

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034217**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.17

(21) Номер заявки
201690207

(22) Дата подачи заявки
2014.07.11

(51) Int. Cl. *A61K 36/537* (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/11 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ И КАПЕЛЬНАЯ МИКРОПИЛЮЛЯ ИЗ НЕЕ,
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАПЕЛЬНОЙ МИКРОПИЛЮЛИ И ПРИМЕНЕНИЕ
КОМПОЗИЦИИ**

(31) 201310290968.8; 201310384234.6;
201410044675.6; 201410085152.6
(32) 2013.07.11; 2013.08.29; 2014.01.30;
2014.03.10

(33) CN

(43) 2016.11.30

(86) PCT/CN2014/082102

(87) WO 2015/003659 2015.01.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАСЛИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Янь Сицзюнь, У Найфэн, Янь
Кайцзин, Е Чжэнлянь, Чжан
Шуньянь, Чжоу Лихун, Чжан
Вэньшэн, Дун Хай'оу (CN)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) CN-A-1669573
CN-A-1879697
CN-A-101518495
CN-A-1714819
CN-A-1596920

(57) Изобретение относится к композиции традиционной китайской медицины для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда и препарату из нее, в частности к препарату в форме капельной микропилюли из нее. Также настоящее изобретение относится к капельной микропилюле из композиции традиционной китайской медицины, способу получения капельной микропилюли и применению композиции традиционной китайской медицины в получении медикамента для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда. При этом способ получения капельной микропилюли можно использовать для получения капельных микропилюль с высоким содержанием лекарственного средства.

034217 B1

034217 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции традиционной китайской медицины и фармацевтическому препарату из нее, в частности к композиции традиционной китайской медицины для лечения сердечно-сосудистого заболевания и препарату из нее, в частности препарату в форме капельной микропилюли. Также настоящее изобретение относится к капельной микропилюле из композиции традиционной китайской медицины, способу получения капельной микропилюли и применению композиции традиционной китайской медицины в получении медикамента для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда.

Предпосылки изобретения

В связи с повышением стандартов уровня жизни, глобальным старением населения и манифестацией заболеваний у людей более молодого возраста с каждым годом увеличивается количество пациентов с церебральными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это стало вторым по масштабу заболеванием, которое оказывает неблагоприятный эффект на здоровье людей. Стенокардия представляет собой клинический синдром, который характеризуется болью в груди и дискомфортом в области грудной клетки, вызванными временной ишемией и гипоксией миокарда. Стенокардия при ишемической болезни сердца (ИБС) означает стенокардию, индуцированную ишемией и гипоксией миокарда, которая вызвана коронарным атеросклерозом или спазмом, что является причиной приблизительно у 90% пациентов со стенокардией.

В настоящее время преобладают способы лечения стенокардии путем расширения сосудов, снижения вязкости крови и ингибирования агрегации тромбоцитов, а также антикоагуляции. Традиционно химические соединения включают нитрат, нитрит, блокатор β -рецепторов и антагонист кальция. Однако в связи с более сильной токсичностью и побочным эффектом эти лекарственные средства не подходят для использования в течение длительного времени. Кроме того, большинство из них ориентированы на симптоматическое лечение, не оказывая никакого влияния на прогрессирование заболевания. Иногда после введения нитроглицерина возникают симптомы, например головная боль, пульсация в голове, учащенное сердцебиение и даже обморок (см. New Pharmaceuticals, 14th edition, p. 264). В последнее время сообщалось, что нитроглицерин имеет недостатки в том, что вызывает тяжелую гипотензию (см. China Journal of Morden Medicine, 1997, 7(4): 42, Shanxi Medicine Journal, 1996, 25(2) 315) и предрасполагает к возникновению устойчивости (см. Nanfang Journal of Nursing, 1996, 3(5): 7-9). Поэтому это затрудняет его использование в клинической практике.

Несмотря на то, что для лечения стенокардии использовали много лекарственных препаратов традиционной китайской медицины, пилюля, порошок, мазь, Дан и отвар остались в далеком прошлом, и редко используются современными людьми. В настоящее время коммерчески доступными являются обычные таблетки и капсулы смеси на основе шалфея. Поскольку способы получения таблетки и капсулы устарели, содержание активных ингредиентов является низким, при этом показатели контроля качества отсутствуют. Обе всасываются в кровь через желудочно-кишечный тракт после перорального введения. Вследствие эффекта прохождения вначале через печень они имеют низкую биодоступность и медленное всасывание и не отвечают требованиям неотложной помощи для пациентов со стенокардией.

Капельная пилюля является традиционным препаратом из средства традиционной китайской медицины. Она имеет следующие достоинства: пониженную летучесть лекарственного средства, повышенную стабильность лекарственного средства, высокую биодоступность, ускоренное наступление эффекта, пролонгированное действие при местном применении, укороченный цикл производства, отсутствие загрязнения пылью и легкость исполнения.

Однако способом получения традиционной капельной пилюли является плавление жидкого лекарственного препарата и капельное выливание в охлаждающую среду, не смешивающуюся с ним, с получением капельной пилюли. Поскольку капельная пилюля образуется посредством факторов силы тяжести, поверхностного натяжения жидкого лекарственного препарата и внутреннего давления, удельное содержание лекарственного средства является небольшим (обычно содержание лекарственного средства API составляет приблизительно 25%), а количество матрицы является очень значительным. Это не отвечает требованиям международного рынка, согласно которому максимальная суточная доза PEG-матрицы не должна превышать 700 мг. Кроме того, сложным является получение традиционной капельной пилюли с диаметром менее 2,5 мм, поэтому пациентам каждый раз необходимо принимать несколько трудно-проглатываемых пилюль, что не соответствует стремительному течению современной жизни и может приводить к проблемам неточной дозировки. Таким образом, она, как правило, является не приемлемой для потребителей во всем мире. Кроме того, существует ряд недостатков в получении традиционной капельной пилюли, например, низкая скорость капельного выливания, недостаточная закругленность и большая изменчивость веса и размера частицы пилюли, а также небольшое удельное содержание лекарственного средства и значительное содержание матрицы (вследствие достаточного количества среды для обеспечения эффекта капельного выливания). Поскольку для затвердения капельной пилюли была использована охлаждающая жидкость, необходимой стадией в последовательном способе является удаление охлаждающей жидкости, и остающаяся охлаждающая жидкость может представлять проблему с точки зрения остаточного органического растворителя. Кроме того, способы сушки традиционной капель-

ной пилюли имеют недостатки, а именно продленное время, низкую скорость, неравномерную сушку и легкое испарение эфирного масла и осаждение борнеола, который входит в состав продуктов.

Таким образом, поиск способа получения капельных микропилюль, обычных капельных пилюль и капсул с капельными пилюлями, который обеспечивал бы высокую скорость получения, снижал количество матрицы и повышал содержание лекарственного средства, является важным объектом, необходимым для разработки и исследования современной методики составления капельной пилюли.

Капельная пилюля смеси на основе шалфея (CSDP) является средством традиционной китайской медицины, разработанным Tasly Pharmaceutical Co., Ltd, который, как доказано, оказывает влияние на активацию крови с помощью устранения стаза, а также купирования боли посредством регуляции Ци, используемым для лечения респираторного дистресс-синдрома и стенокардии. Основные ингредиенты CSDP включают *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng* и борнеол. Ее фармакологические эффекты включают повышение кровообращения в коронарных сосудах, защиту миокарда от ишемии посредством усиления устойчивости к гипоксии, противодействие тромбоцитарной агрегации, предупреждение тромбоза и улучшение микроциркуляции и т.д. Несмотря на то, что, как известно, получение CSDP является вполне отработанной методикой в известном уровне техники, по-прежнему существует ряд проблем, с которыми сталкиваются в способе получения, например значительное количество матрицы и небольшое содержание лекарственного средства.

Содержание изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение композиции традиционной китайской медицины для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда. Указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 50,0-99,9% экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-50,0% борнеола. При этом экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес. %: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В:сальвианоловая кислота А:нотогинзенозид R1 (сапонин R1 *Panax Notoginseng*):гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншинон I:таншинон I:криптотаншинон:таншинон ПА = (2-6):(0,5-2):(1-3):(0,2-1):(0,2-1):(0,5-2):(0,5-2):(0,2-1):(1-4): (0,1-0,5):(1-4):(0,1-1):(0,01-0,05):(0,05-0,1):(0,02-0,1):(0,1-0,5).

В варианте осуществления настоящего изобретения указанную композицию можно составлять в различные типы фармацевтических препаратов в форме капельной пилюли и капельной микропилюли, предпочтительно капельную микропилюлю.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение капельной микропилюли из состава на основе *Salvia Militiorrhiza*, где указанная капельная микропилюля из состава на основе *Salvia Militiorrhiza* получена из композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной пилюли в соотношении (1:5)-(5:1) по весу. Способ получения указанной капельной микропилюли включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка композиции и матрицы капельной пилюли в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; при этом во время процесса плавления поддерживают температуру 60-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; соотношение композиции и матрицы капельной микропилюли составляет (1:5)-(5:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 2-2000 Гц под давлением капельного выливания $0,5 \cdot 10^5$ - $4,0 \cdot 10^5$ Па (0,5-4,0 бар) при ускорении 1-20 g; при этом температура капельницы составляет 70-300°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пилюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

В частности, настоящее изобретение содержит следующие технические решения.

Согласно одному варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда, составленная из следующих материалов в вес. %: 50,0-99,9% экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-50,0% борнеола, где экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес. %: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В:сальвианоловая кислота А:нотогинзенозид R1 (сапонин R1 *Panax Notoginseng*):гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншинон I:таншинон I:криптотаншинон:таншинон ПА = (2-6):(0,5-2):(1-3):(0,2-1):(0,2-1):(0,5-2):(0,5-2):(0,2-1):(1-4): (0,1-0,5):(1-4):(0,1-1):(0,01-0,05):(0,05-0,1):(0,02-0,1):(0,1-0,5).

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 75,0-99,9% экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-25,0% борнеола.

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 90,0-99,9% экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-10,0% борнеола.

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес.ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В:сальвианоловая кислота А:сапонин R1 *Panax Notoginseng*:гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншинон I:таншинон I:криптотаншинон: таншинон ПА = (3-4):(0,9-1,2):(1,4-2,0):(0,5-0,7):(0,5-0,9):(1-1,6):(0,7-1,2):(0,5-0,9):(1,8-2,8):(0,2-0,4):(1,7-2,2):(0,2-0,6):(0,03-0,04):(0,07-0,08):(0,05-0,06):(0,26-0,28).

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес.ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В:сальвианоловая кислота А:сапонин R1 *Panax Notoginseng*:гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншинон I:таншинон I:криптотаншинон: таншинон ПА = 3,6:1,1:1,7:0,6:0,7:1,3:0,9:0,7:2,4:0,3:1,8:0,4:0,03:0,07:0,06:0,27.

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получен с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Militiorrhiza* 75-90 ч. и *Panax Notoginseng* 10-25 ч.

Согласно другому варианту осуществления представлена композиция традиционной китайской медицины, где экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получен с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Militiorrhiza* 82-84 ч., *Panax Notoginseng* 16-17 ч.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, содержащему композицию традиционной китайской медицины и фармацевтически приемлемые носители.

Согласно другому варианту осуществления представлен фармацевтический препарат, где указанный лекарственный препарат находится в лекарственной форме капельной пилюли или капельной микропилюли, предпочтительно капельной микропилюли, где указанная капельная микропилюля получена с помощью композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к капельной микропилюле из состава на основе *Salvia Militiorrhiza*, где указанная капельная микропилюля из состава на основе *Salvia Militiorrhiza* из композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения капельной микропилюли, включающему следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка указанного лекарственного препарата и матрицы в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; причем во время процесса плавления поддерживают температуру 60-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; указанное соотношение лекарственного препарата и матрицы для капельной пилюли составляет (1:5)-(5:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: введение жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 2-2000 Гц под давлением капельного выливания 0,5-4,0 бар при ускорении 1-20 g; при этом температура капельницы составляет 70-300°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пилюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где на стадии (1) указанная матрица капельной пилюли включает одно или более из PEG, сорбита, ксилита, лактита, мальтозы, крахмала, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), аравийской камеди, альгината, декстрина, циклодекстрина, агара и лактозы, предпочтительно твердый PEG, например PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000, более предпочтительно одно или более из PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где указанный способ включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка лекарственного препарата и матрицы в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 20-80 мин; причем во время процесса плавления поддерживают температуру 80-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; соотношение лекарственного препарата и мат-

рицы капельной пиллюли составляет (1:3)-(3:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: введение жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 20-300 Гц под давлением капельного выливания 0,5-4,0 бар при ускорении 1-15 g; при этом температура капельницы составляет 70-200°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пиллюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы для капельной пиллюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, при этом осуществляют гомогенное смешивание при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин и гомогенное плавление при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин, во время процесса плавления поддерживают температуру 70-90°C; предпочтительно соотношение лекарственного препарата и матрицы составляет 1:(1-3) по весу, при этом осуществляют гомогенное смешивание при 3000-4000 об/мин в течение 10-30 мин и гомогенное плавление при 4000-6000 об/мин в течение 6-30 мин и во время процесса плавления поддерживают температуру 75-85°C.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где на стадии (2) температура капельницы составляет 70-100°C, предпочтительно 75-85°C; частота вибрации составляет 50-300 Гц, предпочтительно 100-200 Гц, более предпочтительно 90-200 Гц, более предпочтительно 130-140 Гц, наиболее предпочтительно 137 Гц; ускорение составляет 3,5-4,5 g, предпочтительно 4,0 g; давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бар, предпочтительно 1,8 бар; и скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, более предпочтительно 15-25 кг/ч.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где на стадии (3) охлаждающий газ выбирают из воздуха, азота и инертного газа; причем температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C, предпочтительно от -60 до -140°C, более предпочтительно от -80 до -120°C; размер частицы составляет 1,0-2,0 мм.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где указанный способ может дополнительно включать стадию (4) сушки: сушку в псевдооживленном слое с выполнением сушки при -20-100°C, предпочтительно -20-90°C в течение 1-4 ч с получением капельной пиллюли без покрытия.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где капельную пиллюлю с низкой температурой из стадии (3) высушивают с помощью псевдооживленного слоя при 40-150°C, предпочтительно 40-60°C в течение 1-4 ч, предпочтительно 1-3 ч, наиболее предпочтительно 2 ч с получением пиллюли без покрытия.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где на стадии (4) изменяют следующий способ сушки с градиентным повышением температуры: псевдооживление при -20-30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; предпочтительно псевдооживление при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где указанный способ может дополнительно включать стадию (5) нанесения покрытия: нанесение покрытия на пиллюлю без покрытия, полученную на стадии (4) в состоянии псевдооживления при 30-65°C; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 5-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; при этом материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталата целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или опадрая; соотношение материала для нанесения покрытия и капельной пиллюли без покрытия составляет (1:50)-(1:10), предпочтительно (1:50)-(1:25).

Согласно другому варианту осуществления представлен способ получения, где указанный способ может дополнительно включать стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды к порошку или экстракту лекарственного препарата, перемешивание в течение 10 мин или более при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению композиции традиционной китайской медицины в получении медикамента для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда.

Описание графических материалов

На фиг. 1 представлен масс-спектр высокого разрешения сальвианоловой кислоты Т, А: (R)-сальвианоловой кислоты Т; В: (S)-сальвианоловой кислоты Т;

на фиг. 2 - спектр ¹H-ЯМР сальвианоловой кислоты Т (500 МГц, DMSO), А: (R)-сальвианоловой кислоты Т; В: (S)-сальвианоловой кислоты Т;

на фиг. 3 - спектр ¹³C-ЯМР сальвианоловой кислоты Т (125 МГц, DMSO), А: (R)-сальвианоловой кислоты Т; В: (S)-сальвианоловой кислоты Т;

на фиг. 4 - спектр DEPT сальвианоловой кислоты Т, А: (R)-сальвианоловой кислоты Т; В: (S)-

сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 5 - спектр COSY сальвианоловой кислоты T, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 6 - спектр ROESY сальвианоловой кислоты T, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 7 - спектр HSQC сальвианоловой кислоты T, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 8 представлен спектр HMBC сальвианоловой кислоты T, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 9 - спектр CD сальвианоловой кислоты T, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 10 - сравнение спектра CD и модельного спектра ECD, A: (R)-сальвианоловой кислоты T; B: (S)-сальвианоловой кислоты T;

на фиг. 11 - хроматограмма сальвианоловых кислот и таншиинов (длина волны детекции составляет 281 нм);

на фиг. 12 - хроматограмма сапонининов.

Подробное описание вариантов осуществления

В варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение служит для обеспечения композиции традиционной китайской медицины. Указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 50,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-50,0% борнеола. При этом экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес. %: Danshensu:сальвианоловая кислота T:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота B:сальвианоловая кислота A:сапонин R1 *Panax Notoginseng*:гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншиин I:таншиин I:криптотаншиин: таншиин ПА = (2-6):(0,5-2):(1-3):(0,2-1):(0,2-1):(0,5-2):(0,5-2):(0,2-1):(1-4):(0,1-0,5):(1-4):(0,1-1):(0,01-0,05):(0,05-0,1):(0,02-0,1):(0,1-0,5).

Предпочтительно указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 75,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-25,0% борнеола.

Более предпочтительно указанная композиция состоит из следующих материалов в вес. %: 90,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-10,0% борнеола.

Предпочтительно экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес. ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота T:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота B:сальвианоловая кислота A:сапонин R1 *Panax Notoginseng*:гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншиин I:таншиин I:криптотаншиин: таншиин ПА = (3-4):(0,9-1,2):(1,4-2,0):(0,5-0,7):(0,5-0,9):(1-1,6):(0,7-1,2):(0,5-0,9):(1,8-2,8):(0,2-0,4):(1,7-2,2):(0,2-0,6):(0,03-0,04):(0,07-0,08):(0,05-0,06):(0,26-0,28).

Более предпочтительно экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес. ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота T:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота B:сальвианоловая кислота A:сапонин R1 *Panax Notoginseng*:гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншиин I:таншиин I:криптотаншиин:таншиин ПА = 3,6:1,1:1,7:0,6:0,7:1,3:0,9:0,7:2,4:0,3:1,8:0,4:0,03:0,07:0,06:0,27.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанную выше композицию традиционной китайской медицины получают с помощью экстрагирования *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с получением экстракта, добавления борнеола в экстракт и смешивания с получением продукта.

Предпочтительно средство традиционной китайской медицины получают с помощью следующего способа:

(1) отваривание *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в воде при щелочных условиях с получением отвара, фильтрование отвара, концентрирование и осаждение фильтрата спиртом с получением надосадочной жидкости, фильтрование надосадочной жидкости, извлечение спирта с получением экстракта (или дополнительная сушка экстракта), а именно экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) добавление борнеола к экстракту из указанной выше стадии и равномерное смешивание.

При этом *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* можно отваривать в воде при щелочных условиях либо отдельно, либо в комбинации.

Предпочтительно экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получают с помощью следующего способа:

(1) *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривают в щелочном водном растворе 1-3 раза, каждый раз по 1-3 ч, и фильтруют с получением фильтрата I для дальнейшего использования;

(2) полученный остаток отваривают в воде 1-3 раза, каждый раз по 1-3 ч, фильтруют с получением фильтрата II для дальнейшего использования;

(3) фильтрат I и фильтрат II смешивают и концентрируют с получением концентрированной жидкости, которую осаждают спиртом и дают отстояться с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость отбирают, фильтруют, извлекают из нее спирт и концентрируют с получением экстракта (или

сушка экстракта), а именно экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

При этом указанный щелочной водный раствор включает без ограничений одно или более из бикарбоната натрия, карбоната натрия, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия и гидроксида магния со значением pH 7,5-9,0; причем концентрация щелочного водного раствора составляет 1-4,5 вес.%, предпочтительно 2,25-3 вес.%, что обеспечивает возможность полного экстрагирования Danshensu и сальвианоловой кислоты Т.

На стадии (3) добавляют 50-100% (об./об.) этанола, наиболее предпочтительно 95% этанола для проведения осаждения этанолом, причем конечное содержание этанола предпочтительно составляет 60-75% (об./об.).

Более предпочтительно экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получают с помощью следующего способа:

(1) *Salvia Militiorrhiza* нарезают на кусочки длиной 5 см или менее, предпочтительно 1-2 см и *Panax Notoginseng* измельчают до частиц 1 см; бикарбонат натрия из расчета 2,25-3 вес.% совокупного лекарственного сырья взвешивают и загружают в емкость для экстрагирования вместе со взвешенными *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*; в каждую емкость добавляют 5-кратное количество воды; нагревают и кипятят в течение 2 ± 20 мин и фильтруют;

(2) полученный остаток экстрагируют во второй раз путем добавления 4-кратного количества воды; нагревания и кипячения в течение 1 ± 15 мин, фильтруют и остаток удаляют;

(3) полученную выше экстракционную жидкость концентрируют при пониженном давлении до относительной плотности 1,16-1,20 ($80 \pm 5^\circ\text{C}$) или соответствующей сахаристости 48-52% с получением концентрированной жидкости; концентрированную жидкость подают в емкость для осаждения спиртом, в которую добавляют соответствующее количество спирта для получения конечного содержания спирта 65-70% и дают отстояться в течение 12-24 ч до полного осаждения; надосадочную жидкость отбирают, при этом осадок удаляют; надосадочную жидкость концентрируют или высушивают с получением экстракта, а именно экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

При этом для стадии (1) 5-кратное количество воды означает, что воды берут в 5 раз больше по весу, чем совокупного лекарственного сырья. Подобным образом, для стадии (2) 4-кратное количество воды означает, что воды берут в 4 раза больше по весу, чем совокупный остаток.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанную композицию традиционной китайской медицины получают из следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Militiorrhiza* 75-90 ч., *Panax Notoginseng* 10-25 ч. и борнеол 0,1-4 ч.

Предпочтительно указанную композицию традиционной китайской медицины получают из следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Militiorrhiza* 80-86 ч., *Panax Notoginseng* 15-18 ч. и борнеол 0,2-2 ч.

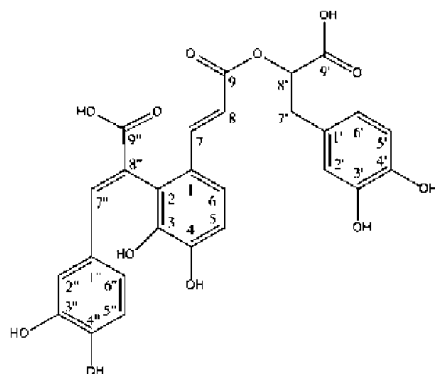
Наиболее предпочтительно указанную композицию традиционной китайской медицины получают из следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Militiorrhiza* 82-84 ч., *Panax Notoginseng* 16-17 ч. и борнеол 0,4-1,2 ч.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанная композиция традиционной китайской медицины является экстрактом или порошком.

В варианте осуществления настоящего изобретения во время процесса детекции биоактивных ингредиентов экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* впервые обнаружили биоактивные ингредиенты в указанном выше соотношении по весу и впервые выделили и получили новое соединение сальвианоловой кислоты Т.

В варианте осуществления настоящего изобретения структуру нового соединения сальвианоловой кислоты идентифицировали по ее физико-химическим свойствам, масс-спектру высокого разрешения (QFT-ESI), масс-спектру с ионизацией электрораспылением (ESI-MS), ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, DEPT, COSY, HMBC, HMQC и спектру CD (фиг. 1-10).

Структура нового соединения сальвианоловой кислоты представлена следующей общей формулой (I):

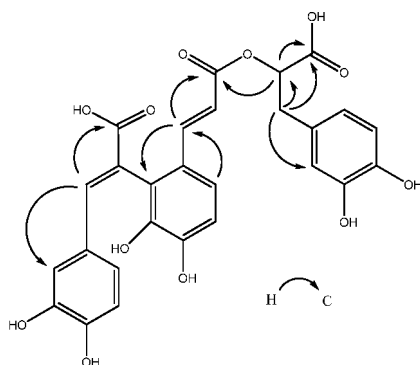


Формула (I).

^1H -ЯМР демонстрирует 1 сигнал метенилового протона, присоединенного к кислороду при δ 4,93 (1H, dd, 8,0, 4,5 Гц); 11 сигналов ароматического протона при δ 6,85 (1H, d, 8,5 Гц), δ 7,31 (1H, d, 8,5 Гц), δ 7,41 (1H, d, 15,5 Гц), δ 6,27 (1H, d, 15,5 Гц), δ 6,62 (1H, s), δ 6,63 (1H, d, 8,0 Гц), δ 6,47 (1H, d, 8,0 Гц), δ 6,44 (1H, d, 2,0 Гц), δ 6,55 (1H, d, 8,5 Гц), δ 6,43 (1H, dd, 8,5, 2,0 Гц), δ 7,69 (1H, s); 2 сигнала алифатического протона при δ 2,89 (2H, ddd, 14,0, 8,0, 4,5 Гц).

Спектр ядерно-магнитного резонанса углерода-13 (^{13}C -ЯМР) демонстрирует 27 сигналов атомов углерода, в том числе 1 сигнал атома углерода при δ 36,0, 1 сигнал метенилового атома углерода, присоединенного к кислороду при δ 72,8, 3 сигнала атома углерода при δ 166,0, δ 170,6, δ 168,4 и 22 сигнала атома углерода с двойной связью при δ 123,7, δ 126,4, δ 142,9, δ 147,7, δ 115,0, δ 118,4, δ 143,7, δ 113,9, δ 127,1, δ 116,5, δ 143,9, δ 144,8, δ 115,5, δ 120,0, δ 126,0, δ 117,3, δ 144,8, δ 147,2, δ 115,3, δ 122,9, δ 141,1, δ 123,4.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанное соединение по настоящему изобретению имеет 2 изомера с оптическим вращением соответственно при $-157,5^\circ$ и $196,6^\circ$. Соединение с абсолютной конфигурацией C-8', приведенной как S/R-конфигурация, получают посредством молекулярного оптимального дизайна и рассчитывают с помощью способа BPV86, имеющего TD-SCF с (2d, p) базовыми наборами для проведения сравнения между полученным и экспериментальным спектром CD соединения. В связи со значительно совпадающими спектрами CD предполагают, что абсолютной конфигурацией C-8' у 2 изомеров соединения по настоящему изобретению являются S-конфигурация и R-конфигурация (см. фиг. 10). Спектр НМВС соединения по настоящему изобретению является следующим:



Указанную сальвианоловую кислоту Т получают с помощью следующего способа:

а) экстракция: экстрагирование лекарственного сырья *Salviae Miltiorrhiza* или смеси *Salviae Miltiorrhiza* и другого лекарственного сырья водой и фильтрование, концентрирование фильтрата, добавление спирта для осаждения и получения надосадочной жидкости, затем концентрирование надосадочной жидкости с получением экстракта;

б) отделение: растворение экстракта из стадии а) в воде, нанесение на макропористую абсорбирующую смолу, элюирование смолы кислым раствором для удаления примесей и затем элюирование этанолом с получением этанолового элюата, концентрирование этанолового элюата с получением экстракта;

в) очистка: очистка экстракта из стадии б) с помощью препаративной LC высокого давления; причем стационарная фаза представляет собой колонку с C18-силикагелем с обращенной фазой; подвижная фаза представляет собой ацетонитрил-воду-муравьиную кислоту, используется метод изократического элюирования или градиентного элюирования с длиной волны детекции 280 нм; HPLC используют для отслеживания процесса элюирования со сбором элюата, содержащего сальвианоловую кислоту Т; после

концентрирования получают сальвианоловую кислоту Т.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено получение указанной композиции традиционной китайской медицины, указанный препарат по настоящему изобретению содержит композицию традиционной китайской медицины и один или более видов фармацевтически приемлемых носителей. Указанная композиция традиционной китайской медицины может составлять 0,1-99,9 вес.% указанного препарата и дополняться фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композицию получают в единицы дозирования, и указанная единица дозирования относится к отдельному препарату, например, каждой таблетке из таблеток, каждой капсуле из капсул, каждому флакону из растворов для перорального применения и каждому пакету с гранулами и т.д., ее получают с помощью любого из способов, известных в фармацевтической области. Все способы включают стадию объединения композиции традиционной китайской медицины с носителями. Указанные носители состоят из одного или более видов вспомогательных веществ. В целом, указанный препарат получают с помощью следующего способа: равномерно и тщательно объединяют указанную композицию традиционной китайской медицины с жидким носителем, мелкоизмельченным твердым носителем или смесью обоих с получением конечного продукта и, при необходимости, получают конечный продукт в требуемой лекарственной форме. Как правило, можно использовать стандартные фармацевтические методики, которые включают объединение указанной композиции традиционной китайской медицины с фармацевтически приемлемым носителем с получением их в виде фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению. Эти способы включают стадии смешивания, гранулирования и таблетирования. Специалисту в данной области техники известно, что форма и характеристика указанного фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя зависят от количества биоактивных ингредиентов, подлежащих смешиванию, пути введения лекарственного препарата и других известных факторов.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанную композицию можно получать в любой фармацевтически приемлемой лекарственной форме, в том числе как таблетку, такую как таблетка, покрытая сахарной оболочкой, таблетка, покрытая пленкой, и таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, капсулу, такую как мягкая капсула и твердая капсула, жидкий раствор для перорального применения, буккальную таблетку, гранулы, быстрорастворимый порошок, пилюлю, порошок, пастообразную массу, такую как мазь и наклеивающаяся пластинка, Дан, суспензия, порошок, раствор, инъекционный раствор, суппозиторий, крем, мазь, пасту, спрей, капли, капельную пилюлю и пластырь, предпочтительно в лекарственной форме для перорального введения, такой как капсула, таблетка, раствор для перорального применения, гранула, пилюля, порошок, Дан и мазь и т.д.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанная лекарственная форма для перорального введения включает носители, такие как связывающее вещество, наполнитель, разбавитель, средство для таблетирования, смазывающее вещество, средство для улучшения распадаемости таблеток, краситель, ароматизатор, смачивающее средство. При необходимости таблетка может иметь покрытие.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанные наполнители включают целлюлозу, маннит, лактозу и другой аналогичный наполнитель. Подходящие средства для улучшения распадаемости таблеток включают крахмал, поливинилпирролидон (PVP) и производное крахмала (например, гидроксипропилкрахмал натрия). Подходящие смазывающие вещества включают стеарат магния. Подходящие смачивающие средства включают додецилсульфат натрия.

В варианте осуществления настоящего изобретения твердые препараты для перорального применения из указанной композиции можно получать путем многократного смешивания с получением биоактивных ингредиентов (API), распределенных равномерно в большом количестве наполнителя.

В варианте осуществления настоящего изобретения жидкие препараты для перорального применения находятся в лекарственной форме или водорастворимой, или растворимой в масле суспензии, раствора, эмульсии, сиропа или эликсира или сухого порошка, который перед клиническим использованием всегда восстанавливают водой или другими подходящим растворителем. Этот жидкий препарат может содержать традиционные наполнители, например суспендирующее средство, например сорбит, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрогенизированный пищевой жир; эмульгирующее средство, например лецитин, сорбитанмоноолеат или аравийскую камедь; неводный наполнитель (в том числе пищевое масло), например миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, сложный эфир масла, такой как глицерид; пропиленгликоль или этанол; а также консервант, например метилпарабен, нипазол, сорбиновую кислоту. При необходимости можно включать традиционный ароматизатор или краситель.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанный инъекционный раствор содержит биоактивные компоненты и асептические наполнители. Специалисту в данной области известно, что указанный биоактивный компонент растворяют или суспендируют в жидкости в соответствии с типом и концентрацией наполнителей. Как правило, раствор получают с помощью растворения биоактивных компонентов в наполнителях, стерилизации, загрузки в подходящий флакон или ампулу и герметизации. При необходимости можно добавлять какое-либо фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, например местный анестетик, консервант или буферное средство. Для улучшения стабильности

перед загрузкой во флакон эту композицию по настоящему изобретению можно замораживать и обрабатывать в вакууме для удаления воды.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанную композицию традиционной китайской медицины можно получить с помощью необязательного добавления фармацевтически приемлемых наполнителей. Указанные наполнители выбирают из маннита, сорбита; тиосульфата натрия, цистеина гидрохлорида, меркаптоуксусной кислоты, метионина, витамина С; EDTA динатрия, соли EDTA кальция динатрия; моновалентного щелочного карбоната, ацетата, фосфата или их водного раствора; гидрохлоридной, уксусной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты; аминокислоты; хлорида натрия, хлорида калия, лактата натрия; ксилита; мальтозы, глюкозы, фруктозы, декстрана; глицина; крахмала, сахарозы, лактозы, маннита; производного кремния; целлюлозы и ее производных; альгината; желатина; PVP, глицерина; Tween-80, агарового геля; карбоната кальция, бикарбоната кальция; поверхностно-активного вещества; PEG; циклодекстрина; фосфолипидов; каолина; порошка талька, стеарата кальция, стерата магния и т.п.

Предпочтительно указанную композицию получают в виде капельной пиллюли, более предпочтительно капельной микропиллюли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена капельная пиллюля смеси на основе шалфея (CSMDP), и указанную CSMDP получают с помощью композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной микропиллюли в соотношении 1:5-5:1 по весу, предпочтительно получают с помощью композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной микропиллюли в соотношении 1:3-3:1 по весу, наиболее предпочтительно в соотношении 1:(1-3).

В варианте осуществления настоящего изобретения способ получения CSMDP включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка лекарственного препарата и матрицы капельной пиллюли в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; причем во время процесса плавления поддерживают температуру 60-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пиллюли составляет 1:5-5:1 по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 2-2000 Гц под давлением капельного выливания 0,5-4,0 бар при ускорении 1-20 g; при этом температура капельницы составляет 70-300°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пиллюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

Предпочтительно способ получения CSMDP включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка лекарственного препарата и матрицы в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; причем во время процесса плавления поддерживают температуру 60-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; указанное соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пиллюли составляет 1:3-3:1 по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 20-300 Гц под давлением капельного выливания 0,5-4,0 бар при ускорении 1-15 g; при этом температура капельницы составляет 70-200°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пиллюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

При этом на стадии (1) указанная матрица капельной пиллюли включает одно или более из PEG, сорбита, ксилита, лактита, мальтозы, крахмала, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), аравийской камеди, альгината, декстрина, циклодекстрина и агара, предпочтительно твердый PEG, например PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000, более предпочтительно одно или более из PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000. На стадии (1) гомогенизация может усиливать однородность содержимого, и RSD улучшается от предыдущих 10 до 7%.

Предпочтительно на стадии (1) указанное соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пиллюли составляет 1:3-3:1 по весу, при этом осуществляют гомогенное смешивание при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин и гомогенное плавление при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин и во время процесса плавления поддерживают температуру 70-90°C; наиболее предпочтительно указанное отношение лекарственного препарата к матрице составляет 1:(1-3) по весу, при этом осуществляют гомо-

генное смешивание при 3000-4000 об/мин в течение 10-30 мин и плавление при 4000-6000 об/мин в течение 6-30 мин и во время процесса плавления поддерживают температуру 75-85°C.

На стадии (2) предпочтительно указанная температура капельницы составляет 70-100°C, предпочтительно 75-85°C; частота вибрации составляет 50-300 Гц, предпочтительно 100-200 Гц, более предпочтительно 90-200 Гц, более предпочтительно 130-140 Гц, наиболее предпочтительно 137 Гц; ускорение составляет 3,5-4,5 g, предпочтительно 4,0 g; давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бар, предпочтительно 1,8 бар; скорость капельного выливания составляет 10-14 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, более предпочтительно 15-25 кг/ч.

На стадии (3) указанная конденсация охлаждающим газом означает, что падающие капли охлаждаются с помощью низкотемпературного конденсатоуловителя для затвердения. Указанная температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже, предпочтительно от 0 до -150°C, более предпочтительно от -60 до -140°C, наиболее предпочтительно от -80 до -120°C; причем упомянутым охлаждающим газом является воздух, азот или инертный газ; указанный размер частицы капельной микропилюли составляет 1,0-2,0 мм.

Кроме того, указанный способ может дополнительно включать стадию (4) сушки: устройство для сушки в псевдоожигенном слое предпочтительно устанавливают на -20-100°C, предпочтительно сушку осуществляют при -20-90°C в течение 1-4 ч с получением капельной пилюли без покрытия. В частности, сушку в псевдоожигенном слое капельной пилюли с низкой температурой из стадии (3) выполняют при 40-150°C в течение 1-4 ч, предпочтительно 1-3 ч, наиболее предпочтительно 2 ч с получением капельной пилюли без покрытия.

На стадии (4) предпочтительным является способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий следующие стадии: псевдоожигение при -20-30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; предпочтительно псевдоожигение при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин. В этом этапе капельные пилюли находятся в состоянии псевдоожигения, при этом решаются не только проблемы слипания капельной пилюли, но также усиливается эффективность и продуктивность до 30 кг/ч.

На стадии (4) с помощью анализа большого количества способов сушки, авторы настоящего изобретения обнаружили, что на стадии (3) пилюлю без покрытия высушивают с помощью одного из следующих способов сушки: способа сушки на воздухе при низкой влажности, способа сушки с использованием емкости для нанесения покрытия, способа сушки в вакуумном сушильном шкафу, способа сушки струей горячего воздуха, способа сушки в конвейерной микроволновой сушилке, способа сушки и нанесения покрытия в псевдоожигенном слое. С точки зрения выхода и продуктивности предпочтительными являются способ сушки с использованием емкости для нанесения покрытия, способ сушки в конвейерной микроволновой сушилке и способ сушки и нанесения покрытия в псевдоожигенном слое. С точки зрения промышленного производства предпочтительным является способ сушки в псевдоожигенном слое и более предпочтительным является способ сушки и нанесения покрытия в псевдоожигенном слое. Преимущества и недостатки различных способов сушки представлены в табл. 1.

Таблица 1

№	Режим сушки	Преимущества	Недостатки
1	Сушка на воздухе при низкой влажности	Высокий выход. Выход обычно составляет приблизительно 95% без учета факторов, связанных с капельным выливанием.	(1) Строгие требования к условиям сушки, требуется чистое производственное помещение с циркулирующим воздухом с относительно низкой влажностью менее 30%, температурой 20°C или выше; (2) продолжительный период сушки, если толщина капельной пилюли составляет до приблизительно 2 см, требуется 48 ч; (3) занята большая площадь производственного помещения; (4) регулярное переворачивание; (5) воздействие в течение продолжительного времени ведет к загрязнению.
2	Сушка с помощью емкости для нанесения покрытия	(1) Высокий выход. Выход обычно составляет приблизительно 95% без учета факторов, связанных с капельным выливанием; (2) сушку и нанесение покрытия можно осуществлять одновременно.	(1) Потребность во входящем воздухе с низкой влажностью, как правило, не более 5 г/кг; (2) низкая эффективность сушки, по меньшей мере 6 ч/партия; (3) устройство выполняют по индивидуальному заказу; (4) легко приводит к отбраковке продукта вследствие слипания капельных пилюль.
3	Сушка в вакуумном сушильном шкафу	Нет	(1) Низкая эффективность сушки, требуется длительная низкотемпературная вакуумная сушка, по меньшей мере 30 ч/партия; (2) низкопродуктивное устройство, продуктивность печи на квадратный метр едва ли превышает 0,2 кг/ч; (3) легко приводит к адгезии и деформации капельной пилюли, которая внешне не является круглой.
4	Сушка струей горячего воздуха	Нет	(1) Низкая эффективность сушки, требуется длительная низкотемпературная сушка, по меньшей мере 40 ч/партия; (2) низкопродуктивное устройство, продуктивность сушильного шкафа на квадратный метр едва ли превышает 0,1 кг/ч; (3) легко приводит к слипанию и деформации капельной пилюли, по внешнему виду она не является круглой. (4) производственное помещение для сушки с относительной влажностью

			меньше 30%.
5	Сушка в конвейерной микроволновой сушилке	Высокий выход, достигающий 20 кг/ч.	(1) Сложно контролировать процесс сушки, легко приводит к слипанию и деформации капельной пиллюли, она не является круглой по внешнему виду или отбраковка продукта вследствие обугливания; (2) относительная влажность меньше 30% в производственном помещении для сушки; (3) невозможно устранять остаточное микроволновое излучение в продукте.
6	Сушка и нанесение покрытия в псевдоожиженном слое	(1) Высокий выход, достигающий 30 кг/ч; (2) одновременная сушка и нанесение покрытия; (3) круглая по внешнему виду капельная пиллюля; (4) высокий выход. Выход обычно составляет более 98% без учета факторов, связанных с капельным выливанием; (5) легко контролируется во время сушки, отображением содержания воды в реальном времени.	Необходимо контролировать влажность входящего воздуха, как правило, она составляет не более 7,5 г/кг.

Кроме того, указанный способ получения капельной микропиллюли может дополнительно включать стадию (5) нанесения покрытия: нанесение покрытия на пиллюлю без покрытия, полученную на стадии (4) в состоянии псевдоожижения при 30-65°C; причем концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 5-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталат целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или опадрая; соотношение материала для нанесения покрытия и пиллюли без покрытия составляет 1:50-1:10, предпочтительно 1:50-1:25.

Для более эффективного обеспечения способа получения капельной микропиллюли предпочтительно указанный способ может дополнительно включать стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды к порошку или экстракту лекарственного препарата, перемешивание свыше 10 мин при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала, при этом обеспечивается однородное распределение воды. Этот этап может устранять недостатки, обусловленные введением сухого порошка.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанные капельные микропиллюли, полученные с помощью способа, можно или непосредственно упаковывать, или составлять в виде капсулы после загрузки в оболочку капсулы. После получения капсулы можно дополнительно использовать этап последовательного взвешивания капсулы. Высокоскоростное последовательное взвешивание загруженной капсулы перед упаковкой проводят для удаления возможных нестандартных капсул.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанный способ характеризуется тем, что в нем впервые оригинально объединены методики вибрационного капельного выливания и охлаждения воздухом со способом сушки и нанесения покрытия в псевдоожиженном слое для применения в отношении состава капельной пиллюли и капсулы с капельными пиллюлями. Таким образом, повышается как скорость производства, так и качество формирования капельной пиллюли, что дополнительно упрощает производственный процесс. Преимущества настоящего изобретения представлены следующим образом.

1. Использование способа вибрационного капельного выливания и охлаждения воздухом вместо традиционного способа получения капельных пиллюль (капельное выливание под действием силы тяжести/давления и охлаждением охладителем).

Использование охлаждения воздухом полностью соответствует требованиям высокоскоростного капельного выливания, получения капельной микропиллюли (с размером частицы 2,5 мм или меньше) и повышения содержания лекарственного средства. В результате этого содержание лекарственного средства капельной пиллюли повысилось экспоненциально, а количество и доза матрицы капельной пиллюли существенно снизились. Кроме того, продуктивность получения капельных пиллюль значительно повысилась от традиционного уровня 1-2 пиллюли/с до 1000-1250 пиллюль/с, и диапазон размера частицы изменился от 2-4 мм до 0,2-4 мм. Стало возможно получение капельных микропиллюль, которые можно загружать в капсулу. С помощью регулировки параметров вибрации и нанесения покрытия в псевдоожиженном слое содержание лекарственного средства можно увеличивать от традиционного, составляющего приблизительно 25% до приблизительно 50% или более, таким образом, количество матрицы скачкообразно снижается.

2. Сниженная стоимость: вместо традиционного охладителя из жидкого парафина и силиконового масла и т.д. для охлаждения использовали низкотемпературный воздух, азот или инертный газ, что позволяет избежать последующих стадий удаления остаточного растворителя (например, стадии удаления масла). Таким образом, технологический процесс был упрощен, и абсолютно отсутствовал остаточный органический растворитель. Стоимость получения была снижена.

3. Была добавлена сушка на псевдооживленном слое, которая может не только предотвращать слипание капельной пиллюли, осаждение компонентов и сниженное содержание эфирного масла, вызванная стадией хранения во время способа охлаждения воздухом, но также снижать время сушки (от 4-24 до 2 ч). При нанесении покрытия в псевдооживленном слое жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вводили для нанесения покрытия с содержанием лекарственного средства, что дополнительно повышает содержание лекарственного средства. Кроме того, эту методику введения применяли для нанесения покрытия на капельные пиллюли таким образом, чтобы реализовать цели различных методик (например, покрытие с продолжительным высвобождением, пленочное покрытие и сахарное покрытие и т.д.). Поскольку, как считается, псевдооживление является умеренным способом, оно не только обеспечивает достижение стабильного уровня воды, но также повышает содержание лекарственного средства и однородность покрытия на капельных пиллюлях. В отличие от капельных пиллюль, полученных с помощью традиционных способов, псевдооживление может предупреждать расщепление и появление белых точек в капельных пиллюлях и, в то же время, повышает выход.

Сравнение физико-химических параметров капельной микропиллюли по настоящему изобретению (CSDP, получаемой с помощью способа из примера 15) и традиционной капельной пиллюли представлено в табл. 2.

Таблица 2

	Капельная микропиллюля по настоящему изобретению	Коммерчески доступные капельные пиллюли
Вес и объем	Меньший вес, приблизительно 4 мг, для того, чтобы точно заполнять капсулу	Большой вес, 25 мг – 27 мг
Содержание лекарственного средства	Содержание лекарственного средства 30 вес. % (рассчитано на основе сухого экстракта)	Содержание лекарственного средства 18-20 вес. % (рассчитано на основе сухого экстракта)
Внешние характеристики	Охлаждение воздухом вместо исходной охлаждающей жидкости, что обеспечивает эффект формирования конденсата, преодоление недостатков остаточных охлаждающих жидкостей	Остаточные охлаждающие жидкости на поверхности капельной пиллюли
Эффективность	Использование сверхвысокоскоростного вибрационного капельного выливания под давлением обеспечивает стабильную подачу материалов, повышение скорости капельного выливания, значительное улучшение эффективности	Более медленная скорость капельного выливания, чем во время вибрационного капельного выливания, сложный процесс удаления охлаждающих жидкостей на поверхности, требующий длительного времени
Скорость высвобождения	Полное смешивание лекарственного препарата с матрицей в гомогенизаторе, распределение активных ингредиентов лекарственного препарата, что содействует всасыванию лекарственного средства, снижение веса пиллюли, чтобы не только	---
	аккуратно заполнять капсулу, но также ускорять высвобождение лекарственного средства, усиливая клиническую эффективность	
Округленность и размер частицы	Отличная округленность, размер частицы 1 мм - 2 мм, возможность получения капельных пиллюль, имеющих размер частицы 0,2 мм - 4 мм	Хорошая округленность, размер частицы 3 мм – 4 мм, невозможность достичь 1 мм - 2 мм

Примеры

Следующие примеры представлены только с целью подробного объяснения настоящего изобретения и никоим образом не предполагают ограничение объема настоящего изобретения.

Способ определения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

В следующих примерах с помощью следующего способа определяли каждый ингредиент средства традиционной китайской медицины, в том числе Danshensu, сальвианоловую кислоту Т, протокатеховый альдегид, сальвианоловую кислоту D, розмариновую кислоту, сальвианоловую кислоту В, сальвианоловую кислоту А, дигидротаншенин I, таншенин I, криптотаншенин, таншенин IIА, сапонин R1 *Panax Notoginseng*, гинзенозид Rg1, гинзенозид Re, гинзенозид Rb1 и гинзенозид Rd.

Определение сальвианоловых кислот и таншенинов.

Получение эталонных и исследуемых растворов.

Получение эталонного раствора: некоторое количество эталонных веществ, в том числе Danshensu, сальвианоловой кислоты Т, протокатехового альдегида, сальвианоловой кислоты D, розмариновой кислоты, сальвианоловой кислоты В, сальвианоловой кислоты А, дигидротаншенин I, таншенин I, криптотаншенин, таншенин IIА, точно отвешивали, переносили в 10 мл мерную колбу и разбавляли метанолом до величины, которую продолжали разбавлять при необходимости, тщательно встряхивали и фильтровали через 0,22 мкм мембрану с получением эталонного раствора, соответственно, Danshensu из расчета 0,0315 мг/мл, сальвианоловую кислоту Т из расчета 0,04596 мг/мл, протокатеховый альдегид из расчета 0,07556 мг/мл, сальвианоловую кислоту D из расчета 0,04385 мг/мл, розмариновую кислоту из расчета 0,04263 мг/мл, сальвианоловую кислоту В из расчета 0,04248 мг/мл, сальвианоловую кислоту А из расчета 0,1118 мг/мл, дигидротаншенин I из расчета 0,02098 мг/мл, таншенин I из расчета 0,02085 мг/мл, криптотаншенин из расчета 0,02442 мг/мл, таншенин IIА из расчета 0,01992 мг/мл.

Получение исследуемого раствора 0,1 г экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* точно отвешивали, переносили в 10 мл мерную колбу, растворяли в очищенной воде, разводили до величины и фильтровали через 0,22 мкм мембрану с получением исследуемого раствора.

Способ: 10 мкл эталонного и исследуемого растворов, соответственно, точно абсорбировали и вводили в HPLC для анализа.

Хроматографическая колонка: Agilent Zorbax SB C18 (4,6×250 мм, 5 мкм).

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

Длина волны детекции: 281 нм.

Условия элюирования представлены в следующей табл. 3.

Таблица 3

Время (мин)	A (%)	B (%)
	Вода (0,02% муравьиная кислота)	Ацетонитрил (0,02% муравьиная кислота)
0	90	10
15	80	20
25	75	25
30	74	26
45	54	46
50	48	52
62	28	72
70	0	100
76	0	100

При этом время удерживания Danshensu, сальвианоловой кислоты Т, протокатехового альдегида, сальвианоловой кислоты D, розмариновой кислоты, сальвианоловой кислоты В, сальвианоловой кислоты А, дигидротаншенина I, таншенина I, криптотаншенина и таншенина IIА при длине волны 281 нм представлено на фиг. 11 и в табл. 4.

Таблица 4

Группа ингредиентов	Время удерживания (мин)	Название пика
Сальвианоловые кислоты	9,710	Danshensu
	16,908	Протокатеховый альдегид
	26,402	Сальвианоловая кислота Т
	28,691	Сальвианоловая кислота D
	32,844	Розмариновая кислота
	36,137	Сальвианоловая кислота В
	40,047	Сальвианоловая кислота А
Таншиноны	66,829	Дигидротаншинон I
	71,524	Таншинон I
	72,021	Криптаншинон
	75,020	Таншинон IIА

Определение сапонинов.

Получение эталонного раствора: определенное количество эталонных веществ, в том числе сапони- на R1 Panax Notoginseng, гинзенозида Rg1, гинзенозида Re, гинзенозида Rb1 и гинзенозида Rd, точно отвешивали, в него добавляли метанол с получением эталонного раствора, содержащего 0, , 2,0, 1,0, 0,5, 0,5, 0,5, 1,0 мг на 1 мл соответственно.

Получение исследуемого раствора 0,1 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* точно отвешивали, растворяли в 4% растворе аммиака (10 мл) и пропускали через макропористую колонку D101 (внутренний диаметр 0,7 см и высота 5 см), которую вначале элюировали с помощью 30 мл воды, 30 мл этанола (30%) и 10 мл метанола со сбором метанолового раствора в 10 мл мерную колбу, тщательного встряхивания с получением исследуемого раствора.

Условия хроматографирования и исследование пригодности системы: в качестве заполнителя использовали силикагель, связанный с октадецилсиланом; ацетонитрил использовали в качестве подвижной фазы А и воду в качестве подвижной фазы В. В соответствии со следующей табл. 5 использовали метод градиентного элюирования, скорость потока составляла 1,0 мл/мин, длина волны детекции 203 нм, температура колонки 30°C и время записи 75 мин.

Таблица 5

Подвижная фаза градиентного элюирования

Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	20	80
25	25	75
60	40	60
70	70	30
75	20	80
80	20	80

Определение: 10 мкл эталонного и исследуемого растворов, соответственно, точно абсорбировали и вводили в HPLC для анализа при упомянутых выше условиях. Время удерживания каждого ингредиента представлено на фиг. 12.

Получение композиции традиционной китайской медицины по настоящему изобретению.

Пример 1.

820 г лекарственного сырья *Salvia Militiorrhiza* разрезали на кусочки 1-2 см длиной и 160 г лекарственного сырья *Panax Notoginseng* измельчали на частицы по 0,18 см. Бикарбонат натрия из расчета 2,25 вес.% от совокупного лекарственного сырья отвешивали и загружали в емкость для экстрагирования вместе с *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, а также добавляли 5-кратное количество воды, нагревали и кипятили в течение 2 ч и фильтровали. Полученные остатки экстрагировали во второй раз добавлением 4-кратного количества воды; нагревали и кипятили в течение 2 ч и фильтровали. Остатки удаляли. Экстракционный раствор, полученный с помощью двух экстракций, концентрировали до относительной плотности 1,16-1,20 (80±5°C) или относительной сахаристости 48-52% с получением концентрированной жидкости. Жидкость подавали в емкость для осаждения спиртом, в которую вливали соответствующее количество этанола для получения конечного содержания этанола 65-70% и давали отстояться в течение 12 ч для полного осаждения. Надосадочную жидкость отделяли, а осадок удаляли. Надосадочную жидкость концентрировали с получением экстракта, который сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* определяли согласно указанному выше способу, и концентрация ингредиентов была следующей: Danshensu - 36 мг/г, сальвианоловая кислота Т - 11 мг/г, протокатеховый альдегид - 17 мг/г, сальвианоловая кислота D - 6 мг/г, розмариновая кислота - 7 мг/г, сальвианоловая кислота В - 13 мг/г, сальвианоловая кислота А - 9 мг/г, сапонин R1 *Panax Notoginseng* - 17 мг/г, гинзенозид Rg1 - 24 мг/г, гинзенозид Re - 3 мг/г, гинзенозид Rb1 - 18 мг/г и гинзенозид Rd - 4 мг/г, дигидротаншенин I - 0,3 мг/г, таншенин I - 0,7 мг/г, криптотаншенин - 0,6 мг/г, таншенин IIА - 2,7 мг/г.

К 90 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* добавляли 9 г борнеола с получением средства традиционной китайской медицины.

Пример 2.

75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, полученного в примере 1, и 25 г борнеола равномерно смешивали с получением композиции традиционной китайской медицины.

Пример 3.

800,0 г лекарственного сырья *Salvia Militiorrhiza* и 150,0 г *Panax Notoginseng* отваривали в воде при щелочных условиях 3 раза (pH 9), каждый раз по 1 ч, и фильтровали с получением фильтрата I. Полученный остаток отваривали в воде 3 раза, каждый раз по 1 ч, и фильтровали с получением фильтрата II. Фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали. В концентрированную жидкость добавляли этанол для получения конечного содержания этанола 70% и давали отстояться. Надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол, концентрировали и сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* определяли согласно указанному выше способу, и концентрация ингредиентов была следующей: Danshensu - 40 мг/г, сальвианоловая кислота Т - 12 мг/г, протокатеховый альдегид - 20 мг/г, сальвианоловая кислота D - 7 мг/г, розмариновая кислота - 9 мг/г, сальвианоловая кислота В - 16 мг/г, сальвианоловая кислота А - 12 мг/г, сапонин R1 *Panax Notoginseng* - 9 мг/г, гинзенозид Rg1 - 28 мг/г, гинзенозид Re - 4 мг/г, гинзенозид Rb1 - 22 мг/г и гинзенозид Rd - 6 мг/г, дигидротаншенин I - 0,4 мг/г, таншенин I - 0,8 мг/г, криптотаншенин - 0,6 мг/г, таншенин IIА - 2,8 мг/г.

К 99,9 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* добавляли 0,1 г борнеола с получением средства традиционной китайской медицины.

Пример 4.

90 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, полученного в примере 3, и 10 г борнеола равномерно смешивали с получением композиции традиционной китайской медицины.

Пример 5.

750 г лекарственного сырья *Salvia Militiorrhiza* и 250 г *Panax Notoginseng* отваривали в воде при щелочных условиях 2 раза (pH 7,5), каждый раз по 2 ч, и фильтровали с получением фильтрата I. Полученный остаток отваривали в воде 2 раза, каждый раз по 2 ч, и фильтровали с получением фильтрата II. Фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали. К концентрированной жидкости добавляли этанол для получения конечного содержания этанола 70% и давали отстояться. Надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол, концентрировали и сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Согласно указанному выше способу обнаружили, что экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержал Danshensu, сальвианоловую кислоту Т, протокатеховый альдегид, сальвианоловую кислоту D, розмариновую кислоту, сальвианоловую кислоту В, сальвианоловую кислоту А, сапонин R1 *Panax Notoginseng*, гинзенозид Rg1, гинзенозид Re, гинзенозид Rb1, гинзенозид Rd, дигидротаншенин I, таншенин I, криптотаншенин и таншенин IIА из расчета 30, 9, 14, 5, 5, 10, 7, 5, 18, 2, 17, 2, 0,3, 0,7, 0,5 и 2,6 мг/г соответственно.

К 50 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* добавляли 50 г борнеола с получением средства традиционной китайской медицины.

Пример 6.

99 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, полученного в примере 5, и 1 г борнеола равномерно смешивали с получением композиции традиционной китайской медицины.

Пример 7.

83 вес.ч. *Salvia Militiorrhiza* и 17 вес.ч. *Panax Notoginseng* отваривали в воде при щелочных условиях 2 раза (pH 7,5), каждый раз по 2 ч, и фильтровали с получением фильтрата I. Полученный остаток отваривали в воде 2 раза, каждый раз по 2 ч, и фильтровали с получением фильтрата II. Фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали. В концентрированную жидкость добавляли этанол для получения конечного содержания этанола 70% и давали отстояться. Надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол, концентрировали и сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*. Добавляли 1 вес.ч. борнеола с получением средства традиционной китайской медицины. Указанный борнеол является коммерчески доступным.

Согласно указанному выше способу обнаружили, что экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержал Danshensu, сальвианоловую кислоту Т, протокатеховый альдегид, сальвианоловую кислоту D, розмариновую кислоту, сальвианоловую кислоту В, сальвианоловую кислоту А, сапонин R1 *Panax*

Notoginseng, гинзенозид Rg1, гинзенозид Re, гинзенозид Rb1, гинзенозид Rd, дигидротаншинон I, таншинон I, таншинон и таншинон ПА из расчета 40, 12, 20, 7, 9, 16, 12, 9, 28, 4, 22, 6, 0,4, 0,8, 0,6, 2,8 мг/г соответственно.

Пример 8.

400 г лекарственного сырья *Salvia Militiorrhiza* разрезали на кусочки 1-2 см длиной и 80 г лекарственного сырья *Panax Notoginseng* измельчали на частицы. Бикарбонат натрия из расчета 3 вес.% от совокупного лекарственного сырья отвешивали и загружали в емкость для экстрагирования вместе с *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, а также добавляли 5-кратное количество воды; нагревали и кипятили в течение 2 ± 20 мин и фильтровали. Полученные остатки экстрагировали во второй раз добавлением 4-кратного количества воды, нагреванием и кипячением в течение 1 ± 15 мин и фильтровали. Остатки удаляли. Экстракционный раствор, полученный с помощью двух экстракций, концентрировали до относительной плотности 1,16-1,20 ($80 \pm 5^\circ\text{C}$) или относительной сахаристости 50% с получением концентрированной жидкости. Жидкость подавали в емкость для осаждения спиртом, в которую вливали соответствующее количество этанола для получения конечного содержания этанола 68% и давали отстояться в течение 20 ч для полного осаждения. Надосадочную жидкость отделяли и осадок отбрасывали. Надосадочную жидкость концентрировали с получением экстракта, который сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Согласно указанному выше способу обнаружили, что экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержал Danshensu, сальвианоловую кислоту Т, протокатеховый альдегид, сальвианоловую кислоту D, розмариновую кислоту, сальвианоловую кислоту В, сальвианоловую кислоту А, сапонин R1 *Panax Notoginseng*, гинзенозид Rg1, гинзенозид Re, гинзенозид Rb1, гинзенозид Rd, дигидротаншинон I, таншинон I, крипотаншинон и таншинон ПА из расчета 20, 5, 10, 2, 0,2, 5, 5, 2, 1, 1, 10, 1, 0,1, 0,5, 0,2, 1 мг/г соответственно.

К 90 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* добавляли 9 г борнеола с получением средства традиционной китайской медицины.

Пример 9.

500 г лекарственного сырья *Salvia Militiorrhiza* разрезали на кусочки 1-2 см длиной и 102 г лекарственного сырья *Panax Notoginseng* измельчали на частицы. Бикарбонат натрия из расчета 2,5 вес.% от совокупного лекарственного сырья отвешивали и загружали в емкость для экстрагирования вместе с *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, а также добавляли 6-кратное количество воды; нагревали и кипятили в течение 2 ч и фильтровали. Полученные остатки экстрагировали во второй раз добавлением 6-кратного количества воды; нагревания и кипячения в течение 1 ч и фильтровали. Остатки удаляли. Экстракционный раствор, полученный с помощью двух экстракций, концентрировали до относительной плотности 1,16-1,20 ($80 \pm 5^\circ\text{C}$) или относительной сахаристости 48% с получением концентрированной жидкости. Жидкость подавали в емкость для осаждения спиртом, в которую вливали соответствующее количество этанола для получения конечного содержания этанола 65% и давали отстояться в течение 24 ч для полного осаждения. Надосадочную жидкость отделяли и осадок отбрасывали. Надосадочную жидкость концентрировали с получением экстракта, который сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Согласно указанному выше способу обнаружили, что экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержал Danshensu, сальвианоловую кислоту Т, протокатеховый альдегид, сальвианоловую кислоту D, розмариновую кислоту, сальвианоловую кислоту В, сальвианоловую кислоту А, сапонин R1 *Panax Notoginseng*, гинзенозид Rg1, гинзенозид Re, гинзенозид Rb1, гинзенозид Rd, дигидротаншинон I, таншинон I, крипотаншинон и таншинон ПА из расчета 60, 20, 30, 10, 10, 20, 20, 10, 40, 5, 40, 10, 0,5, 1, 1, 5 мг/г соответственно.

99,9 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* равномерно смешивали с 0,1 г борнеола с получением средства традиционной китайской медицины.

Получение лекарственного препарата традиционной китайской медицины.

Пример 10.

0,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью любого способа из примеров 1-9, равномерно смешивали с 10,5 г PEG-6000, расплавленного нагреванием, и подавали в аппарат для капельного выливания с получением капель лекарственного препарата посредством капельного выливания раствора лекарственного препарата в жидкий парафин при $6-8^\circ\text{C}$. Остаточный жидкий парафин удаляли с получением 400 капельных микропилюль.

Пример 11.

0,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью любого способа из примеров 1-9, 4,5 г глюкозы, 0,9 г тиосульфата натрия и 1 мл дистиллированной воды равномерно смешивали с получением 500 лиофилизированных порошков для инъекции посредством лиофилизации.

Пример 12.

0,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью любого способа из примеров 1-9, 5,5 г маннита, 0,9 г EDTA кальция-динатрия и 2 мл дистиллированной воды равномерно

смешивали с получением 300 лиофилизированных порошков для инъекции посредством лиофилизации.

Пример 13.

0,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью любого способа из примеров 1-9, 50 г крахмала и 50 г сахарозы равномерно смешивали с получением таблеток посредством прессования после гранулирования.

Пример 14.

0,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью любого способа из примеров 1-9, 50 г крахмала и 50 г сахарозы равномерно смешивали с получением капсул посредством наполнения капсул.

Получение капельной микропилюли.

Пример 15.

Готовили 82,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной с помощью способа из примера 1, и 165 г PEG-6000.

(1) Стадия предварительного смешивания: в композицию традиционной китайской медицины добавляли воду для предварительного смешивания, взбалтывали в емкости для замачивания при $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин для получения содержания воды композиции 13,0 вес.% с получением предварительно смешанного материала для последующего использования;

(2) стадия плавления: вначале в емкость для плавления вводили PEG-6000, предварительно плавил посредством нагревания до 90°C , в него добавляли предварительно смешанный материал и полученную жидкость смешивали с помощью низкоскоростной гомогенизации (3200 об/мин); после смешивания скорость гомогенизации повышали до 5000 об/мин; плавил в течение 6 мин; при этом во время процесса плавления поддерживали температуру жидкости $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(3) стадия капельного выливания: указанную выше жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, причем устанавливали частоту вибрации капельницы 137 Гц и температуру капельницы 80°C ; а жидкость подавали в капельницу под давлением (1,8 бар), из нее жидкость выливалась каплями посредством вибрации; при этом указанная скорость вибрации совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(4) стадия конденсации: капли охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой $-115\pm 5^{\circ}\text{C}$ для охлаждения жидкости с получением твердой капельной пилюли;

(5) стадия сушки: полученную капельную пилюлю сушили в псевдоожиженном слое до тех пор, пока капельная пилюля не достигала лучшего состояния псевдоожижения, температуру повышали до 25°C для сушки в течение 60 мин, постепенно повышали до 55°C ; сушили в течение 30 мин и понижали до 30°C или ниже; выгружали с получением промежуточной капельной пилюли без покрытия с содержанием воды, контролируемой в диапазоне 3,0-7,0 вес.%;

(6) стадия нанесения покрытия: количество порошка для нанесения покрытия рассчитывали на основе количества подаваемого порошка и прописи; опадрай из расчета 4 вес.% от капельной пилюли без покрытия использовали для получения 18 вес.% раствора для нанесения покрытия и взбалтывали в течение 45 мин; температуру входящего воздуха изначально устанавливали на 25°C ; после загрузки стандартных капельных пилюль без покрытия в псевдоожиженный слой температуру входящего воздуха повышали до 48°C до тех пор, пока температура капельной пилюли не достигала 38°C , начинали наносить покрытие; температуру поддерживали в диапазоне $35-45^{\circ}\text{C}$ во время нанесения покрытия и снижали до 30°C или ниже после завершения нанесения покрытия; пилюли выгружали, проводили анализ для определения среднего размера покрытия капельных пилюль, при этом вес покрытия составлял $3,3\pm 0,7\%$, а содержание воды находилось в диапазоне 3,0-7,0 вес.%;

(7) стадия загрузки в капсулу и упаковки: полученные капельные микропилюли с размером частицы 1,0-2,0 мм загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом во время процесса капельного выливания образование капельной пилюли визуально определяли с помощью стробоскопического освещения для осуществления мониторинга и корректирования в реальном времени. Для улучшения однородности и закругленности капельных пилюль можно добавлять стадию скрининга и регулировки.

Пример 16. За исключением того, что соотношение композиции традиционной китайской медицины и PEG-6000 составляло 1:5, CSMDP получали с помощью способа из примера 15.

Пример 17.

За исключением того, что соотношение композиции традиционной китайской медицины и PEG-6000 составляло 5:1, CSMDP получали с помощью способа из примера 15.

Пример 18.

Брали следующие материалы: 82,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 165 г смеси циклодекстрина и агара (1:1). CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

(1) Стадия плавления: смесь циклодекстрина и агара (1:1) использовали в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор вместе с композицией традиционной китайской медицины для гомогенизации при 1000 об/мин в течение 1 мин с получением материала; материал плавил при 3000 об/мин в течение 1 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 60°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации 50 Гц, под давлением капельного выливания 0,5 бар; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затвердения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 0,2 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла 0°C.

Пример 19.

Брали следующие материалы: 82,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 165 г смеси аравийской камеди и лактозы (1:1). CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

(1) Стадия плавления: смесь аравийской камеди и лактозы (1:1) использовали в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор вместе с композицией традиционной китайской медицины для гомогенизации при 5000 об/мин в течение 200 мин с получением материала; материал плавил при 10000 об/мин в течение 100 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 300°C, частоте вибрации 300 Гц, под давлением капельного выливания 4,0 бар; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затвердения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 4,0 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла -150°C.

Пример 20.

Брали следующие материалы: 82,5 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, и 165 г лактита. CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

(1) Стадия плавления: лактит использовали в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор вместе с композицией традиционной китайской медицины для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин с получением материала; материал плавил при 6000 об/мин в течение 50 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 80°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C, частоте вибрации 150 Гц, под давлением капельного выливания 2 бар; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затвердения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 2 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадия сушки: полученную капельную пиллюлю сушили в псевдоожиженном слое при 50°C в течение 2 ч с получением высушенной капельной пиллюли без покрытия;

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пиллюли без покрытия нанесли покрытие при 40°C в псевдоожиженном слое с получением капельной пиллюли с покрытием; причем указанное соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пиллюль без покрытия составляло 1:25; концентрация указанного раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а указанный материал для нанесения покрытия представлял собой опадрай.

Пример 21.

Брали следующие материалы: 82,5 г композиции традиционной китайской медицины и 165 г PEG-8000. CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

К порошку указанной композиции традиционной китайской медицины добавляли воду и взбалтывали при 60°C в течение 10 мин или более с получением предварительно смешанной композиции традиционной китайской медицины.

(1) Стадия плавления: PEG-8000 и указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины загружали в гомогенизатор для смешивания при 2500 об/мин в течение 100 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 50 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 80°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали

в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C, частоте вибрации 150 Гц, под давлением капельного выливания 2 бар; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затверждения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 2 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадия сушки: полученную капельную пиллюлю сушили в псевдоожиженном слое при 50°C в течение 2 ч с получением высушенной капельной пиллюли без покрытия;

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пиллюли без покрытия наносили покрытие при 40°C в псевдоожиженном слое с получением капельной пиллюли с покрытием; причем указанное соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пиллюль без покрытия составляло 1:25; концентрация указанного раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а указанный материал для нанесения покрытия представлял собой шеллак.

Пример 22.

Брали следующие материалы: 92 г композиции традиционной китайской медицины и 270 г PEG-1000. CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

К порошку указанной композиции традиционной китайской медицины добавляли воду и взбалтывали при 30°C в течение 10 мин или более с получением предварительно смешанной композиции традиционной китайской медицины.

(1) Стадия плавления: PEG-1000 и указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины загружали в гомогенизатор для смешивания при 2500 об/мин в течение 100 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 20 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации 100 Гц, под давлением капельного выливания 1,0 бар; ускорении 1 g и скорости капельного выливания 10 кг/ч; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затверждения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 2 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла -80°C;

(4) стадия сушки: полученную капельную пиллюлю сушили с помощью способа сушки с градиентным повышением температуры, осуществляли псевдоожижение при -20°C, сушили при 15°C в течение 10 мин, при 35°C в течение 10 мин и при 55°C в течение 30 мин с получением высушенной капельной пиллюли без покрытия;

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные пиллюли без покрытия наносили покрытие при 40°C в псевдоожиженном слое с получением капельной пиллюли с покрытием; причем указанное соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пиллюль без покрытия составляло 1:25; концентрация указанного раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а указанный материал для нанесения покрытия представлял собой CAP.

Пример 23.

Брали следующие материалы: 105 г композиции традиционной китайской медицины и 35 г смеси PEG-4000:PEG-6000 (1:1). CSMDP получали в соответствии со следующим способом.

К порошку указанной композиции традиционной китайской медицины добавляли воду и взбалтывали при 80°C в течение 10 мин или более с получением предварительно смешанной композиции традиционной китайской медицины.

(1) Стадия плавления: смесь PEG-4000:PEG-6000 (1:1) и указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины загружали в гомогенизатор для смешивания при 2500 об/мин в течение 80 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 80 мин; во время процесса плавления поддерживали температуру 100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали каплями посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 100°C, частоте вибрации 200 Гц, под давлением капельного выливания 3,0 бар; ускорении 20 g и скорости капельного выливания 40 кг/ч; причем указанная скорость капельного выливания совпадала со скоростью плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для затверждения с получением капельной пиллюли без покрытия, имеющей размер частицы 2 мм; причем указанная температура охлаждающего газа составляла -120°C;

(4) стадия сушки: полученную капельную пиллюлю сушили с помощью способа сушки с градиентным повышением температуры, осуществляли псевдоожижение при 30°C, сушили при 35°C в течение

120 мин, при 55°C в течение 60 мин и при 100°C в течение 60 мин с получением высушенной капельной пилюли без покрытия;

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные пилюли без покрытия наносили покрытие при 35°C в псевдооживленном слое с получением капельной пилюли с покрытием; причем указанное соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25; концентрация указанного раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а указанный материал для нанесения покрытия представлял собой метилакрилат.

Пример 24.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 600 г ксилита в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: ксилит вначале загружали в емкость для плавления и нагревали до 90°C для предварительного плавления, в него загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины для смешивания с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 40°C и частоте вибрации 50 Гц указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -20°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдооживленном слое и наносили покрытие с лекарственным средством с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 0,2-1,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 75°C;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли с размером частицы 0,2-1,0 мм загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом во время процесса капельного выливания образование капельной пилюли визуально определяли с помощью стробоскопического освещения для осуществления мониторинга и корректирования в реальном времени. Для улучшения однородности и закругленности капельных пилюль можно добавлять стадию скрининга и регулировки.

Пример 25.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 3000 г смеси PEG-6000 и PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: смесь PEG-6000 и PEG-4000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавил с помощью нагревания до 120°C, в нее загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины для тщательного смешивания с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации 20 Гц указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -80°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдооживленном слое и наносили покрытие с лекарственным средством с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 0,5-1,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 150°C;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом во время процесса капельного выливания образование капельной пилюли визуально определяли с помощью стробоскопического освещения для осуществления мониторинга и корректирования в реальном времени. Для улучшения однородности и закругленности капельных пилюль можно добавлять стадию скрининга и регулировки.

Пример 26.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 120 г PEG-1000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: PEG-1000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавил с помощью нагревания до 40°C, в него загружали указанную предварительно смешанную компози-

цию традиционной китайской медицины для тщательного смешивания с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 40-60°C и частоте вибрации 200 Гц указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -100°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдооживленном слое и наносили покрытие с лекарственным средством, осуществляли псевдооживление при 20°C, сушили при 25°C в течение 60 мин, при 45°C в течение 30 мин и при 55°C в течение 30 мин с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 3,0-4,0 мм;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом во время процесса капельного выливания образование капельной пилюли визуально определяли с помощью стробоскопического освещения для осуществления мониторинга и корректирования в реальном времени.

Для улучшения однородности и закругленности капельных пилюль можно добавлять стадию скрининга и регулировки.

Пример 27.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 3000 г смеси PEG-6000 и PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: смесь PEG-6000 и PEG-4000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавил с помощью нагревания до 120°C, в нее загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины и вливали в гомогенизатор для смешивания при 1000 об/мин в течение 1 мин и плавления при 3000 об/мин в течение 1 мин, во время процесса плавления поддерживали температуру 60°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом загружали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации 50 Гц и давлении капельного выливания 0,5 бар указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла 0°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдооживленном слое и наносили покрытие с лекарственным средством с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 0,2 мм; причем указанная температура сушки составляла 150°C;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Пример 28.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 1800 г PEG-6000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: PEG-6000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавил с помощью нагревания до 120°C, в него загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины и вливали в гомогенизатор для смешивания при 5000 об/мин в течение 200 мин и плавления при 10000 об/мин в течение 1 мин, во время процесса плавления поддерживали температуру 100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 300°C, частоте вибрации 300 Гц и давлении капельного выливания 4,0 бар указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -150°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдооживленном слое и наносили покрытие с лекарственным средством с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 0,2 мм;

люли с покрытием с размером частицы 4,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 150°C;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Пример 29.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 2400 г PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: PEG-4000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавили с помощью нагревания до 120°C, в него загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины, гомогенизировали при 3000 об/мин в течение 10 мин и гомогенно плавили при 4000 об/мин в течение 5 мин, во время процесса плавления поддерживали температуру 70-90°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации 90 Гц и давлении капельного выливания 1,0 бар указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -140°C;

(4) стадия сушки: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдоожиженном слое с получением капельной микропилюли с размером частицы 1,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 150°C.

Пример 30.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 2400 г PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: PEG-4000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавили с помощью нагревания до 120°C, в него загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины, гомогенизировали при 4000 об/мин в течение 60 мин и гомогенно плавили при 9000 об/мин в течение 30 мин, во время процесса плавления поддерживали температуру 90°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 100°C, частоте вибрации 200 Гц и давлении капельного выливания 3,0 бар указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -140°C;

(4) стадия сушки: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдоожиженном слое с получением капельной микропилюли с размером частицы 2,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 150°C.

Пример 31.

Брали следующие материалы: 600 г композиции традиционной китайской медицины, полученной по примеру 1, 5 г борнеола и 2000 г PEG-6000 в качестве матрицы капельной пилюли.

(1) Стадия плавления: PEG-6000 вначале загружали в емкость для плавления и предварительно плавили с помощью нагревания до 90°C, в него загружали указанную предварительно смешанную композицию традиционной китайской медицины для тщательного смешивания с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: под давлением жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, которую нагревали и поддерживали с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации 50 Гц указанную жидкость с расплавленным лекарственным препаратом наливали в капельницу и выливали каплями со дна;

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в канале для охлаждения с помощью инертного газа с низкой температурой для затвердения с получением твердой капельной пилюли; причем указанная температура охлаждения составляла -20°C;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученную твердую капельную пилюлю сушили в псевдоожиженном слое и наносили покрытие с лекарственным средством с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 1,0-2,0 мм; причем указанная температура сушки составляла 75°C;

(5) стадия упаковки: указанные капельные микропилюли загружали в капсулы; 100% капсул контролировали по весу в интерактивном режиме с помощью контрольно-весового автомата для капсул и

упаковывали с получением конечного продукта.

При этом во время процесса капельного выливания образование капельной пилюли визуально определяли с помощью стробоскопического освещения для осуществления мониторинга и корректирования в реальном времени. Для улучшения однородности и закругленности капельных пилюль можно добавлять стадию скрининга и регулировки.

Как обнаружили в исследовании авторы настоящего изобретения, по сравнению с существующими CSDP CSMDP, полученная с помощью способов, раскрытых в примерах 15-31, имела такие преимущества, как хорошая эффективность, высокая биодоступность, сниженная доза введения и хорошее соблюдение пациентами режима терапии.

Получение сальвианоловой кислоты Т.

Пример 32.

Salvia Miltiorrhiza переносили в емкость для отваривания трав, в которую добавляли 6-кратное количество 0,3% (вес./об.) водного раствора бикарбоната натрия на основе количества *Salvia Miltiorrhiza*, отваривали в течение 2,5 ч и фильтровали с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали с получением водного экстракта с относительной плотностью 1,22 (80°C).

В водный раствор добавляли 95% (об./об.) этанола с получением конечного содержания этанола 60% (об./об.) (25°C) и давали отстояться в течение 24 ч с получением надосадочной жидкости. Надосадочную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением осажженного этанолом экстракта с относительной плотностью 1,32 (60°C).

Осажденный этанолом экстракт растворяли водой, пропускали через колонку с макропористой смолой АВ-8 и элюировали водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 3,0) до тех пор, пока элюент не становился почти бесцветным. Далее для элюирования колонки использовали 5-кратное количество 95% (об./об.) этанола на основе объема колонки и элюат концентрировали с получением экстракта, не имеющего запаха спирта.

Экстракт, полученный на предыдущей стадии, растворяли в подвижной фазе (ацетонитрил:вода: муравьиная кислота = 15:85:1 по объему) и очищали с использованием динамической осевой препаративной LC высокого давления NOVASEP LC80-600. Хроматографическую колонку с обращенной фазой C18 (10 мкм, YMC Inc.) использовали в качестве стационарной фазы для выполнения изократического элюирования с помощью подвижной фазы ацетонитрил:вода:муравьиная кислота = 15:85:1 по объему. Скорость потока составляла 300 мл/мин и длина волны детекции 280 нм. Процесс элюирования контролировали с помощью HPLC для сбора фракции между 21,2-24,0 мин и концентрировали для сушки с помощью ротационного испарителя с получением сальвианоловой кислоты Т.

Полученную выше сальвианоловую кислоту Т растворяли в подвижной фазе (ацетонитрил:вода: муравьиная кислота = 17:83:1 по объему), а для разделения хиральных изомеров использовали препаративную LC Waters Prep 400. Хроматографической колонкой была хиральная колонка с обращенной фазой CHIRALCEL® OD-RH (250×20 мм, 5 мкм), и для проведения изократического элюирования использовали подвижную фазу ацетонитрил:вода:муравьиная кислота = 17:83:1 по объему. Скорость потока составляла 25 мл/мин и длина волны детекции 280 нм. Процесс элюирования контролировали с помощью HPLC для сбора фракции (S)-сальвианоловой кислоты Т в диапазоне времени удерживания 19,5-21,1 мин и (R)-сальвианоловой кислоты Т в диапазоне времени удерживания 23,9-25,3 мин. Элюат концентрировали с помощью ротационного испарителя при 30°C и лиофилизировали с получением чистого продукта (S)- и (R)-сальвианоловой кислоты Т.

Определенный с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения пик квазимолекулярных ионов (S)-сальвианоловой кислоты Т составлял масса/заряд 537,1033 и (R)-сальвианоловой кислоты Т масса/заряд 537,1032.

Данные ЯМР для (S)-сальвианоловой кислоты Т и (R)-сальвианоловой кислоты Т представлены в следующих таблицах.

Таблица 6

Данные ^1H (DMSO, J Гц) для (R)-сальвианоловой кислоты Т

№	δ_{H}	$\Delta\epsilon$	^1H - ^1H COSY	HMBC
1	-	123,7		H-5, H-8
2	-	126,4		H-6, H-7, H-7''
3	-	142,9		H-5
4	-	147,7		H-5, H-6
5	6,85 (1H, <i>d</i> , 8,5 Гц)	115,0	H-6	
6	7,31 (1H, <i>d</i> , 8,5 Гц)	118,4	H-5	H-7
7	7,41 (1H, <i>d</i> , 15,5 Гц)	143,7	H-8	H-6
8	6,27 (1H, <i>d</i> , 15,5 Гц)	113,9	H-7	H-7
9	-	166,0		H-7, H-8, H-8'
1'	-	127,1		H-2', H-5', H-8', H-7'
2'	6,62 (1H, <i>s</i>)	116,5	H-6'	H-6'
3'	-	143,9		H-2', H-5'
4'	-	144,8		H-2, H-5, H-6'
5'	6,63 (1H, <i>d</i> , 8,0 Гц)	115,5	H-6'	H-6'
6'	6,47 (1H, <i>d</i> , 8,0 Гц)	120,0	H-2', 5'	H-2', H-5'
7'	2,89 (2H, <i>ddd</i> , 14,0, 8,0, 4,5 Гц)	36,0	H-8'	H-2', H-5', H-6', H-8'
8'	4,93 (1H, <i>dd</i> , 8,0, 4,5 Гц)	72,8	H-7'	H-7'
9'	-	170,6		H-7', H-8'
1''	-	126,0		H-2''
2''	6,44 (1H, <i>d</i> , 2,0 Гц)	117,3	H-6''	H-6'', H-7''
3''	-	144,8		H-2'', H-5''
4''	-	147,2		H-2'', H-5'', H-6''
5''	6,55 (1H, <i>d</i> , 8,5 Гц)	115,3	H-6''	
6''	6,43 (1H, <i>dd</i> , 8,5, 2,0 Гц)	122,9	H-2'', 5''	H-2'', H-7''
7''	7,69 (1H, <i>s</i>)	141,1		H-6''
8''	-	123,4		H-7''
9''	-	168,4		H-7''

Таблица 7

Данные ^1H (DMSO, J Гц) для (S)-сальвианоловой кислоты Т

№	δ_{H}	δ_{C}	^1H - ^1H COSY	HMBC
1	-	123,8		H-5, H-8
2	-	126,3		H-6, H-7, H-7''
3	-	142,9		H-5
4	-	147,7		H-5, H-6
5	6,85 (1H, d, 8,5 Гц)	115,0	H-6	
6	7,29 (1H, d, 8,5 Гц)	118,4	H-5	H-7
7	7,41 (1H, d, 15,5 Гц)	143,7	H-8	H-6
8	6,27 (1H, d, 15,5 Гц)	114,0	H-7	H-7
9	-	165,9		H-7, H-8, H-8'
1'	-	127,2		H-2', H-5', H-8', H-7'
2'	6,62 (1H, s)	116,5	H-6'	H-6', H-7'
3'	-	143,9		H-2, H-5, H-6'
4'	-	144,9		H-2', H-5'
5'	6,63 (1H, d, 8,0 Гц)	115,5	H-6'	
6'	6,45 (1H, d, 8,0 Гц)	120,1	H-2', 5'	H-2, H-5, H-7'
7'	2,87 (2H, ddd, 14,0, 8,0, 4,0 Гц)	36,1	H-8'	H-2', H-5', H-6', H-8'
8'	4,92 (1H, dd, 8,0, 4,0 Гц)	72,9	H-7'	H-7'
9'	-	170,6		H-7', H-8'
1''	-	126,0		H-5''
2''	6,43 (1H, d, 2,0 Гц)	117,3	H-6''	H-6'', H-7''
3''	-	144,8		H-2'', H-5''
4''	-	147,2		H-2'', H-5'', H-6''
5''	6,55 (1H, d, 9,0 Гц)	115,3	H-6''	
6''	6,43 (1H, dd, 8,5, 2,0 Гц)	122,9	H-2'', 5''	H-2'', H-7''
7''	7,69 (1H, s)	141,1		H-2'', H-6''
8''	-	123,3		
9''	-	168,4		H-7''

Для эффективной демонстрации преимуществ настоящего изобретения было проведено следующее испытание.

Пример испытания 1.

1. Материалы.

1.1. Животные.

Самцов крыс SD весом 200 г приобретали у Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd, с № сертификата SCXK (JING) 2007-0001.

Самцов кроликов весом 1,7-2,0 кг приобретали у Qinglongshan Animal Reproduction Plant, провинция Джианнинг, Нанкин, с № сертификата SCXK (SU) 2007-2008.

1.2. Лекарственные средства и реагенты.

Экстракты *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* разделяли на два типа, которые получали по способу из примера 1, экстракт А (с борнеолом) и экстракт В (без борнеола). Использовали хлоралгидрат и трифенилтетразолия хлорид (ТТС).

Таблетку аспирина с кишечнорастворимой оболочкой приобретали у Baijingu Pharmaceutical Inc, Нанкин. Номер партии 111001.

Арахидоновая кислота (АА) была предоставлена Sigma Inc в спецификации 10 мг/флакон, с номером партии 1001126252.

Мононатриевая соль аденозиндифосфата (ADP) была предоставлена Shanghai Boao Bio-tech Inc

(импортная упаковка). Номер партии 990527.

Коллаген был предоставлен Sigma Inc в спецификации 10 мг/флакон, с номером партии 1001162038.

2. Протокол.

2.1. Эксперимент с острым инфарктом миокарда у крыс.

32 крысы случайным образом разделяли на группы в соответствии с весом тела: контрольная группа, модельная группа, группа А (с борнеолом) и группа В (без борнеола), по 8 крыс в каждой группе.

После распределение по группам всем животным проводили внутрижелудочное введение в течение 1 недели, как представлено в табл. 8. На 8-й день животным делали анестезию с помощью внутрибрюшинной инъекции 10% хлоралгидрата (3 мл/кг) и фиксировали на небольшой пластине в положении на спине. Электроды размещали под кожей правой передней конечности и обеих задних конечностей, их соединяли с системой сбора и обработки биосигналов MedLab-U/8с для записи ЭКГ крыс. Шерсть на передней стенке левой части грудной клетки выстригали. Устанавливали орально-трахеальную канюлю и присоединяли аппарат для искусственной вентиляции легких для животных с частотой дыхания 80 вдохов/мин, дыхательным объемом 3 мл/100 г и I:E=1:2. Грудную клетку на левой передней боковой стороне грудной клетки рассекали для вырезания 3-го ребра и перикард осторожно поднимали с помощью зажимов для разрывания. У большинства животных был замечен основной ствол левой коронарной вены, проходящий между нижним краем ушка левого предсердия и конусом легочной артерии, сопровождаемый LAD. Медицинские нитки (4-0) использовали для лигирования LAD и небольшого количества ткани миокарда на расстоянии 1-2 мм от нижнего края ушка левого предсердия внутри межжелудочковой борозды возле основного ствола левой коронарной вены. Грудную клетку закрывали послойно. Трахеальную трубку не экстубировали до тех пор, пока у крыс не восстанавливалось дыхание.

Показатель тестирования: через 4 ч после лигирования животных подвергали эвтаназии. Сердца извлекали и отмывали с помощью инъекции 0,9% хлорида натрия для всасывания воды. Предсердие отрезали по коронарной борозде для взвешивания массы желудочков во влажном состоянии. Из сердца получали срезы миокарда толщиной 1 мм, которые шли параллельно от верхушки до основной части возле канала желудочков. Полученный миокард помещали в краситель TTC для окрашивания в течение 15 мин на тепловой водяной бане при 37°C. Нормальный миокард окрашивался в красный цвет, а зона инфаркта в белый. Определяли массу во влажном состоянии каждого среза с зоной инфаркта для расчета показателя инфаркта миокарда (MIR).

Таблица 8

Распределение по группам и введение

Группы	Дозировка	Доза	Время введения
Имитация операции		1 мл/100 г	7 дней
Модельная группа		1 мл/100 г	7 дней
Группа А	83,7 мг/кг	1 мл/100 г	7 дней
Группа В	83,7 мг/кг	1 мл/100 г	7 дней

2.2. Исследование скорости агрегации тромбоцитов у кроликов.

Кроликов случайным образом распределяли в 4 группы: модельная группа, получавшая дистиллированную воду, группа аспирина (60 мг/мл), группы экстракта А низкой дозы и высокой дозы с 42 и 84 мг/кг (соответственно в 1-2 раза больше клинической эквивалентной дозы), проводили внутрижелудочное введение один раз в сутки в течение 7 последовательных дней. Объем вводимого лекарственного препарата составлял 1 мл/кг веса тела. Через 60 мин после внутрижелудочного введения на 7-й день животным делали местную анестезию, отбирали кровь через сонную артерию, для предотвращения коагуляции использовали цитрат натрия (3,8%) 1:9 и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) отбирали, а остаток центрифугировали при 3000 об/мин с получением обедненной тромбоцитами плазмы (PPP). Агрегацию индуцировали с помощью ADP (конечная концентрация 3 мкг/мл), AA (конечная концентрация 80 мкг/мл) и коллагена (5 мкг/мл). Анализатор агрегации тромбоцитов и факторов коагуляции STEELIEX использовали для определения максимального показателя агрегации тромбоцитов и расчета показателя ингибирования в соответствии со следующей формулой:

$$\text{Показатель ингибирования агрегации тромбоцитов (\%)} = \frac{\text{Показатель агрегации тромбоцитов в модельной группе} - \text{показатель агрегации тромбоцитов в группе обработки}}{\text{Показатель агрегации тромбоцитов в модельной группе}} \times 100$$

3. Результаты.

3.1. Результаты экспериментов с инфарктом миокарда у крыс.

Результаты представлены в табл. 9. Через 7 дней предварительного введения в сравнении с модельной группой (0,1209±0,0199 г) вес зоны инфаркта миокарда в группе А и группе В (0,0685±0,0182 г, 0,0923±0,0191 г) явно снижался со статистической значимостью. По результатам межгруппового сравне-

ния доля зоны инфаркта миокарда в группе А была намного меньшей, чем в группе В, со значимой разницей между двумя группами ($p<0,05$).

Таблица 9

Влияние экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* на вес зоны инфаркта миокарда у крыс ($n=6$)

Группа	Доза (мг/кг)	Средний вес всего сердца во влажном состоянии (г)	Средний вес зоны инфаркта миокарда во влажном состоянии (г)	Вес зоны инфаркта во влажном состоянии/вес всего сердца во влажном состоянии $\times 100\%$ (%)
Контрольная группа		0,887 $\pm$ 0,044	0	0,00 $\pm$ 0,00
Модельная группа		0,926 $\pm$ 0,094	0,121 $\pm$ 0,020	13,03 $\pm$ 1,61
Группа А	83,7	0,872 $\pm$ 0,046	0,069 $\pm$ 0,018*	7,91 $\pm$ 2,21*
Группа В	83,7	0,925 $\pm$ 0,127	0,092 $\pm$ 0,019*#	10,04 $\pm$ 1,87*#

Примечание: по сравнению с модельной группой * $p<0,05$; по сравнению с группой А # $p<0,05$

3.2. Влияние на скорость агрегации тромбоцитов у кроликов.

Как показано в табл. 10, доказано, что экстракт А имеет ингибиторное влияние на индуцированную ADP агрегацию тромбоцитов у кроликов, оно характеризуется значимой разницей в сравнении с контрольной группой. Значимой разницы в ингибировании индуцированной ADP агрегации тромбоцитов у группы А в сравнении с группой аспирина обнаружено не было.

Таблица 10

Влияние экстракта А на индуцированную ADP агрегацию тромбоцитов у кроликов ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Группа	Доза (мг/кг)	Показатель агрегации тромбоцитов (%)
Контрольная группа	0	30,58 $\pm$ 5,35
Группа аспирина	60	19,15 $\pm$ 4,08**
Группа А - низкая доза	42	24,33 $\pm$ 5,21*
Группа А - высокая доза	84	20,69 $\pm$ 3,47**

* $P<0,05$, ** $P<0,01$ в сравнении с контрольной группой.

Как показано в табл. 11, доказано, что экстракт А имеет ингибиторное влияние на индуцированную АА агрегацию тромбоцитов у кроликов, оно характеризуется значимой разницей в сравнении с контрольной группой. Значимой разницы в ингибировании индуцированной АА агрегации тромбоцитов у группы А в сравнении с группой аспирина обнаружено не было.

Таблица 11

Влияние экстракта А на индуцированную АА агрегацию тромбоцитов у кроликов ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Группа	Доза (мг/кг)	Показатель агрегации тромбоцитов (%)
Контрольная группа	0	9,8 $\pm$ 2,33
Группа аспирина	60	5,80 $\pm$ 1,85**
Группа А - низкая доза	42	7,91 $\pm$ 3,12
Группа А-высокая доза	84	5,95 $\pm$ 1,54**

* $P<0,05$, ** $P<0,01$ в сравнении с модельной группой.

Как показано в табл. 12, доказано, что экстракт А имеет ингибиторное влияние на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов у кроликов, оно характеризуется значимой разницей в сравнении с контрольной группой. Значимой разницы в ингибировании индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов у группы А в сравнении с группой аспирина обнаружено не было.

Таблица 12

Влияние экстракта А на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов у кроликов ($\bar{x} \pm s$, n=8)

Группа	Доза (мг/кг)	Показатель агрегации тромбоцитов (%)
Контрольная группа	0	16,6 $\pm$ 4,92
Группа с аспирином	60	6,06 $\pm$ 2,07**
Группа А-низкая доза	42	10,21 $\pm$ 3,54*
Группа А-высокая доза	84	5,78 $\pm$ 0,98**

*P<0,05, **P<0,01 в сравнении с модельной группой.

4. Обсуждение.

Как показано в результатах, введение экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в течение 7 последовательных дней могло влиять с противодействием инфаркту миокарда у крыс, подвергнутых лигированию.

В группе А экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с борнеолом вводили в течение 7 последовательных дней. Очевидно показатель инфаркта миокарда была меньшим, чем таковой в группе В (без борнеола), отмечалось значительное ингибиторное влияние на индуцированную ADP, АА или коллагеном агрегацию тромбоцитов у кроликов.

Предварительное заключение показало, что введение борнеола могло усиливать эффективность противодействия инфаркту миокарда.

Пример испытания 2. Сравнительное исследование влияния двух видов CSDP на острый инфаркт миокарда у крыс.

1. Животные.

Самцов крыс SD весом 340-360 г приобретали у Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd, с № сертификата SCXK (JING) 2007-0001.

2. Лекарственные средства, реагенты и устройство.

CSMDP получали с помощью способа из примера 15 получения CSMDP.

CSDP, используемый в качестве лекарственного средства для сравнения, был коммерчески доступным в Китае, выпускался Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

Для анестезии использовали хлоралгидрат и трифенилтетразолия хлорид (ТТС).

Устройство: система сбора и обработки биосигналов MedLab-U/8с, приобретенная у Nanjin Meiyi Inc.

3. Протокол.

Распределение по группам: крыс случайным образом разделяли на группы в соответствии с весом тела: группу S (группа имитации операции), группу М (модельная группа), группу Y (группа положительного контроля, метрополола тартрата, номер партии 1201039), группу F (группа CSMDP по настоящему изобретению) и группу G (группа CSDP, коммерчески доступной в Китае, номер партии: 2011L16), по 10 крыс в каждой группе.

Получение моделей и способ введения.

После распределения по группам всем животным проводили внутрижелудочное введение в течение 7 дней, как представлено в табл. 13. На 8-й день крысам делали анестезию с помощью внутрибрюшинной инъекции 10% хлоралгидрата (3 мл/кг) и фиксировали на небольшой деревянной дощечке в положении на спине. Иглы-электроды размещали под кожей правой передней конечности и обеих задних конечностей, их соединяли с системой сбора и обработки биосигналов MedLab-U/8с для записи ЭКГ крыс. Шерсть на передней стенке левой части грудной клетки выстригали. Устанавливали орально-трахеальную канюлю и присоединяли аппарат для искусственной вентиляции легких для животных с частотой дыхания 80 вдохов/мин, дыхательным объемом 3 мл/100 г и I:E=1:2. Грудную клетку на левой передней боковой стороне грудной клетки рассекали для вырезания 3-го ребра и перикард осторожно поднимали с помощью зажимов для разрывания. У большинства животных был замечен основной ствол левой коронарной вены, проходящий между нижним краем ушка левого предсердия и конусом легочной артерии, сопровождаемый LAD. Медицинские нитки (4-0) использовали для лигирования LAD и небольшого количества ткани миокарда на расстоянии 1-2 мм от нижнего края ушка левого предсердия внутри межжелудочковой борозды возле основного ствола левой коронарной вены. Крысы с точкой J, повышенной на 0,1 мВ на ЭКГ, и бледной LVAW (передняя стенка левого желудочка) представляли собой успешные модели. Грудную клетку закрывали послойно. Трахеальную трубку не экстубировали до тех пор, пока у крыс не восстанавливалось дыхание. ЭКГ записывали непрерывно в течение 4 ч. Крысам делали анестезию, извлекали сердце, делали срезы и окрашивали для подсчета показателя инфаркта миокарда (MIR). Сыворотку оставляли для дальнейшего использования.

MIR (%) = вес зоны инфаркта во влажном состоянии / вес всего сердца во

влажном состоянии $\times 100\%$

Таблица 13

Распределение по группам и введение			
Группа	Концентрация (мг/кг)	Доза	Время предварительного введения
Группа S	110	1 мл/100 г	7 дней
Группа M	223	1 мл/100 г	7 дней
Группа Y	4,5	1 мл/100 г	7 дней
Группа G	115	1 мл/100 г	7 дней
Группа F	84	1 мл/100 г	7 дней

4. Результаты.

4.1. Влияние на MIR.

Результаты представлены в табл. 14. Как показано в табл. 14, через 7 дней предварительного введения MIR у группы M был значительно выше, чем в группе S, что свидетельствует об успешном получении модели. MIR у группы G и группы F составлял 3,38% и 3,32% соответственно, что было значительно ниже, чем у группы M (5,07%), со значимой разницей ($p < 0,01$). Было отмечено, что оба образца оказывали некоторое влияние с противодействием инфаркта миокарда. Однако статистически значимой разницы при сравнении группы G и группы F обнаружено не было.

Таблица 14

Влияние CSDP на MIR в каждой группе				
Группа	Количество	Средний вес всего сердца во влажном состоянии (г)	Средней вес зоны инфаркта во влажном состоянии (г)	MIR (%)
Группа S	8	0,8254±0,0294	0,0000±0,0000	0,00±0,00
Группа M	10	0,8207±0,0447	0,0414±0,0051	5,07±0,75
Группа Y	9	0,8783±0,0571	0,0233±0,0038	2,65±0,33*
Группа G	10	0,8493±0,0641	0,0288±0,0052	3,38±0,49*#
Группа F	10	0,8061±0,0668	0,0268±0,0054	3,32±0,59*#

Примечание: в сравнении с группой M * $p < 0,01$; в сравнении с группой Y # $p < 0,01$

4.2. Влияние на частоту сердечных сокращений у крыс с инфарктом миокарда.

Как показано в табл. 15, расположение каждой группы в порядке уменьшения частоты сердечных сокращений было таким: группа F, группа G, группа M, группа Y и группа S, в пределах времени наблюдения и через 0-1 ч после лигирования. Спустя 1 ч частота сердечных сокращений в каждой группе снижалась. В пределах времени наблюдения изменение частоты сердечных сокращений в группе Y и группе S была относительно стабильной. Значимой разницы по частоте сердечных сокращений у крыс между группами обнаружено не было.

Таблица 15

Влияние CSDP в каждой группе на частоту сердечных сокращений (ударов/мин)											
Группа	N	0 сек	5 сек	10 сек	5 мин	10 мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
Группа S	8	390±50	390±52	400±51	407±43	401±57	386±69	394±58	417±44	364±42	358±36
Группа M	10	416±83	447±72	436±67	444±43	423±39	423±32	399±31	361±45	363±46	336±59
Группа Y	9	377±48	423±39	419±41	424±29	431±17	413±34	421±47	416±33	380±66	395±52
Группа G	10	431±43	452±21	444±24	445±29	424±27	422±25	397±25	392±40	347±39	331±38
Группа F	10	449±28	498±7	468±34	474±35	466±34	426±40	412±40	388±51	377±60	365±56

5. Вывод.

При использовании дозы согласно настоящему исследованию доказано, что лекарственные препараты в каждой группе имеют некоторое влияние на противодействие инфаркта миокарда у крыс с лигированием коронарной артерии; особенно CSMDP по настоящему изобретения (84 мг/кг) характеризовался MIR 3,38±0,49%, имея аналогичную эффективность с точки зрения MIR (3,32±0,59%), с коммерчески доступной CSDP (115 мг/кг). Очевидно, CSMDP с дозой 84 мг/кг достигала того же влияния, что и коммерчески доступная CSDP при дозе 115 мг/кг. CSMDP характеризовалась лучшей эффективностью, чем коммерчески доступная CSDP, и имела преимущества высокой биодоступности, сниженной дозы введения и хорошего соблюдения пациентами режима терапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция традиционной китайской медицины для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда, составленная из следующих материалов в вес.%, 50,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-50,0% борнеола, где экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес.%, Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В: сальвианоловая кислота А:нотогинзенозид R1 (сапонин R1 *Panax Notoginseng*):гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншенин I:таншенин I:криптотаншенин: таншенин ПА = (2-6):(0,5-2):(1-3):(0,2-1):(0,2-1):(0,5-2):(0,5-2):(0,2-1):(1-4):(0,1-0,5):(1-4):(0,1-1):(0,01-0,05):(0,05-0,1):(0,02-0,1):(0,1-0,5).

2. Композиция традиционной китайской медицины по п.1, где указанная композиция традиционной китайской медицины состоит из следующих материалов в вес.%, 75,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-25,0% борнеола.

3. Композиция традиционной китайской медицины по п.1, где указанная композиция традиционной китайской медицины состоит из следующих материалов в вес.%, 90,0-99,9% экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 0,1-10,0% борнеола.

4. Композиция традиционной китайской медицины по любому из пп.1-3, где экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес.ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В:сальвианоловая кислота А:нотогинзенозид R1 (сапонин R1 *Panax Notoginseng*):гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншенин I:таншенин I:криптотаншенин: таншенин ПА = (3-4):(0,9-1,2):(1,4-2,0):(0,5-0,7):(0,5-0,9):1-1,6):(0,7-1,2):(0,5-0,9):(1,8-2,8):(0,2-0,4):(1,7-2,2):(0,2-0,6):(0,03-0,04):(0,07-0,08):(0,05-0,06):(0,26-0,28).

5. Композиция традиционной китайской медицины по п.4, где экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* содержит следующие ингредиенты в вес.ч.: Danshensu:сальвианоловая кислота Т:протокатеховый альдегид:сальвианоловая кислота D:розмариновая кислота:сальвианоловая кислота В: сальвианоловая кислота А:нотогинзенозид R1 (сапонин R1 *Panax Notoginseng*):гинзенозид Rg1:гинзенозид Re:гинзенозид Rb1:гинзенозид Rd:дигидротаншенин I:таншенин I:криптотаншенин: таншенин ПА = 3,6:1,1:1,7:0,6:0,7:1,3:0,9:0,7:2,4:0,3:1,8:0,4:0,03:0,07:0,06:0,27.

6. Композиция традиционной китайской медицины по любому из пп.1-3, где экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получен из лекарственного сырья в весовых частях: *Salvia Miltiorrhiza* - 75-90 ч. и *Panax Notoginseng* - 10-25 ч.

7. Композиция традиционной китайской медицины по п.6, где экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получен из следующего лекарственного сырья в вес.ч.: *Salvia Miltiorrhiza* 82-84 ч., *Panax Notoginseng* 16-17 ч.

8. Фармацевтический препарат, содержащий композицию традиционной китайской медицины по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемые носители.

9. Фармацевтический препарат по п.8, где указанный фармацевтический препарат находится в лекарственной форме капельной пилюли или капельной микропилюли, предпочтительно капельной микропилюли, где указанная капельная микропилюля получена из композиции традиционной китайской медицины и матрицы капельной пилюли в соотношении (1:5)-(5:1) по весу.

10. Капельная микропилюля из состава на основе *Salvia Miltiorrhiza*, где указанная капельная микропилюля из состава на основе *Salvia Miltiorrhiza* получена из композиции традиционной китайской медицины по любому из пп.1-7 и матрицы капельной пилюли в соотношении (1:5)-(5:1) по весу.

11. Способ получения капельной микропилюли по п.10, включающий следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка композиции и матрицы капельной пилюли в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; при этом во время процесса плавления поддерживают температуру 60-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; соотношение композиции и матрицы капельной микропилюли составляет (1:5)-(5:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы с помощью вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 2-2000 Гц, под давлением капельного выливания $0,5 \cdot 10^5$ - $4,0 \cdot 10^5$ Па (0,5-4,0 бар), при ускорении 1-20 g; при этом температура капельницы составляет 70-300°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пилюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

12. Способ получения по п.11, где на стадии (1) указанная матрица капельной пилюли включает одно или более из PEG, сорбита, ксилита, лактита, мальтозы, крахмала, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), арабийской камеди, альгината, декстрина, циклодекстрина, агара и лактозы, предпочтительно твердый PEG, такой как PEG-1000, PEG-2000, PEG-

3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000, более предпочтительно одно или более из PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000.

13. Способ получения по п.11 или 12, где указанный способ включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: загрузка композиции и матрицы в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин, гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 20-80 мин; причем во время процесса плавления поддерживают температуру 80-100°C для получения жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; соотношение композиции и матрицы капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 20-300 Гц, под давлением капельного выливания $0,5 \cdot 10^5$ - $4,0 \cdot 10^5$ Па (0,5-4,0 бар), при ускорении 1-15 g; при этом температура капельницы составляет 70-200°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для затвердения и получения твердой капельной пилюли, имеющей размер частицы 0,2-4,0 мм; причем температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

14. Способ получения по п.12, где на стадии (1) соотношение композиции и матрицы капельной пилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, при этом осуществляют гомогенное смешивание при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин и гомогенное плавление при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин, во время процесса плавления поддерживают температуру 70-90°C; предпочтительно соотношение композиции и матрицы составляет 1:(1-3) по весу, при этом осуществляют гомогенное смешивание при 3000-4000 об/мин в течение 10-30 мин и гомогенное плавление при 4000-6000 об/мин в течение 6-30 мин и во время процесса плавления поддерживают температуру 75-85°C.

15. Способ получения по п.12, где на стадии (2) температура капельницы составляет 70-100°C, предпочтительно 75-85°C; частота вибрации составляет 50-300 Гц, предпочтительно 100-200 Гц, более предпочтительно 90-200 Гц, более предпочтительно 130-140 Гц, наиболее предпочтительно 137 Гц; ускорение составляет 3,5-4,5 g, предпочтительно 4,0 g; давление капельного выливания составляет $1,0 \cdot 10^5$ - $3,0 \cdot 10^5$ Па (1,0-3,0 бар), предпочтительно $1,8 \cdot 10^5$ Па (1,8 бар); скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, более предпочтительно 15-25 кг/ч.

16. Способ получения по п.12, где на стадии (3) охлаждающий газ выбирают из воздуха, азота и инертного газа; причем температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C, предпочтительно от -60 до -140°C, более предпочтительно от -80 до -120°C; размер частицы составляет 1,0-2,0 мм.

17. Способ получения по любому из пп.11-16, где указанный способ дополнительно включает стадию (4) сушки: используют устройство для сушки в псевдоожиженном слое с выполнением сушки при температуре от -20 до 100°C, предпочтительно от -20 до 90°C в течение 1-4 ч с получением капельной пилюли без покрытия.

18. Способ получения по п.17, где капельную пилюлю с низкой температурой из стадии (3) сушат с помощью псевдоожиженного слоя при 40-150°C, предпочтительно 40-60°C в течение 1-4 ч, предпочтительно 1-3 ч, наиболее предпочтительно 2 ч с получением пилюли без покрытия.

19. Способ получения по п.18, где на стадии (4) применяют следующий способ сушки с градиентным повышением температуры: псевдоожижение при температуре от -20 до 30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; предпочтительно псевдоожижение при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин.

20. Способ получения по любому из пп.17-19, где указанный способ дополнительно включает стадию (5) нанесения покрытия: нанесение покрытия на пилюлю без покрытия, полученную на стадии (4), в состоянии псевдоожижения при 30-65°C; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 5-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталата целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или opadry; соотношение материала для нанесения покрытия к капельной пилюле без покрытия составляет (1:50)-(1:10), предпочтительно (1:50)-(1:25).

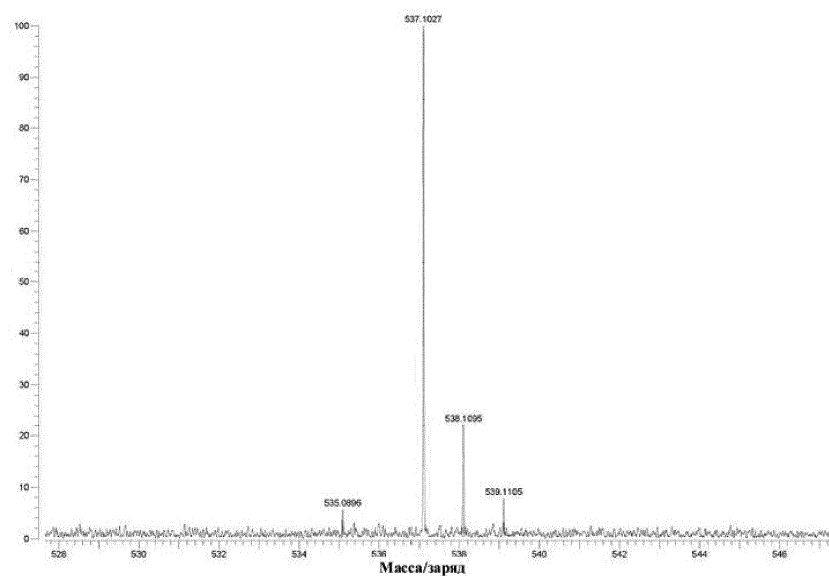
21. Способ получения по любому из пп.11-20, где указанный способ дополнительно включает стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды к порошку композиции, перемешивание в течение 10 мин или более при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата.

22. Применение композиции традиционной китайской медицины по любому из пп.1-7 в получении медикамента для лечения острого инфаркта миокарда и острой ишемии миокарда.

034217

VARIAN QFT-ESI
file: h-1.Esl, trans track1

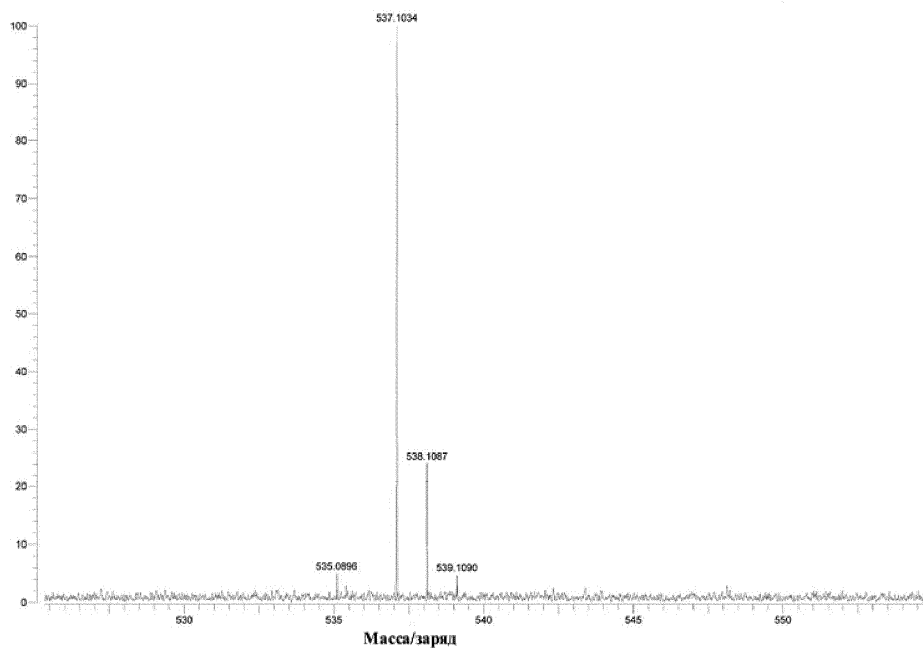
Mode: Anion Date: September 8, 2008
Time: 15:43:33
Scan: 1 Proportion: 37.2377



Фиг. 1А

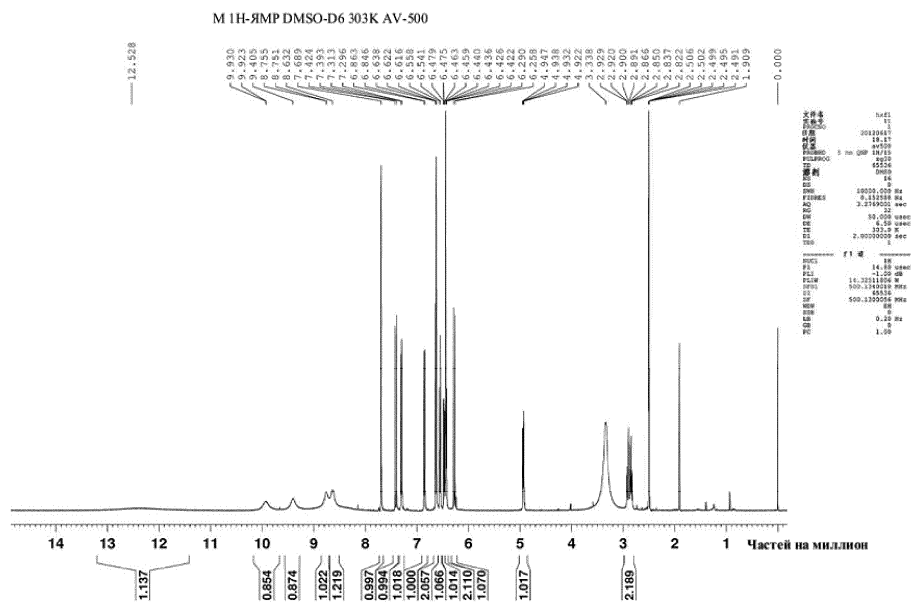
VARIAN QFT-ESI
file: h-2.Esl, trans track h

Mode: Anion Date: September 8, 2008
Time: 15:14:30
Scan: 1 Proportion: 32.8250

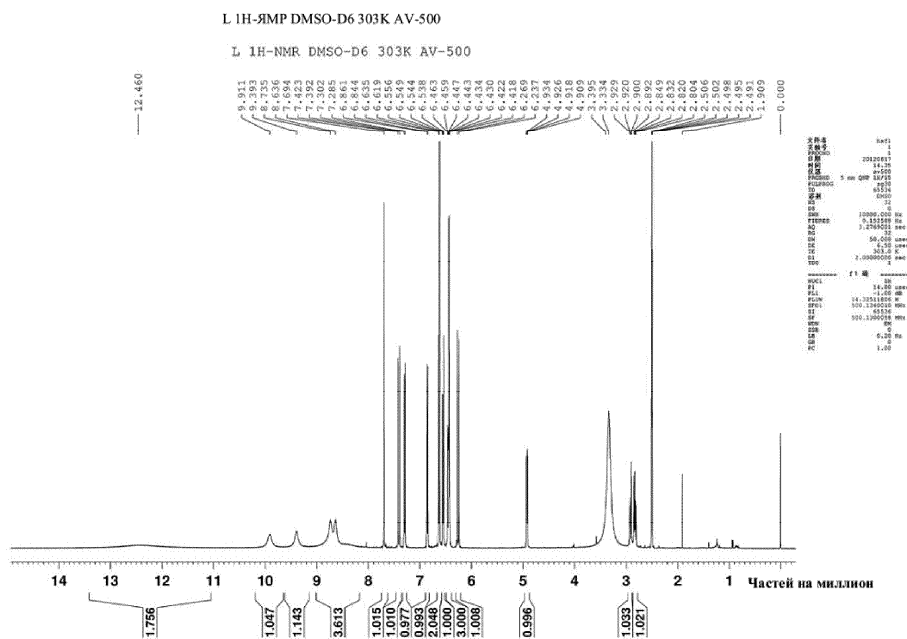


Фиг. 1В

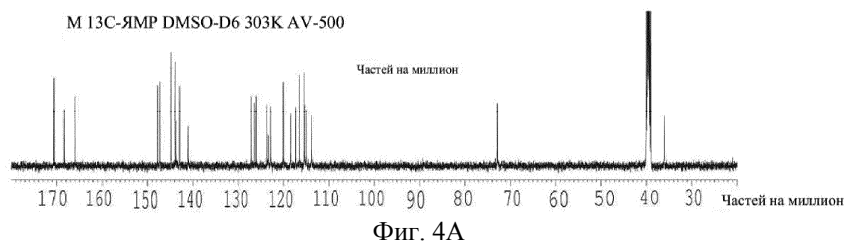
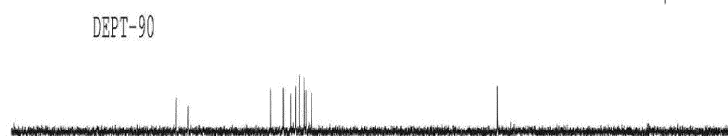
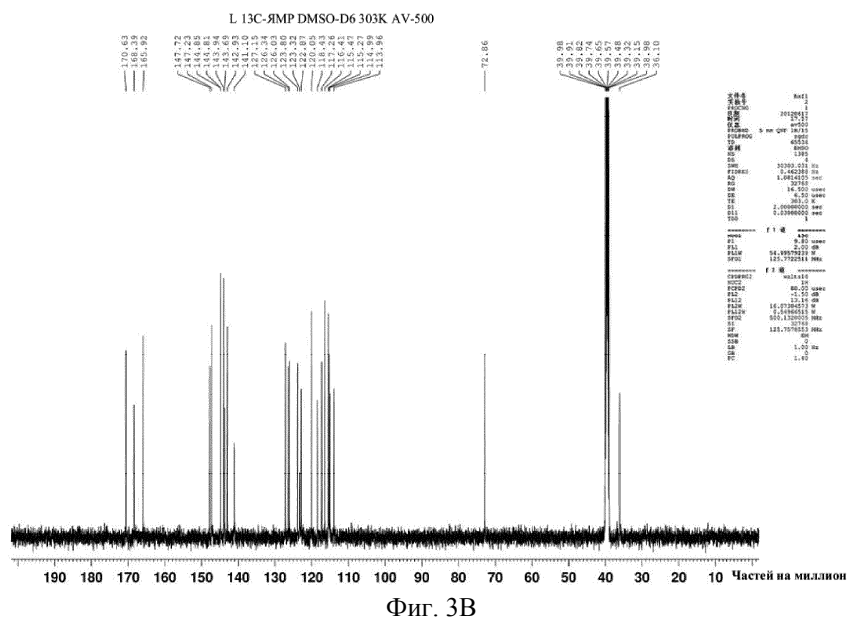
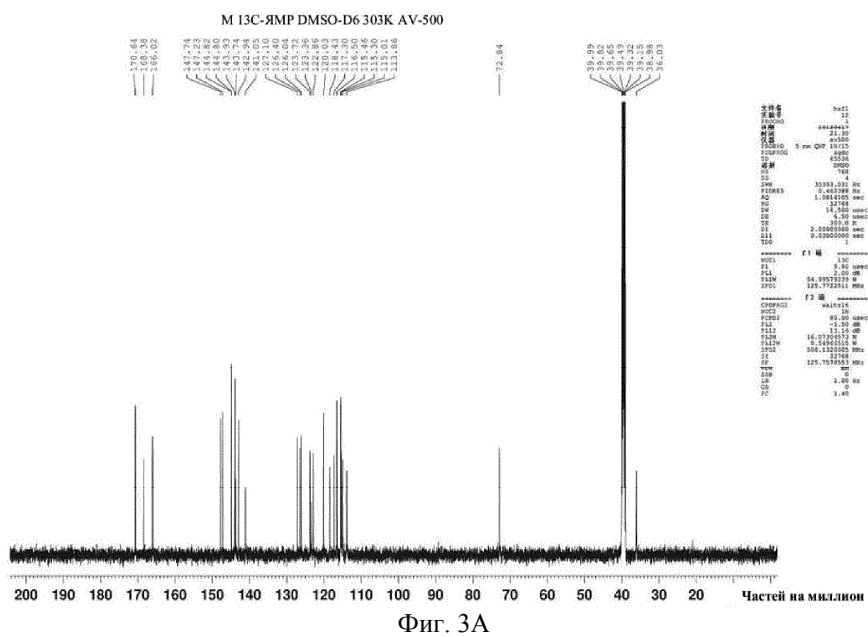
034217



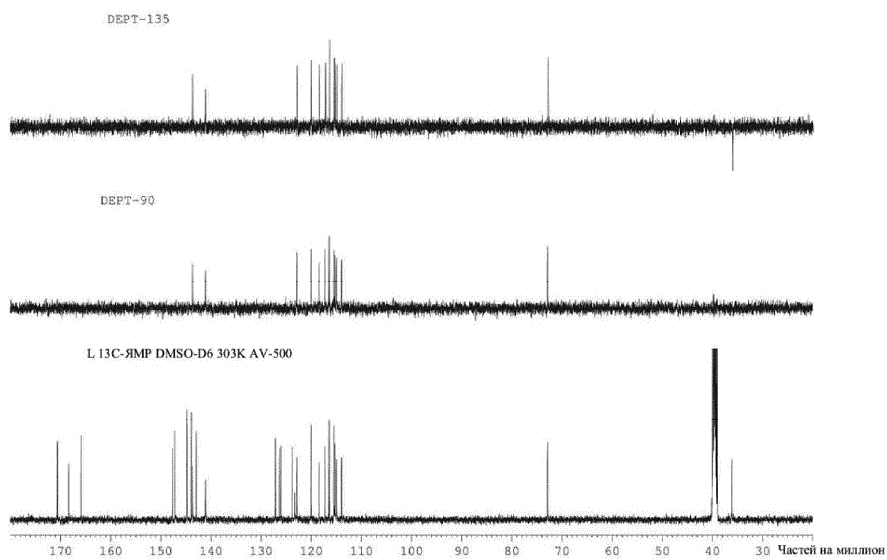
Фиг. 2А



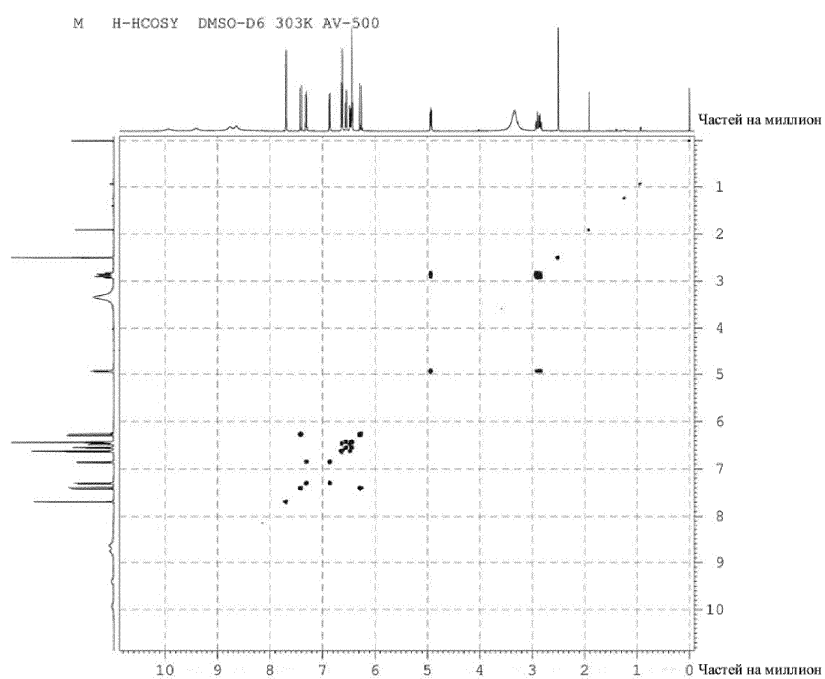
Фиг. 2В



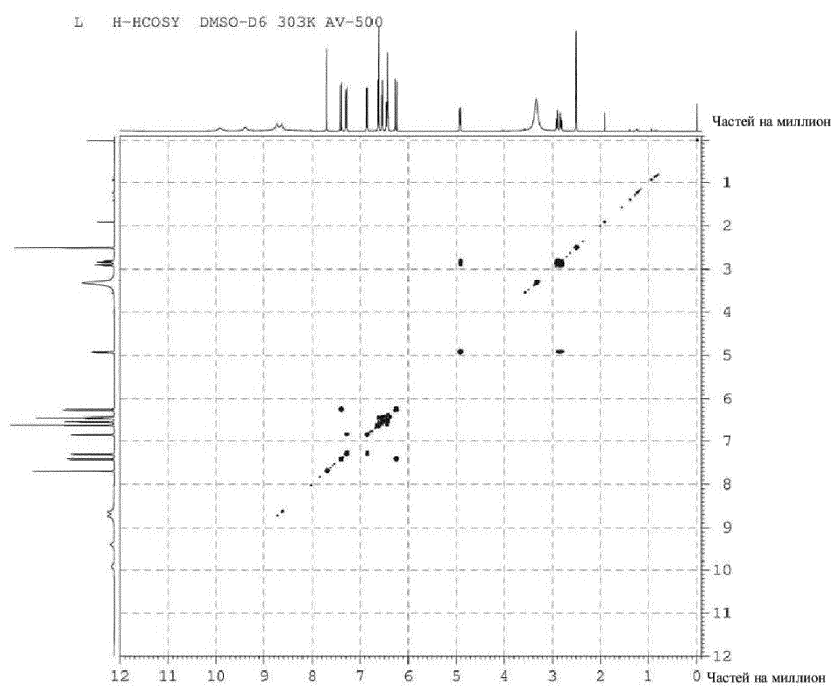
034217



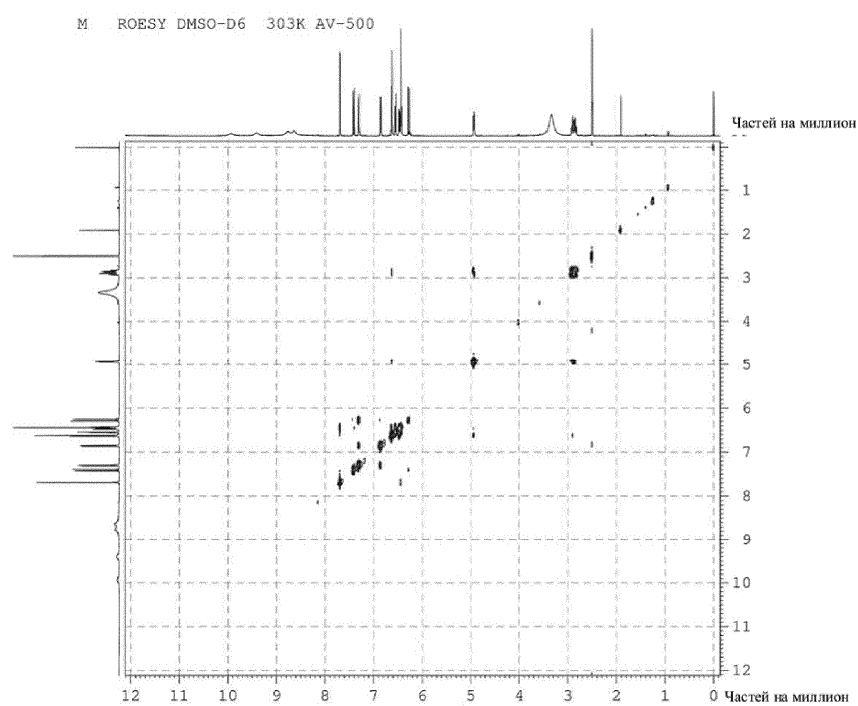
Фиг. 4В



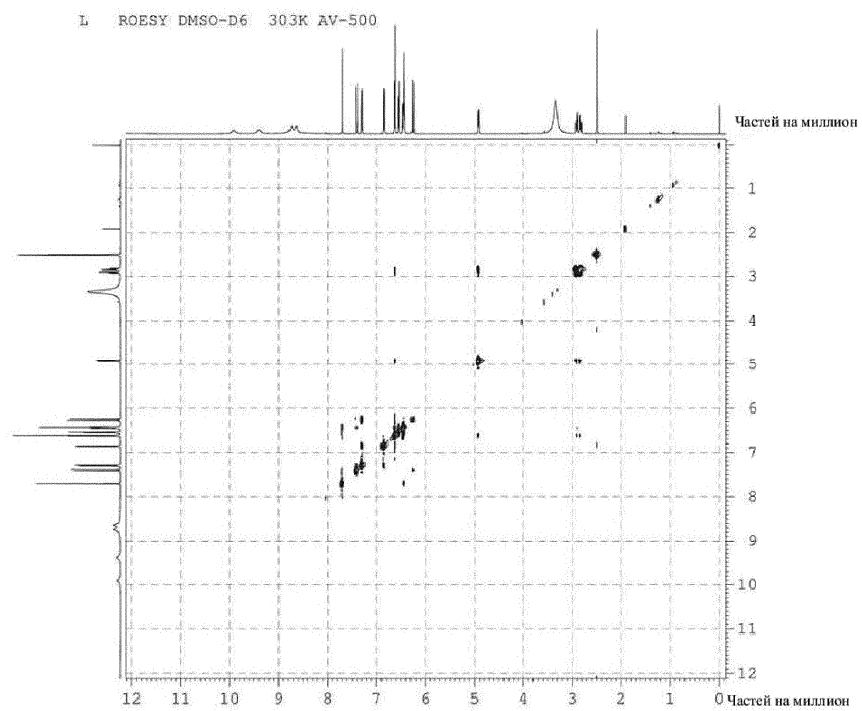
Фиг. 5А



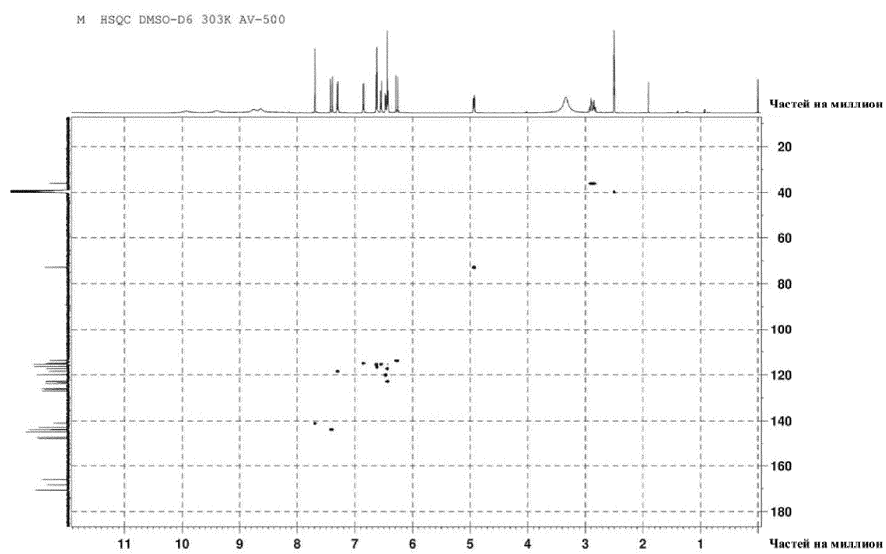
Фиг. 5B



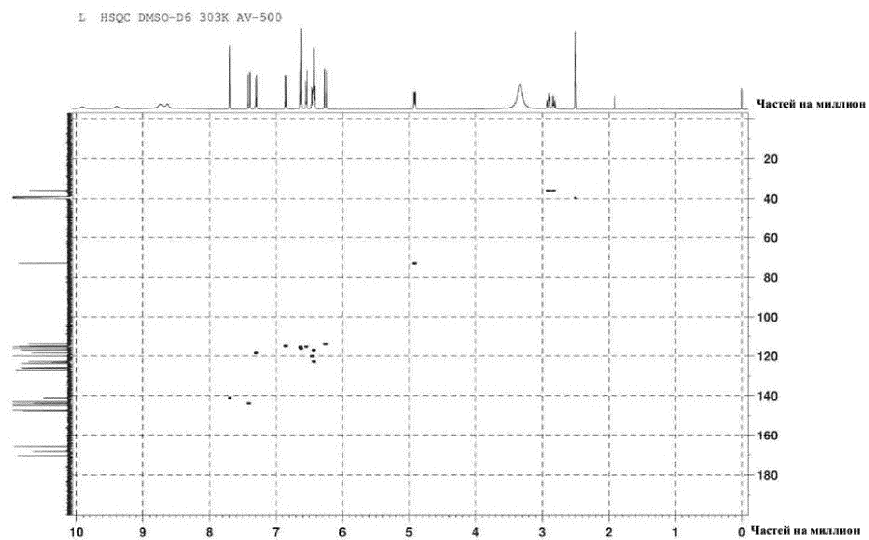
Фиг. 6A



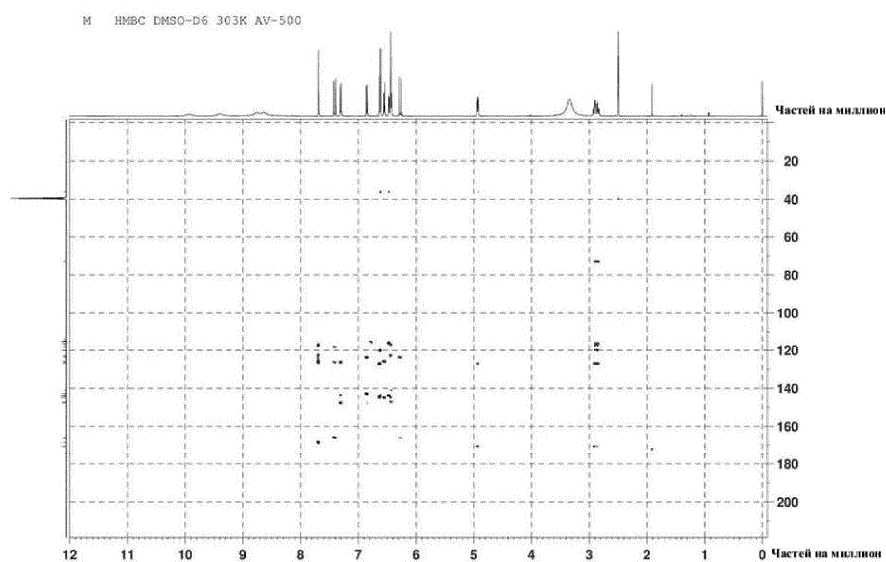
Фиг. 6В



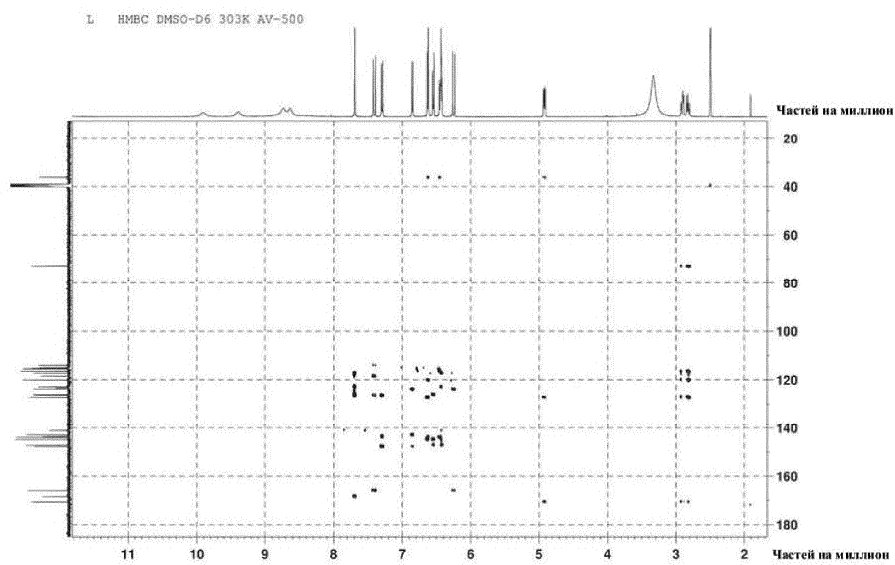
Фиг. 7А



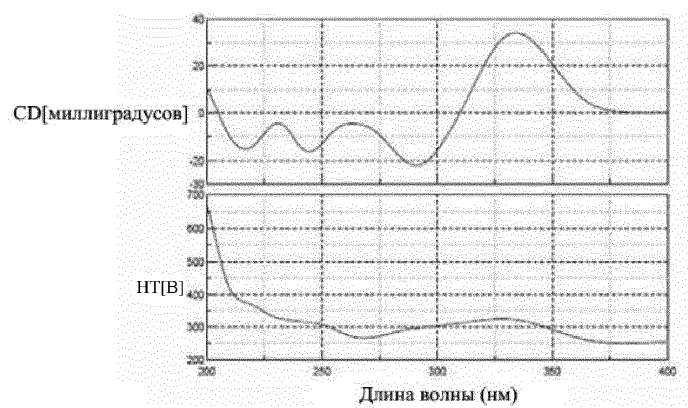
Фиг. 7B



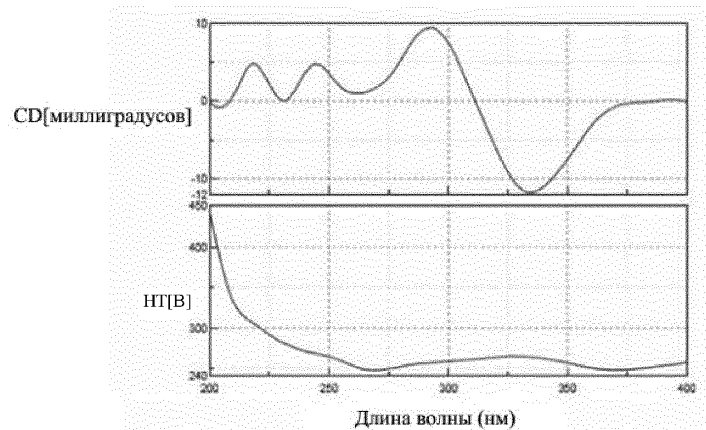
Фиг. 8A



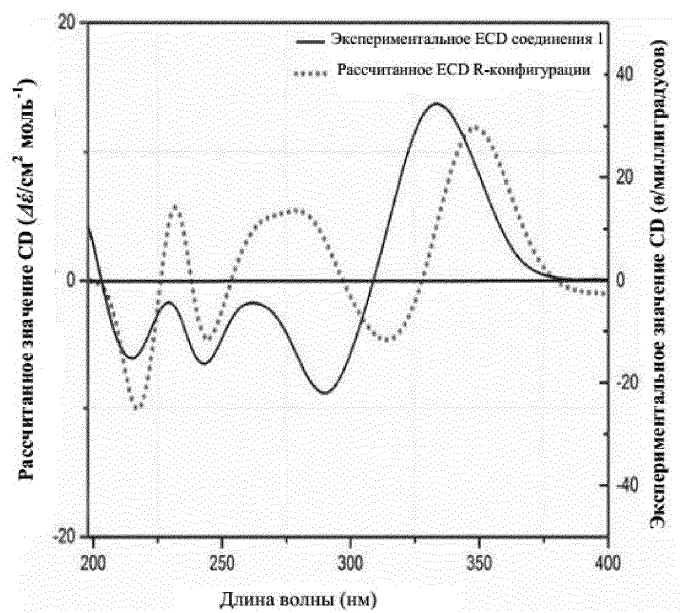
Фиг. 8B



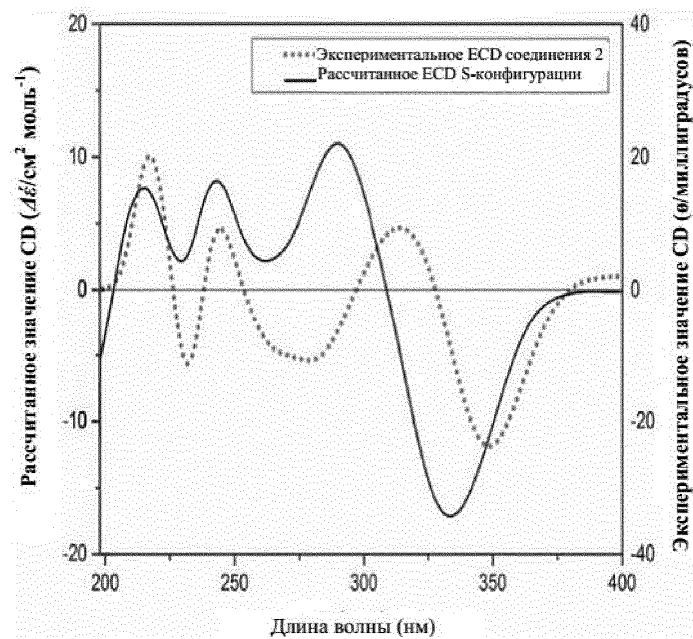
Фиг. 9А



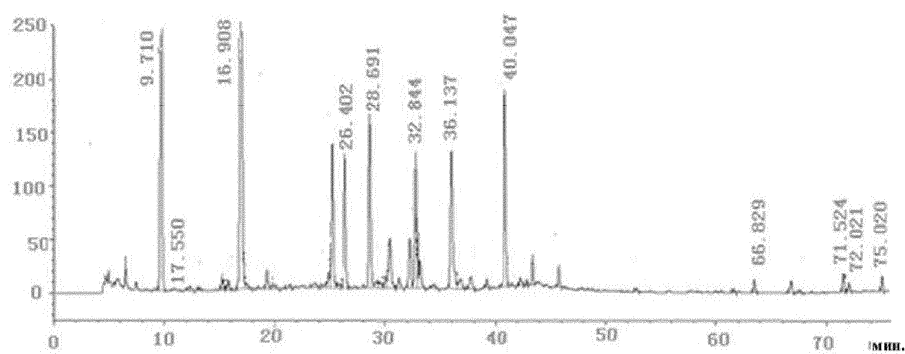
Фиг. 9В



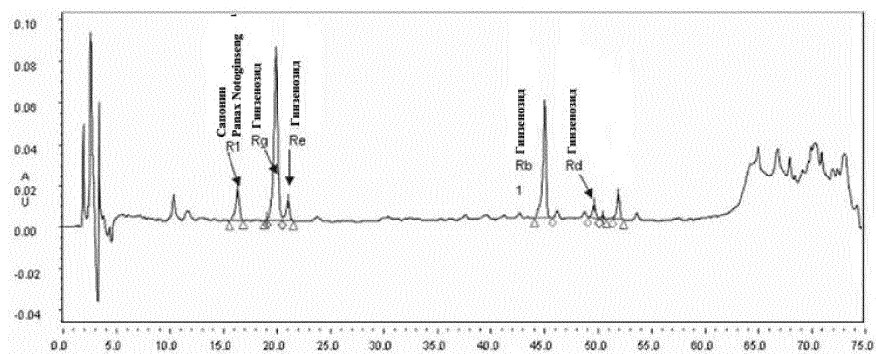
Фиг. 10А



Фиг. 10В



Фиг. 11



Фиг. 12



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2