

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 046**

51 Int. Cl.:

A61K 36/8964 (2006.01)

A61K 36/296 (2006.01)

A61K 36/254 (2006.01)

A61K 36/076 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 125/00 (2006.01)

A61K 131/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015 PCT/CN2015/081950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15192804**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15810456 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3159004**

54 Título: **Composición farmacéutica para prevenir y tratar la demencia senil y método de preparación para la misma**

30 Prioridad:
20.06.2014 CN 201410280231

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2020

73 Titular/es:
**SICHUAN JISHENGTANG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
36 Shuxi Road Jinniu Region
Chengdu, Sichuan 610036, CN**

72 Inventor/es:
**KE, XIAO;
HAO, XIAOFENG y
MENG, BAOHUA**

74 Agente/Representante:
VÁZQUEZ FERNÁNDEZ-VILLA, Concepción

ES 2 774 046 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para prevenir y tratar la demencia senil y método de preparación para la misma

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a campos farmacéuticos, y en particular a una composición farmacéutica para prevenir y tratar la demencia senil y a un método de preparación de la misma.

10 **Antecedentes**

Con la aceleración de la entrada en una sociedad envejecida en todo el mundo, diversas enfermedades neurodegenerativas geriátricas, tales como deterioro cognitivo leve, demencia senil y similar, se han vuelto los principales factores de riesgo que ponen en riesgo la salud humana en la edad madura y disminuyen la calidad de vida de los ancianos, lo que acarrea una carga económica grave y una pesada presión psicológica a la sociedad y las familias. La demencia senil puede dividirse en enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), demencia vascular y una demencia mixta en la que coexisten las dos enfermedades mencionadas anteriormente. La demencia senil es una encefalopatía degenerativa primaria que se produce en o durante el estadio temprano del periodo geriátrico, y es una disfunción persistente de actividades nerviosas de orden superior. De manera clínica, se manifiesta como empeoramiento de las funciones cognitivas y de la memoria, deterioro progresivo de la capacidad de la vida diaria, así como diversos síntomas tales como síntomas neuropsiquiátricos y disfunción del comportamiento. La demencia senil es una enfermedad con una incidencia relativamente alta, y los datos de la Organización Mundial de la Salud muestran que actualmente existen aproximadamente 20 millones de ancianos que padecen demencia senil en todo el mundo, y podría esperarse que en 2020 haya más de 30 millones de pacientes que padezcan demencia senil en todo el mundo. Por tanto, es un énfasis de investigación para los trabajadores médicos de diferentes países en todo el mundo desarrollar un fármaco para mejorar el deterioro cognitivo y tratar la demencia senil, que gana gran atención de las profesiones médicas chinas y occidentales.

Actualmente, los fármacos usados para tratar la demencia senil incluyen principalmente un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChE), un fármaco contra la inflamación inmunitaria, un antagonista del ion calcio, un antioxidante y similares. Tales fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (EE.UU.) incluyen donepezilo, galantamina, nimodipina, clorhidrato de memantina y similares. Estos fármacos pueden aliviar sólo de manera temporal el deterioro de las funciones cognitivas de los pacientes, pero no pueden suspender la progresión de las enfermedades. Además, algunos de los fármacos mencionados anteriormente tienen efectos adversos tales como toxicidades hepáticas y renales graves, y algunos de los fármacos mencionados anteriormente son demasiado costosos para permitirselos los pacientes y miembros de la familia de los mismos. Por tanto, todavía es necesario desarrollar un nuevo fármaco con un buen efecto terapéutico, pocos efectos secundarios y tóxicos y un precio apropiado. De manera reciente, los especialistas e investigadores de China y del extranjero centran su atención en medicamentos chinos tradicionales y medicamentos naturales, e intentan realizar una investigación sobre el tratamiento de la demencia senil. La medicina china tradicional moderna (TCM, por sus siglas en inglés) cree que la demencia senil es una enfermedad geriátrica común caracterizada por una deficiencia en origen y un exceso en la superficialidad, en la que la deficiencia en origen se produce principalmente por la deficiencia de la esencia del riñón, deficiencia de mar de la médula y fallo del yang lúcido para ascender; la deficiencia renal es el motivo de fondo de la demencia senil, y la malnutrición de los órganos internos se relaciona estrechamente con la incidencia de la demencia senil. Por tanto, la demencia senil se trata a menudo tonificando el riñón y reforzando la esencia.

Tal como se registra en la Enciclopedia de fitoterapia china, *Poria* tiene efectos de eliminación de la humedad y promoción de la diuresis, y calma el corazón y refuerza el bazo, lo que puede usarse para tratar edema y oliguria, mareo y palpitación debido a la retención de líquidos, la deficiencia del bazo y la falta de apetito, heces semilíquidas o diarrea, malestar general y palpitación debido a miedo e insomnio. La raíz y el rizoma o tallo de *Acanthopanax senticosus* (también conocido como "*Acanthopanax*") tiene efectos de vigorización del qi y refuerzo del bazo, y tonificación del riñón y calma de los nervios, que se usa para la deficiencia del Yang tanto del bazo como del riñón, debilitación e hipodinamia, pérdida de apetito, dolor de cintura y rodillas, e insomnio y somnolencia. La hoja de *Epimedium* (también conocido como "*Epimedium*") tiene efectos de vigorización del riñón y refuerzo del Yang; de eliminación de las flatulencias y eliminación de la humedad; fortalecimiento de músculos y huesos, que se usa principalmente para tratar la impotencia y espermatorrea, infertilidad de tipo deficiente frío, incontinencia y micción frecuente, deficiencia renal y tos con asma, inflamación y debilidad de cintura y rodillas, artralgia reumática, hemiplejía e insensibilidad de las extremidades. El rizoma de *Anemarrhenae* tiene efectos de dispersión del calor y purga de la inflamación patogénica, alimentación del Yin y humectación de la sequedad, y calma de la sed y alivio del desasosiego, que puede usarse para tratar enfermedades febriles tibiales; fiebre alta y polidipsia; tos o asma; tos provocada por sequedad; estreñimiento; osteopirexia y fiebre; disforia e insomnio; y diabetes y estranguria con descarga turbia.

Actualmente, en diversas composiciones de la medicina china tradicional dadas a conocer usadas para tratar la demencia senil, pueden observarse de manera ocasional formulaciones que incluyen uno o dos de los materiales de

medicamentos chinos mencionados anteriormente. Sin embargo, estas formulaciones incluyen a menudo hasta diez o docenas de materiales de medicamentos y la prescripción formulada tiene un efecto terapéutico inexacto, y, por tanto, tiene una calidad de fármaco incontrolable.

5 Sumario

Uno de los problemas técnicos que van a resolverse por la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil con un efecto curativo definido.

10 En el presente documento se describe una composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil, cuyos principios activos se preparan a partir de materias primas de medicamentos que comprenden 20-50 partes en peso de *Epimedium* (es decir hoja de *Epimedium*) y 15-55 partes en peso de *Poria*.

15 La presente divulgación proporciona en otro aspecto una composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil, cuyos principios activos se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-50 partes en peso de *Epimedium*, 15-55 partes en peso de *Poria* y 10-55 partes en peso de *Acanthopanax*, preferiblemente a partir de materiales de medicamentos chinos tradicionales que consisten en 20-30 partes en peso de *Epimedium*, 20-45 partes en peso de *Poria* y 20-55 partes en peso de *Acanthopanax*, más preferiblemente a partir de materiales de medicamentos chinos tradicionales que comprenden 30 partes en peso de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria* y 35 partes en peso de *Acanthopanax*.

25 La presente divulgación proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil, cuyos principios activos se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-50 partes en peso de *Epimedium*, 15-50 partes en peso de *Poria*, 15-50 partes en peso de *Acanthopanax* y 6-15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*, preferiblemente a partir de materiales de medicamentos chinos tradicionales que comprenden 20-30 partes en peso de *Epimedium*, 20-30 partes en peso de *Poria*, 25-50 partes en peso de *Acanthopanax* y 10-15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*, más preferiblemente a partir de materiales de medicamentos chinos tradicionales que comprenden 30 partes en peso de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria*, 25 partes en peso de *Acanthopanax* y 15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*.

30 En los materiales de medicamentos chinos tradicionales anteriores, puede sustituirse *Poria* por *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus*; y puede sustituirse *Acanthopanax* por corteza de *Acanthopanax* (*Acanthopanax gracilistylus* W.W.Smith) u hoja de *Acanthopanax senticosus* (*Acanthopanax senticosus* (Rupr. y Maxim.) Harms).

35 En todavía un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar dichas composiciones farmacéuticas en las que:

40 dicho *Poria* puede procesarse mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Poria* con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces el peso de *Poria*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces el peso de *Poria*; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; preferiblemente dicho *Poria* se procesa mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de *Poria*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de *Poria*; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida;

50 dicho *Epimedium* puede procesarse mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de *Epimedium*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco; preferiblemente dicho *Epimedium* se procesa mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 9 veces el peso de *Epimedium*; la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco;

60 dicho *Acanthopanax* puede procesarse mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces el peso de *Acanthopanax*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces el peso de *Acanthopanax*; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; preferiblemente dicho *Acanthopanax* se procesa mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de *Acanthopanax*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de *Acanthopanax*; filtrar la disolución de extracto

resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; y

dicho rizoma de *Anemarrhenae* puede procesarse mediante las siguientes etapas de colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6-10 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2-4 horas, retirar y guardar el líquido sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; preferiblemente dicho rizoma de *Anemarrhenae* se procesa mediante las siguientes etapas de colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas, retirar y guardar el líquido sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento de extracción con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende *Epimedium* y *Poria* que puede formarse mezclando de manera uniforme el extracto de *Epimedium* secado anterior y el extracto de *Poria* secado anterior. En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende *Epimedium*, *Poria* y *Acanthopanax* que puede formarse mezclando de manera uniforme el extracto de *Epimedium* secado anterior, el extracto de *Poria* secado anterior y el extracto de *Acanthopanax* secado anterior. En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende *Epimedium*, *Poria*, *Acanthopanax* y rizoma de *Anemarrhenae* que puede formarse mezclando de manera uniforme el extracto de *Epimedium* secado anterior, el extracto de *Poria* secado anterior, el extracto de *Acanthopanax* secado anterior y el extracto de rizoma de *Anemarrhenae* secado anterior.

Además, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar dichas composiciones farmacéuticas que comprenden *Epimedium*, *Poria* y *Acanthopanax*, procedimiento que comprende las siguientes etapas:

extraer dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces en peso; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces en peso; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; extraer preferiblemente una mezcla de dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 3 veces, cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de la mezcla; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de la mezcla; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida;

extraer dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de *Epimedium*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco; extraer preferiblemente dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 9 veces el peso de *Epimedium*; la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco; y mezclar de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Además, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar dichas composiciones farmacéuticas que comprenden *Epimedium*, *Poria*, *Acanthopanax* y rizoma de *Anemarrhenae*, procedimiento que comprende las siguientes etapas:

extraer dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces en peso, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces en peso; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; extraer preferiblemente una mezcla de dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 3 veces, cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de la mezcla; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de la mezcla; filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida;

extraer dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de *Epimedium*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco; extraer preferiblemente dichas partes en peso de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se

lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 9 veces el peso de *Epimedium*; la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco;

colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhena* en agua que es 6-10 veces el peso de rizoma de *Anemarrhena*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhena* durante 2-4 horas, retirar y guardar el líquido sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento de extracción con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; colocar preferiblemente dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhena* en agua que es 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhena*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhena* durante 2 horas, retirar y guardar el líquido sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento de extracción con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; y mezclar de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

En comparación con la técnica anterior, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica con una formulación simple y efectos curativos definidos.

Descripción detallada

Ejemplo 1. Preparación de composición farmacéutica

A. Extracto de *Epimedium* (composición farmacéutica A)

Se extrajeron 3 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida.

B. Extracto de *Poria* (composición farmacéutica B)

Se extrajeron 3 kg de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida.

C. Extracto de *Acanthopanax* (composición farmacéutica C)

Se extrajeron 3 kg de *Acanthopanax* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Acanthopanax*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Acanthopanax*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida, proporcionando 0,12 kg.

D. Extracto de rizoma de *Anemarrhena* (composición farmacéutica D)

Se añadieron 3 kg de rizoma de *Anemarrhena* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhena*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhena* durante 2 horas. Después de esto, se retiró y se guardó el líquido sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Se combinaron las disoluciones de extractos resultantes y se filtraron, y luego se concentraron para dar un extracto seco a presión reducida.

Preparación de la composición farmacéutica E que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium* y 50 partes en peso de *Poria*

Se extrajeron 5 kg de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 2 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica F que consiste 40 partes en peso de *Epimedium* y 55 partes en peso de

Poria

Se extrajeron 1,1 kg de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Poria*, respectivamente. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 0,8 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica F' que consiste en 40 partes en peso de *Epimedium* y 55 partes en peso de *Poria*

Se extrajeron 1,1 kg de *Poria* con agua 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 6 veces el peso de *Poria*, se llevó a cabo la segunda extracción con agua que era 4 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajo 1 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 70% 2 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 70% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 70% que era 4 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica G que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium* y 15 partes en peso de *Poria*

Se extrajeron 0,3 kg de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria*, y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajo 1 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y se recuperó el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica G' que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium* y 15 partes en peso de *Poria*

Se extrajeron 0,3 kg de *Poria* con agua 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 10 veces el peso de *Poria* y se llevó a cabo la segunda extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajo 1 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 30% 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 30% que era 16 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 30% que era 12 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida después de la recuperación del etanol. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica H que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium*, 15 partes en peso de *Poria* y 10 partes en peso de *Acanthopanax*

Se extrajo 1 kg de *Acanthopanax* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Acanthopanax* y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Acanthopanax*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 1,5 kg de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de *Poria* y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 5 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

ES 2 774 046 T3

Preparación de la composición farmacéutica H' que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium*, 15 partes en peso de *Poria* y 10 partes en peso de *Acanthopanax*

5 Se extrajo 1 kg de *Acanthopanax* con agua 2 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 6 veces el peso de *Acanthopanax* y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 4 veces el peso de *Acanthopanax*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 1,5 kg de *Poria* con agua 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 6 veces el peso de *Poria* y se llevó a cabo la segunda extracción con agua que era 4 veces el peso de *Poria*. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 5 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 70% 2 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 70% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 70% que era 4 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica I que consiste en 25 partes en peso de *Epimedium*, 45 partes en peso de *Poria* y 25 partes en peso de *Acanthopanax*

20 Se extrajo una mezcla de 9 kg de *Poria* y 5 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 5 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

30 Preparación de la composición farmacéutica J que consiste en 30 partes en peso de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria* y 35 partes en peso de *Acanthopanax*

35 Se extrajo una mezcla de 3 kg de *Poria* y 3,5 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 3 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

45 Preparación de la composición farmacéutica K que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 40 partes en peso de *Poria* y 55 partes en peso de *Acanthopanax*

50 Se extrajo una mezcla de 0,8 kg de *Poria* y 1,1 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 0,4 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

60 Preparación de la composición farmacéutica L que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 55 partes en peso de *Poria* y 20 partes en peso de *Acanthopanax*

65 Se extrajo una mezcla de 1,1 kg de *Poria* y 0,4 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 0,4 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al

50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica L' que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 55 partes en peso de *Poria* y 20 partes en peso de *Acanthopanax*

Se extrajo una mezcla de 1,1 kg de *Poria* y 0,4 kg de *Acanthopanax* 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 10 veces el peso de la mezcla y se llevó a cabo la segunda extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 0,4 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 30% 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 30% que era 16 veces el peso de *Epimedium*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con disolución de etanol al 30% que era 12 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se mezclaron de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica M que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium*, 15 partes en peso de *Poria*, 15 partes en peso de *Acanthopanax* y 15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de 3 kg de *Poria* y 3 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 10 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 3 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto se retiró y se guardó el líquido sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica M' que consiste en 50 partes en peso de *Epimedium*, 15 partes en peso de *Poria*, 15 partes en peso de *Acanthopanax* y 15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 6 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 4 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajo *Epimedium* en las partes en peso anteriores con disolución de etanol al 30% 3 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 30% que era 16 veces el peso de *Epimedium*, se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con disolución de etanol al 30% que era 12 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadió rizoma de *Anemarrhenae* en dichas partes en peso a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto, se tomó el sobrenadante, se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica N que consiste en 25 partes en peso de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria*, 30 partes en peso de *Acanthopanax* y 10 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de 6 kg de *Poria* y 6 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 5 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión

reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 2 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto, se retiró y se guardó el sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica O que consiste en 30 partes en peso de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria*, 25 partes en peso de *Acanthopanax* y 15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de 6 kg de *Poria* y 5 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 6 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 3 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto se retiró y se guardó el sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica P que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 20 partes en peso de *Poria*, 50 partes en peso de *Acanthopanax* y 12 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una muestra de 2 kg de *Poria* y 5 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 2 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 1,2 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto se retiró y se guardó el sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica Q que consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 50 partes en peso de *Poria*, 24 partes en peso de *Acanthopanax* y 6 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de 5 kg de *Poria* y 2,4 kg de *Acanthopanax* 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 8 veces el peso de la mezcla y se llevaron a cabo las extracciones segunda y tercera con agua que era 6 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 2,0 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 50% que era 9 veces el peso de *Epimedium*, se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 50% que era 7 veces el peso de *Epimedium*, y se llevó a cabo la tercera extracción con disolución de etanol al 50% que era 5 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 0,6 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas. Después de esto se retiró y se guardó el sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica Q' consiste en 20 partes en peso de *Epimedium*, 50 partes en peso de *Poria*, 24 partes en peso de *Acanthopanax* y 6 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*

Se extrajo una mezcla de 5 kg de *Poria* y 2,4 kg de *Acanthopanax* 2 veces cada vez durante 3 horas. Se llevó a cabo la primera extracción con agua que era 10 veces el peso de la mezcla y se llevó a cabo la segunda extracción

5 con agua que era 8 veces el peso de la mezcla. Se filtró la disolución de extracto resultante y luego se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se extrajeron 2,0 kg de *Epimedium* con disolución de etanol al 70% 2 veces cada vez durante 1 hora. Se llevó a cabo la primera extracción con disolución de etanol al 70% que era 7 veces el peso de *Epimedium* y se llevó a cabo la segunda extracción con disolución de etanol al 70% que era 4 veces el peso de *Epimedium*. Se filtró la disolución de extracto resultante, se recuperó el etanol de la disolución a presión reducida y luego se concentró la disolución para dar un extracto seco. Se añadieron 0,6 kg de rizoma de *Anemarrhenae* a agua que era 10 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, se calentó el agua hasta ebullición y se sometió a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 4 horas. Después de esto, se retiró y se guardó el sobrenadante, y se repitió de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante. Luego se filtró la disolución de extractos combinados y se concentró para dar un extracto seco a presión reducida. Se mezclaron de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores.

Preparación de la composición farmacéutica R

15 El procedimiento de preparación fue el mismo que el de la composición farmacéutica J con la excepción de que *Poria* se sustituyó por *Poria cocos* de raíz de pino.

Preparación de la composición farmacéutica S

20 El procedimiento de preparación fue el mismo que el de la composición farmacéutica J con la excepción de que *Poria* se sustituyó por *Polyporus*.

Preparación de la composición farmacéutica T

25 El procedimiento de preparación fue el mismo que el de la composición farmacéutica J con la excepción de que *Acanthopanax* se sustituyó por corteza de *Acanthopanax*.

Preparación de la composición farmacéutica U

30 El procedimiento de preparación fue el mismo que el de la composición farmacéutica J con la excepción de que *Acanthopanax* se sustituyó por hoja de *Acanthopanax senticosus*.

Ejemplo 2: Efecto sobre el aprendizaje y la memoria en ratas usando un modelo inducido por escopolamina

35 1. Materiales

Materiales: se usaron un dispositivo de laberinto de agua de Morris disponible de Tai Meng Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China, una plataforma de salto DT-200 disponible de Tai Meng Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China, una inyección de bromhidrato de escopolamina (Scop) disponible de Hua Yida Medical Technology Co. LTD, ciudad de Wuhan, China, y clorhidrato de donepezilo disponible de Eisai China Inc., China, especificación: 5 mg, n.º de lote 120829A.

Animales: se usaron ratas SD macho, disponibles de Da Shuo Biological Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China.

45 2. Método de prueba

Agrupamiento de animales y administración

50 Se dividieron de manera aleatoria las ratas en un grupo de control normal, un grupo del modelo Scop, un grupo de control positivo (donepezilo, 1,17 mg/kg) y un grupo experimental (al que se administra una composición farmacéutica del ejemplo 1 en una cantidad de 11,08 g de materias primas de medicamentos por kg de peso corporal). Antes de los experimentos, se alimentaron a las ratas mediante administración intragástrica durante 2 semanas. Se alimentó al grupo de control normal y al grupo del modelo con el mismo volumen de agua destilada. En el día 9, se entrenaron las ratas en la piscina de Morris 2 veces por día. En el día 14, se sometieron a las ratas a hacer la prueba del laberinto de agua de Morris y de plataforma de salto.

Establecimiento del modelo y prueba de aprendizaje y memoria

60 En el día del experimento, se administró por vía intragástrica a las ratas. 30 minutos después, se les administró bromhidrato de escopolamina (HBr) mediante inyecciones intraperitoneales (2 mg·kg⁻¹ durante dos días y luego 1 mg·kg⁻¹ en el día 3). 20 minutos después, se sometió a las ratas a la prueba del laberinto de agua de Morris. Se inyectó por vía intraperitoneal al grupo de control normal el mismo volumen de solución salina. Se siguió su comportamiento de nado y se registró mediante una cámara. Se registraron la trayectoria de desplazamiento, el tiempo consumido y la velocidad de movimiento de las ratas en 90 s mediante un ordenador de manera automática, y se calcularon la distancia de nado y la latencia de escape para hallar la plataforma. Experimento de la plataforma

de salto: se entrenaron las ratas en el día uno, y se sometieron a prueba en el día 2. 20 minutos antes de la prueba, se les inyectó por vía intraperitoneal a las ratas bromhidrato de escopolamina en 5 mg·kg⁻¹. Se registraron la primera latencia de reducción (SDL) y la latencia de escape (el tiempo requerido para escapar del electrochoque, EL) de las ratas.

5 3. Resultados

Efecto sobre las pruebas del laberinto de agua de Morris de ratas usando un modelo de disnesia inducido por escopolamina

10 Tabla 1 Efecto sobre la prueba del laberinto de agua de Morris ($\bar{x} \pm s$)

Grupos	Número de animales (n)	Latencia(s) de escape	Distancia (cm)
Control normal	10	18,86±6,03**	540,46±100,24**
Control del modelo	10	49,63±9,15	2173,42±388,11
Control positivo	10	37,27±9,46**	1647,50±286,35**
Composición A	10	41,69±9,13	1897,60±337,12
Composición B	10	41,42±10,80	1896,44±298,22
Composición C	10	42,82±10,06	1875,75±272,57
Composición D	10	42,27±8,60	1868,96±293,34
Composición E	10	40,65±8,87*	1794,70±333,61*
Composición F	10	40,51±8,62*	1826,32±251,11*
Composición G	10	40,10±8,71*	1792,36±279,36*
Composición J	10	35,23±8,20**	1644,08±342,53**
Composición O	10	34,66±10,37**	1641,50±226,13**

En comparación con el grupo de control del modelo, * P <0,05 y ** P <0,01.

15 Los datos en la tabla 1 demuestran de manera clara que, en la prueba del laberinto de agua de Morris, se mejoró el rendimiento de las ratas del modelo de disnesia inducido por Scop usando las composiciones farmacéuticas A, B, C y D, aunque no fue evidente (P > 0,05). Se lograron mejoras diferentes cuando se usaron las otras composiciones farmacéuticas, en las que el uso de la composición J y la composición O produjo la mejora más evidente, y la diferencia fue estadísticamente significativa (P < 0,01).

20 Efecto sobre la prueba de plataforma de salto de ratas usando un modelo de disnesia inducido por escopolamina

Tabla 2 Efecto sobre ratas en la prueba de plataforma de salto ($\bar{x} \pm s$)

Grupos	Número de animales (n)	SDL (s)	EL (s)
Control normal	10	100,60±14,26**	59,41±11,80**
Control del modelo	10	16,04±7,22	130,63±19,46
Control positivo	10	28,67±11,70**	109,17±11,17**
Composición A	10	22,23±7,69	116,13±15,71
Composición B	10	20,85±7,00	115,96±13,43
Composición C	10	21,93±6,72	119,95±12,52
Composición D	10	22,76±7,60	119,81±13,66
Composición E	10	24,09±5,97*	113,70±13,00*
Composición F	10	24,61±7,37*	113,50±12,59*
Composición G	10	24,26±6,94*	113,52±11,72*
Composición J	10	27,71±6,04**	108,98±13,41**
Composición O	10	27,83±5,67**	108,67±12,50**

En comparación con el grupo de control del modelo, * P <0,05 y ** P <0,01.

Los datos en la tabla 2 demuestran de manera clara que, en la prueba de plataforma de salto de ratas, se mejoraron el rendimiento de las ratas del modelo de disnea inducido por Scop usando las composiciones farmacéuticas A, B, C y D, aunque no fue evidente ($P > 0,05$). Se lograron mejoras diferentes cuando se usaron las otras composiciones farmacéuticas, en las que la composición J y la composición O produjeron la mejora más evidente, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0,01$).

Ejemplo 3. Efecto sobre el aprendizaje y la memoria de ratones transgénicos APPswe

1. Materiales

Material: se usaron un dispositivo de laberinto de agua de Morris disponible de Tai Meng Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China, dispositivo de reconocimiento de objetos de fabricación casera; y clorhidrato de donepezilo disponible de Eisai China Inc., especificación: 5 mg, número de lote 120829A.

Animales: se usaron ratones transgénicos APPswe de 5 meses, disponible del instituto de modelos animales de Nanjing.

2. Método de prueba

Agrupamiento de animales y administración

Se dividieron de manera aleatoria los ratones transgénicos APPswe, la mitad machos y la mitad hembras, en cuatro grupos: grupo de control del modelo, grupo de control positivo (donepezilo, $1,67 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), grupo experimental (al que se administra una composición farmacéutica del ejemplo 1 en una cantidad de 15,83 g de materias primas de medicamentos por kg de peso corporal). Se usaron ratones APPswe con los mismos antecedentes y edad (disponibles del instituto de modelos animales de Nanjing, sin expresión de proteína precursora amiloide y presenilina humana, y sin padecer demencia senil) como el grupo de control normal. Se administró a cada grupo los fármacos correspondientes mediante administración intragástrica y se administró al grupo de control normal y al grupo de control del modelo agua destilada del mismo volumen, una vez al día durante 30 días.

Prueba del laberinto de agua de Morris

Del día 25 al día 29 después de la administración, se entrenaron los ratones en cada grupo para el laberinto de agua, 2 veces por día. 1 hora después de la última administración, no se cambió el emplazamiento de la plataforma y se registraron la latencia de escape y la trayectoria de nado de los ratones para hallar la plataforma mediante un sistema de cámara automática, en el que se ajustó el tiempo de latencia máximo como 120 s. El registro se detuvo de manera automática después de 120 s.

Prueba de reconocimiento de objetos

En vista del hábito de los animales de “amar lo nuevo y aborrecer lo viejo”, se usó un dispositivo de reconocimiento de objetos de fabricación casera para la detección de la capacidad de aprendizaje y memoria de los animales. El primer día es la fase de adaptación, durante la que se pusieron los ratones en una caja de cartón con buena iluminación y se les dejó adaptarse a ella y moverse libremente durante aproximadamente 10 min. El segundo día es la fase familiar, durante la que se pusieron los mismos dos juguetes en una caja y se colocaron los ratones en la caja durante 10 min. Se registró el tiempo de exploración para cada objeto. El tercer día es la fase de reconocimiento, durante la que se colocó otro objeto en la caja para sustituir un juguete y se registró el tiempo de exploración para cada objeto. Se calculó el índice de decisión del nuevo juguete en cada grupo según la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de decisión} = (\text{el tiempo del objeto nuevo} - \text{el tiempo del objeto viejo}) / (\text{el tiempo del objeto nuevo} + \text{el tiempo del objeto viejo})$$

3. Resultados

1) Efectos sobre la prueba del laberinto de agua de ratones APPswe

Tabla 3 Efecto sobre la prueba del laberinto de agua de Morris ($\bar{x}\pm s$)

Grupos	Número de animales (n)	Latencia (s) de escape	Distancia (cm)
Control normal	10	50,50±9,42**	479,24±94,26**
Control del modelo	10	86,14±14,30	982,81±160,96
Control positivo	10	68,23±12,00**	783,50±145,12**

Grupos	Número de animales (n)	Latencia (s) de escape	Distancia (cm)
Composición A	10	73,07±14,43	840,02±152,86
Composición B	10	74,16±13,58	847,45±157,24
Composición C	10	74,70±10,82	842,36±149,22
Composición D	10	74,01±12,56	843,20±148,06
Composición H	10	69,54±13,39*	790,90±146,33*
Composición I	10	66,70±14,48**	759,20±162,61**
Composición J	10	64,16±13,16**	751,08±175,17**
Composición K	10	65,08±12,40**	755,08±146,47**
Composición L	10	68,93±16,66*	792,65±192,96*
Composición R	10	68,50±15,32*	786,33±154,35*
Composición S	10	68,87±14,35*	795,12±142,72*
Composición T	10	68,92±13,03*	786,96±164,43*
Composición U	10	69,34±12,34*	803,46±172,33*
Composición M	10	67,58±15,21*	776,10±183,60*
Composición N	10	63,98±11,06**	744,57±157,55**
Composición O	10	61,56±15,11**	736,28±149,50**
Composición P	10	62,26±11,83**	747,78±144,17**
Composición Q	10	68,77±13,66*	782,94±156,02*

En comparación con el grupo de control del modelo, * P <0,05 y ** P <0,01.

Los datos en la tabla 3 demuestran de manera clara que, en la prueba del laberinto de agua de Morris, se mejora el rendimiento de los ratones Appsw usando las composiciones farmacéuticas A, B, C y D, aunque no fue evidente (P > 0,05). Se lograron mejoras diferentes cuando se usaron las otras composiciones farmacéuticas, y en comparación con el grupo de control del modelo, la diferencia fue estadísticamente significativa (P < 0,01 ~ 0,15).

5

2) Efecto sobre la prueba de reconocimiento de objetos de ratones APPsw

Tabla 4. Efecto sobre la prueba de reconocimiento de objetos ($\bar{x} \pm s$)

10

Grupos	Número de animales (n)	Índice de decisión
Control normal	10	0,304±0,131**
Control del modelo	10	0,105±0,044
Control positivo	10	0,176±0,051**
Composición A	10	0,147±0,053
Composición B	10	0,146±0,061
Composición C	10	0,152±0,058
Composición D	10	0,147±0,049
Composición H	10	0,174±0,074*
Composición I	10	0,188±0,064**
Composición J	10	0,197±0,078**
Composición K	10	0,184±0,055**
Composición L	10	0,175±0,067*
Composición R	10	0,169±0,074*
Composición S	10	0,166±0,056*
Composición T	10	0,168±0,072*
Composición U	10	0,168±0,080*

Composición M	10	0,175±0,075*
Composición N	10	0,196±0,045**
Composición O	10	0,201±0,055**
Composición P	10	0,197±0,062**
Composición Q	10	0,174±0,079*

En comparación con el grupo de control del modelo, * P <0,05 y ** P <0,01.

Los datos en la tabla 4 demuestran de manera clara que se mejoró el tiempo de exploración de los ratones Appswe usando las composiciones farmacéuticas A, B, C y D, aunque no fue evidente ($P > 0,05$). Se lograron mejoras diferentes en el tiempo de exploración de los ratones Appswe cuando se usaron las otras composiciones farmacéuticas, y en comparación con el grupo del modelo de control, la diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0,01 \sim 0,15$).

Ejemplo 4: Efecto sobre el aprendizaje y la memoria en ratones usando un modelo inducido por escopolamina

10 1. Materiales

Materiales: se usaron un dispositivo de laberinto de agua de Morris disponible de Tai Meng Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China, una plataforma de salto DT-200 disponible de Tai Meng Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China, inyección de bromhidrato de escopolamina (Scop) disponible de Hua Yida Medical Technology Co. LTD, ciudad de Wuhan, China, y clorhidrato de donepezilo disponible de Eisai China Inc., China, especificación: 5 mg, n.º de lote 120829A.

Animales: se usaron ratones KM, disponibles de Da Shuo Biological Technology Co. LTD, ciudad de Chengdu, China.

20 2. Método de prueba

Agrupamiento de animales y administración

25 Se dividieron los ratones de manera aleatoria en un grupo de control normal, un grupo del modelo Scop, un grupo de control positivo (donepezilo, 1,67 mg/kg) y un grupo experimental (al que se administra una composición farmacéutica del ejemplo 1, en una dosificación de 31,66 g de materias primas de medicamentos/kg para las composiciones A, B y C, y en una dosificación alta de 31,66 g de materias primas de medicamentos/kg, una dosificación media de 15,83 g de materias primas de medicamentos/kg y una dosificación baja de 7,92 g de materias primas de medicamentos/kg para la composición J). Antes de los experimentos, se alimentaron los ratones del grupo experimental mediante administración intragástrica con una composición farmacéutica durante 2 semanas, mientras que se alimentó al grupo de control normal y al grupo del modelo con el mismo volumen de agua destilada. En el día 9, se entrenaron los ratones en la piscina de Morris, 2 veces por día. En el día 14, se sometieron los ratones a la prueba del laberinto de agua de Morris.

35 Establecimiento del modelo y prueba de aprendizaje y memoria

En el día del experimento, se alimentaron los ratones mediante administración intragástrica. 30 minutos después, se les administró Scop en una dosificación de 3 mg·kg⁻¹ a través de inyección intraperitoneal. 20 minutos después, se sometieron los ratones a la prueba del laberinto de agua de Morris. Se le inyectó por vía intraperitoneal al grupo de control normal el mismo volumen de solución salina. Se siguió el rendimiento de nado de los ratones y se registró mediante una cámara. Se registraron la trayectoria de desplazamiento, el tiempo consumido y la velocidad de movimiento de los ratones en 300 s mediante un ordenador de manera automática. Se ajustó la latencia máxima como 300 s. El registro se detuvo después de 300 s. Se registraron la latencia de escape y la distancia de nado para la búsqueda de la plataforma.

3. Resultados

Tabla 5. Efecto sobre ratones en la prueba del laberinto de agua de Morris ($\bar{x} \pm s$)

Grupos	Número de animales (n)	Latencia(s) de escape	Distancia de nado (cm)
Control normal	10	92,09±10,74**	2052,09±232,41**
Control del modelo	10	176,54±18,74	3646,54±574,35
Control positivo	10	141,42±25,85**	2738,70±534,75**

ES 2 774 046 T3

Composición A	10	154,88±28,38	2920,88±601,84*
Composición B	10	157,59±25,91	3104,59±396,84*
Composición C	10	154,28±22,05*	3148,28±589,34
Composición J (dosificación alta)	10	133,55±28,98**	2453,55±511,18**
Composición J (dosificación media)	10	136,95±28,74**	2576,95±527,11**
Composición J (dosificación baja)	10	149,26±24,82*	2989,66±530,04*

En comparación con el grupo de control del modelo, * P <0,05 y ** P <0,01.

Los datos en la tabla 5 demuestran de manera clara que, en la prueba del laberinto de agua de Morris, diversas composiciones produjeron mejoras diferentes en el rendimiento de los ratones del modelo de disnesia inducido por Scop, en el que la composición J en la dosificación alta, media y baja produjo la mejora más evidente, y la diferencia fue estadísticamente significativa (P < 0,01 ~ 0,05).

Ejemplo 5: Estudio de ensayo clínico

1. Selección de sujetos:

1.1 Criterios de diagnóstico:

Se usaron los criterios de NINCDS-ADRDA-R, incluyendo los principales criterios de diagnóstico A, las características de apoyo B y los criterios de exclusión tal como se muestra a continuación.

Tabla 6. Principales criterios de diagnóstico, características de apoyo y criterios de exclusión

Principales criterios de diagnóstico
A. Presencia de una alteración de la memoria episódica temprana y significativa que incluye las siguientes características:
1. Cambio gradual y progresivo en la función de la memoria notificado por pacientes o informantes a lo largo de más de 6 meses
2. Evidencia objetiva de memoria episódica significativamente alterada en la prueba: esto consiste generalmente en déficit de recuerdos que no mejora significativamente o no se normaliza con prueba de indicación o reconocimiento y después de la codificación eficaz de la información de control previa
3. La alteración de la memoria episódica puede aislarse o asociarse con otros cambios cognitivos en la aparición de la AD o como avances de la AD
Características de apoyo
B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medio (MTA, por sus siglas en inglés)
• Pérdida de volumen del hipocampo, la corteza entorrinal, la amígdala evidenciada en IRM con evaluaciones cualitativas usando puntuación visual (referenciada a una población bien caracterizada con normas de edad) o volumetría cuantitativa de regiones de interés (referenciada a una población bien caracterizada con normas de edad)
C. Biomarcador de líquido cefalorraquídeo anómalo
• Bajas concentraciones de β_{1-42} amiloide, concentraciones de tau totales aumentadas o concentraciones de fosfo-tau aumentadas, o combinaciones de las tres
• Otros marcadores bien validados que se descubrirán en el futuro
D. Patrón específico en técnicas de neuroimagen funcional con PET
• Metabolismo de la glucosa reducido en las regiones parietales temporales bilaterales
• Otros ligandos bien validados, incluyendo los que surgirán de manera previsible tales como el compuesto Pittsburgh B o FDDNP
E. Mutación dominante autosómica de la AD probada dentro de la familia directa
Criterios de exclusión
Antecedentes
• Aparición súbita
• Presencia temprana de los siguientes síntomas: alteraciones de la marcha, convulsiones, cambios de comportamiento
Características clínicas
• Características neurológicas focales incluyendo hemiparesia, hipoestesia, déficits del campo visual
• Signos extrapiramidales tempranos
Otros trastornos médicos suficientemente graves como para tener en cuenta la memoria y los síntomas relacionados
• Demencia no AD
• Depresión mayor

• Enfermedad cerebrovascular
• Anomalías tóxicas y metabólicas, de las que todas pueden requerir investigaciones específicas
• Anomalías en las señales de MRI FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medio que son consistentes con lesiones infecciosas o vasculares

1.2. Criterios de inclusión:

- 5 (1) 60 años de edad o más, hombre o mujer.
- (2) Cumplimiento de los criterios de diagnóstico de la AD, y también cumplimiento de los criterios anteriores de síndromes de TCM.
- 10 (3) Grado de educación superior a la escuela primaria.
- (4) Sin antecedentes de accidente cerebrovascular.
- (5) Escala de isquemia de Hachiski (HIS) de por debajo de 4 puntos.
- 15 (6) RM cerebral clara y definida (con atrofia cerebral y sin otras lesiones cerebrales).
- (7) Puntuación de MMSE: puntuaciones de 9 ~ 24 para la escuela de enseñanza media o superior; y puntuaciones de 9 ~ 20 para la escuela primaria; puntuación de CDR: pacientes de leves a moderados con puntuaciones de 1 ó 2.
- 20 (8) Pacientes que no han tomado ningún medicamento para tratar la demencia durante más de una 1 semana.

1.3 Criterios de exclusión:

- 25 (1) Pacientes que están sometidos a enfermedades cardíacas o cerebrovasculares graves, enfermedad renal o hepática grave o infección pulmonar.
- (2) Pacientes que no pueden cooperar con el tratamiento o presentan alergia a fármacos.
- 30 (3) Pacientes que presentan depresión grave (tal como se demuestra mediante la tabla de depresión).
- (4) Pacientes que presentan demencia vascular (VD), demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia frontotemporal (FTD) o similar.
- 35 (5) Pacientes con AD grave o pacientes que presentan alteración neurológica grave de manera que no puede completarse la inspección.
- (6) Pacientes que están tomando Aricept, memantina, huperzina A, nimoldipina, ginseng, hoja de *Ginkgo*, azafrán o similar, actualmente o en un plazo de 1 semana.

40 1.4 Criterios de retirada o fallo:

- (1) Pacientes que tienen mal cumplimiento terapéutico de la medicación o no toman el medicamento durante más de 1 mes.
- 45 (2) Pacientes que presentan enfermedades graves y tienen que permanecer en el hospital.
- (3) Pacientes que no cumplen los criterios de inclusión, pero se han incluido de manera errónea o que cumplen los criterios de inclusión, pero no han cumplido con la medicación prescrita.

50 1.5 Criterios de terminación:

- (1) Pacientes que padecen otra enfermedad grave en el transcurso del ensayo.
- 55 (2) Pacientes con eventos adversos graves durante el ensayo o pacientes cuyos tratamientos han tenido de pararse según el criterio del doctor.
- (3) Pacientes que no pueden continuar siendo tratados debido a motivos no terapéuticos o que abandonan de manera voluntaria.

60 2. Preparación y administración de medicamentos del ensayo

Se extrajeron 350 kg de *Acanthopanax*, 300 kg de *Epimedium* y 300 kg de *Poria* tal como anteriormente,

5 proporcionando de ese modo 26 kg de extracto de *Acanthopanax* y *Poria* y 54 kg de extracto de *Epimedium*. Se pulverizaron los extractos obtenidos, se les añadieron una cantidad apropiada de almidón y dextrina, y luego se granularon. Después de la esterilización, se envasó el medicamento en 8 g/bolsa. Se administró el medicamento en una dosificación de una bolsa dos veces por día, mañana y noche. La dosificación diaria de materias primas de medicamentos para adultos fue de 30 g de *Epimedium*, 35 g de *Acanthopanax* y 30 g de *Poria*. El ciclo de tratamiento fue de 6 meses.

3. Observación

10 Se realizaron las siguientes observaciones en los pacientes antes de la inclusión y durante los 6 meses de tratamiento:

(1) Escala de ADAS-cog.

15 (2) Escala de MMSE.

(3) Actividades de la escala de vida diaria (ADL).

20 (4) Escala clínica de valoración de demencia (CDR).

(5) Escala del inventario neuropsiquiátrico (NPI).

4. Norma para la evaluación del efecto curativo

25 Índice principal

(1) Evaluación de la función cognitiva: comparación de las puntuaciones de MMSE, ADAS-cog y CDR con los niveles iniciales.

30 (2) Situación global: evaluación global de CDR.

Índice secundario

35 (1) Evaluación de las actividades de las actividades de la vida diaria: cambio de las puntuaciones de ADL antes y después del tratamiento.

(2) Evaluación del comportamiento mental: análisis comparativo del cambio de la escala del inventario neuropsiquiátrico (NPI) antes y después del tratamiento.

40 5. Resultados del estudio

Tabla 7 Parte de los datos clínicos.

N.º	Género	Edad	Antes de la administración					Después de 6 meses de la administración				
			MMSE	ADAS-cog	ADL	NPI	CDR	MMSE	ADAS-cog	ADL	NPI	CDR
1	M	78	20	29	28	1	1	21	25	20	0	0,5
2	F	80	12	36	31	5	1	17	30	22	0	1
3	F	76	20	38	39	3	1	19	27	24	0	1
4	M	73	19	22	26	0	1	27	13	20	0	0,5
5	M	80	9	45	27	6	2	11	41	31	7	2
6	F	73	13	49	37	0	2	20	41	33	0	2
7	M	81	14	38	42	5	2	24	26	38	1	1
8	M	74	21	26	24	0	1	27	17	20	0	0,5
9	F	74	12	54	40	11	2	13	38	30	0	1
10	F	76	15	37	24	0	1	21	24	24	0	1
11	F	64	23	24	24	0	1	28	15	20	0	0,5
12	F	79	19	32	27	0	1	26	18	23	0	0,5
13	F	78	10	55	33	3	2	17	35	27	0	1
14	M	77	13	45	41	2	2	18	35	29	1	1

15	F	84	13	43	36	2	2	17	39	32	0	1
16	F	72	21	26	27	2	1	25	15	20	0	0,5

Los datos clínicos anteriores de la tabla 7 se analizaron estadísticamente y los resultados fueron los siguientes:

Tabla 8-1 Efecto sobre las puntuaciones de MMSE, ADAS-cog y CDR ($\bar{x} \pm s$, n=16)

5

Grupo	MMSE		ADAS-cog		CDR	
	Antes de la administración	Después de la administración	Antes de la administración	Después de la administración	Antes de la administración	Después de la administración
Grupo experimental	15,88±4,46	20,69±5,13**	37,44±10,48	27,44±9,90**	1,44±0,51	0,94±0,48**
En comparación con los valores correspondientes antes de la administración, **P<0,01						

Tabla 8-2 Valoración de la gravedad de la enfermedad basándose en las puntuaciones de CDR

Puntuaciones de CDR	Número de casos mejorados (tasa de mejora)	
	Antes de la administración	Después de 6 meses de administración
Moderado	7 pacientes	5(71,4%)
Leve	9 pacientes	6(66,7%)

10 Los datos en la tabla 8-1 demuestran que el tratamiento con la medicación durante 6 meses mejoró significativamente las puntuaciones de MMSE, ADAS-cog y CDR, y en comparación con las puntuaciones iniciales antes de la administración, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P < 0,01$), lo que indica que el medicamento mejoró significativamente la función cognitiva en pacientes con AD. Los datos en la tabla 8-2 demuestran que, según las puntuaciones de CDR, 5 de 7 pacientes de AD moderada después de tomar el medicamento durante 6 meses pasaron a leve, lo que demuestra una tasa de mejora del 71,4%, y 6 de 9 pacientes de AD leve después de tomar el medicamento durante 6 meses pasaron a sospecha de demencia, lo que demuestra una tasa de mejora del 66,7%.

20 Tabla 9 Efecto sobre las puntuaciones de NPI y ADL

Grupo	NPI		ADL	
	Antes de la administración	Después de la administración	Antes de la administración	Después de la administración
Grupo experimental	2,50±3,03	0,56±1,75*	31,62±6,60	25,81±5,73**
En comparación con los valores correspondientes antes de la administración, * P <0,05, ** P <0,01				

25 Los datos en la tabla 9 demuestran de manera clara que los pacientes después de tomar los medicamentos durante 6 meses habían mejorado de manera obvia el NPI y las ADL, y en comparación con las puntuaciones iniciales antes de la administración, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P < 0,01-0,05$), lo que indica que el medicamento mejoró significativamente los estados nerviosos y mentales y la capacidad de la vida cotidiana de pacientes con AD.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-50 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 15-55 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus* y 10-55 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax*.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-30 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 20-45 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus* y 20-55 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax*.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 30 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus* y 35 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax*.
4. Composición farmacéutica para tratar o prevenir la demencia senil, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-50 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 15-50 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus*, 10-50 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax* y 6-15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 20-30 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 20-30 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus*, 25-50 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax* y 10-15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que los principios activos de la composición farmacéutica se preparan a partir de materias primas de medicamentos que consisten en 30 partes en peso de hoja de *Epimedium*, 30 partes en peso de *Poria*, *Poria cocos* de raíz de pino o *Polyporus*, 25 partes en peso de *Acanthopanax*, corteza de *Acanthopanax* u hoja de *Acanthopanax* y 15 partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae*.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho *Poria* se procesa mediante las siguientes etapas de: extraer dichas partes en peso de *Poria* con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en la que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces el peso de *Poria*, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces el peso de *Poria*; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; preferiblemente mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Poria* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en la que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de *Poria*, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de *Poria*; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha hoja de *Epimedium* se procesa mediante las siguientes etapas de: extraer dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en la que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de hoja de *Epimedium*, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de hoja de *Epimedium*; filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco; preferiblemente mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en la que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 9 veces el peso de hoja de *Epimedium*, la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de hoja de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de hoja de *Epimedium*; y filtrar la disolución de extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarla para dar un extracto seco.
9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho *Acanthopanax* se procesa mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en la que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces el peso de *Acanthopanax*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces el peso de *Acanthopanax*; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para

dar un extracto seco a presión reducida; preferiblemente mediante las siguientes etapas de extraer dichas partes en peso de *Acanthopanax* con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en la que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces el peso de *Acanthopanax*; y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces el peso de *Acanthopanax*; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida.

10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en la que dicho rizoma de *Anemarrhenae* se procesa mediante las siguientes etapas de colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6-10 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2-4 horas, retirar y guardar el líquido sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; preferiblemente mediante las siguientes etapas de colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas, retirar y guardar el sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante, y luego filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco.

11. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el procedimiento comprende:

a) extraer dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces en peso, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces en peso, respectivamente; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida; extraer preferiblemente dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces en peso, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces en peso; y filtrar la disolución de extracto resultante y concentrarla para dar un extracto seco a presión reducida;

b) extraer dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de hoja de *Epimedium*, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de hoja de *Epimedium*; filtrar el extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarlo para dar un extracto seco; extraer preferiblemente dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 9 veces el peso de hoja de *Epimedium*, la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de hoja de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de hoja de *Epimedium*; filtrar el extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarlo para dar un extracto seco; y

c) mezclar de manera uniforme los dos extractos resultantes anteriores para obtener dicha composición farmacéutica.

12. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que el procedimiento comprende:

a) extraer dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 6-10 veces en peso, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 4-8 veces en peso; y filtrar el extracto resultante y concentrarlo para dar un extracto seco a presión reducida; extraer preferiblemente dichas partes en peso de *Poria* y dichas partes en peso de *Acanthopanax*, por separado o en combinación, con agua 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con agua que es 8 veces en peso, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con agua que es 6 veces en peso; y filtrar el extracto resultante y concentrarlo para dar un extracto seco a presión reducida;

b) extraer dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 30-70% 2-3 veces cada vez durante 1-3 horas, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 30-70% que es 7-16 veces el peso de hoja de *Epimedium*, y las extracciones segunda y tercera se llevan a cabo cada una con disolución de etanol al 30-70% que es 4-12 veces el peso de hoja de *Epimedium*; filtrar el extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarlo para dar un extracto seco; extraer preferiblemente dichas partes en peso de hoja de *Epimedium* con disolución de etanol al 50% 3 veces cada vez durante 1 hora, en el que la primera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al

50% que es 9 veces el peso de hoja de *Epimedium*, la segunda extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 7 veces el peso de hoja de *Epimedium* y la tercera extracción se lleva a cabo con disolución de etanol al 50% que es 5 veces el peso de hoja de *Epimedium*; filtrar el extracto resultante y recuperar el etanol a presión reducida seguido por concentrarlo para dar un extracto seco;

5
c) colocar dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6-10 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2-4 horas, retirar y guardar el sobrenadante, repetir de nuevo el procedimiento anterior con el residuo resultante, y filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; colocar preferiblemente dichas partes en peso de rizoma de *Anemarrhenae* en agua que es 6 veces el peso de rizoma de *Anemarrhenae*, calentar el agua hasta ebullición y luego someter a decocción el rizoma de *Anemarrhenae* durante 2 horas, retirar y guardar el sobrenadante, repetir el procedimiento anterior con el residuo resultante, y filtrar la disolución de extractos combinados seguido por concentrarla para dar un extracto seco; y

10
15
d) mezclar de manera uniforme los tres extractos resultantes anteriores para obtener dicha composición farmacéutica.

13.
20
Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en un método de tratamiento o prevención de la demencia senil.