

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 585**

51 Int. Cl.:

A61K 36/315 (2006.01)
A61K 36/704 (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01)
A61K 36/36 (2006.01)
A61K 33/36 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2016 PCT/CN2016/078911**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17101236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2016 E 16874302 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3391893**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar leucemia y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

17.12.2015 CN 201510955934

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

24.03.2021

73 Titular/es:

**YI FAN PHARMACEUTICAL ACADEMY (BEIJING)
 CO., LTD. (50.0%)
 No.6 Building, 5th Yard Jinghai 6th Road Beijing
 Economic Development Zone
 Beijing 100000, CN y
 YIFAN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHENG, XIANFENG;
 ZHOU, WENYAN;
 LIANG, XIAODONG y
 QIAN, LIPING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 813 585 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 tratar leucemia y método de preparación de la misma

5 Campo técnico

La invención se refiere al campo de los fármacos para la leucemia, en particular a una composición farmacéutica para tratar leucemia y un método de preparación del mismo.

10 Antecedentes

Actualmente, se han incluido formalmente más de 190 tipos de preparaciones de compuestos que contienen realgar en las actuales cuatro normales nacionales para medicinas tradicionales chinas, que incluyen aproximadamente 2,78 % de todas las prescripciones. La administración a largo plazo de medicinas tradicionales chinas que contienen exceso de realgar puede provocar fácilmente envenenamiento crónico por arsénico, e incluso la muerte, por lo que el realgar no se debe tomar durante un largo tiempo y se debe evitar una sobredosis de realgar. La ingesta diaria de realgar recetado por la versión de 2010 ((Farmacopea china)) no debe superar 0,1 g. Si el cuerpo humano consume realgar en grandes dosis durante un largo tiempo, se pueden acumular metales pesados tales como el arsénico en el cuerpo, causando un intenso daño hepático y renal, y puede dañar el sistema de la sangre humana y el sistema nervioso. Debido a la toxicidad de realgar, la mayoría de los trabajos herbales han registrado que las personas ancianas ya han prohibido el uso de grandes dosis de la medicina individual de realgar. Según el estado de la técnica, la dosis de prescripción de realgar es demasiado grande, generalmente la dosis recetada es tres veces al día y tres comprimidos cada vez, es decir, la cantidad mínima es 9 comprimidos al día. Esta dosis de realgar supera enormemente lo habitual, de manera que se necesita ajustar la cantidad de realgar.

La solicitud de patente N° 200410050453.1 desvela una preparación antileucémica de la medicina tradicional china, comprimidos de compuesto de realgar-índigo natural y método de preparación de los mismos, la composición del comprimido de compuesto de realgar-índigo natural incluye realgar, y el principal componente del realgar es el disulfuro de arsénico o el tetrasulfuro de arsénico. El realgar también contiene impurezas, la principal impureza es el trióxido de arsénico (comúnmente conocido como arsénico), que es altamente tóxico, por lo que el realgar es tóxico, y se incluye en los 28 tipos de hierbas tóxicas en China, y es una medicina tradicional china relativamente tóxica. Los comprimidos de compuesto de realgar-índigo natural existentes necesitan ser tomados en una dosis relativamente grande para lograr el fin de tratar la leucemia. Sin embargo, debido a la alta toxicidad de los comprimidos de compuesto de realgar-índigo natural, el uso de grandes cantidades a largo plazo de los comprimidos de compuesto de realgar-índigo natural puede provocar gran daño al hígado y los riñones.

Además, en el proceso de preparación existente, la preparación del extracto es frecuentemente inconveniente, debido a que la concentración es tan grande que no se puede realizar la siguiente etapa de proceso.

Al mismo tiempo, los comprimidos de compuesto de realgar-índigo natural existentes y el ácido retinoico (un fármaco usado para tratar leucemia, usado frecuentemente junto con arsénico para tratar leucemia) tendrán cierta resistencia cruzada, que no es propicia para el tratamiento de leucemia.

Por tanto, se propone específicamente la presente divulgación.

45 Sumario

El primer objetivo de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica para tratar leucemia. La composición farmacéutica reduce enormemente el contenido de realgar y aumenta la dosificación de Salvia miltiorrhiza basándose en el comprimido de compuesto de realgar-índigo natural existente. Después de la verificación clínica, se encontró sorprendentemente que el efecto curativo de la composición farmacéutica en la presente divulgación se ha potenciado y mejorado significativamente.

El segundo objetivo de la presente divulgación es proporcionar un método de preparación de una composición farmacéutica para tratar leucemia, basada en el método de preparación del comprimido de compuesto de realgar-índigo natural existente, el método de la presente divulgación mejora el método de preparación de Salvia miltiorrhiza, se reduce la cantidad de agua añadida a la Salvia miltiorrhiza, se reduce el número de tiempos de decocción, y se acorta el tiempo de decocción para garantizar que no se dañen los principios activos de Salvia miltiorrhiza. Los resultados experimentales muestran que se pueden mantener bien los principios activos de Salvia miltiorrhiza y la tasa de extracción se mantiene a un alto nivel.

La Salvia miltiorrhiza tiene las funciones de analgesia, promover la circulación sanguínea y limpiar el corazón, y participa en diversos efectos farmacológicos tales como isquemia antimio cárdica, isquemia anticerebral, antitrombosis, mejora de la microcirculación, promoción de la reparación y regeneración tisular, y sedación y analgesia. La tanshinona y el tanshinol, que son los principios activos de la Salvia miltiorrhiza, son sustancias importantes para los efectos farmacológicos.

Los estudios han confirmado que la tanshinona es el principal principio activo antitumoral en la *Salvia miltiorrhiza*. Se ha informado desde hace tiempo que la *Salvia miltiorrhiza* puede prolongar el tiempo de supervivencia del ratón con carcinoma de ascitis de Ehrlich y tiene un efecto sinérgico sobre la actividad antitumoral de la camptotecina y la ciclofosfamida. Después, se informó que la *Salvia miltiorrhiza* también tenía un efecto mortal sobre el ratón con carcinoma de ascitis de Ehrlich. Las tanshinonas tienen una amplia variedad de estructuras de fenantrenoquinona que son la base de su citotoxicidad. Entre ellas, las estructuras de anillo de fenantreno se unen a moléculas de ADN, mientras que el anillo de furano y las estructuras de antraquinona pueden generar radicales libres para provocar un daño al ADN e inhibir la síntesis de ADN de células tumorales. Los resultados muestran que después de un tratamiento con dosis no tóxica de tanshinona IIA (0,5 µg/ml) y ácido all-*trans* retinoico (ATRA) (0,5 µg/ml), la morfología celular tiende a la diferenciación benigna, se ralentiza el crecimiento de la célula, se reducen obviamente la tasa de formación de colonias y la tasa de incorporación de timidina marcada con tritio (3H-TdR), se prolonga el tiempo de formación de tumores en ratones sin pelo y se reduce significativamente la capacidad tumorigénica. Después del análisis estadístico, tanto la tanshinona IIA como ATRA inducen mejor los efectos de diferenciación sobre células ME180, y la diferencia entre la tanshinona IIA y ATRA no es significativa ($P > 0,05$, es decir, la probabilidad es mayor que 0,5). Después del tratamiento con una dosis no tóxica de tanshinona IIA (0,5 µg/ml) a la línea celular ME180, se realiza la hibridación por transferencia puntual de ARN celular, se reduce significativamente la expresión de los oncogenes c-myc y H-ras, se supone que el mecanismo de diferenciación inducida de tanshinona II A en células ME180 puede ser la inhibición de la expresión oncogénica relacionada con la proliferación celular. Existe un equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de células normales, mientras que las células tumorales se multiplican indefinidamente, se bloquea la diferenciación y se suprime la apoptosis. Los estudios actuales han encontrado que muchos fármacos antineoplásicos ejercen efectos antineoplásicos inhibiendo la proliferación de células tumorales, induciendo la diferenciación y/o la apoptosis de células tumorales. Los estudios han encontrado que una dosis no tóxica de tanshinona IIA (0,5 µg/ml) que actúa sobre células HL-6 puede inducir la diferenciación y la maduración de células tumorales, acompañado por la apoptosis. El análisis de citometría de flujo ha revelado que se reducen significativamente las células en fase S, se detienen las células en fase G0/G1, disminuye el índice de proliferación celular, la apoptosis ocurre en algunas células, aparece un pico apoptótico subdiploide y aumenta la expresión del oncogén c-fos, y disminuyen c-myc y bcl-2.

Por tanto, el mecanismo antitumoral de la tanshinona puede inducir la diferenciación de células tumorales, inducir la apoptosis o inducir la diferenciación y la maduración de células tumorales, y con el tiempo conducir a la apoptosis. La tanshinona IIA inhibe significativamente el crecimiento de células SGC7901 de adenocarcinoma gástrico humano *in vitro* e induce la apoptosis. El posible mecanismo es que la tanshinona IIA puede bloquear células en fase G0/G1, haciendo que las células sean incapaces de entrar en la fase S.

La hiperfibrinogenemia agrava el síndrome de estasis de sangre tumoral, y la esencia del síndrome de estasis de sangre tumoral es la disfunción de plaquetas fibrinolíticas de la coagulación de la sangre. La tanshinona tiene la función de activar la sangre y eliminar la estasis de sangre, que es durante el tratamiento de tumores por la medicina tradicional china.

En resumen, la tanshinona, el extracto de *Salvia miltiorrhiza*, no solo tiene los efectos de antioxidación natural, antibacterianos, antiinflamatorios y de hormona sexual, sino que también tiene significativos efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y sobre la diabetes, lo que es más importante, la tanshinona tiene efectos antitumorales obvios y se puede usar ampliamente en el tratamiento de enfermedades clínicas, de cirugía, ginecología, oftalmología y otorrinolaringología y ha logrado resultados exactos. La preparación de tanshinona es fácil de usar, segura y económica. Las preparaciones de tanshinona se toman por vía oral y se absorben por el intestino y se distribuyen rápidamente por todo el cuerpo, y tienen características de efectos fuertes, baja excreción, sin resistencia ni efectos secundarios, y son dignos de una amplia aplicación.

Para lograr el objetivo anterior de la presente divulgación, se adoptan especialmente las siguientes soluciones técnicas.

Una composición farmacéutica para tratar leucemia, principalmente fabricada a partir de los siguientes materiales de partida en porcentaje en peso, 2 a 8 por ciento de realgar, 25 a 42 por ciento de índigo natural, 50 a 60 por ciento de *Salvia miltiorrhiza* y 6 a 10 porcentaje de raíz de *Pseudostellariae*.

Según el estado de la técnica, la cantidad de *Salvia miltiorrhiza* es demasiado pequeña, según la edición de 2010 ((Farmacopea china)), la ingesta diaria de *Salvia miltiorrhiza* es 10-15 g. Según la dosis normal, tres veces al día y tres comprimidos cada vez, es decir, 9 comprimidos al día, la ingesta diaria de *Salvia miltiorrhiza* es inferior a la mitad de la cantidad prescrita por la ((Farmacopea china)), y no puede alcanzar los resultados de eliminación de la estasis y la activación de la sangre, y antitumorales, por lo que se necesita ajustar la cantidad de *Salvia miltiorrhiza*. Por tanto, basándose en el estado de la técnica, la presente divulgación aumenta la cantidad de *Salvia miltiorrhiza* desde 36 % - 46 % hasta 50 % - 60 %, y reduce la cantidad de realgar desde 12 % - 18 % hasta 2 % - 8 %. Por ensayos clínicos, se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas modificadas según el estado de la técnica han tratado clínicamente la leucemia con una tasa de remisión completa de 92,9 %, se ha aumentado y mejorado obviamente el efecto curativo, y se han reducido significativamente los efectos secundarios tóxicos.

Para potenciar el efecto sinérgico entre los materiales de partida, preferentemente, los materiales de partida de la composición farmacéutica por porcentaje en peso incluyen 3 a 5 por ciento de realgar, 27 a 35 por ciento de índigo natural, 52 a 57 por ciento de *Salvia miltiorrhiza* y 7 a 9 por ciento de raíz de *Pseudostellariae*.

5 Preferentemente, el índigo natural es índigo natural de calidad excelente o índigo natural de calidad especial. Basándose en los métodos existentes, el índigo natural es más preferentemente el índigo natural de calidad especial, y el índigo natural de calidad especial se forma después de ser limpiado, refinado y esterilizado. Mejora el contenido de indirubina del índigo natural de calidad especial y aumenta la aplicación conjunta del fármaco representante.

10 La presente divulgación también proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica para tratar leucemia, que incluye las siguientes etapas:

15 Mezclar realgar, raíz de *Pseudostellariae* y un polvo de índigo natural uniformemente para obtener una mezcla para administración de reserva;
añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y líquido de 8 ml/1 g - 9 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 1-2 veces, y durante 50-55 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se concentra el filtrado para conseguir un concentrado a una temperatura de 48-54 °C;
20 añadir la mezcla al concentrado, y entonces mezclar la mezcla y el concentrado, preparando una forma de dosificación farmacéutica correspondiente según se requiera.

25 Los principios activos de *Salvia miltiorrhiza*, tales como tanshinona y ácido salvianólico, son inestables en condiciones de gran calor a largo plazo. El tiempo de extracción en el estado de la técnica es 1-2 horas. En estas condiciones, se han destruido la mayoría de los principios activos de la *Salvia miltiorrhiza*. Para garantizar que no se destruyan los principios activos de la *Salvia miltiorrhiza*, existe un estricto requisito al tiempo de extracción de *Salvia miltiorrhiza*. El método de preparación de la composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionado por la presente divulgación, basado en el método de preparación del comprimido de compuesto de realgar-índigo natural existente, mejora el método de preparación de la *Salvia miltiorrhiza*, reduce la cantidad de agua añadida a la *Salvia miltiorrhiza*, reduce el número de tiempos de decocción y acorta el tiempo de decocción para garantizar que no se dañen los principios activos de la *Salvia miltiorrhiza*. Los resultados experimentales muestran que los principios activos de la *Salvia miltiorrhiza* son tanshinona IIA (C₁₉H₁₈O₃), tanshinona I (C₁₈H₁₂O₃) y tanshinona IIB (C₁₉H₁₈O₄), etc., todos los cuales pueden ser bien extraídos. La tanshinona IIA, el principio activo como componente del índice de control, se detecta por cromatografía líquida de alta resolución y la tasa de extracción de tanshinona IIA alcanza el 75 %. Se mantiene bien la actividad de cada principio activo y la tasa de extracción se mantiene a un alto nivel.

35 Para eliminar mejor las impurezas, reducir la toxicidad y obtener polvo de realgar más fino, además, las etapas de preparación específicas del realgar en una forma de polvo son del siguiente modo: se selecciona el realgar y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces se seca el precipitado y se tritura para uso posterior.

40 Se rompe gradualmente raíz de *Pseudostellariae* para formar polvo. Además, las etapas específicas de la preparación de raíz de *Pseudostellariae* en una forma de polvo son del siguiente modo: pulverizar raíz de *Pseudostellariae* en un fino polvo; luego, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino para uso posterior.

45 Entre ellos, el polvo fino se refiere a polvo que puede pasar completamente a través del tamiz N° 6 y no menos del 95 % puede pasar a través del tamiz N° 7; el polvo muy fino se refiere a polvo que puede pasar completamente a través del tamiz N° 8 y no menos de 95 % puede pasar a través del tamiz N° 9.

50 Además, la forma de dosificación farmacéutica es comprimidos, píldoras, cápsulas o gránulos.

Específicamente, la forma de dosificación farmacéutica es comprimidos; el concentrado es una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,20 medida a una temperatura de 5 °C; y entonces la pasta clara se mezcla con la mezcla, se granula, se dimensiona, se comprime y se recubre para obtener los comprimidos.

55 Además, la forma de dosificación farmacéutica es píldoras; el concentrado se concentra dando una pasta densa, entonces la pasta densa se seca a presión reducida dando una pasta seca, la pasta seca se machaca dando un polvo fino para obtener un polvo fino seco;
el polvo fino seco se mezcla con la mezcla, y se dispone en una máquina de fabricación de píldoras con agua y luego se seca para obtener las píldoras.

60 Además, la forma de dosificación farmacéutica es cápsulas; el concentrado es una pasta clara pasta con una densidad relativa de 1,15 a 1,20 medida a una temperatura de 50 °C; y luego la pasta clara se mezcla con la mezcla, se granula, se seca, se dimensiona, se comprime y se rellena en cápsulas.

65 Además, la forma de dosificación farmacéutica de la composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada

por la presente divulgación no se limita a los cuatro tipos anteriormente mencionados, y también se pueden preparar otras formas farmacéuticas según los métodos de preparaciones farmacéuticas convencionales.

5 La composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada por la presente divulgación se usa principalmente clínicamente para leucemia promielocítica aguda o leucemia mielógena crónica.

En comparación con el estado de la técnica, los efectos beneficiosos de la presente divulgación son los siguientes:

10 (1) La composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada por la presente divulgación aumenta la cantidad de *Salvia miltiorrhiza* desde 36 % - 46 % hasta 50 % - 60 % y reduce la cantidad de realgar desde 12 % - 18 % hasta 2 % - 8 %. Los ensayos clínicos han descubierto sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas modificadas según el estado de la técnica se usan clínicamente para el tratamiento de leucemia, y se usan principalmente para leucemia promielocítica aguda y leucemia mielógena crónica, potencian y mejoran significativamente el efecto curativo y reducen enormemente los efectos tóxicos y secundarios, y garantizar

15 obviamente la seguridad.
(2) La presente divulgación define además la proporción de materiales de partida para potenciar el efecto sinérgico entre los materiales de partida.

20 (3) La presente divulgación también proporciona un método de preparación de la composición farmacéutica para tratar leucemia, que mejora el método de preparación de la *Salvia miltiorrhiza*, reduce la cantidad de agua añadida a la *Salvia miltiorrhiza*, reduce el número de tiempos de decocción y acorta el tiempo de decocción para garantizar que no se dañen los principios activos de *Salvia miltiorrhiza*. Los resultados experimentales muestran que los principios activos de *Salvia miltiorrhiza* pueden ser bien mantenidos y la tasa de extracción se mantiene a un alto nivel.

25 (4) La composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada por la presente divulgación es adecuada para formas farmacéuticas que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras y similares.

Descripción detallada

30 Las implementaciones de la presente divulgación se describirán con detalle con las siguientes realizaciones. Si no se indican condiciones específicas en los ejemplos, se deben realizar según condiciones convencionales o condiciones recomendadas por el fabricante. Los reactivos o instrumentos usados que no se especifican por el fabricante son todos productos convencionales comercialmente disponibles.

35 Realización 1

Tomando realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* como componentes, según el porcentaje en peso, se prepararon respectivamente realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* con el porcentaje en peso de 2 %, 42 %, 50 % y 6 %.

40 Se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.

45 Primero se pulveriza raíz de *Pseudostellariae* dando un fino polvo; entonces, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino y se esteriliza para uso posterior.

Se selecciona el índigo natural de calidad especial, se limpia, se refina, se seca y se esteriliza para uso posterior.

50 Se mezclan los polvos finos de las tres composiciones farmacéuticas anteriores para uso posterior.

Añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 8 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 2 veces, durante 50 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se combina el filtrado y se concentra para conseguir una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,24 (50 °C) a una temperatura de 48-54 °C.

55 Se añadieron los polvos finos homogeneizados de las tres composiciones farmacéuticas anteriores a la pasta clara, se granularon, se secaron, se dimensionaron y se comprimieron (peso 0,25 g), y se recubrieron para obtener la composición farmacéutica para tratar leucemia.

60 Realización 2

Tomando realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* como componentes, según el porcentaje en peso, se prepararon realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae*, respectivamente, con el porcentaje en peso de 8 %, 25 %, 60 % y 7 %.

65 Se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.

Primero se pulveriza raíz de *Pseudostellariae* dando un fino polvo; entonces, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino y se esteriliza para uso posterior.

Se selecciona el índigo natural de calidad especial, se limpia, se refina, se seca y se esteriliza para uso posterior.

Se mezclan los polvos finos de las tres composiciones farmacéuticas anteriores para uso posterior.

Añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 9 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 2 veces, durante 55 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se combina el filtrado y se concentra para conseguir una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,24 (50 °C) a una temperatura de 48-54 °C.

Se añadieron los polvos finos homogeneizados de las tres composiciones farmacéuticas anteriores a la pasta clara, se granularon, se secaron, se dimensionaron y se comprimieron (peso 0,25 g), y se recubrieron para obtener la composición farmacéutica para tratar leucemia.

Realización 3

Tomando realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* como componentes, según el porcentaje en peso, se prepararon realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae*, respectivamente, con el porcentaje en peso de 5 %, 27 %, 58 % y 10 %.

Se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.

Primero se pulveriza raíz de *Pseudostellariae* dando un fino polvo; entonces, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino y se esteriliza para uso posterior.

Se selecciona el índigo natural de calidad especial, se limpia, se refina, se seca y se esteriliza para uso posterior.

Se mezclan los polvos finos de las tres composiciones farmacéuticas anteriores para uso posterior.

Añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 8 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 2 veces, durante 55 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se combina el filtrado y se concentra para conseguir una pasta densa, entonces la pasta densa se seca y se machaca dando un polvo fino.

Se añade el polvo fino de *Salvia miltiorrhiza* a los polvos finos homogeneizados de las tres composiciones farmacéuticas anteriores, se mezcla uniformemente, se dispone en una máquina de fabricación de píldoras, se lava con batea con agua y se seca para obtener píldoras con un peso de 0,25 g.

Realización 4

Tomando realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* como componentes, según el porcentaje en peso, se prepararon realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae*, respectivamente, con el porcentaje en peso de 4 %, 35 %, 52 % y 9 %.

Se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.

Primero se pulveriza raíz de *Pseudostellariae* dando un fino polvo; entonces, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino y se esteriliza para uso posterior.

Se selecciona el índigo natural de calidad especial, se limpia, se refina, se seca y se esteriliza para uso posterior.

Se mezclan los polvos finos de las tres composiciones farmacéuticas anteriores para uso posterior.

Añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 9 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 2 veces, durante 50 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se combina el filtrado y se concentra para conseguir una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,24 (50 °C) a una temperatura de 48-54 °C.

Se añadieron los polvos finos homogeneizados de las tres composiciones farmacéuticas anteriores a la pasta clara, se granularon, se secaron, se dimensionaron y se llenaron en una cápsula (el peso es 0,25 g) para obtener la composición farmacéutica para tratar leucemia en forma de cápsula.

Realización 5

Tomando realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae* como componentes, según el

porcentaje en peso, se prepararon realgar, índigo natural, *Salvia miltiorrhiza* y raíz de *Pseudostellariae*, respectivamente, con el porcentaje en peso de 3 %, 32 %, 57 % y 8 %.

5 Se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración en agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.

Primero se pulveriza raíz de *Pseudostellariae* dando un fino polvo; entonces, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino y se esteriliza para uso posterior.

10 Se selecciona el índigo natural de calidad especial, se limpia, se refina, se seca y se esteriliza para uso posterior.

Se mezclan los polvos finos de las tres composiciones farmacéuticas anteriores para uso posterior.

15 Añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 9 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 2 veces, durante 55 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se combina el filtrado y se concentra para conseguir una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,24 (50 °C) a una temperatura de 48-54 °C.

20 Se añadieron los polvos finos homogeneizados de las tres composiciones farmacéuticas anteriores a la pasta clara, se granularon, se secaron, se dimensionaron y se llenaron en una cápsula (peso 0,25 g) para obtener la composición farmacéutica para tratar leucemia en forma de cápsula.

25 Se usaron para validación clínica diferentes formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas para tratar leucemia preparadas en las Realizaciones 1-5, y se usó el comprimido de compuesto de realgar-índigo natural preparado por la realización de la solicitud N° 200410050453.1 como grupo de control. Se seleccionaron un total de 600 pacientes y se asignaron aleatoriamente 100 pacientes a cada grupo. Teniendo en cuenta la constitución y la tolerancia del paciente, el grupo de prueba adoptó un método de etapa por etapa para aumentar la dosis. El primer día de tratamiento se usaron 3 a 5 comprimidos o píldoras o comprimidos, 3 veces al día, y aproximadamente 10 días, se tomaron 30 comprimidos o píldoras o comprimidos por día, y 10 cada vez. El grupo de control se tomó según el método de administración en el documento comparativo.

30 Criterios de eficacia (véase Suzhou National Leukemia Chemotherapy Symposium, 1987):

35 Remisión completa (CR): Sin síntomas clínicos o signos debido a infiltración de células de leucemia, vida normal o casi normal, hemograma: Hb \geq 100 g/l (hombre) o \geq 90 g/l (mujer), valor absoluto de neutrófilos \geq $1,5 \times 10^9$ / l, plaqueta \geq 100×10^9 / l, clasificación de sangre periférica sin células de leucemia, mielograma: el mieloblasto + promielocito \leq 5 %, glóbulos rojos y megacariocitos son normales;

40 Remisión parcial (PR): mieloblastos de médula ósea + promielocitos de médula ósea $>$ 5 % y mieloblastos de médula ósea + promielocitos de médula ósea \leq 20 %, o uno de los síntomas clínicos y el hemograma no alcanzaron el criterio de remisión completa.

Tasa de remisión completa = números de remisión completa por grupo / número total de pacientes por grupo; tasa de remisión parcial = 1 - tasa de remisión completa. Los resultados específicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Efecto después de tomar la medicina

Grupos	Tasa de remisión completa (%)	Tasa de remisión parcial (%)
Realización 1	92,9 %	7,1 %
Realización 2	93,0 %	7 %
Realización 3	93,8 %	6,2 %
Realización 4	94,1 %	5,9 %
Realización 5	93,6 %	6,4 %
Grupo de control	82,1 %	17,9 %

45 Como se puede apreciar de la Tabla 1, el efecto terapéutico de la composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada por la presente divulgación es significativamente superior al del grupo de control; además, la composición farmacéutica para tratar leucemia proporcionada por la presente divulgación tiene efectos secundarios pequeños y es más segura y eficaz.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para tratar leucemia, principalmente preparada a partir de los siguientes materiales de partida en porcentaje en peso que comprende 2 a 8 por ciento de realgar, 25 a 42 por ciento de índigo natural, 50 a 60 por ciento de *Salvia miltiorrhiza* y 6 a 10 por ciento de raíz de *Pseudostellariae*.
- 10 2. La composición farmacéutica para tratar leucemia según la reivindicación 1, en donde los materiales de partida en porcentaje en peso comprenden 3 a 5 por ciento de realgar, 27 a 35 por ciento de índigo natural, 52 a 57 por ciento de *Salvia miltiorrhiza* y 7 a 9 por ciento de raíz de *Pseudostellariae*.
- 15 3. La composición farmacéutica para tratar leucemia según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el índigo natural es índigo natural de calidad excelente o índigo natural de calidad especial.
- 20 4. Un método de preparación de la composición farmacéutica para tratar leucemia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:
mezclar un polvo de realgar, un polvo de raíz de *Pseudostellariae* y un polvo de índigo natural para obtener una mezcla para administración de reserva;
añadir agua a la *Salvia miltiorrhiza* según la relación entre líquido y sólido de 8 ml/1 g - 9 ml/1 g para obtener una disolución, decocer la disolución 1-2 veces, durante 50-55 min cada vez, luego filtrar la disolución para obtener un filtrado, entonces se concentra el filtrado para conseguir un concentrado a una temperatura de 48-54 °C;
añadir la mezcla al concentrado, y entonces mezclar la mezcla y el concentrado, preparando una forma de dosificación farmacéutica correspondiente según se requiera.
- 25 5. El método según la reivindicación 4, en donde las etapas de preparación específicas de realgar en una forma de polvo son las siguientes: se selecciona el realgar, y se toma un precipitado después de la trituración con agua, y entonces el precipitado se seca y se tritura para uso posterior.
- 30 6. El método según la reivindicación 4, en donde las etapas de preparación específicas de raíz de *Pseudostellariae* en una forma de polvo son: pulverizar raíz de *Pseudostellariae* dando un polvo fino; luego, el polvo fino se machaca dando un polvo muy fino para uso posterior.
- 35 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la forma de dosificación farmacéutica es comprimidos, píldoras, cápsulas o gránulos.
- 40 8. El método según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación farmacéutica es comprimidos; el concentrado es una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,20 medida a una temperatura de 50 °C; y entonces la pasta clara se mezcla con la mezcla, se granula, se seca, se dimensiona, se comprime y se recubre para obtener los comprimidos.
- 45 9. El método según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación farmacéutica es píldoras; el concentrado se concentra dando una pasta densa, entonces la pasta densa se seca a presión reducida dando una pasta seca, la pasta seca se machaca dando un polvo fino para obtener un polvo fino seco;
el polvo fino seco se mezcla con la mezcla, y se dispone en una máquina de fabricación de píldoras con agua y luego se seca para obtener las píldoras.
- 50 10. El método según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación farmacéutica es cápsulas; el concentrado es una pasta clara con una densidad relativa de 1,15 a 1,20 medida a una temperatura de 50 °C; y entonces la pasta clara se mezcla con la mezcla, se granula, se seca, se dimensiona, se comprime y se envasa en cápsulas.