

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 579**

51 Int. Cl.:

A61K 36/804	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)	A61K 36/268	(2006.01)
A61K 36/74	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 36/71	(2006.01)	A61K 36/9068	(2006.01)		
A61K 36/536	(2006.01)	A61K 36/232	(2006.01)		
A61K 36/486	(2006.01)	A61K 36/48	(2006.01)		
A61K 36/482	(2006.01)	A61K 36/505	(2006.01)		
A61K 36/236	(2006.01)	A61K 36/65	(2006.01)		
A61K 9/14	(2006.01)	A61K 36/66	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)	A61K 35/618	(2015.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	A61K 9/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/CN2013/089960**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14094632**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13864253 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2937094**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento del dolor de cabeza y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

21.12.2012 CN 201210562103

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2018

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:

YAN, XIJUN;
WU, NAIFENG;
ZHANG, SHUNNAN;
YANG, JIANHUI;
LIU, YAN;
SHAO, XINGYUN;
GAO, SONG;
DONG, LINA;
BAI, XIAOLIN;
SUN, YAN;
XU, BO;
ZHENG, YONGFENG y
FAN, LIJUN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 667 579 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).

Composición farmacéutica para el tratamiento del dolor de cabeza y método de preparación de la misma**DESCRIPCIÓN**

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la medicina tradicional china (MTC). Más específicamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar el dolor de cabeza, a un método preparativo y al uso de la misma.

10

Antecedentes de la invención

El dolor de cabeza es un síntoma común en la vida diaria. Casi todo el mundo tendrá dolores de cabeza durante su vida. Las causas del dolor de cabeza son variadas. Por ahora, hay muchos medicamentos para tratar el dolor de cabeza en el extranjero o en China, la mayoría de los cuales, sin embargo, se centran en el tratamiento sintomático de la interrupción del dolor (en muy pocos casos, el dolor de cabeza se trata mediante cirugía). Los resultados no son satisfactorios porque los fármacos se centran en el tratamiento sintomático más que en la causa raíz. Como resultado de esto, el dolor de cabeza ataca a los pacientes de forma recurrente. El uso a largo plazo de analgésicos puede causar resistencia a los fármacos y adicción, por lo que el fármaco de este tipo no debe utilizarse durante mucho tiempo. Sin embargo, el dolor de cabeza no se puede curar radicalmente. Además, según las afecciones con diferentes causas, existen diferentes tipos de fármacos aplicados clínicamente, por ejemplo, el agente ansiolítico, el agente antidepresivo, el inhibidor simpático, los bloqueadores de los canales de calcio y los agentes antiepilépticos, etc. Debido a sus graves efectos secundarios, la administración a largo plazo reducirá su eficacia tanto que los pacientes tendrán que aumentar la dosis del fármaco de forma gradual. Sin embargo, el resultado no es satisfactorio. Cuantos más fármacos toman, más intenso es el dolor de cabeza. Actualmente, la pastilla de Zhengtian (Zhengtianwan) es una medicina tradicional china (MTC) cuya fórmula comprende tanto MTC como fármacos químicos. La MTC funciona mediante un mecanismo de activación de la sangre mediante la eliminación del estasis y el fármaco químico que detiene el dolor. En la práctica, su efecto curativo no es definitivo para lograr la finalidad de curar radicalmente. En la actualidad, hay muchos MTC para tratar el dolor de cabeza. Pero la mayoría de ellos tienen un efecto más lento y este inconveniente influirá sobre la calidad de vida de los pacientes.

La patente china (N.º ZL 93100050.5) desveló una composición medicinal que comprende 11 MTC de *Radix Angelicae Sinensis* (Dang gui) y *Rhizoma Chuanxiong* (Chuan xiong), *Radix Paeoniae alba* (Bai shao), *Radix Rehmanniae Preparata* (Shu dihuang), *Ramulus Uncariae cum Uncis* (Gou teng), *Caulis Spatholobi* (Ji Xueteng), *Spica Prunellae* (Xia Kucao), *Semen Cassiae* (Jue mingzi), *Concha Margaritifera Usta* (Zhen zhumu), *Rhizoma Corydalis* (Yuan hu) y *Asarum herb* (Xi xin). Es el fruto de la práctica clínica durante largo tiempo bajo la guía de la teoría de la medicina china, que tiene los efectos terapéuticos de tratar el dolor de cabeza causado por daño interno. Clínicamente, se puede aplicar para tratar varias enfermedades de dolor de cabeza, tal como el dolor de cabeza angioneurótico, la migraña y algunos síntomas como mareos y dolor de cabeza, etc. causados por la hipertensión. De acuerdo con la proporción de esta receta, el gránulo de esta composición es producido por Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., denominado "*Yang Xue Qing Nao Granule*". Las funciones e indicaciones aprobadas por las autoridades nutrir la sangre y calmar el hígado, activar la sangre y eliminar la obstrucción en los canales, se usan para diversos tipos de dolores de cabeza provocados por deficiencia sanguínea e hiperactividad del hígado, el síndrome del nervio craneal traumático, mareos y vértigo, irritación e irritabilidad, insomnio y ensoñación. En la clínica, generalmente se ha usado para el tratamiento del dolor de cabeza causado por deficiencia sanguínea, estasis sanguínea y deficiencia de Yin e hiperactividad de Yang. Desde que llegó al mercado, *Yang Xue Qing Nao Granule* ha ganado gran popularidad entre los pacientes debido a sus efectos terapéuticos calmantes.

Actualmente se ha publicado en la literatura que *Yang Xue Qing Nao Granule* generalmente se prepara con el siguiente método. Los 11 MTC se extraen con agua, que se precipita con etanol para dar el extracto, y, a continuación, se mezcla el extracto con excipientes para preparar varios tipos de formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, las patentes chinas (N.º 03140844.3, 200410019825.4) desvelaron un procedimiento en el que los 11 MTC se mezclaron en proporción, se extrajeron con agua 3 veces, se combinaron para obtener un extracto después de la concentración apropiada, que se añadió con el doble de etanol para dejar reposar durante 24 horas para precipitar y obtener el sobrenadante. El sobrenadante se concentró hasta obtener un extracto con una densidad relativa de 1,3 ~ 1,4. La tasa de rendimiento fue del 10 %. El extracto mencionado anteriormente se mezcló con sacarosa y dextrina en una proporción de 1:3:1 para fabricar un gránulo.

Sin embargo, debido a la naturaleza diferente de cada MTC, la extracción de los principios activos mediante el uso de todos los métodos de extracción juntos generalmente da como resultado la extracción incompleta o provoca el defecto de una tasa de rendimiento baja. Por ejemplo, los principales componentes de *Radix Angelicae Sinensis* (Dang gui) y *Rhizoma Chuanxiong* (Chuan xiong) son etanol soluble, por lo que el etanol fue mejor. De la misma manera, el *Ramulus Uncariae cum Uncis* contiene diversos alcaloides de indol, que están dominados por rincofilina e isorinchfilina y una pequeña cantidad de componentes de flavona. Se ha comprobado que su decocción y extracción en agua tienen efectos significativamente bioactivos de sedación, analgesia y antihipertensión. Por lo tanto, la extracción por agua es más adecuada.

Como se muestra en las patentes chinas (200510073290,3 y 200510014828,3), se desvelaron MTC, en los que *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba* y *Rhizoma Corydalis* se sometieron a reflujo con etanol para obtener una solución de reflujo, se mezcló el residuo con los otros 6 MTC (excluyendo *Ramulus Uncariae cum Uncis*) incluyendo *Radix Rehmanniae Preparata* etc. y se extrajo 3 veces. Durante el proceso de la 3ª decocción, se añadió *Ramulus Uncariae cum Uncis* y el líquido de extracción se combinó para concentrar al vacío. Se usó etanol para precipitar y la solución obtenida se dejó en reposo. Después de filtrar, el filtrado se mezcló con la solución de reflujo mencionada anteriormente y el etanol se recuperó a presión reducida, se concentró y se secó para obtener el extracto.

En la práctica, sin embargo, la extracción de *Radix Paeoniae alba* combinado con más MTC dará como resultado el extracto final con una capacidad de fusión algo menor. La adición posterior de *Ramulus Uncariae cum Uncis* en el extracto puede hacer que el fármaco flote en la superficie, a fin de influir en la extracción. No solo eso, sino que la operación es complicada, con el riesgo de vapor peligroso. La extracción de *Semen Cassiae* con agua tiende a causar problemas de extracción de pasta del tanque o dificultad para drenar.

En vista de los problemas mencionados anteriormente, después de repetidas investigaciones experimentales, se ha desarrollado un nuevo método de preparación y una composición medicinal elaborada mediante este nuevo método.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor de cabeza.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación de dicha composición.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un uso de dicha composición en la preparación de fármacos para tratar dolor de cabeza, síndrome del nervio craneal traumático, mareos y vértigo, irritación e irritabilidad, insomnio y ensoñación.

La composición para uso de la presente invención comprende: 4-9 partes en peso de *Radix Angelicae Sinensis*, 4-9 partes en peso de *Rhizoma Chuanxiong*, 2-8 partes en peso de *Radix Paeoniae alba*, 2-8 partes en peso de *Radix Rehmanniae Preparata*, 10-15 partes en peso de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 10-15 partes en peso de *Caulis Spatholobi*, 10-15 partes en peso de *Spica Prunellae*, 10-15 partes en peso de *Semen Cassiae*, 10-15 partes en peso de *Concha Margaritifera Usta*, 4-9 partes en peso de *Rhizoma Corydalis* y 0,5-2 partes en peso de *Herba Asari*. Dicha composición se prepara por un método de la siguiente manera:

- a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
- b). Preparación del extracto n.º 2: Se extrae *Radix Paeoniae alba* mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
- c). Preparación del extracto n.º 3: Se mezclan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción con agua, se filtran, se concentran, a lo que se agrega etanol para dejar reposar, y se filtran; y se recupera el etanol y se concentra para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;
- d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad apropiada de excipientes, se secan y se granulan para obtener el producto final.

Preferentemente, dicha composición para su uso de la presente invención se prepara mediante un método de la siguiente manera:

- a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo con 3 ~ 6 veces de etanol al 50-80 % 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5-2,5 horas; la segunda y / o tercera vez durante 0,5 ~ 2 horas, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,250 ~ 1,350 (70 ~ 80 °C) para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
- b). Preparación del extracto n.º 2: Se añade *Radix Paeoniae alba* con 3 ~ 6 veces de etanol al 50-80 %, se empapa, se extrae usando reflujo con calor 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5-2,5 horas; la segunda y / o tercera vez durante 0,5 ~ 2 horas, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,10 ~ 1,35 (55 ~ 65 °C) para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
- c). Preparación del extracto n.º 3: Se combinan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción 4 ~ 10 veces con agua 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5 ~ 3 horas, la segunda y / o tercera vez durante 1 ~ 3 horas, se filtran, se concentran hasta que la densidad relativa es 1,06 ~ 1,01 (75 ~ 85 °C), en el cual se agrega etanol para obtener un contenido de etanol final de 60 ~ 85 %, se deja reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtra; y se recupera el etanol

y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,270 ~ 1,350 (75 ~ 85 °C) para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;

d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad apropiada de excipientes, se secan, se granulan para obtener el producto final.

5 Más preferentemente, dicha composición para su uso de la presente invención se prepara mediante un método de la siguiente manera:

10 a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,310 (74 ~ 76 °C) para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;

15 b). Preparación del extracto n.º 2: Se añade *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapa, se extrae usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 (65 °C) para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;

20 c). Preparación del extracto n.º 3: Se mezclan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtran, se concentran hasta que la densidad relativa es 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agrega etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 70 %, se deja reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,320 ~ 1,325 (75 ~ 81 °C) para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;

25 d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad apropiada de excipientes, se secan, se granulan para obtener el producto final.

En el que dichos excipientes en la etapa d) incluyen uno o más tipos de agente de carga y agente aromatizante.

30 Dicho agente de carga se selecciona entre uno o más tipos de celulosa, almidón, almidón soluble, azúcar en polvo, dextrina, manitol, sacarosa, lactosa y celulosa microcristalina, etc.

Dicho agente aromatizante se selecciona entre uno o más tipos de esteviosina, aspartamo, glicerol, sacarina sódica, sorbitol, manitol, xilitol, alta fructosa y ciclamato sódico.

35 Preferentemente dicho agente de carga se selecciona entre dextrina, almidón, almidón soluble, sacarosa, lactosa y celulosa microcristalina, y dicho agente aromatizante se selecciona entre esteviosina y aspartamo.

40 Más preferentemente dicho agente de carga se selecciona entre dextrina y el agente aromatizante se selecciona entre esteviosina.

45 En una realización, la relación de los tres extractos mencionados anteriormente preparados mediante *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* y *Herba Asari* y los excipientes es de 40:60 a 65:35 en porcentaje en peso.

50 En otra realización, la relación de los tres extractos mencionados anteriormente preparados mediante *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* y *Herba Asari* y los excipientes es de 55:60 a 65:35 en porcentaje en peso.

En la que, la relación mencionada anteriormente es una relación entre el extracto seco convertido a partir de los tres extractos mencionados anteriormente y los excipientes.

55 De acuerdo con la presente invención, dicha composición farmacéutica puede prepararse en una cualquiera de las formulaciones orales farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a los mismos, gránulos, comprimidos y cápsulas, etc., preferentemente los gránulos.

60 De acuerdo con la presente invención, dicha formulación se puede preparar mediante uno cualquiera de los métodos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el método de granulación por secado por pulverización, el método de granulación por pulverización en lecho fluidizado, un método de granulación mediante humectación, el método de granulación en seco y el método de granulación por laminación.

65 Preferentemente, dicha formulación se puede preparar mediante el método de granulación por pulverización en lecho fluidizado.

De acuerdo con la presente invención, dicho método de granulación por pulverización de lecho fluidizado comprende las siguientes etapas: tomar una parte del agente de carga, disolverlo con agua purificada, añadir agente aromatizante para disolverlo agitando bien para dar una suspensión espesa; añadir tres extractos bien preparados bien en la suspensión espesa mencionada anteriormente por etapas, agitar, ajustar la densidad de la suspensión espesa, filtrar en línea; poner el resto del agente de carga en un granulador; realizar la granulación por pulverización ajustando los parámetros de granulación; secar; granular con un tamiz; mezclar totalmente y envasar para obtener el producto final.

En el que la cantidad de adición de dicho agente aromatizante representa 0 ~ 1 % en peso del agente de carga total. La relación entre la parte de agente de carga añadido en primer lugar y el resto del agente de carga es de 1:4 a 1,5:1 en porcentaje en peso.

De acuerdo con la presente invención, dicha composición farmacéutica puede prepararse en una especificación de envase apropiada, que depende de sus diversas formas de dosificación, por ejemplo para los gránulos, la especificación se puede seleccionar entre 3 g/bolsa o 4 g/bolsa.

De acuerdo con la presente invención, el método de extracción de dicha composición farmacéutica se obtiene siguiendo los experimentos de selección.

1. La razón por la cual extraer 11 MTC respectivamente

Los principales componentes de *Radix Angelicae Sinensis* incluyen: ácido ferúlico, capaz de inhibir la coagulación de la sangre y la formación de trombos; vitamina B₁₂ soluble en agua, ácido fólico, ácido folínico y ácido nicotínico, capaz de promover la generación de eritrocitos y hemoglobina significativamente; y el polisacárido de angélica, capaz de facilitar el crecimiento de células reticulares de WBC en ratones y resistencia a la anemia.

Los principales componentes de *Rhizoma Chuanxiong* incluyen alcaloides volátiles similares a aceite de olor especial, ácido ferúlico y aceite volátil, etc. El extracto de alcohol de *Rhizoma Chuanxiong* tiene efectos de dilatación de la arteria coronaria, aumento del flujo sanguíneo coronario, protección del miocardio contra la isquemia, reducción significativa de la presión arterial, anticoagulación y antitrombóticos, etc. Además, la tetrametilpirazina en ella puede producir sedación, dilatación de la sangre vascular, protección del miocardio contra la isquemia, así como reducción de la presión arterial, anticoagulación y anti-trombo, etc. Los principales componentes bioactivos son etanol soluble tanto en *Rhizoma Chuanxiong* como en *Radix Angelicae Sinensis*, por lo que se usa extracción en etanol.

Radix Paeoniae alba contiene principalmente una serie de glucósidos, tales como paeoniflorina, así como aceite volátil, taninos y azúcar. Se ha demostrado que sus glucósidos totales tienen efectos antiinflamatorios, regulación inmune, protección hepática, sedación y analgesia, etc. Entre ellos, la paeoniflorina se encuentra a la concentración más alta, que se extrae fácilmente con etanol o agua caliente debido a su estructura de éster. Como resultado, el extracto en solución de etanol es más estable.

Los principales componentes de *Rhizoma Corydalis* son numerosos alcaloides entre los que se ha demostrado que tetrahidropalmatina, coridalina, coridalis L y dehidrocloridina tienen las funciones biológicas más fuertes, capaces de sedar significativamente, hipnotizar, reducir la resistencia coronaria y aumentar el flujo sanguíneo, etc. Se ha descubierto que todos los extractos en etanol, extractos en vinagre y extractos en agua de *Rhizoma Corydalis* tienen un efecto de aliviar el dolor, y el de etanol tiene el mejor efecto de entre todos. Al mismo tiempo, tienen cierto efecto de sedación central. Su alcaloide está compuesto principalmente por álcali de amina cuaternaria y álcali de amina terciaria; el primero es soluble en agua y se extrae con agua. Ambos, sin embargo, se pueden extraer con una solución de etanol y la tasa de rendimiento es alta.

Semen Cassiae contiene una serie de componentes de parietina, crisofanol, emodina, rheina y lactona de *Semen Cassiae*. Por lo tanto, la extracción en etanol es razonable.

Ramulus Uncariae cum Uncis contiene principalmente varios tipos de alcaloides de indol, dominados por rincofilina e isorincofilina, así como un poco de flavonoide. Tanto su decocción en agua como su extracto tienen marcados efectos de sedación, alivio del dolor y reducción de la presión arterial. Por lo tanto, la extracción en agua es razonable.

Por lo demás en esta composición farmacéutica, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari* funcionan como fármacos adyuvantes y fármacos mensajeros en esta fórmula. Los componentes químicos contenidos en los mismos incluyen alcoholes, aminoácidos, esteroides, antraquinonas, muchos tipos de azúcares y diversos oligoelementos esenciales, tales como Fe. Se ha descubierto que la decocción con agua del mismo tiene un efecto enriquecedor de la sangre de aumento del recuento de glóbulos rojos, aumento de la hemoglobina, reducción de los niveles de azúcar en sangre, reducción de la presión arterial y disminución de los lípidos en sangre, etc. Como resultado, según los requisitos de la fórmula y la calidad de los componentes bioactivos, se usa el método de precipitación en alcohol-extracción en agua para extraer los

componentes bioactivos.

Sobre la base del análisis anterior, el método de extracción con etanol se aplica a los fármacos de *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*; el método de precipitación en alcohol-extracción con agua para *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*.

2. Investigación de extracción de *Radix Paeoniae alba* solo o en combinación

Radix Paeoniae alba es el principal fármaco en la fórmula, cuyo principio bioactivo principal, paeoniflorina, actúa como indicador de determinación. La tasa de rendimiento, el contenido de paeoniflorina y la solubilidad se utilizaron como indicadores para la investigación de la extracción de *Radix Paeoniae alba* solo o en combinación. Los procesos de producción se diseñaron, respectivamente, en los que el 1er proceso incluyó las etapas de tomar *Radix Paeoniae alba* a la dosis de prescripción, en la que se añadieron 5 veces de etanol al 70 % para extraer mediante reflujo dos veces, 2 horas por cada vez; y el 2º proceso incluyó las etapas de tomar *Radix Paeoniae alba*, *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae* a la dosis de prescripción, en la que se añadieron 5 veces de etanol al 70 % para extraer mediante reflujo dos veces, 2 horas cada vez. Los extractos resultantes se combinaron respectivamente, se absorbió la cantidad apropiada de los extractos (aproximadamente igual a 0,03 g de fármaco bruto de *Radix Paeoniae alba*), se añadió etanol a un volumen constante de 20 ml y se filtró para obtener el líquido como la solución de muestra. El resto de los extractos se secó para investigar su tasa de rendimiento, el contenido de paeoniflorina y la solubilidad.

Método para la determinación de paeoniflorina

25 Aparato y reactivo

Agilent 1100 HPLC equipado con bomba cuaternaria, DAD, muestreador automático, desgasificador en línea y termostato de columna.

30 Paeoniflorina estándar (obtenida de China Pharmaceutical Biological Products Analysis Institute), metanol (cromatográficamente puro), agua purificada, isopropanol, ácido cítrico (analíticamente puro)

Condiciones de la cromatografía: Columna Agilent Zorbax SB-C₁₈ (250 mm x 4,6 mm, 5 µm)

Fase móvil: Solución de isopropanol-metanol-ácido cítrico al 5 % (218:80)

35 Caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; longitud de onda de detección: 240 nm Preparación de la solución de ensayo: como se ha mencionado anteriormente.

Preparación de la solución estándar: se tomó la cantidad adecuada de paeoniflorina estándar y se pesó con precisión para preparar la solución estándar (con 1 ml de solución que contiene 0,015 mg de soluto) mediante la adición de metanol al 80 %.

40 Método de medición: 10 µl de las soluciones de ensayo y estándar, respectivamente, se absorbieron con precisión, se inyectaron en la HPLC y se midieron.

Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 1. Investigación de extracción de *Radix Paeoniae alba* solo o en combinación

Procedimiento	Contenido de paeoniflorina (mg/g)	Tasa de rendimiento (%)	de Solubilidad
1er procedimiento	15,58	20,63	Totalmente disuelto, buena solubilidad
2º procedimiento	15,10	21,88	Residuos negros, solubilidad algo menor

55 Como se muestra en los resultados, en términos del contenido de paeoniflorina, el extracto preparado extrayendo *Radix Paeoniae alba* solo fue ligeramente mayor que en combinación (3,18 %). En términos de la tasa de rendimiento, el primero fue menor que el segundo. En términos de solubilidad, el primero fue mucho mejor que el segundo. En comparación con el último, el primer procedimiento tenía ventajas de un tiempo de calentamiento de concentración más corto, menos pérdida de paeoniflorina, mayor velocidad de transferencia y contenido elevado en el producto. Por lo tanto, teniendo en cuenta varios factores de manera integral, el procedimiento mediante la extracción de *Radix Paeoniae alba* solo fue razonable.

65 3. Investigación de extracción de *Ramulus Uncariae cum Uncis* de diferentes maneras El contenido de rincofilina y la tasa de rendimiento se utilizaron como indicadores para la investigación de la extracción de *Ramulus Uncariae cum Uncis* de diferentes maneras (en la que *Ramulus Uncariae cum Uncis* se someten a decocción antes o después). Una mezcla de *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha*

Margaritifera Usta, *Ramulus Uncariae cum Uncis* y *Herba Asari* se tomaron a la dosis de prescripción. Se diseñaron los procedimientos de producción, respectivamente. El 1^{er} procedimiento fue que la mezcla mencionada anteriormente se añadió con 6 veces de agua, se extrajo 3 veces para obtener el extracto, la primera vez durante 2 horas, la segunda y tercera veces durante 1 hora. El 2^o procedimiento fue que *Radix Rehmanniae Preparata*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae* y *Concha Margaritifera Usta* se añadieron con 6 veces de agua, se extrajo durante 2 horas, se filtró y los residuos resultantes se mezclaron con *Ramulus Uncariae cum Uncis*, extraído dos veces con 6 de agua, cada uno durante 1 hora para obtener el extracto. El contenido de rincofilina y la tasa de rendimiento de los extractos obtenidos anteriormente se midieron respectivamente.

Método para la determinación de rincofilina

Aparato y reactivo

Agilent 1100 HPLC equipado con bomba cuaternaria, DAD, muestreador automático, desgasificador en línea y termostato de columna.

Rincofilina estándar, metanol (cromatográficamente puro), agua purificada, trietilamina, ácido acético glacial (análiticamente puro)

Condiciones de la cromatografía: Columna Agilent Zorbax SB-C₁₈ (250 mm x 4,6 mm, 5 µm)

Fase móvil: Solución de metanol-trietilamina 10 mmol (48:52), ajustada a un pH= 5,0 con ácido acético

Caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; longitud de onda de detección: 254 nm

Preparación de la solución estándar: se tomó la cantidad adecuada de rincofilina estándar y se pesó con precisión para preparar la solución estándar (con 1 ml de solución que contiene 10 µg de soluto) mediante la adición de metanol.

Preparación de solución de ensayo: una cantidad apropiada (aproximadamente igual a 2 g de fármaco bruto *Ramulus Uncariae cum Uncis*) de extracto en agua combinado se absorbió, se alcalinizó mediante la adición de 5 ml de agua amoniacal, se extrajo con cloroformo 3 veces y se combinó, se evaporó hasta sequedad con un baño de agua. Los residuos se disolvieron mediante la adición de metanol a un volumen de 20 ml, se filtraron para dar la solución de ensayo.

Método de medición: 10 µl de las soluciones de ensayo y estándar, respectivamente, se absorbieron con precisión, se inyectaron en la HPLC y se midieron.

Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 2 Investigación de la extracción *Ramulus Uncariae cum Uncis* de diferentes maneras

Procedimiento	Contenido de rincofilina (mg)	Tasa de rendimiento (%)
1 ^{er} procedimiento	10,80	13,39
2 ^o procedimiento	10,92	12,96

Como se muestra en los resultados, en términos del contenido de rincofilina, el extracto preparado mediante el 1^{er} procedimiento fue casi igual que mediante el 2^o procedimiento. En términos de la tasa de rendimiento, el extracto preparado mediante el 1^{er} procedimiento fue ligeramente más alto que mediante el 2^o procedimiento, pero la diferencia fue leve. La operación incómoda producida mediante el 2^o procedimiento se debe considerar el proceso, por ejemplo, el fármaco tal vez flote en la superficie, lo que puede influir en la extracción y causar un posible peligro para la seguridad. Debido a su procedimiento simplificado, facilidad de operación y seguridad mejorada, el 1^{er} procedimiento fue razonable.

Como se muestra en la investigación farmacológica, se confirma que dicha composición farmacéutica tiene efectos de mejorar la microcirculación pial cerebral, aumentar el flujo sanguíneo cerebral, relajar el vasoespasmo y detener el dolor. Como se muestra en el experimento de farmacodinámica, en comparación con el preparado por métodos conocidos en las técnicas anteriores, la composición farmacéutica tiene un excelente efecto de tratamiento del dolor de cabeza.

Realizaciones

Ejemplo 1

Se tomaron los siguientes fármacos: 253,5 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 253,5 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 202,7 g de *Radix Paeoniae alba*, 202,7 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 506,8 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 506,8 g de *Caulis Spatholobi*, 506,8 g de *Spica Prunellae*, 506,8 g de *Semen Cassiae*, 506,8 g de *Concha Margaritifera Usta*, 253,5 g de *Rhizoma Corydalis* y 50,5 g de *Herba Asari*.

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,310 (74 ~ 76 °C) para dar 253 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapa, se extrae usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 (65 °C) para dar 42 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 70 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,320 ~ 1,325 (75 ~ 81 °C) para dar 305 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

Se disolvieron 300 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3,0 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar una suspensión espesa. Se añadieron 600 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~45 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

Se introdujeron 250,0 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 80 ~ 90 °C, para secar completamente.

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

Ejemplo 2

Se tomaron los siguientes fármacos: 338 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 338 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 270,3 g de *Radix Paeoniae alba*, 270,3 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 675,7 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 675,7 g de *Caulis Spatholobi*, 675,7 g de *Spica Prunellae*, 675,7 g de *Semen Cassiae*, 675,7 g de *Concha Margaritifera Usta*, 338 g de *Rhizoma Corydalis* y 67,3 g de *Herba Asari*.

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,310 (74 ~ 76 °C) para dar 335 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 (65 °C) para dar 55 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 72 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,320 ~ 1,325 (75 ~ 81 °C) para dar 420 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

Se disolvieron 83 g de sacarosa con agua purificada agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 810 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~45 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

Se introdujeron 320 g de sacarosa en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar

completamente.

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

5

Ejemplo 3

Se tomaron los siguientes fármacos: 150 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 150 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 225 g de *Radix Paeoniae alba*, 225 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 551 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 551 g de *Caulis Spatholobi*, 551 g de *Spica Prunellae*, 551 g de *Semen Cassiae*, 551 g de *Concha Margaritifera Usta*, 225 g de *Rhizoma Corydalis* y 19 g de *Herba Asari*.

10

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 5 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2,5 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,250 ~ 1,310 (70 ~ 74 °C) para dar 210 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

15

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 80 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,15 ~ 1,25 (65 °C) para dar 50 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

20

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 60 ~ 65 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,27 ~ 1,320 (75 ~ 80 °C) para dar 545 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

25

30

Se disolvieron 231 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3,0 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 805 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

35

Se introdujeron 151 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

40

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

45

Ejemplo 4

Se tomaron los siguientes fármacos: 250 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 250 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 250 g de *Radix Paeoniae alba*, 250 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 740 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 740 g de *Caulis Spatholobi*, 740 g de *Spica Prunellae*, 740 g de *Semen Cassiae*, 740 g de *Concha Margaritifera Usta*, 250 g de *Rhizoma Corydalis* y 50 g de *Herba Asari*.

50

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 80 %, la primera vez durante 2,5 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,350 (75 ~ 80 °C) para dar 300 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

55

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 6 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 3 veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 1 hora y la tercera vez durante 0,5 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa fue 1,20 ~ 1,35 (65 °C) para dar 60 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

60

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 8 veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 2 horas, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 80

65

~ 85 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,30 ~ 1,350 (80 ~ 85 °C) para dar 425 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

5 Se disolvieron 80 g de almidón soluble con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 785 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

10 Se introdujeron 330 g del almidón soluble en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

15 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

Ejemplo 5

20 Se tomaron los siguientes fármacos: 338 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 338 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 75 g de *Radix Paeoniae alba*, 75 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 510 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 510 g de *Caulis Spatholobi*, 510 g de *Spica Prunellae*, 510 g de *Semen Cassiae*, 510 g de *Concha Margaritifera Usta*, 337 g de *Rhizoma Corydalis* y 37 g de *Herba Asari*.

25 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 50 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 2 horas, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,350 (73 ~ 78 °C) para dar 330 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

30 Preparación del extracto n.º 2:
Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 5 veces de etanol al 70 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 1 hora y la segunda vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,35 (65 °C) para dar 15 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

40 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 10 veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 2 horas, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (63 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 78 ~ 70 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,290 ~ 1,330 (78 ~ 83 °C) para dar 253 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

45 Se disolvieron 320 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 598 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

50 Se introdujeron 240 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

55 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

Ejemplo 6

60 Se tomaron los siguientes fármacos: 300 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 300 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 400 g de *Radix Paeoniae alba*, 400 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 650 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 650 g de *Caulis Spatholobi*, 650 g de *Spica Prunellae*, 650 g de *Semen Cassiae*, 650 g de *Concha Margaritifera Usta*, 300 g de *Rhizoma Corydalis* y 50 g de *Herba Asari*.

65 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y

Semen Cassiae, se extraen mediante calentamiento a reflujo 3 veces con 3 veces etanol al 60 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora y la tercera vez durante 0,5 horas, y se filtraron para eliminar las impurezas; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa fue 1,29 ~ 1,340 (73 ~ 78 °C) para dar 315 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

5 Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 80 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 3 veces, la primera vez durante 2 horas, la segunda vez durante 1 hora y la tercera vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa fue 1,18 ~ 1,33 (65 °C) para dar 90 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

10 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 7 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 70 ~ 75 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,310 ~ 1,330 (77 ~ 82 °C) para dar 375 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

15 Se disolvieron 84 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 780 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

20 Se introdujeron 336 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

25 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

Ejemplo 7

30 Se tomaron los siguientes fármacos: 338 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 338 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 300 g de *Radix Paeoniae alba*, 300 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 413 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 413 g de *Caulis Spatholobi*, 413 g de *Spica Prunellae*, 413 g de *Semen Cassiae*, 413 g de *Concha Margaritifera Usta*, 337 g de *Rhizoma Corydalis* y 75 g de *Herba Asari*.

35 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 6 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 0,5 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1.260 ~ 1.310 (74 ~ 76 °C) para dar 300 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

40 Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 6 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 2 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,21 ~ 1,34 (55 °C) para dar 70 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

45 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 6 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 75 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,300 (79 ~ 81 °C) para dar 424 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

50 Se disolvieron 40 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 794 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

55 Se introdujeron 163 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90

°C, para secar completamente.

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

5

Ejemplo 8

Se tomaron los siguientes fármacos: 450 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 450 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 350 g de *Radix Paeoniae alba*, 350 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 570 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 570 g de *Caulis Spatholobi*, 570 g de *Spica Prunellae*, 570 g de *Semen Cassiae*, 570 g de *Concha Margaritifera Usta*, 450 g de *Rhizoma Corydalis* y 100 g de *Herba Asari*.

10

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 6 veces etanol al 80 %, la primera vez durante 1 hora y la segunda vez durante 1 hora, y se filtraron para eliminar las impurezas; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,29 ~ 1,340 (73 ~ 78 °C) para dar 390 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

15

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 3 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2,5 horas y la segunda vez durante 2 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,17 ~ 1,33 (65 °C) para dar 65 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

20

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 9 veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 3 horas, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,08 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 75 %, se dejó reposar durante 12 ~ 22 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,310 ~ 1,330 (77 ~ 82 °C) para dar 385 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

25

Se disolvieron 110 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 840 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

30

Se introdujeron 256 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

35

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

40

Ejemplo 9

Se tomaron los siguientes fármacos: 253,5 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 253,5 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 202,7 g de *Radix Paeoniae alba*, 202,7 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 506,8 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 506,8 g de *Caulis Spatholobi*, 506,8 g de *Spica Prunellae*, 506,8 g de *Semen Cassiae*, 506,8 g de *Concha Margaritifera Usta*, 253,5 g de *Rhizoma Corydalis* y 50,5 g de *Herba Asari*.

50

Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1.250 ~ 1.310 (70 ~ 74 °C) para dar 253 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

55

Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 (65 °C) para dar 42 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

60

Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la

65

densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 75 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,27 ~ 1,320 (75 ~ 80 °C) para dar 305 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

5 Se disolvieron 300 g de almidón soluble con agua purificada, en la cual se añadieron 3,0 g de esteviosina para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 600 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

10 Se introdujeron 250,0 g del almidón soluble en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 80 ~ 90 °C, para secar completamente.

15 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

Ejemplo 10

20 Se tomaron los siguientes fármacos: 338 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 338 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 270,3 g de *Radix Paeoniae alba*, 270,3 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 675,7 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 675,7 g de *Caulis Spatholobi*, 675,7 g de *Spica Prunellae*, 675,7 g de *Semen Cassiae*, 675,7 g de *Concha Margaritifera Usta*, 338 g de *Rhizoma Corydalis* y 67,3 g de *Herba Asari*.

25 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,1280 ~ 1,320 (75 ~ 80 °C) para dar 335 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

30 Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 (65 °C) para dar 55 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

35 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 60 ~ 65 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,315 ~ 1,320 (76 ~ 79 °C) para dar 420 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

45 Se disolvieron 80 g de celulosa microcristalina con agua purificada, en la cual se añadieron 3,0 g de aspartamo para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 810 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

50 Se introdujeron 320 g de celulosa microcristalina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

55 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

Ejemplo 11

60 Se tomaron los siguientes fármacos: 150 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 150 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 225 g de *Radix Paeoniae alba*, 225 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 551 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 551 g de *Caulis Spatholobi*, 551 g de *Spica Prunellae*, 551 g de *Semen Cassiae*, 551 g de *Concha Margaritifera Usta*, 225 g de *Rhizoma Corydalis* y 19 g de *Herba Asari*.

65 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y

Semen Cassiae, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 5 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2,5 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,290 ~ 1,300 (75 ~ 77 °C) para dar 210 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

5 Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 80 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 2 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,15 ~ 1,25 (65 °C) para dar 50 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

10 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 70 %, se dejó reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,310 ~ 1,315 (79 ~ 82 °C) para dar 545 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

15 Se disolvieron 231 g de lactosa con agua purificada, en la cual se añadieron 3,0 g de aspartamo para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 805 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

20 Se introdujeron 151 g de lactosa en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90 °C, para secar completamente.

25 Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 4 g / bolsa.

Ejemplo 12

30 Se tomaron los siguientes fármacos: 250 g de *Radix Angelicae Sinensis*, 250 g de *Rhizoma Chuanxiong*, 250 g de *Radix Paeoniae alba*, 250 g de *Radix Rehmanniae Preparata*, 740 g de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 740 g de *Caulis Spatholobi*, 740 g de *Spica Prunellae*, 740 g de *Semen Cassiae*, 740 g de *Concha Margaritifera Usta*, 250 g de *Rhizoma Corydalis* y 50 g de *Herba Asari*.

35 Preparación del extracto n.º 1: Se mezclaron *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 80 %, la primera vez durante 2,5 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,280 ~ 1,300 (75 ~ 77 °C) para dar 300 g del extracto n.º 1 para su uso posterior.

40 Preparación del extracto n.º 2: Se añadió *Radix Paeoniae alba* con 6 veces de etanol al 60 %, se empapó, se extrajo usando reflujo con calor 3 veces, la primera vez durante 2 horas, la segunda vez durante 1 hora y la tercera vez durante 0,5 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa fue 1,20 ~ 1,35 (60 °C) para dar 60 g del extracto n.º 2 para su uso posterior.

45 Preparación del extracto n.º 3: Se mezclaron *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se sometieron a decocción 2 veces con agua 8 veces, la primera vez durante 3 horas y la segunda vez durante 2 horas, se filtraron, se concentraron hasta que la densidad relativa fue 1,06 ~ 1,10 (80 °C), en el cual se agregó etanol para obtener un contenido de etanol final de 80 ~ 85 %, se dejó reposar durante 12 ~ -24 horas, y se filtró; y se recuperó el etanol y se concentró hasta que la densidad relativa es 1,1,280 ~ 1,330 (75 ~ 80 °C) para dar 425 g del extracto n.º 3 para su uso posterior.

50 Se disolvieron 80 g de dextrina con agua purificada, en la cual se añadieron 3 g de aspartamo para disolverlo agitando bien para dar la suspensión espesa. Se añadieron 785 g de tres extractos bien preparados a la suspensión espesa y se agitaron en etapas. La densidad de la suspensión espesa resultante se ajustó a 1,12~1,23 (42~50 °C), y la suspensión espesa se filtró en línea con tamiz de malla 60~100.

55 Se introdujeron 330 g del resto de dextrina en el granulador. Se ajustaron una serie de parámetros, por ejemplo, frecuencia del ventilador, temperatura del aire de entrada, frecuencia de alimentación de líquido y presión de pulverización, para fabricar materiales en estado fluido en el lecho fluidizado. Los materiales se granularon por pulverización a una temperatura de 30 ~ 60 °C y se secaron. La temperatura se aumentó adicionalmente a 70 ~ 90

°C, para secar completamente.

Los gránulos resultantes se clasificaron, se tamizaron y se mezclaron totalmente para producir gránulos. El envase era una bolsa de almohada de película compuesta de aluminio y plástico con una especificación de 3 g / bolsa.

Se han demostrado los efectos beneficiosos de dichas composiciones farmacéuticas en el tratamiento del dolor de cabeza siguiendo 2 investigaciones farmacodinámicas.

Investigación farmacodinámica 1. Efecto mejorador de la composición farmacéutica (YXQN) en la migraña inducida por nitroglicerina en ratas

1. Materiales

1.1 Animales: Las ratas SD, de sexo masculino, de 180-200 g de peso fueron proporcionadas por Beijing *Weitonglihua* Experimental Animal Technology Co., Ltd. Los animales se criaron en jaulas separadas bajo luz natural con excelente ventilación y acceso libre a agua y alimento. La dieta animal fue un pienso en gránulos adquirido en Jinan Dakang Feed Inc. (n.º de certificado: 364). El entorno de alimentación para los animales de ensayo era acorde con la *Regulation of Test Animals Tianjin*.

1.2 Fármaco: el fármaco analizado se preparó mediante el método del Ejemplo 1 (YXQN-1) y el fármaco de comparación por el método de la patente china ZL200510073290. 3 (YXQN-2). Ambos proporcionados por Tasly Pharmaceutical Co., Ltd. *Qiyanshen tablet* (Aprobación N.º: Z45022054), como fármaco de control positivo, fue producido por Guangxi Beihai Pharmaceutical Co., Ltd (LOTE: 20130123). Dosis diaria: 20 mg al día.

1.3 Reactivo: El kit de ensayo NOS, kit de ensayo de proteína azul brillante de Coomassie y el kit de ensayo NO se adquirieron en Nanjing Jiancheng Science & technology Co., Ltd (LOT: 20120726), el kit Rat 5-HT se adquirió en Shanghai Jianglai Bio-tech Co., Ltd (LOTE: 12-05), el kit de ELISA se adquirió en Shanghai Meilian Bio-tech Co., Ltd y el kit de ELISA de rata DA se adquirió en Shanghai Kaibo Bio-tech Co., Ltd. Solución salina normal e hidrato de cloral al 10 %.

1.4 Aparato: Espectrofotómetro ultravioleta Shimadzu UV2100, emulsificador de dispersión de alta cizalladura FLUKO F6/10, centrifuga refrigerada de alta velocidad Hettich ROTANTA 460 R, báscula electrónica y detector de corriente sanguínea Doppler ultrasonidos.

2. Procedimiento

2.1 Agrupamiento y administración

Los animales se dividieron aleatoriamente en 9 grupos según el peso corporal, 10 ratas en cada grupo: el grupo modelo; el grupo de control positivo; el grupo de control en blanco; los grupos de dosis alta, media y baja de YXQN-1 (1,562 g, 0,781 g y 0,391 de extracto / kg respectivamente); los grupos de dosis alta, media y baja de YXQN-2 (1,562 g, 0,781 g y 0,391 de extracto / kg respectivamente). De forma preventiva, a los grupos YXQN-1, YXQN-2 y de control positivo se administró durante 10 días consecutivos. El fármaco positivo se administró a una dosis de 20 mg por día. Por vía intragástrica se administró un volumen igual de solución salina normal al grupo modelo y al grupo de control en blanco.

2.2 Establecimiento del modelo de observación del comportamiento

Excepto el grupo de control en blanco, las ratas restantes recibieron inyección subcutánea de nitroglicerina (10 ml / kg). Se duplicaron los modelos de rata migrañosa experimentales. Después de la administración por vía intragástrica, esas ratas, que tenían dos orejas rojizas y una mayor frecuencia de rascado de la cabeza con las patas delanteras, se tomaron como modelos satisfactorios. (1) Oreja rojiza: observar el momento en que apareció y desapareció la oreja rojiza después del modelado; (2) Rascado de la cabeza: observar la frecuencia de rascado de la cabeza cada 30 minutos después del modelado, el tiempo de rascado de la cabeza apareció con rascado de cabeza consecutivo 5 veces o más como símbolo y el tiempo en que desapareció el rascado de la cabeza con rascado de la cabeza menos de 5 veces durante un intervalo, depresión y fatiga como símbolo.

2.3 Determinación del biomarcador

Todos los modelos animales se hicieron y administraron a la luz del método mencionado anteriormente. Se extrajeron sangre y el cerebro 4 horas después del modelado para preparar homogeneizados de sangre y de cerebro, y se reservaron congelados para su uso posterior. El método de colorimetría química se realizó de acuerdo con la etiqueta del kit para analizar el contenido de NO y la actividad de NOS en suero; así como los contenidos de 5-HT, 5-HIAA, NA DA en el cerebro.

2.4 Manipulación estadística

Todos los datos se analizaron con el software SPSS 20.0, los resultados se expresaron como $\bar{x} \pm s$ y se usó la prueba t entre grupos.

3. Resultados

3.1 Orejas rojizas

5 No se observó oreja rojiza en el grupo de control en blanco. Las orejas rojizas aparecieron en YXQN-1, YXQN-2 y el grupo modelo 3 minutos después del modelado. En comparación con el grupo modelo, no hubo diferencias significativas en el tiempo en que aparecieron las orejas rojizas. Después del tratamiento, en comparación con el grupo modelo, el tiempo en que las orejas rojizas desaparecieron en los grupos de dosis medias y bajas de YXQN-1 tuvo significación estadística ($P < 0,05$, $P < 0,01$), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los grupos de YXQN-2. En comparación con el grupo de dosis igual de YXQN-2, los grupos de dosis alta y media de YXQN-1 tuvieron una diferencia significativa ($P < 0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 3.

15 **Tabla 3 Efecto de YXQN-1 y YXQN-2 sobre el tiempo en que aparecieron y desaparecieron las orejas rojizas en ratas (min, $\bar{x} \pm s$)**

Grupos	n	Aparición de oreja rojiza (min)	Desaparición de oreja rojiza (min)
Grupo de control en blanco	10	0	0
Grupo modelo	10	3,28 \pm 0,21	187,26 \pm 10,44
Comprimido de Qiyeanshen	10	3,66 \pm 0,50	109,45 \pm 14,22 *
YXQN-1 (alta)	10	3,55 \pm 0,72	99,26 \pm 15,28 #
YXQN-1 (media)	10	3,44 \pm 0,52	111,87 \pm 9,92 ** #
YXQN-1 (baja)	10	3,15 \pm 0,33	126,95 \pm 9,10 *
YXQN-2 (alta)	10	3,29 \pm 0,60	125,49 \pm 13,19
YXQN-2 (media)	10	3,83 \pm 0,86	135,99 \pm 10,11
YXQN-2 (baja)	10	3,55 \pm 0,19	138,95 \pm 12,22

Comparado con el grupo modelo, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; comparado con YXQN-2, # $P < 0,05$

3.2 Frecuencia de rascado de la cabeza

20 En el grupo de control en blanco, el rascado de la cabeza aparecía ocasionalmente una o dos veces durante un período de tiempo corto. Aproximadamente 3 minutos después del modelado, el rascado de cabeza apareció en YXQN-1, YXQN-2 y en los grupos de modelos, sin significación estadística, en comparación con el grupo modelo. Después del tratamiento, hubo más veces de rascado de la cabeza durante el período de 0-30 min y 30-60 min. Comparado con el grupo modelo, los grupos de dosis alta, media y baja de YXQN-1 tuvieron significación estadística ($P < 0,05$, $P < 0,01$) en la frecuencia del rascado de cabeza. La diferencia significativa aún no se había encontrado en cada grupo de dosis del YXQN-2. Comparado con el grupo de igual dosis de YXQN-2, los grupos de dosis media y baja de YXQN-1 tenían una diferencia significativa ($P < 0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 4.

25 **Tabla 4 Efecto de YXQN-1 y YXQN-2 sobre la frecuencia de rascado de cabeza en ratas ($\bar{x} \pm s$) durante cada período de tiempo**

Grupo	N	Frecuencia (0 ~ 30 min)	Frecuencia (30 ~ 60 min)
Grupo de control en blanco	10	0	0
Grupo modelo	10	17,9 \pm 1,1	86,4 \pm 17,1
Comprimido de Qiyeanshen	10	6,1 \pm 2,0 **	30,4 \pm 2,7 *
YXQN-1 (alta)	10	10,4 \pm 2,9 **	26,9 \pm 5,1 **
YXQN-1 (media)	10	12,1 \pm 1,5 * #	37,3 \pm 3,7 * #
YXQN-1 (baja)	10	13,3 \pm 1,6 * #	49,6 \pm 3,6 * #
YXQN-2 (alta)	10	12,5 \pm 2,4	45,9 \pm 4,1
YXQN-2 (media)	10	15,3 \pm 2,5	50,2 \pm 5,6
YXQN-2 (baja)	10	16,3 \pm 2,8	55,5 \pm 2,9

Comparado con el grupo modelo, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; comparado con YXQN-2, # $P < 0,05$

30

3.3 Nivel de NO y NOS en suero

Comparado con el grupo modelo, el nivel en suero NO y NOS en ratas en los grupos de dosis alta, media y baja de YXQN-1 tuvo significación estadística ($P < 0,05$, $P < 0,01$). La diferencia significativa aún no se había encontrado en cada grupo de dosis del YXQN-2. Comparado con el grupo de igual dosis de YXQN-2, los grupos de dosis media y baja de YXQN-1 tenían una diferencia significativa ($P < 0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 5.

5

Tabla 5 Efecto de YXQN-1 y YXQN-2 sobre el nivel de suero de NO y NOS en ratas ($\bar{x} \pm s$)

Grupo	N	NO ($\mu\text{mol/l}$)	NOS (U/ml)
Grupo de control en blanco	10	30,64 \pm 11,18	20,84 \pm 1,89
Grupo modelo	10	130,21 \pm 11,39	47,84 \pm 1,91
Comprimido de Qiyeanshen	10	78,13 \pm 18,16 **	28,78 \pm 3,75*
YXQN-1 (alta)	10	83,76 \pm 17,94 **	45,19 \pm 4,28 **
YXQN-1 (media)	10	96,10 \pm 11,73 * #	47,3 \pm 2,28 * #
YXQN-1 (baja)	10	107,72 \pm 15,9 * #	49,31 \pm 11,53 * #
YXQN-2 (alta)	10	97,33 \pm 16,23	48,22 \pm 4,28
YXQN-2 (media)	10	101,11 \pm 19,01	50,2 \pm 5,6
YXQN-2 (baja)	10	118,72 \pm 18,75	55,5 \pm 2,9

Comparado con el grupo modelo, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; comparado con YXQN-2, # $P < 0,05$

3.4 Contenido de 5-HT, 5-HIAA y DA

- 10 Comparado con el grupo modelo, los contenidos de 5-HT, 5-HIAA y DA en ratas en los grupos de dosis alta, media y baja de YXQN-1 tuvo significación estadística ($P < 0,05$, $P < 0,01$). La diferencia significativa aún no se había encontrado en cada grupo de dosis del YXQN-2. En términos de 5-HT y 5-HIAA, comparado con el grupo de igual dosis de YXQN-2, los grupos de dosis media y baja de YXQN-1 tenían una diferencia significativa ($P < 0,05$). En términos de DA, En comparación con el grupo de dosis igual de YXQN-2, los grupos de dosis alta y media tuvieron una diferencia significativa ($P < 0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 6.

15

Tabla 6 efecto de YXQN-1 y YXQN-2 sobre los contenidos de 5-HT, 5-HIAA y DA en ratas ($\bar{X} \pm s$)

Grupo	n	5-HT (ng/g)	5-HIAA (mg/d)	DA (ng/l)
Grupo de control en blanco	10	201,7 \pm 7,8	125,23 \pm 11,22	49,33 \pm 10,51
Grupo modelo	10	126,6 \pm 7,8	247,48 \pm 1,10	65,16 \pm 12,90
Comprimido de Qiyeanshen	10	185,3 \pm 6,1*	129,65 \pm 3,10*	54,04 \pm 11,27
YXQN-1 (alta)	10	185,2 \pm 2,8*	130,19 \pm 24,28 **	56,01 \pm 11,51 *#
YXQN-1 (media)	10	171,9 \pm 3,3* #	139,3 \pm 22,28 * #	59,11 \pm 10,85*#
YXQN-1 (baja)	10	158,3 \pm 4,6 * #	149,31 \pm 1,53 * #	61,08 \pm 10,51 *
YXQN-2 (alta)	10	170,3 \pm 6,3	158,22 \pm 34,20	59,67 \pm 10,32
YXQN-2 (media)	10	145,1 \pm 9,1	168,20 \pm 25,60	61,28 \pm 14,32
YXQN-2 (baja)	10	120,72 \pm 8,5	155,5 \pm 23,90	61,54 \pm 15,20

4. Conclusión

20

Dicha composición farmacéutica de la presente invención puede mejorar los índices de comportamiento inducidos por nitroglicerina y los índices bioquímicos en modelos de ratas con migraña. Como se muestra en la investigación, se ha demostrado que dicha composición farmacéutica de la presente invención tiene un efecto sobre la mejora de los índices de comportamiento inducidos por nitroglicerina en modelos de ratas con migraña, que es mejor que el fármaco de comparación.

25

Investigación farmacodinámica 2. Efecto de la composición farmacéutica (YXQN) sobre el cambio del flujo sanguíneo cerebral en el modelo de conejos migrañosos

30 1. Materiales

1.1 Se dividió aleatoriamente a 36 conejos disponibles comercialmente, de $2,2 \pm 0,5$ kg se asignaron

aleatoriamente a 6 grupos, 6 conejos en cada grupo. Los animales fueron criados en el laboratorio de medicina básica de la Universidad de Medicina de Tianjin, bajo luz natural con excelente ventilación y libre acceso a agua y alimentos.

1.2 Fármacos: el fármaco analizado se preparó mediante el método del Ejemplo 1 (YXQN-1) y el fármaco de comparación se preparó por el método de la patente china ZL200510073290. 3 (YXQN-2). Ambos proporcionados por Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

1.3 Aparato: Detector de corriente sanguíneo Doppler por ultrasonidos

2. Procedimiento

2.1 Agrupamiento y administración

Los animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos según el peso corporal, 6 conejos en cada grupo: el grupo modelo; el grupo de control en blanco; los grupos de dosis alta y baja de YXQN-1 (0,782 g y 0,391 g de extracto / kg respectivamente); los grupos de dosis alta y baja de YXQN-2 (0,782 g y 0,391 g de extracto / kg respectivamente). S los grupo modelo y de control en blanco se administraron por perfusión gástrica con el mismo volumen de solución salina normal. El método de modelado animal fue el mismo que el de la Investigación farmacodinámica 1 citada anteriormente. Antes del tratamiento con fármacos, el grupo modelo se administró mediante inyección en la vena de la oreja de 5-HT (2 mg / kg) durante 3 días consecutivos, y a los 3 días se añadió la inyección de diazepam (7,5 mg / conejo). El flujo sanguíneo cerebral se analizó 30 minutos después de la última administración. Los conejos se dejaron en una conejera. Se usó un detector de 2 MHz en el temporal para detectar, con un volumen de muestreo de 7 mm y una profundidad de 26 ± 2 mm.

2. Manejo estadístico

Todos los resultados se expresaron como $\bar{X} \pm s$ y la prueba t se usaron entre grupos

$$PI = 2 \times (V_s - V_d) / (V_s + V_d)$$

PI: índice de pulso

Vs: velocidad del flujo sanguíneo del pico de contracción

Vd: velocidad del flujo sanguíneo telediastólico

Vm: velocidad media del flujo sanguíneo

3. Resultados

3.1 Vs, Vd, Vm y PI

La velocidad del flujo sanguíneo en el grupo de control en blanco permaneció sin cambios. Después del modelado, las velocidades de flujo sanguíneo en YXQN-1, YXQN-2 y los grupos de modelo disminuyeron, sin tener significación estadística, en comparación con el grupo modelo. Después del tratamiento, en comparación con el grupo modelo, los grupos de dosis alta y baja de YXQN-1 tuvieron significación estadística ($P < 0,05$, $P < 0,01$). La diferencia significativa aún no se había encontrado en cada grupo de dosis del YXQN-2. Comparado con el grupo de igual dosis de YXQN-2, el grupo de dosis alta de YXQN-1 tenía diferencia significativa ($P < 0,05$). Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7 Efecto de YXQN-1 e YXQN-2 sobre el cambio del flujo sanguíneo cerebral en conejos ($\bar{x} \pm s$)

Grupo	n	Vs (cm/s)	Vs (cm/s)	Vmedia (cm/s)	PI
Grupo de control en blanco	6	43,53±4,8	40,33±3,22	41,56±3,51	0,082±0,001
Grupo modelo	6	24,71 ±4,54	19,48±3,10	21,16±2,90	0,23±0,03
YXQN-1 (alta)	6	39,23±5,84*	34,34±4,98 **	35,01±4,23	0,22±0,03
YXQN-1 (baja)	6	38,33±4,63* #	33,76±4,96 * #	34,08±3,51	0,21±0,03
YXQN-2 (alta)	6	30,22±4,31	28,13±4,20	30,55±5,32	0,23±0,03
YXQN-2 (baja)	6	29,18±5,5	27,99±4,90	27,34±4,20	0,21±0,03

4. Conclusión

Dicha composición farmacéutica de la presente invención puede mejorar el cambio del flujo sanguíneo cerebral en el modelo de conejos con migraña. Como se muestra en esta investigación, dicha composición farmacéutica podría mejorar el cambio inducido por nitroglicerina del flujo sanguíneo cerebral en conejos con migraña, que era mejor que el fármaco de comparación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor de cabeza que comprende 4-9 partes en peso de *Radix Angelicae Sinensis*, 4-9 partes en peso de *Rhizoma Chuanxiong*, 2-8 partes en peso de *Radix Paeoniae alba*, 2-8 partes en peso de *Radix Rehmanniae Preparata*, 10-15 partes en peso de *Ramulus Uncariae cum Uncis*, 10-15 partes en peso de *Caulis Spatholobi*, 10-15 partes en peso de *Spica Prunellae*, 10-15 partes en peso de *Semen Cassiae*, 10-15 partes en peso de *Concha Margaritifera Usta*, 4-9 partes en peso de *Rhizoma Corydalis* y 0,5-2 partes en peso de *Herba Asari*, **caracterizado por que** dicha composición se prepara por un método de la siguiente manera:

- a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
- b). Preparación del extracto n.º 2: Se extrae *Radix Paeoniae alba* mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
- c). Preparación del extracto n.º 3: Se mezclan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción con agua, se filtran, se concentran, a lo que se agrega etanol para dejar reposar, y se filtran; y se recupera el etanol y se concentra para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;
- d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad apropiada de excipientes, se secan y se granulan para obtener el producto final.

2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicha composición se prepara por un método de la siguiente manera:

- a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo con 3 ~ 6 veces de etanol al 50-80 % 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5-2,5 horas; la segunda y / o tercera vez durante 0,5 ~ -2 horas, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es ,250 ~ 1,350 a 70 ~ 80 °C, para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
- b). Preparación del extracto n.º 2: Se añade *Radix Paeoniae alba* con 3 ~ 6 veces de etanol al 50-80 %, se empapa, se extrae usando reflujo con calor 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5-2,5 horas; la segunda y / o tercera vez durante 0,5 ~ -2 horas, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,10 ~ 1,35 a 55 ~ 65 °C) para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
- c). Preparación del extracto n.º 3: Se combinan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción 4 ~ 10 veces con agua 2 ~ 3 veces, la primera vez durante 0,5 ~ 3 horas, la segunda y / o tercera vez durante 1 ~ 3 horas, se filtran, se concentran hasta que la densidad relativa es 1,06 ~ 1,01 a 75 ~ 85 °C, en el cual se agrega etanol para obtener un contenido de etanol final de 60 ~ 85 %, se deja reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,270 ~ 1,350 a 75 ~ 85 °C para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;
- d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad apropiada de excipientes, se secan, se granulan para obtener el producto final.

3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** dicha composición se prepara por un método de la siguiente manera:

- a). Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo 2 veces con 4 veces etanol al 70 %, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,300 ~ 1,310 a 74 ~ 76 °C para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
- b). Preparación del extracto n.º 2: Se añade *Radix Paeoniae alba* con 4 veces de etanol al 60 %, se empapa, se extrae usando reflujo con calor 2 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1,23 ~ 1,33 a 65 °C para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
- c). Preparación del extracto n.º 3: Se mezclan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción 2 veces con agua 5 veces, la primera vez durante 2 horas y la segunda vez durante 1 hora, se filtran, se concentran hasta que la densidad relativa es 1,06 ~ 1,01 (80 °C), en el cual se agrega etanol para obtener un contenido de etanol final de 65 ~ 70 %, se deja reposar durante 12 ~ 24 horas, y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra hasta que la densidad relativa es 1.1,320 ~ 1,325 a 79 ~ 81 °C) para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;
- d). Preparación de formulaciones: los tres extractos mencionados anteriormente se añaden con la cantidad

apropiada de excipientes, se secan, se granulan para obtener el producto final.

4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** dichos excipientes en la etapa d) incluyen uno o más tipos de agente de carga y agente aromatizante; preferentemente dicho agente de carga se selecciona entre dextrina, almidón, almidón soluble, sacarosa, lactosa y celulosa microcristalina; dicho agente aromatizante se selecciona entre esteviosina, aspartamo; lo más preferentemente dicho agente de carga es dextrina y dicho agente aromatizante es esteviosina.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la proporción en peso de los tres extractos mencionados anteriormente preparados mediante *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Radix Paeoniae alba*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Semen Cassiae*, *Concha Margaritifera Usta*, *Rhizoma Corydalis* y *Herba Asari* y los excipientes es de 40:60 a 65:35, preferentemente de 55:45 a 65:35.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** dicha relación de los tres extractos mencionados anteriormente y los excipientes es una relación entre el extracto seco convertido de los tres extractos mencionados anteriormente y los excipientes.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que**, en la etapa d), la formulación se prepara mediante un método de granulación por pulverización en lecho fluidizado, que comprende las etapas siguientes: tomar una parte del agente de carga, disolverlo con agua purificada, añadir agente aromatizante para disolverlo agitando bien para dar una suspensión espesa; añadir tres extractos bien preparados bien en la suspensión espesa mencionada anteriormente por etapas, agitar, ajustar la densidad de la suspensión espesa, filtrar en línea; poner el resto del agente de carga en un granulador; realizar la granulación por pulverización ajustando los parámetros de granulación; secar; granular con un tamiz; mezclar totalmente y envasar para obtener el producto final.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** la cantidad de adición de dicho agente aromatizante representa 0 ~ 1 % en peso del agente de carga total y la relación en peso entre la parte de agente de carga añadido en primer lugar y el resto del agente de carga añadido posteriormente es de 1:4 a 1,5:1.
9. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, **caracterizado por que** el procedimiento que comprende las etapas siguientes:
- Preparación del extracto n.º 1: Se mezclan *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*, *Rhizoma Corydalis* y *Semen Cassiae*, se extraen mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtran para eliminar las impurezas; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 1 para su uso posterior;
 - Preparación del extracto n.º 2: Se extrae *Radix Paeoniae alba* mediante calentamiento a reflujo con etanol y se filtra; y se recupera el etanol y se concentra, para dar el extracto n.º 2 para su uso posterior;
 - Preparación del extracto n.º 3: Se mezclan *Radix Rehmanniae Preparata*, *Ramulus Uncariae cum Uncis*, *Caulis Spatholobi*, *Spica Prunellae*, *Concha Margaritifera Usta* y *Herba Asari*, se someten a decocción con agua, se filtran, se concentran, a lo que se agrega etanol para dejar reposar, y se filtran; y se recupera el etanol y se concentra para dar el extracto n.º 3 para su uso posterior;
 - Preparación de formulaciones: tomar una parte del agente de carga, disolverlo con agua purificada, añadir agente aromatizante para disolverlo agitando bien para dar una suspensión espesa; añadir tres extractos bien preparados bien en la suspensión espesa mencionada anteriormente por etapas, agitar, ajustar la densidad de la suspensión espesa, filtrar en línea; poner el resto del agente de carga en un granulador; realizar la granulación por pulverización ajustando los parámetros de granulación; secar; granular con un tamiz; mezclar totalmente y envasar para obtener el producto final.
10. Uso de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 en la preparación de fármacos para tratar dolor de cabeza, síndrome del nervio craneal traumático, mareos y vértigo, irritación e irritabilidad, insomnio y ensoñación.