medicinas chinas tradicionales de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol, dichas píldoras sublinguales de compuesto Danshen se preparan a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en los siguientes porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	63,0 %-94,0 %
<i>Panax notoginseng</i>	4,0 %-35,0 %
Borneol	0,5 %-2,0 %.

8. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que**, con respecto al peso total de tres medicinas chinas tradicionales de *Radix salvia miltiorrhiza*, *Panax notoginseng* y borneol, dichas píldoras sublinguales de compuesto Danshen se preparan a partir de una formulación que consiste en los fármacos en bruto en los siguientes porcentajes en peso:

<i>Radix salvia miltiorrhiza</i>	82,87 %
<i>Panax notoginseng</i>	16,21 %
Borneol	0,92 %.