

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034240**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.21

(21) Номер заявки
201690209

(22) Дата подачи заявки
2014.07.11

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(54) СРЕДСТВО ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ В ФОРМЕ КАПЕЛЬНОЙ МИКРОПИЛЮЛИ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **201310291465.2; 201310290968.8;
201310290966.9; 201310290967.3**

(32) **2013.07.11**

(33) **CN**

(43) **2016.08.31**

(86) **PCT/CN2014/082104**

(87) **WO 2015/003661 2015.01.15**

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

(72) Изобретатель:
**Янь Сицзюнь, У Найфэн, Янь
Кайцзин, Сунь Сяобин, Чжан
Шуньнань, Е Чжэнлянь, Дун Хай'оу,
Чжан Хунбо, Чжан Вэньшэн, Чжоу
Лихун, Ли Чэньмин, Чэнь Цун, Лю
Сяофэн, Ван Шицин, Жун Чаншэн,
Чжен Юнфэн, Фань Лицзюнь (CN)**

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

(56) QIAN, Yunxu et al. Preparation of Rabdosia
serra Dropping pills. Shangdong Pharmaceutical
Industry, volume 22, number 5, 31 December 2003
(31.12.2003), pages 10 and 11
CN-A-101518495
CN-A-1421241
CN-A-102988476
CN-A-1745769
CN-A-1745768
CN-A-1626121

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения средства традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли и средству традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли, полученному с помощью данного способа, и в частности настоящее изобретение относится к способу получения капельной микропилюли с высоким уровнем содержания лекарственного средства простым способом получения и с высокой скоростью производства и капельной микропилюле, полученной с помощью данного способа. В частности, применяемый способ получения капельной микропилюли включает следующие стадии: (1) стадию плавления материала - термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; (2) стадию капельного выливания - подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата из жидкости с расплавленным лекарственным препаратом посредством вибрационного капельного выливания; и (3) стадию конденсации - охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль.

B1**034240****034240****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к средству традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли и способу его получения, в частности настоящее изобретение относится к способу получения капельной микропилюли с высоким уровнем содержания лекарственного средства простым способом получения и с высокой скоростью производства и средству традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли, получаемому с помощью такого способа. Способ можно применять для получения капельной микропилюли без покрытия, капельной микропилюли с покрытием и капсулы с капельными микропилюлями с высокими уровнями содержания лекарственного средства.

Предпосылки изобретения

Капельная пилюля как важный препарат традиционной китайской медицины имеет широкий спектр применения. На практике они обладают следующими преимуществами: укороченным циклом производства, отсутствием пылевого загрязнения, высокой биодоступностью, быстрым наступлением эффекта, пролонгированным действием при местном применении, сниженной летучестью лекарственного средства, повышенной стабильностью лекарственного средства и легкостью транспортировки и хранения.

Однако способ получения традиционной капельной пилюли состоит в капельном выливании жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в несмешивающуюся охлаждающую среду (в большинстве случаев в качестве охлаждающей среды применяют охладитель) с образованием капельной пилюли. Поскольку капельная пилюля формируется в основном факторами свободного падения под действием силы тяжести, поверхностного натяжения жидкости лекарственного средства и внутреннего напряжения, удельный уровень содержания лекарственного средства является небольшим (обычно уровень содержания активного фармацевтического ингредиента (API) составляет лишь приблизительно 25 вес.%), а количество применяемой матрицы является очень большим. Данное не может удовлетворять требованию международного рынка в том, что максимальная суточная доза матрицы из полиэтиленгликолей (PEG) не должна превышать 700 мг. Более того, трудно получить традиционную капельную пилюлю с диаметром менее 2,5 мм, так что пациенты каждый раз должны принимать много труднопроглатываемых пилюль, что не сможет удовлетворить стремительное течение современной жизни, а также пациенты будут подвержены проблеме неточной дозировки. Таким образом, это обычно неприемлемо для международных потребителей. В дополнение, существует ряд недостатков в получении традиционных капельных пилюль, например низкая частота капельного выливания, недостаточная округлость и значительное колебание в весе пилюли и размере частицы капельных пилюль. Поскольку для затвердевания капельных пилюль применяют охладитель, для последующего процесса требуется необходимая стадия удаления охладителя, а неустраняемый охладитель может привести к проблеме остаточного органического растворителя. Кроме того, способы сушки традиционной капельной пилюли обладают недостатками длительного времени, неравномерного высыхания и легко приводят к испарению летучих маслосодержащих продуктов и осаждению борнеола из борнеол-содержащих продуктов в течение сушки.

В результате способ получения капельной микропилюли с высокой скоростью производства, сниженным количеством матрицы, увеличенным уровнем содержания лекарственного средства и меньшим размером частицы является важным предметом для развития и освоения современного способа получения капельной микропилюли.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является создание простого и высокоскоростного способа получения для получения капельной микропилюли с высоким уровнем содержания лекарственного средства и небольшим количеством матрицы. Способ получения для получения капельной микропилюли, при этом размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, включает следующие стадии:

- (1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- (2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из жидкости с расплавленным лекарственным препаратом посредством вибрационного капельного выливания;
- (3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже; и
- (4) стадию сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

Другой целью настоящего изобретения является получение средства традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли. В капельной микропилюле соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет 1:5-5:1 по весу, а размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм. Более того, капельную микропилюлю получают в соответствии со способом получения капельной микропилюли по настоящему изобретению, и при этом отсутствует остаточ-

ный охладитель.

В настоящем изобретении термин "капельная микропилюля" означает, что капельная микропилюля обладает меньшим размером частицы по сравнению с традиционной капельной пилюлей. В частности, капельная микропилюля относится к таковой с размером частицы 0,2-4 мм, особенно таковой с размером частицы 0,2-2 мм, предпочтительно 1-2 мм.

В настоящем изобретении охладитель капельной микропилюли означает охладитель, широко применяемый при получении традиционной капельной пилюли, например, но без ограничений, парафиновое масло, метилсиликоновое масло и растительное масло (соевое масло, и касторовое масло, и т.п.).

В настоящем изобретении лекарственный препарат включает любое из средств традиционной китайской медицины или химических веществ, которое пригодно для получения в виде капельных микропилюль. Что касается средства традиционной китайской медицины, предпочтительно применять экстракт, например экстракт *Ginkgo Biloba*, экстракт *Bupleurum*, экстракт *Salvia Militiorrhiza* и экстракт *Andrographis Paniculata*, а также экстракты *Qishenyiqi*, *Huoxiangzhengqi* и смесь на основе *Salvia Militiorrhiza*. Данные экстракты могут являться либо коммерчески доступными, либо полученными по способу, известному из уровня техники. В настоящем изобретении капельная микропилюля включает, но без ограничений: капельную микропилюлю смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (CSMDP), капельную микропилюлю *Qishenyiqi* (QMDP), капельную микропилюлю *Salvia Militiorrhiza* (SMDP), капельную микропилюлю *Huoxiangzhengqi* (HMDP), капельную микропилюлю *Andrographis Paniculata* (AMDP), капельную микропилюлю смеси на основе *Ginkgo Biloba* (CGMDP), капельную микропилюлю *Guanxindan-shen* (GMDP), капельную микропилюлю *Xuesaitong* (XMDP) и т.д. Предпочтительно лекарственными препаратами в настоящем изобретении являются API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и API *Qishenyiqi*.

Другой целью настоящего изобретения является получение капельной микропилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*, полученной с помощью способа по настоящему изобретению, отличающейся тем, что соотношение API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной микропилюли составляет 1:5-5:1 по весу, а размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, предпочтительно 0,2-2 мм, более предпочтительно 1-2 мм. API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получают с использованием следующего лекарственного сырья в весовых частях: 75,0-90,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 10,0-25,0 части *Panax Notoginseng* и 0,1-4,0 части борнеола, и получают с помощью способа получения капельных микропилюль по настоящему изобретению. Остаточный охладитель в капельных микропилюлях отсутствует.

Другой целью настоящего изобретения является получение капельной микропилюли *Qishenyiqi*, полученной с помощью способа по настоящему изобретению, отличающейся тем, что соотношение API *Qishenyiqi* и матрицы капельной микропилюли составляет 1:5-5:1 по весу, а размер частицы составляет 0,2-4 мм, предпочтительно 0,2-2 мм, более предпочтительно 1-2 мм. API *Qishenyiqi* получают с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч: 100-200 частей *Astragalus membranaceus*, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, и получают с помощью способа получения капельной микропилюли по настоящему изобретению. Остаточный охладитель в капельных микропилюлях отсутствует.

В частности, в качестве первого аспекта настоящего изобретения настоящее изобретение осуществляют с помощью следующих технических решений.

1. Способ получения капельной микропилюли, при этом размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, включающий следующие стадии:

- (1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- (2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из жидкости с расплавленным лекарственным препаратом посредством вибрационного капельного выливания;
- (3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже; и

(4) стадию сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

2. Способ получения по пункту 1, где способ включает следующие стадии:

- (1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли при 40-120°C, гомогенизация в течение 0,5-4 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:5)-(5:1) по весу;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом

под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 20-300 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа, температуре капельницы 40-200°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 300-1500 сП;

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже, получение капельных микропилюль размером 0,2-4 мм; и

(4) стадию сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

3. Способ получения по пункту 1 или 2, где на стадии (1) матрица капельной микропилюли включает одно или более, выбранное из группы, состоящей из разновидности полиэтиленгликоля (PEG), сорбит, ксилит, лактит, мальтозу, крахмал, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), аравийскую камедь, альгиновую кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар и лактозу; предпочтительно твердые разновидности PEG, такие как PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000; более предпочтительно одно или более, выбранное из группы, включающей PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000 и PEG-8000; наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000.

4. Способ получения по любому из пунктов 1-3, где на стадии (1) температура для термического плавления составляет 60-100°C, более предпочтительно 65-90°C, еще более предпочтительно 75-85°C.

5. Способ получения по любому из пунктов 2-4, где на стадии (1) время гомогенизации составляет 1-3 ч, еще более предпочтительно 2 ч.

6. Способ получения по любому из пунктов 1-5, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, предпочтительно 1:(1-3) по весу.

7. Способ получения по любому из пунктов 1-6, где на стадии (2) температура капельницы составляет 40-120°C, предпочтительно 40-100°C; частота вибрации для капельного выливания составляет предпочтительно 20-300 Гц, более предпочтительно 50-300 Гц, более предпочтительно 20-200 Гц, более предпочтительно 20-150 Гц, наиболее предпочтительно 50-150 Гц; тип вибрации включает магнитную/электронную вибрацию или пневматическую вибрацию.

8. Способ получения по любому из пунктов 1-7, где на стадии (3) температура охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C, предпочтительно от -10 до -140°C, еще более предпочтительно от -40 до -140°C, еще более предпочтительно от -60 до -140°C, наиболее предпочтительно от -80 до -120°C; и охлаждающий газ является воздухом, азотом или инертным газом.

9. Способ получения по любому из пунктов 1-8, где на стадии (3) размер капельной микропилюли составляет 1,0-2,0 мм, предпочтительно 0,5-2 мм.

10. Способ получения по пункту 2, включающий следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли при 60-100°C, гомогенизация в течение 1-3 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет 1:3-3:1 по весу;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 20-200 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа, температуре капельницы 60-120°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 700-1000 сП;

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,5-2 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C; и

(4) стадию сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

11. Способ получения по пункту 2, включающий следующие стадии:

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

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом

под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 20-300 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа и температуре капельницы 40-200°C, при этом скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадию конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для отверждения и получение твердых капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,2-4,0 мм; при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C; и

(4) стадию сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

12. Способ получения по пункту 11, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, гомогенное смешивание при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин, затем гомогенное плавление при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 70-90°C.

13. Способ получения по пункту 11, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет 1:(1-3) по весу, гомогенное смешивание при 3000-4000 об/мин в течение 10-30 мин, затем гомогенное плавление при 4000-6000 об/мин в течение 6-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 75-85°C.

14. Способ получения по пункту 11, где на стадии (2) температура капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации для капельного выливания составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 100-300 кПа; предпочтительно частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет 4g, давление капельного выливания составляет 180 кПа и температура капельницы составляет 75-85°C.

15. Способ получения по пункту 11, где на стадии (2) скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, еще более предпочтительно 15-25 кг/ч.

16. Способ получения по пункту 1, где на стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры осуществляют следующим образом: сначала осуществляют псевдоожижение при 0-20°C, затем последовательно осуществляют сушку при 25°C в течение 60 мин, сушку при 45°C в течение 30 мин и сушку при 55°C до 30 мин.

17. Способ получения по любому из пунктов 1-16, где способ дополнительно включает стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия на капельные микропилюли без покрытия, полученные на стадии (4), в состоянии псевдоожижения; при этом концентрация материала для нанесения покрытия в жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, ацетатфталата целлюлозы (CAP), метилакрилата, метилметакрилата или Opadry; соотношение материала для нанесения покрытия и капельной микропилюли без покрытия составляет (1:50)-(1:25) по весу.

18. Способ получения по любому из пунктов 1-17, где способ дополнительно включает стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды в порошок или экстракт лекарственного препарата, перемешивание в течение 10 мин или дольше при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата.

19. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли, содержащее лекарственное сырье и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пунктов 1-18.

20. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по пункту 19, отличающееся тем, что размер микропилюли составляет 0,2-2 мм.

21. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по пункту 20, отличающееся тем, что размер микропилюли составляет 1-2 мм.

22. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли для лечения стенокардии и инфаркта миокарда, содержащее лекарственное сырье в вес.ч: 75,0-90,0 частей *Salvia Miltiorrhiza*, 10,0-25,0 частей *Panax Notoginseng* и 0,1-4,0 части борнеола и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пунктов 1-18.

23. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по пункту 22, где капельная микропилюля получена с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* и матрицы капельной микропилюли в соотношении (1:3)-(3:1) по весу.

24. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по пункту 23, где капельная микропилюля получена с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* и матрицы капельной микропилюли в соотношении 1:(1-3) по весу.

25. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из

пунктов 22-24, отличающееся тем, что размер капельной микропилюли составляет 0,2-2 мм.

26. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по пункту 25, отличающееся тем, что размер капельной микропилюли составляет 1-2 мм.

27. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из пунктов 22-26, где активный фармацевтический ингредиент (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч: 80,0-86,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 части *Panax Notoginseng* и 0,2-2,0 части борнеола.

28. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из пунктов 22-27, где активный фармацевтический ингредиент (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч: 82,0-84,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 части *Panax Notoginseng* и 0,4-1,2 части борнеола.

29. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi для лечения повреждения миокарда и дисфункции сердца, содержащее лекарственное сырье в вес.ч: 100-200 частей *Astragalus membranaceus*, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2- 4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пунктов 1-18.

30. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по пункту 29, где средство получено с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) Qishenyiqi и матрицы капельной микропилюли в соотношении (1:3)-(3:1) по весу.

31. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по пункту 30, где средство получено с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) Qishenyiqi и матрицы капельной микропилюли в соотношении 1:(1-3) по весу.

32. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пунктов 29-31, где размер капельной микропилюли составляет 0,2-2 мм.

33. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по пункту 32, где размер капельной микропилюли составляет 1-2 мм.

34. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пунктов 29-33, где активный фармацевтический ингредиент (API) Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150-180 частей *Astragalus membranaceus*, 75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

35. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пунктов 29-34, где активный фармацевтический ингредиент (API) Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150 частей *Astragalus membranaceus*, 75 частей *Salvia Militiorrhiza*, 15 частей *Panax Notoginseng* и 1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Подробное описание изобретения

В варианте осуществления настоящего изобретения способ получения для получения капельной микропилюли включает следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли при 40-120°C, гомогенизация в течение 0,5-4 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 2-2000 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бара, температуре капельницы 40-200°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 300-1500 сП; и

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,2-4 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже.

При этом на стадии (1) матрица капельной пилюли включает одно или более, выбранное из группы, включающей разновидности PEG, сорбит, ксилит, лактит, мальтозу, крахмал, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), арабийскую камедь, альгиновую кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар и лактозу, предпочтительно твердые разновидности PEG, такие как PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000, более предпочтительно одно или более, выбранное из группы, включающей 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) температура термического плавления предпочтительно составляет 60-100°C, более предпочтительно 65-90°C, еще более предпочтительно 75-85°C.

На стадии (1) время гомогенизации предпочтительно составляет 1-3 ч, еще более предпочти-

тельно 2 ч.

На стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:3-3:1 по весу, предпочтительно 1:(1-3) по весу.

На стадии (2) температура капельницы составляет предпочтительно 60-120°C, предпочтительно 60-100°C; частота вибрации для капельного выливания составляет предпочтительно 20-300 Гц, более предпочтительно 50-300 Гц, более предпочтительно 20-200 Гц, более предпочтительно 20-150 Гц, наиболее предпочтительно 50-150 Гц. Тип вибрации включает магнитную/электронную вибрацию или пневматическую вибрацию. При этом при пневматическом типе вибрации частота вибрации и амплитуда вибрации являются большими. Если вязкость материала превышает 800 сП, то электронная вибрация не способна эффективно рассекать материал, что приводит к закупорке капельницы; если такое происходит, можно применять пневматический тип вибрации. В настоящем изобретении используют предпочтительно электронную вибрацию, при этом вязкость жидкости с расплавленным лекарственным препаратом предпочтительно составляет 500-1000 сП, более предпочтительно 700-1000 сП.

Во время процесса капельного выливания форму кривой вибрации применяют в качестве показателя РАТ (технология анализа процессов) для измерения распределения размера частицы и для контроля состояния псевдооживления капельных пилюль в режиме реального времени путем применения стробоскопического устройства.

На стадии (3) конденсация с помощью охлаждающего газа означает, что капли охлаждают путем применения низкотемпературного конденсатороуловителя с приданием формы отверждением. Температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C, предпочтительно от -10 до -140°C, еще более предпочтительно от -40 до -140°C, еще более предпочтительно от -60 до -140°C, наиболее предпочтительно от -80 до -120°C; при этом охлаждающий газ является воздухом, азотом или инертным газом; размер частицы капельной микропилюли составляет 1,0-2,0 мм, предпочтительно 0,5-2 мм.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения способ получения для получения капельных микропилюль включает следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли при 60-100°C, гомогенизация в течение 1-3 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:3-3:1 по весу;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 20-200 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бар, температуре капельницы 60-120°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 700-1000 сП; и

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,5-2 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения способ получения для получения капельной микропилюли включает следующие стадии:

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

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации для капельного выливания 20-300 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бар и температуре капельницы 40-200°C; при этом скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадию конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для отверждения и получение твердых капельных пилюль, обладающих размером частицы 0,2-4,0 мм; при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C.

При этом на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:3-3:1 по весу, гомогенное смешивание осуществляют при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин и гомогенное плавление осуществляют при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин, во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 70-90°C; наиболее предпочтительно соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:(1-3) по весу, 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, во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 75-85°C.

На стадии (2) предпочтительно температура капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации для капельного выливания составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бар; наиболее предпочтительно частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет 4g, давление капельного выливания составляет 1,8 бар и температура капельницы составляет 75-85°C; предпочтительно

скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, еще более предпочтительно 15-25 кг/ч.

Кроме того, способ может дополнительно включать стадию сушки как стадию (4): сушка капельных пиллюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожигенном слое при 40-150°C, предпочтительно при 40-60°C в течение 1-4 ч, предпочтительно 1-3 ч, наиболее предпочтительно 2 ч с получением капельных пиллюль без покрытия.

На стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры применяют следующим образом: 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 способ сушки с градиентным повышением температуры осуществляют следующим образом: 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.

На стадии (4) путем отбора из большого числа способов сушки авторы настоящего изобретения обнаружили следующее: на стадии (3) капельную пиллюлю без покрытия сушат одним из следующих способов сушки: сушкой на воздухе при низкой влажности, сушкой в емкости для нанесения покрытия, сушкой с помощью вакуумного сушильного шкафа, сушкой с помощью сушильного шкафа с циркуляцией горячего воздуха, сушкой с помощью микроволновой сушилки конвейерного типа, сушкой с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдоожигенном слое с одновременной сушкой. С точки зрения выхода продукции и производительности сушка с помощью емкости для нанесения покрытия, сушка с помощью микроволновой сушилки конвейерного типа, сушка с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдоожигенном слое с одновременной сушкой являются предпочтительными. С точки зрения промышленного производства предпочтительна сушка в псевдоожигенном слое, а сушка с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдоожигенном слое с одновременной сушкой является более предпочтительной. Преимущества и недостатки различных способов сушки приведены в табл. 1.

Таблица 1

№	Тип сушки	Преимущества	Недостатки
1	Сушка на воздухе при низкой влажности	Высокий выход. Выход обычно составляет около 95% без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием.	(1) Строгое требование к среде для сушки на воздухе, согласно которому необходимы рабочие помещения с циркуляцией чистого воздуха с относительной влажностью менее 30%, температурой выше 20°C и хорошей циркуляцией воздуха. (2) Длительное время сушки, необходимо по меньшей мере 48 часов, если толщина слоя капельных пиллюль составляет до приблизительно 2 см. (3) Занимается рабочее помещение с большой площадью. (4) Необходимо регулярно переворачивать капельные пиллюли. (5) Воздействие в течение длительного времени приводит к загрязнению капельных пиллюль.

2	Сушка с помощью емкости для нанесения покрытия	(1) Высокий выход. Выход обычно составляет приблизительно 95% без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием. (2) Сушку и нанесение покрытия можно осуществлять в одном устройстве.	(1) Требуется поступающий воздух с низкой влажностью, обычно не более 5 г/кг. (2) Низкая эффективность сушки, по меньшей мере 6 ч/партия. (3) Устройство произведено на заказ. (4) Легко приводит к выбраковке продукта вследствие слипания капельных пилюль.
3	Сушка с помощью вакуумного сушильного шкафа	Отсутствуют	(1) Низкая эффективность сушки, с требованием низкотемпературной вакуумной сушки в течение длительного времени, по меньшей мере 30 ч/партия. (2) Устройство с низкой производительностью, производительность шкафа на квадратный метр с трудом превышает 0,2 кг/ч. (3) Легко приводит к слипанию и деформации капельных пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде.
4	Сушка с помощью сушильного шкафа с циркуляцией горячего воздуха	Отсутствуют	(1) Низкая эффективность сушки, причем требуется низкотемпературная сушка в течение длительного времени, по меньшей мере 40 ч/партия. (2) Устройство с низкой производительностью, производительность шкафа на квадратный метр с трудом превышает 0,1 кг/ч. (3) Легко приводит к слипанию и деформации капельных пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде. (4) Относительная влажность в рабочем помещении для сушки должна составлять менее 30%.
5	Сушка с помощью микроволновой сушилки	Высокий выход, достигающий 20 кг/ч	(1) Сложно контролировать процесс сушки, который легко приводит к слипанию и деформации капельных

	конвеерного типа		пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде или выбраковке продукта вследствие обугливания при сушке. (2) Относительная влажность в рабочем помещении для сушки составляет менее 30%. (3) Невозможно удалить остаточное микроволновое излучение из продукта.
6	Сушка с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое с одновременной сушкой	(1) Высокий выход, достигающий 30 кг/ч. (2) Сушка и нанесение покрытия в одном устройстве. (3) Капельные пилюли круглые по внешнему виду. (4) Высокий выход, при этом выход обычно составляет 98% или выше без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием. (5) Легко контролировать процесс сушки, с отображением в режиме реального времени содержания воды в капельных пилюлях.	Необходимо контролировать влажность поступающего воздуха, которая обычно не превышает 7,5 г/кг.

Дополнительно способ получения капельных микропилюль может дополнительно включать стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия на капельные пилюли без покрытия, полученные на стадии (4), в состоянии псевдооживления; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталата целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или Opadry; соотношение материала для нанесения покрытия и капельных пилюль без покрытия составляет 1:50-1:25 по весу.

В настоящем изобретении с целью улучшения осуществления способа получения капельных микропилюль предпочтительно способ может дополнительно включать стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды в порошок или экстракт лекарственного препарата, перемешивание в течение 10 мин или дольше при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата, обеспечивая гомогенизацию содержания воды. На данной стадии можно исправить дефекты, вызванные подачей высушенного порошкового материала.

В настоящем изобретении капельные микропилюли, полученные с помощью настоящего способа, могут быть либо упакованы непосредственно, либо получены в капсулах после загрузки в капсульную оболочку. При получении капсул можно дополнительно использовать стадию последовательного взвешивания капсул. Перед упаковкой используют высокоскоростное последовательное взвешивание загруженных капсул с тем, чтобы удалить возможно не отвечающие требованиям капсулы.

В настоящем изобретении особенности способа заключаются в следующем: впервые творчески объединяют методики вибрационного капельного выливания и охлаждения газом со способом сушки и нанесения покрытия в псевдооживленном слое и применяют в отношении способов получения капельных пилюль и капсул с капельными пилюлями. Следовательно, как скорость получения, так и качество придания формы капельным пилюлям увеличивается. Дополнительно упрощается способ получения. Преимущества настоящего изобретения представлены следующим образом.

1. Применение способа вибрационного капельного выливания вместе с охлаждением газом вместо традиционного способа получения капельных пилюль (капельное выливание под действием силы тяжести/капельное выливание под давлением и охлаждение охладителем).

Использование охлаждения газом вполне отвечает требованиям высокоскоростного капельного выливания, получения капельной микропилюли (с размером частицы 2,5 мм или меньше) и увеличения уровня содержания лекарственного средства. В результате уровень содержания лекарственного средства в капельной пилюле был увеличен в разы, в то время как количество матрицы капельной пилюле и доза значительно снижены. Более того, была значительно повышена эффективность производства капельных пилюль от обычной скорости 1-2 пилюли/с до 1000-1250 пилюль/с и расширен диапазон размера частицы от 2-4 мм до 0,2-4 мм. Существует возможность получения капельных микропилюль, которые могут лучше отвечать требованиям к загрузке капсул. Путем регулирования параметров вибрации и нанесения покрытия в псевдооживленном слое на содержащееся лекарственное средство можно увеличить уровень содержания лекарственного средства от приблизительно 25 вес.% в традиционных капельных пилюлях до 50 вес.% и выше, а количество матрицы капельной пилюли также стремительно снижается.

2. Вместо традиционного охладителя в виде парафинового масла и силиконового масла и т.д. для охлаждения капельных пилюль применяют низкотемпературный воздух, азот или инертный газ, что позволяет избежать последующих стадий удаления остаточного растворителя (например, последующей стадии удаления масла). Следовательно, рабочий процесс упрощается и полностью отсутствует остаточный органический растворитель. Также снижается стоимость получения.

3. Путем добавления способа сушки и нанесения покрытия в псевдооживленном слое не только можно решить проблемы, возникающие во время хранения капельных пилюль, полученных с помощью способа сушки на воздухе, такие как возможное слипание капельных пилюль друг с другом, осаждение компонентов и уменьшение количества компонентов эфирных масел, но также можно уменьшить время сушки с 4-24 всего до 2 ч. Применяя нанесение покрытия в псевдооживленном слое, впрыскивали жидкость с расплавленным лекарственным препаратом с нанесением покрытия на содержащееся лекарственное средство, и уровень содержания лекарственного средства можно было дополнительно увеличить. Также данную методику впрыскивания можно применять для нанесения покрытия на капельные пилюли с тем, чтобы реализовать назначения различных методик (например, нанесение покрытия для замедленного высвобождения, нанесение пленочного покрытия, нанесение сахарного покрытия и т.д.). Поскольку псевдооживление является способом, осуществляемым в умеренных условиях, оно обеспечивает достижение устойчивого значения содержания влаги в капельных пилюлях, а также улучшение равномерности содержания лекарственного средства и покрытия капельных пилюль. В отличие от капельных пилюль, полученных традиционными способами, псевдооживление может предохранить капельные пилюли от раскалывания и появления белых пятен и в то же время увеличивается выход.

Сравнение физико-химических параметров капельных микропилюль по настоящему изобретению и капельных пилюль, существующих в настоящее время, обобщено в табл. 2.

Таблица 2

	Вес и объем пилюль	Уровень содержания лекарственного средства	Внешний вид	Эффективность получения	Скорость высвобождения	Округлость и размер частицы
Капельные микропилюли по настоящему изобретению	Меньший вес пилюли, приблизительно 4 мг, так что количество для наполнения является более точным при наполнении	Содержание лекарственного средства 30 вес. % (рассчитывают на основе сухого экстракта)	Охлаждение газом вместо традиционного охладителя, обеспечивающее эффект конденсатообразования, преодолевающий недостатки, связанные с остаточным охладителем	Применение сверхвысокоскоростного устройства вибрационного капельного выливания и способа капельного выливания под давлением, обеспечивающее стабильную подачу материала, увеличивающее скорость капельного выливания, значительно повышающее	Смешивание лекарственного средства с матрицей капельной пилюли с помощью гомогенизатора так, что API лекарственного препарата полностью диспергировался, тем самым способствуя всасыванию лекарственного средства. Дополнительно,	Превосходная округлость, можно получить капельные пилюли с размером частицы 0,2 мм - 4 мм.

	оболочки капсулы			эффективность получения.	сниженный вес пилюли приводит к более точному количеству для наполнения при наполнении капсулы, скорость высвобождения лекарственного средства также увеличивается, и, таким образом, улучшается клиническая эффективность.	
Коммерчески доступные капельные пилюли	Большой вес пилюли, 25 мг - 27 мг	Содержание лекарственного средства 18-20 вес. % (рассчитывают на основе сухого экстракта)	Остаточный охладитель на поверхности капельных пилюль	Более медленная скорость капельного выливания, чем скорость вибрационного капельного выливания, и сложный способ удаления охладителей с поверхности капельных пилюль, затратный по времени способ.	---	Более хорошая округлость, нельзя получить капельные пилюли с размером частицы 1 мм - 2 мм.

Примеры

Следующие примеры приведены только в целях подробного объяснения настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

Пример 1. Капельные микропилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (CSMDP).

Капельная пилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* являются средством традиционной китайской медицины, разработанным Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd, которое, как доказано, обладает эффектами активации крови путем устранения стаза и прекращения боли путем регулирования ци, применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома и стенокардии. Основные ингредиенты капельной пилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* включают *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng* и борнеол. Его фармакологические эффекты включают увеличение коронарного кровотока, защиту миокарда при ишемии путем усиления выносливости к недостатку кислорода, предотвращение тромбоза путем противодействия тромбоцитарной агрегации, улучшение микроциркуляции и т.д.

Существующую в настоящее время капельную пилюлю смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получали следующим способом: экстрагирование *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* водой с получением экстракционной жидкости, затем концентрирование с получением экстракта; смешивание экстракта с матрицей капельной пилюли, подача в устройство для капельного выливания, в которое добавляли борнеол и хорошо перемешивали с получением материала; плавление и выливание по каплям материала и охлаждение капель лекарственного препарата с применением парафинового масла в качестве охладителя с получением капельной пилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*. Хотя получение капельной пилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* известно специалистам в данной области техники как хорошо сформированная методика, все еще оставалось много проблем, с которыми сталкивались в ходе способа получения, например большое количество матрицы и небольшой удельный уровень содержания лекарственного средства.

В настоящем изобретении CSMDP получают с помощью API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу; предпочтительно 1:3-3:1 по весу; наиболее предпочтительно 1:(1-3) по весу.

API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

Salvia Militiorrhiza 75,0-90,0 частей;

Panax Notoginseng 10,0-25,0 частей;

борнеол 0,1-4,0 части.

Предпочтительно API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

Salvia Militiorrhiza 80,0-86,0 частей;

Panax Notoginseng 15,0-18,0 частей;

борнеол 0,2-2,0 части.

Наиболее предпочтительно API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

Salvia Militiorrhiza 82,0-84,0 части;

Panax Notoginseng 16,0-17,0 частей;

борнеол 0,4-1,2 части.

В настоящем изобретении API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*, как полагают, является активным фармацевтическим ингредиентом CSDP, который получают путем экстракции из *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с получением экстракта и смешивают с борнеолом с получением продукта. Получение API относится к известному уровню техники, и API можно получать с помощью обычных способов с использованием лекарственного сырья в соотношениях по настоящему изобретению или с помощью коммерчески доступного экстракта *Salvia Militiorrhiza*, экстракта *Panax Notoginseng* и борнеола. В целях более эффективного осуществления настоящего изобретения API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* предпочтительно получают с помощью следующего способа:

(1) отваривание *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в воде в щелочной среде с получением отвара, фильтрование отвара, концентрирование и осаждение фильтрата этанолом с получением надосадочной жидкости, фильтрация надосадочной жидкости, извлечение этанола и сушка с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) добавление борнеола в экстракт из вышеописанной стадии и смешивание с получением API.

Предпочтительно на стадии (1) отваривают *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в щелочной среде 1-3 раза в течение 1-3 ч каждый раз и отвар фильтруют с получением фильтрата (фильтрат I) для дальнейшего применения; осадок отвара дополнительно отваривают в воде 1-3 раза 1-3 ч каждый раз, отвар фильтруют с получением фильтрата (фильтрат II) для дальнейшего применения; фильтрат I и фильтрат II объединяют и концентрируют с получением концентрированной жидкости, которую осаждают этанолом и отстаивают с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтруют, извлекают из нее этанол и дополнительно концентрируют с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Щелочная среда включает, но без ограничений, один или более видов щелочей, выбранных из группы, включающей бикарбонат натрия, карбонат натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид магния; значение pH 7,5-9,0 является предпочтительным, обеспечивая возможность полной экстракции натрия danshensu (натрия DL-бета-(3,4-дигидроксифенил)лактата).

Предпочтительно 50-100% (объем/объем), наиболее предпочтительно 95% (объем/объем) раствора этанола добавляют для осуществления осаждения этанолом, при этом конечное содержание этанола предпочтительно составляет 60-75% (объем/объем).

Способ получения для получения CSMDP включает следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: загрузка API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы каплевой пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 об/мин в течение 1-200 мин, затем гомогенное плавление при 3000-10000 об/мин в течение 1-100 мин; во время процесса плавления температуру поддерживают на 60-100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного препарата посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 50-300 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бар, температура капельницы составляет 70-200°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадию конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для отверждения и получение капельных пилюль без покрытия, обладающих размером частицы 0,2-4 мм; при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C.

После стадии (2) и стадии (3) вес пилюли снижается с 23,5-27,5 мг в обычной каплевой пилюле до 3-4 мг, которые можно загрузить в капсулы; в дополнение, проблеме, связанную с остаточным охладителем, таким как парафиновое масло, в получаемых в настоящее время капельных пилюлях можно решить путем применения охлаждения газом.

С целью лучшего обоснования преимуществ капельных микропилюль в настоящем изобретении было проведено описанное далее испытание.

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

1. Животные.

Самцы крыс SD весом 340-360 г, приобретали у Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd с сертификатным №: SCXK (Jing) 2007-0001.

2. Лекарственные средства, реактивы и оборудование.

CSMDP по настоящему изобретению получали по способу из примера получения 1 для CSMDP.

CSDP, применяемые в качестве сравнительного лекарственного средства, коммерчески доступны в

Китае, изготовлены Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

Для анестезии применяли хлоралгидрат и трифенилтетразолия хлорид (ТТС).

Оборудование: система сбора-обработки биосигналов MedLab-U/8с, приобретена у Nanjin Meiyi Inc.

3. Экспериментальные способы.

Распределение по группам: крыс в произвольном порядке разделяли на группы в соответствии с их массой тела: группа S (группа животных с имитацией операции), группа М (модельная группа), группа Y (группа положительного контроля, метопролола тартрат, партия № 1201039), группа F (CSMDP по настоящему изобретению) и группа G (CSDP, доступная в Китае, партия № 2011L16); 10 крыс в каждой группе.

Моделирование и способ введения.

После распределения по группам животным вводили внутривенно в течение 7 дней, что показано в табл. 3. На 8-й день крыс анестезировали внутривенно с помощью 10% хлоралгидрата (3 мл/кг) и фиксировали на небольшой деревянной пластине в положении на спине. Игольчатые электроды вводили под кожу передней правой конечности и обеих задних конечностей, а затем крыс соединяли с системой сбора-обработки биосигналов MedLab-U/8с для записи ЭКГ крыс. Шерсть на передней стенке левой стороны груди выстригали. Вводили оральную трахеальную канюлю и подключали устройство искусственной вентиляции легких для животных с частотой дыхательных движений 80 вдохов/мин, дыхательным объемом 3 мл/100 г и I:E=1:1. Грудь на левой передней грудной боковой стороне рассекали с вырезанием 3-го ребра и перикард осторожно приподнимали пинцетом для того, чтобы разорвать. У большинства крыс наблюдали основной ствол левой коронарной вены, проходящий между нижним краем ушка левого предсердия и конусом легочной артерии в сопровождении левой передней нисходящей ветви (LAD). Медицинский шовный материал (4-0) применяли для перевязки LAD и небольшого количества ткани миокарда на расстоянии около 1-2 мм от нижнего края ушка левого предсердия и внутри межжелудочковой борозды вблизи от основного ствола левой коронарной вены. Наблюдение у крыс элевации точки J на 0,1 мВ на ЭКГ и бледной LVAW (передней стенки левого желудочка) свидетельствовало об успешном моделировании. Грудь послойно закрывали. Трахеальную трубку удаляли до тех пор, пока у крыс не восстанавливалось произвольное дыхание. ЭКГ регистрировали непрерывно в течение 4 ч. Крыс анестезировали, их сердца вырезали, делали срезы и окрашивали для расчета степени инфаркта миокарда (MIR). Сыворотку собирали для дальнейшего применения.

$MIR (\%) = \frac{\text{вес во влажном состоянии области инфаркта}}{\text{вес во влажном состоянии целого сердца}} \times 100\%$.

Таблица 3. Распределение по группам и введение

Группы	Дозировка (мг/кг)	Доза	Время предварительного введения
группа S (группа животных с имитацией операции)	110	1 мл/100 г	7 дней
группа М (модельная группа)	223	1 мл/100 г	7 дней
группа Y (группа положительного контроля, метопролола тартрат)	4,5	1 мл/100 г	7 дней
группа G (CSDP, доступная в Китае)	115	1 мл/100 г	7 дней
группа F (CSMDP по настоящему изобретению)	84	1 мл/100 г	7 дней

4. Результаты.

4.1 Влияние на MIR.

Результаты представлены в табл. 4. Как показано в табл. 4, через 7 дней после предварительного введения значение MIR в группе М (модельной группе) значительно превышало таковое в группе S (группе животных с имитацией операции), свидетельствуя об успешном моделировании. Значения MIR в группе G и группе F составляли соответственно 3,38% и 3,32%, что значительно ниже, чем в группе М (5,07%), со значимым различием ($p < 0,01$). Было отмечено, что оба образца оказывали определенное действие против острого инфаркта миокарда. Тем не менее, статистически значимое различие ($p > 0,05$) между группой G и группой F отсутствовало.

Таблица 4. Влияние CSDP в каждой группе на MIR

Группы	Количество	Средний вес во влажном состоянии целого сердца (г)	Средний вес во влажном состоянии зоны инфаркта (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: по сравнению с группой M (модельной группой), *: $p<0,01$; по сравнению с группой Y (группой положительного контроля), #: $p<0,01$.

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

Как показано в табл. 5, частоту сердечных сокращений в порядке убывания наблюдали в группе F, группе G, группе M, группе Y и группе S в течение периода наблюдения и 0-1 ч после лигирования. Через 1 ч частота сердечных сокращений в каждой группе снижалась. В течение периода наблюдения изменение частоты сердечных сокращений в группе Y и группе S оставалось относительно стабильным. Значимое различие по частоте сердечных сокращений у крыс между данными группами отсутствовало.

Таблица 5. Влияние образца CSDP в каждой группе на частоту сердечных сокращений (ударов/мин)

Группы	Количество	0 с	5 с	10 с	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. Выводы.

Было доказано, что при дозе, установленной в испытании, лекарственные препараты в каждой группе оказывали определенное действие против инфаркта миокарда у крыс с лигатурой коронарной артерии; особенно CSMDP по настоящему изобретению в дозе 84 мг/кг характеризовалась значением MIR 3,38±0,49%, при этом обладала такой же эффективностью относительно MIR (3,32±0,59%), что и продукт CSDP, коммерчески доступный в Китае, в дозе 115 мг/кг. Очевидно, что с использованием

CSMDP в дозе 84 мг/кг достигали такого же эффекта, как и с использованием продукта CSDP, коммерчески доступного в Китае, в дозе 115 мг/кг. CSMDP обладала лучшей эффективностью, чем существующая в настоящее время CSDP, причем она обладала такими преимуществами, как высокая биодоступность, сниженная доза для введения, хорошее соблюдение пациентами режима терапии и т.д.

Пример 1 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеола и 165 г PEG-6000.

(1) Стадия предварительного смешивания: в API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* добавляли воду для предварительного смешивания, перемешивали в резервуаре с теплоизоляцией при $40 \pm 10^\circ\text{C}$ в течение 60 мин или дольше с получением содержания воды в API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* на уровне 13,0 вес.% с получением предварительно смешанного материала API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для дальнейшего применения;

(2) стадия плавления материала: вначале PEG-6000 добавляли в плавильный резервуар, предварительно плавил путем нагревания до 90°C , в него добавляли предварительно смешанный материал API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и полученный материал перемешивали с помощью низко скоростной гомогенизации (3200 об/мин); после перемешивания скорость гомогенизации повышали до 5000 об/мин для плавления материала в течение 6 мин; в процессе плавления температуру материала поддерживали на уровне $80 \pm 5^\circ\text{C}$ с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(3) стадия капельного выливания: вышеупомянутую жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, частоту вибрации капельницы доводили до 137 Гц и температуру капельницы до 80°C ; жидкость с лекарственным препаратом вливали под давлением (1,8 бар) в капельницу, из нижней части которой жидкость с лекарственным препаратом выливалась по каплям под действием вибрации; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(4) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в охлаждающем канале с помощью низкотемпературного инертного газа при $-115 \pm 5^\circ\text{C}$ для охлаждения жидких капель с образованием твердых капельных пилюль;

(5) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии; до тех пор, пока капельные пилюли не достигали лучшего псевдоожиженного состояния в слое псевдоожиженного слоя, температуру повышали до 25°C для сушки в течение 60 мин, дополнительно повышали до 45°C для сушки в течение 30 мин, непрерывно повышали до 55°C для сушки в течение 30 мин и понижали до 30°C или ниже для выгрузки капельных пилюль. Содержание воды в капельных пилюлях поддерживали в диапазоне 3,0-7,0 вес.% с получением капельных пилюль без покрытия в качестве промежуточного продукта;

(6) стадия нанесения покрытия: количество порошка для нанесения покрытия рассчитывали на основании производительности по исходному материалу для нанесения покрытия и его состава; Опадгу, который составляет 4 вес.% от веса капельных пилюль без покрытия, применяли для получения 18 вес.% раствора для нанесения покрытия и перемешивали в течение 45 мин; температуру поступающего воздуха изначально устанавливали на 25°C ; после загрузки пригодных капельных пилюль без покрытия в псевдоожиженный слой температуру поступающего воздуха повышали до 48°C ; прежде чем температура материалов достигала 38°C начинали нанесение покрытия; температуру материала поддерживали на уровне $35-45^\circ\text{C}$ во время нанесения покрытия и снижали до 30°C или ниже после нанесения покрытия; капельные пилюли выгружали, сортировали, с получением капельных пилюль с покрытием в качестве промежуточного продукта, вес покрытия капельных пилюль с покрытием поддерживали в диапазоне $3,3 \pm 0,7$ вес.% и содержание воды поддерживали в диапазоне 3,0-7,0 вес.%;

(7) стадия загрузки в капсулы и упаковки: полученные капельные микропилюли с размером частицы 1,0-2,0 мм загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом, в ходе процесса капельного выливания, образование капельных пилюль определяли визуально с помощью стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадии сортировки и упорядочения капельных пилюль.

При этом API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получали следующим способом:

(1) 83,0 кг *Salvia Militiorrhiza* и 16,0 кг *Panax Notoginseng* отваривали в воде в щелочной среде с получением отвара; отвар фильтровали, концентрировали и осаждали этанолом с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*; и

(2) 0,8 кг борнеола добавляли к вышеупомянутому экстракту *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и хорошо перемешивали с получением API.

При этом на стадии (1) в щелочной среде (pH 8,0), *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали 2 раза, в течение 2 ч каждый раз, и фильтровали с получением фильтрата I для дальнейшего применения; осадок отвара дополнительно отваривали в воде 2 раза, в течение 2 ч каждый раз, фильтровали с

получением фильтрата II для дальнейшего применения; фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости, в которую добавляли этанол с получением конечного содержания этанола 70% (объем/объем) и оставляли отстаиваться с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость отбирали, фильтровали, этанол из нее извлекали, концентрировали и сушили с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Кроме того, борнеол являлся коммерчески доступным.

Пример 2 получения CSMDP.

Кроме того, экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получали с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: *Salvia Militiorrhiza* 75 частей, *Panax Notoginseng* 10 частей, борнеол 0,1 части, и соотношение API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и PEG-6000 составляло 1:5 по весу, CSMDP получали с помощью того же способа, что и в примере 1 получения CSMDP.

Пример 3 получения CSMDP.

Кроме того, экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* получали с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: *Salvia Militiorrhiza* 90 частей, *Panax Notoginseng* 25 частей, борнеол 4 части, и соотношение API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и PEG-6000 составляло 5:1 по весу, CSMDP получали с помощью того же способа, что и в примере 1 получения CSMDP.

Пример 4 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеола и 165 г смеси циклодекстрина и агара (1:1). CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: смесь циклодекстрина и агара (1:1) применяли в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор с API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации при 1000 об/мин в течение 1 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 3000 об/мин в течение 1 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 60°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C и частоте вибрации 50 Гц, при давлении капельного выливания 0,5 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 0,2 мм; температура охлаждающего газа составляла 0°C.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 5 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеола и 165 г смеси аравийской камеди и лактозы (1:1). CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: смесь аравийской камеди и лактозы (1:1) применяли в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор с API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации при 5000 об/мин в течение 200 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 10000 об/мин в течение 100 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 300°C и частоте вибрации 300 Гц, при давлении капельного выливания 4,0 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 4,0 мм; температура охлаждающего газа составляла -150°C.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 6 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеола и 165 г лактита. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: лактит применяли в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор с API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации 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 температуру материала поддерживали на уровне 80°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C и частоте вибрации 150 Гц, при давлении капельного выливания 2 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения с получением капельных пилюль без покрытия, обладающих размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадии сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии путем применения устройства для сушки в псевдооживленном слое при 50°C в течение 2 ч с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадии нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия нанесли покрытие при 40°C в псевдооживленном слое с получением капельных пилюль с покрытием; при этом соотношение материала для нанесения покрытия и капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а материалом для нанесения покрытия являлся Opadry.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 7 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (включая 75 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 7,5 г борнеола) и 165 г PEG-8000. CSMDP получали посредством следующих стадий.

В порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* добавляли воду и перемешивали при 60°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*.

(1) Стадия плавления материала: PEG-8000 и предварительно смешанный API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* загружали в гомогенизатор для гомогенизации 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 температуру материала поддерживали на уровне 80°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C и частоте вибрации 150 Гц, при давлении капельного выливания 2 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии при 50°C в течение 2 ч с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия нанесли покрытие при 40°C в псевдооживленном слое с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, и материалом для нанесения покрытия являлся шеллак.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 8 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (включая 90 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 2 г борнеола) и 270 г PEG-1000. CSMDP получали посредством следующих стадий.

В порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* добавляли воду и перемешивали при 30°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*.

(1) Стадия плавления материала: PEG-1000 и предварительно смешанный API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* загружали в гомогенизатор для гомогенизации 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 температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C и частоте вибрации 100 Гц, при давлении капельного выливания 1,0 бар, ускорении 1g и скорости капельного выливания 10 кг/ч; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -80°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиент-

ным повышением температуры, псевдоожижали при -20°C , сушили при 15°C в течение 10 мин, дополнительно сушили при 35°C в течение 10 мин и дополнительно сушили при 55°C в течение 30 мин с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 40°C в псевдоожиженном слое с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а материалом для нанесения покрытия являлся ацетатфталат целлюлозы (CAP).

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 9 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (включая 100 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и 5 г борнеола) и 35 г смеси PEG-4000:PEG-6000 (1:1). CSMDP получали посредством следующих стадий.

В порошок API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* добавляли воду и перемешивали при 80°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*.

(1) Стадия плавления материала: смесь PEG-4000:PEG-6000 (1:1) и предварительно смешанный API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 80 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 100°C и частоте вибрации 200 Гц, при давлении капельного выливания 3,0 бар, ускорении 20g и скорости капельного выливания 40 кг/ч; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -120°C ;

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали 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 высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 35°C в псевдоожиженном слое с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес.%, а материалом для нанесения покрытия являлся метилакрилат.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 10 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 600 г ксилита в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: ксилит сперва загружали в плавильный резервуар и нагревали до 90°C с получением предварительного расплава, в который загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 40°C и частоте вибрации для капельного выливания 50 Гц, жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в охлаждающем канале с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла -20°C ;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 0,2-1,0 мм; температура сушки составляла 75°C ;

(5) стадии упаковки: капельные микропилюли с покрытием с размером частицы 0,2-1,0 мм загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в приме-

ре 1 получения CSMDP.

При этом в ходе процесса капельного выливания, образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. После нанесения покрытия на содержащееся лекарственное средство, в целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадии сортировки и упорядочения капельных пилюль.

Пример 11 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 3000 г смеси PEG-6000 и PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: смесь PEG-6000 и PEG-4000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации для капельного выливания 20 Гц жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла -80°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 0,5-1,0 мм; температура сушки составляла 150°C; и

(5) стадии упаковки: капельные микропилюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

При этом в ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. После нанесения покрытия на содержащееся лекарственное средство в целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадию сортировки и упорядочения капельных пилюль.

Пример 12 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 120 г PEG-1000 в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: PEG-1000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 40°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 40-60°C и частоте вибрации для капельного выливания 200 Гц жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла -100°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство, псевдоожигали при 20°C, сушили при 25°C в течение 60 мин, дополнительно сушили 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; и

(5) стадии упаковки: капельные микропилюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

При этом, в ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в

реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадию сортировки и упорядочения капельных пилюль.

Пример 13 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 3000 г смеси PEG-6000 и PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: смесь PEG-6000 и PEG-4000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же в гомогенизатор загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации при 1000 об/мин в течение 1 мин и гомогенно плавил при 3000 об/мин в течение 1 мин, во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 60°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации для капельного выливания 50 Гц и давлении капельного выливания 0,5 бар жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла 0°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 0,2 мм; температура сушки составляла 150°C; и

(5) стадии упаковки: капельные микропилюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 14 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 1800 г PEG-6000 в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: PEG-6000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же в гомогенизатор загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации при 5000 об/мин в течение 200 мин и гомогенно плавил при 10000 об/мин в течение 1 мин, во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 300°C, частоте вибрации 300 Гц и давлении капельного выливания 4,0 бара жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла -150°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 4,0 мм; температура сушки составляла 150°C; и

(5) стадии упаковки: капельные микропилюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 15 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 2400 г PEG-4000 в качестве матрицы капельной пилюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: PEG-4000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*, гомогенизировали при 3000 об/мин в течение 10 мин и гомогенно плавил при 4000 об/мин в течение 5 мин, во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 70-90°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации для капельного выливания 90 Гц и давлении капельного выливания 1,0 бар жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пиллюль; температура охлаждения составляла -140°C; и

(4) стадии сушки: полученные твердые капельные пиллюли сушили в псевдоожигенном состоянии с получением капельных микропиллюль без покрытия с размером частицы 1,0 мм; температура сушки составляла 150°C.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 16 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 2400 г PEG-4000 в качестве матрицы капельной пиллюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: PEG-4000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*, гомогенизировали при 4000 об/мин в течение 60 мин и гомогенно плавил при 9000 об/мин в течение 30 мин, во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 90°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 100°C, частоте вибрации для капельного выливания 200 Гц и давлении капельного выливания 3,0 бар жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пиллюль; температура охлаждения составляла -140°C; и

(4) стадии сушки: полученные твердые капельные пиллюли сушили в псевдоожигенном состоянии с получением капельных микропиллюль без покрытия с размером частицы 2,0 мм; температура сушки составляла 150°C.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

Пример 17 получения CSMDP.

Получали следующие материалы: 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г борнеола и 2000 г PEG-6000 в качестве матрицы капельной пиллюли. CSMDP получали посредством следующих стадий:

(1) стадии плавления материала: PEG-6000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации для капельного выливания 50 Гц жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пиллюль; температура охлаждения составляла -20°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пиллюли сушили в псевдоожигенном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропиллюль с покрытием с размером частицы 1,0-2,0 мм; температура сушки составляла 75°C;

(5) стадии упаковки: капельные микропиллюли с покрытием загружали в капсулы; проводили точное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в примере 1 получения CSMDP.

При этом, в ходе процесса капельного выливания, образование капельных пиллюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пиллюль можно добавлять стадию сортировки и упорядочения капельных пиллюль.

Как обнаружено при помощи исследования, проведенного авторами настоящего изобретения, по

сравнению с CSDP, существующими в настоящее время, CSMDP, полученные с помощью способов, раскрытых в примерах 2-17 получения CSMDP, обладали аналогичными преимуществами, такими как высокая биодоступность, сниженная доза для введения и хорошее соблюдение пациентом предписанного ему режима терапии. В то же время, CSMDP, полученные с помощью способов, раскрытых в примерах 2-17 получения CSMDP, обладали такими же преимуществами, как перечисленные в табл. 2.

Пример 2 QMDP (капельная микропилюля Qishenyiqi).

Капельные пилюли Qishenyiqi являются препаратом традиционной китайской медицины, полученным из *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng* и эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. Он способен значительно облегчать такие симптомы, как повреждение миокарда и дисфункция сердца, что используется в клинической практике для лечения таких заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность, миокардит и его последствия, стадия выздоровления после инфаркта миокарда и фиброз миокарда. Капельные пилюли Qishenyiqi, существующие в настоящее время, обладают такими преимуществами, как небольшая доза, удобный способ введения, быстрое растворение, непосредственное всасывание в кровь через слизистую оболочку, высокая биодоступность и высокая эффективность без стимуляции желудочно-кишечного тракта и без явных токсических и побочных эффектов.

Способ получения QMDP, известный из уровня техники, главным образом включает следующие стадии: во-первых, получали следующее лекарственное сырье: *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng*, эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и PEG-6000; *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и осаждали этанолом; извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*; *Astragalus membranaceus* отваривали в воде и осаждали этанолом с получением осадка *Astragalus membranaceus*; *Lignum Dalbergiae Odoriferae* экстрагировали водой с получением эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*; экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, осадок *Astragalus membranaceus* и PEG-6000 полностью расплавляли на водяной бане с последующим добавлением эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, хорошо смешивали, и подавали в устройство для капельного выливания для получения капельных пилюль. Хотя способ получения капельных пилюль Qishenyiqi являлся весьма развитым в известном уровне техники, все еще оставались проблемы, с которыми сталкивались в ходе процесса получения, например большое количество матрицы и небольшой удельный уровень содержания лекарственного средства.

В настоящем изобретении капельные микропилюли Qishenyiqi получали с помощью API и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу. API получали с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

- 100-200 частей *Astragalus membranaceus*;
- 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*;
- 10-20 частей *Panax Notoginseng* и
- 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Предпочтительно API получали с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

- 150-180 частей *Astragalus membranaceus*;
- 75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*;
- 13-18 частей *Panax Notoginseng* и
- 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Наиболее предпочтительно API получали с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч:

- 150 частей *Astragalus membranaceus*;
- 75 частей *Salvia Militiorrhiza*;
- 15 частей *Panax Notoginseng* и
- 1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Предпочтительно капельные микропилюли получали с помощью API и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:3-3:1 по весу, наиболее предпочтительно 1:(1-3) по весу.

В настоящем изобретении API капельных микропилюль Qishenyiqi применяли в качестве активного фармацевтического ингредиента, который получали посредством следующих стадий: получали экстракт *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и затем добавляли эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. Получение API относится к известному уровню техники, и API можно получать обычными способами с использованием лекарственного сырья в соотношениях по настоящему изобретению или с использованием коммерчески доступного экстракта *Astragalus membranaceus*, экстракта *Salvia Militiorrhiza*, экстракта *Panax Notoginseng* и эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. В целях более эффективного осуществления настоящего изобретения API предпочтительно получали следующим способом:

(1) отваривание *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в воде в щелочной среде с получением отвара, фильтрация отвара, концентрирование и осаждение фильтрата этанолом с получением надосадочной жидкости, фильтрация надосадочной жидкости, извлечение этанола и концентрирование с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) отваривание *Astragalus membranaceus* в щелочной среде с получением отвара, фильтрация отвара,

ра, концентрирование и осаждение фильтрата этанолом, фильтрация надосадочной жидкости, извлечение этанола и концентрирование с получением экстракта *Astragalus membranaceus*;

(3) смешивание экстракта *Astragalus membranaceus* и экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и затем добавление эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* с получением API.

Предпочтительно на стадии (1) в щелочной среде *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде 1-3 раза в течение 1-3 ч каждый раз с получением отвара и отвар фильтровали с получением фильтрата; фильтрат концентрировали с получением концентрированной жидкости, в которую добавляли 70-100% (объем/объем) этанола с получением конечной концентрации этанола 50-70% (объем/объем) и отстаивали с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость собирали, фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng*. Наиболее предпочтительно *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и соответствующем количестве щелочи 2 раза, в течение 2 ч каждый раз, и фильтровали с получением фильтрата каждого отвара; фильтраты объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,13-1,23 (80°C), в которую добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 65-70% (объем/объем) и отстаивали в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с относительной плотностью 1,30-1,38 (80°C).

На стадии (2) *Astragalus membranaceus* отваривали в щелочном водном растворе 1-3 раза в течение 1-3 ч каждый раз с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата I; осадок отвара дополнительно отваривали в воде 1-3 раза в течение 1-3 ч каждый раз с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата II; фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости, в которую добавляли 50-100% (объем/объем) этанола для осуществления осаждения этанолом 1-3 раза с получением конечной концентрации этанола 60-80% (объем/объем) и оставляли для отстаивания с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали с получением фильтрата III; фильтрат III извлекали и концентрировали этанолом с получением экстракта *Astragalus membranaceus*.

Наиболее предпочтительно на стадии (2) *Astragalus membranaceus* отваривали в воде и соответствующем количестве бикарбоната натрия в течение 2 ч с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата I; осадок отвара дополнительно отваривали в воде в течение 1 ч с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата II; фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,05-1,20 (75±5°C), в концентрированную жидкость добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 60±1% (объем/объем) и отстаивали в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости, надосадочную жидкость фильтровали и извлекали этанол при пониженном давлении с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,18-1,30 (60±5°C), в которую добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 80±1% (объем/объем) и отстаивали в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали и концентрировали путем извлечения этанола при пониженном давлении с получением экстракта *Astragalus membranaceus* с относительной плотностью 1,30-1,38 (70±5°C).

В щелочной среде значение pH составляло 7,5-9,0, а щелочь выбирали из группы, включающей, но без ограничений, бикарбонат натрия, карбонат натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид магния.

Способ получения для получения QMDP включал следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: загрузка API и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу 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; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 60-100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу при 70-300°C и получение капель лекарственного препарата посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 50-300 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадию конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для отверждения и получение твердых капельных пилюль без покрытия, обладающих размером частицы 0,2-4,0 мм; при этом температура охлаждающего газа составляла от 0 до -150°C.

После стадии (2) и (3) вес пилюли снижался от 23,5-27,5 мг в традиционных капельных пилюлях до 3-5 мг, которые можно было загружать в капсулы; применение охлаждения газом может решить такие проблемы, как остаточный охладитель, представляющий собой парафиновое масло, в капельных пилюлях, существующих в настоящее время.

Пример 1 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 80 г API QMDP и 165 г PEG-6000.

(1) Стадия предварительного смешивания: в API QMDP добавляли воду для предварительного

смешивания, перемешивали в резервуаре с теплоизоляцией при $40 \pm 10^\circ\text{C}$ в течение 60 мин или дольше с получением содержания воды в API QMDP на уровне 13,0 вес.% с получением предварительно смешанного API QMDP для дальнейшего применения;

(2) стадия плавления материала: PEG-6000 сперва добавляли в плавильный резервуар, предварительно плавил путем нагревания до 90°C , туда же добавляли предварительно смешанный API QMDP и полученный материал перемешивали путем низко скоростной гомогенизации (3200 об/мин); после перемешивания скорость гомогенизации увеличивали до 5000 об/мин для плавления в течение 6 мин; в ходе процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне $80 \pm 5^\circ\text{C}$ с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(3) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу, частоту вибрации капельницы доводили до 137 Гц и температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C ; жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу под давлением (давление капельного выливания составляло 0,18 бар) и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(4) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в охлаждающем канале с помощью низкотемпературного инертного газа при $-115 \pm 5^\circ\text{C}$ для охлаждения жидкости с образованием твердых капельных пилюль;

(5) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии; до тех пор, пока капельные пилюли не достигали лучшего псевдооживленного состояния в слое псевдооживленного слоя, температуру повышали до 25°C для сушки в течение 60 мин, дополнительно повышали до 45°C для сушки в течение 30 мин, непрерывно повышали до 55°C для сушки в течение 30 мин и снижали до 30°C или ниже для выгрузки с получением капельных пилюль без покрытия в качестве промежуточного продукта, содержание воды в капельных пилюлях без покрытия поддерживали в диапазоне 3,0-7,0 вес.%;

(6) стадия нанесения покрытия: количество порошка для нанесения покрытия рассчитывали на основании производительности по исходному материалу для нанесения покрытия и его состава; Opadry, который составлял 4 вес.% от веса капельных пилюль без покрытия, применяли для получения 18 вес.% раствора для нанесения покрытия и перемешивали в течение 45 мин; температуру поступающего воздуха изначально устанавливали на 25°C ; после загрузки пригодных капельных пилюль без покрытия в псевдооживленный слой температуру поступающего воздуха повышали до 48°C ; прежде чем температура материалов достигала 38°C , начинали нанесение покрытия; температуру материала поддерживали на уровне $35-45^\circ\text{C}$ во время нанесения покрытия и снижали до 30°C или ниже после нанесения покрытия; капельные пилюли выгружали, сортировали с получением капельных пилюль с покрытием в качестве промежуточного продукта, вес покрытия капельных пилюль с покрытием поддерживали в диапазоне $3,3 \pm 0,7\%$ и содержание воды поддерживали в диапазоне 3,0-7,0 вес.%; и

(7) стадия загрузки в капсулы и упаковки: полученные капельные микропилюли с размером частицы 1,0-2,0 мм загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом в ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально с помощью стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадии сортировки и упорядочения капельных пилюль.

Дополнительно API QMDP получали следующим способом:

(1) 75 вес.ч *Salvia Militorrhiza* и 15 вес.ч *Panax Notoginseng* отваривали в воде в щелочной среде с получением отвара; отвар фильтровали, концентрировали и осаждали этанолом с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) 150 вес.ч *Astragalus membranaceus* отваривали в щелочном водном растворе с получением отвара; отвар фильтровали, концентрировали и осаждали этанолом с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Astragalus membranaceus*;

(3) экстракт *Astragalus membranaceus* и экстракт *Salvia Militorrhiza* и *Panax Notoginseng* хорошо смешивали и добавляли 1 вес.ч эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* с получением API.

При этом на стадии (1) *Salvia Militorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и соответствующем количестве щелочи 2 раза в течение 2 ч каждый раз с получением отвара и отвар фильтровали с получением фильтратов; фильтраты объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,13-1,23 (80°C); в концентрированную жидкость добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 65-70% (объем/объем) и оставляли для отстаивания в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали из нее этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militorrhiza* и *Panax Notoginseng* с относительной плотностью 1,30-1,38 (80°C).

При этом на стадии (2) *Astragalus membranaceus* отваривали в воде и соответствующем количестве бикарбоната натрия в течение 2 ч с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата I;

осадок отвара дополнительно отваривали в воде в течение 1 ч с получением отвара; отвар фильтровали с получением фильтрата II; фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,05-1,20 ($75 \pm 5^\circ\text{C}$), в концентрированную жидкость добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола $60 \pm 1\%$ (объем/объем) и отстаивали в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости, надосадочную жидкость фильтровали и извлекали этанол при пониженном давлении с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,18-1,30 ($60 \pm 5^\circ\text{C}$), в которую добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола $80 \pm 1\%$ (объем/объем) и отстаивали в течение 12 ч или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали и концентрировали путем извлечения этанола при пониженном давлении с получением экстракта *Astragalus membranaceus* с относительной плотностью 1,30-1,38 ($70 \pm 5^\circ\text{C}$).

Эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* являлось коммерчески доступным.

Пример 2 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 100 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 200 г экстракта *Astragalus membranaceus*, 10 г эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и 900 г PEG-6000 в качестве матрицы капсельной пилюли.

(1) Стадия плавления материала: PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до $70-80^\circ\text{C}$, туда же добавляли однородную смесь экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и экстракта *Astragalus membranaceus*, а также эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, перемешивали и гомогенизировали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации 50 Гц; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения с получением твердых капельных пилюль; охлаждающий газ являлся низкотемпературным азотом с температурой -40°C ;

(4) стадия сушки и нанесения покрытия: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство при 150°C , сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

Пример 3 получения QMDP.

За исключением того, что API QMDP получали с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч: 100 частей *Astragalus membranaceus*, 50 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10 частей *Panax Notoginseng*, 0,5 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и соотношение API QMDP и PEG-6000 составляло 1:5 по весу, капельные микропилюли Qishenyiqi получали таким же способом, как в примере 1 получения QMDP.

Пример 4 получения QMDP.

За исключением того, что API QMDP получали с помощью следующего лекарственного сырья в вес.ч: 200 частей *Astragalus membranaceus*, 100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 20 частей *Panax Notoginseng*, 2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и соотношение API QMDP и PEG-6000 составляло 5:1 по весу, капельные микропилюли Qishenyiqi получали таким же способом, как в примере 1 получения QMDP.

Пример 5 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 80 г API QMDP, 165 г смеси циклодекстрина и агара (1:1). QMDP получали следующим способом:

(1) стадия плавления материала: смесь циклодекстрина и агара (1:1) загружали в гомогенизатор с API QMDP для гомогенизации при 1000 об/мин в течение 1 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 3000 об/мин в течение 1 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 60°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C и частоте вибрации 50 Гц, при давлении капельного выливания 0,5 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 0,2 мм; температура охлаждающего газа составляла 0°C .

Пример 6 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 80 г API QMDP, 165 г смеси аравийской камеди и лактозы (1:1). QMDP получали следующим способом:

(1) стадия плавления материала: смесь аравийской камеди и лактозы (1:1) загружали в гомогенизатор с API QMDP для гомогенизации при 5000 об/мин в течение 200 мин с получением материала; мате-

риал гомогенно плавил при 10000 об/мин в течение 100 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 300°C и частоте вибрации 300 Гц, при давлении капельного выливания 4,0 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 4,0 мм; температура охлаждающего газа составляла -150°C.

Пример 7 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 80 г API QMDP и 165 г лактита. QMDP получали следующим способом:

(1) стадия плавления материала: API QMDP и лактит загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 50 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C и частоте вибрации 150 Гц, при давлении капельного выливания 2 бар; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали твердые капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии при помощи устройства для сушки в псевдоожиженном слое при 50°C в течение 2 ч с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 45°C в псевдоожиженном слое с получением капельных пилюль с покрытием, соотношение материала для нанесения покрытия, представлявшего собой шеллак, и капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу, раствор для нанесения покрытия составлял 10 вес. %.

Пример 8 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 80 г порошка API QMDP и 165 г PEG-8000. QMDP получали следующим способом.

В порошок API QMDP добавляли воду и перемешивали при 60°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного материала.

(1) Стадия плавления материала: предварительно смешанный материал и PEG-8000 загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 50 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C и частоте вибрации 150 Гц, при давлении капельного выливания 2 бара; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -100°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи устройства для сушки в псевдоожиженном слое при 50°C в течение 2 ч с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на высушенные капельные пилюли без покрытия наносили покрытие в псевдоожиженном слое с целью нанесения покрытия при 35°C с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия, представлявшего собой CAP, и капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 25 вес. %.

Пример 9 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 90 г порошка API QMDP и 270 г PEG-1000. QMDP получали следующим способом.

В порошок API QMDP добавляли воду и перемешивали при 30°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного материала.

(1) Стадия плавления материала: предварительно смешанный материал и PEG-1000 загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 20 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса

плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 70°C, частоте вибрации 100 Гц, при давлении капельного выливания 1,0 бара, ускорении 1g и скорости капельного выливания 10 кг/ч, которая соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельную пиллюлю без покрытия, обладающую размером частицы 2 мм; при этом температура охлаждающего газа составляла -80°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пиллюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали 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 высушенных капельных пиллюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на высушенные капельные пиллюли без покрытия наносили покрытие в псевдоожиженном слое при 40°C с получением капельных пиллюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия, представляющего собой Opadry, и капельной пиллюли без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 20 вес.%.

Пример 10 получения QMDP.

Получали следующие материалы: 105 г порошка API QMDP и 35 г смеси PEG-4000 и PEG-6000 (1:1). QMDP получали следующим способом.

В порошок API QMDP добавляли воду и перемешивали при 80°C в течение 10 мин или дольше с получением предварительно смешанного материала.

(1) Стадия плавления материала: предварительно смешанный материал и смесь PEG-4000 и PEG-6000 (1:1) загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 об/мин в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 об/мин в течение 80 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C;

(2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 100°C, частоте вибрации 200 Гц при давлении капельного выливания 3,0 бар, ускорении 20g и скорости капельного выливания 40 кг/ч, которая соответствовала скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пиллюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -120°C;

(4) стадия сушки: полученные капельные пиллюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали 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 высушенных капельных пиллюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на высушенные капельные пиллюли без покрытия наносили покрытие в псевдоожиженном слое при 35°C с получением капельных пиллюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия, представлявшего собой метилакрилат, и капельных пиллюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 5 вес.%.

Как обнаружено в данном исследовании авторами настоящего изобретения, по сравнению с капельными пиллюлями Qishenyiqi, существующими в настоящее время, капельные микропиллюли Qishenyiqi, полученные с помощью способов, раскрытых в примерах 1-10 получения QMDP, обладали теми же преимуществами, которые перечислены в табл. 2.

Пример 3. Капельная микропиллюля *Salvia Miltiorrhiza* (SMDP).

Пример 1 получения SMDP.

В 600 г экстракта *Salvia Miltiorrhiza* добавляли воду (60 г) и 1500 г PEG-6000, загружали в плавильный резервуар, и полностью расплавляли, и перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом путем нагревания до 90°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации 20 Гц, капельницу нагревали и поддерживали температуру с помощью инфракрасных лучей. Капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного азота, и температура охлаждения составляла -10°C. Капельные пиллюли сушили и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство в псевдоожиженном слое, сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Salvia Miltiorrhiza* может быть либо полученным традиционными способами, либо коммерчески доступным.

Пример 2 получения SMDP.

В 600 г экстракта *Salvia Miltiorrhiza* добавляли воду (60 г) и 600 г PEG-6000, загружали в плавильный резервуар, и полностью расплавляли, и перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом путем нагревания до 90-100°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного

капельного выливания при температуре капельницы 80-100°C и частоте вибрации 150 Гц. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного азота, и температура охлаждения составляла -140°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном слое при 150°C и наносили на них покрытие с использованием раствора для нанесения покрытия (18-20 вес.%), сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Salvia Militiorrhiza* может быть либо полученным традиционными способами, либо коммерчески доступным.

Пример 4. Капельная микропилюля *Huoxiangzhengqi* (HMDP).

Пример 1 получения HMDP.

Загружали 200 г экстракта *Huoxiangzhengqi*, 1 мл масла пачули, 2 мл масла листьев периллы и 600 г PEG-6000 в плавильный резервуар и плавил путем нагревания до 65-85°C с получением однородной жидкости. Частоту вибрации электронной капельницы доводили до 200 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии при 60°C и наносили на них покрытие с использованием раствора для нанесения покрытия (15 вес.%). Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Huoxiangzhengqi* может быть получен способами, раскрытыми в заявках на выдан патента Китая CN 100563635 А и CN 1745799 А, а масло пачули и масло листьев периллы были коммерчески доступными.

Пример 2 получения HMDP.

Получали 200 г экстракта *Huoxiangzhengqi*, 1 мл масла пачули, 2 мл масла листьев периллы и 600 г PEG-6000. Весь экстракт *Huoxiangzhengqi* и 550 г PEG-6000 загружали в 1-й плавильный резервуар и плавил путем нагревания до 65-85°C с получением однородной жидкости. 1 мл масла пачули, 2 мл масла листьев периллы и 50 г PEG-6000 загружали во 2-й плавильный резервуар и плавил путем нагревания до 65-85°C с получением однородной жидкости. Жидкость из 2-го плавильного резервуара подавали во внутренний слой двухслойной капельницы и жидкость из 1-го плавильного резервуара подавали во внешний слой двухслойной капельницы. Частоту вибрации капельницы доводили до 200 Гц. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 80°C. Капли охлаждали низкотемпературным воздухом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -40°C. С применением такого же способа, как в примере 1 получения HMDP, капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство, сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Huoxiangzhengqi* может быть получен способами, раскрытыми в заявках на выдан патента Китая CN 100563635 А и CN 1745799 А, а масло пачули и масло листьев периллы были коммерчески доступными.

Пример 5. Капельная микропилюля андрографолида (AMDP).

Пример 1 получения AMDP.

Получали 400 г андрографолида, 800 г PEG-6000 и 800 г PEG-4000. PEG-6000 и PEG-4000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 70-80°C, туда же добавляли андрографолид и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 30 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили на них покрытие с использованием раствора для нанесения покрытия (25 вес.%). Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

Пример 2 получения AMDP.

Получали 400 г андрографолида и 400 г крахмала. Крахмал загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 70-80°C, туда же добавляли андрографолид и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 30 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство. Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта с размером частицы капельной пилюли 0,5-1 мм.

Пример 3 получения AMDP.

Получали 1200 г андрографолида и 400 г карбоксиметилцеллюлозы (СМС). СМС загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90-100°C, туда же добавляли андрографолид и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 30 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство. Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта с размером частицы капельной пилюли 1,5-2 мм.

Андрографолид получали при помощи способов, известных из уровня техники, либо он был коммерчески доступным.

Пример 6. Капельная микропилюля смеси на основе *Ginkgo Biloba* (CGMDP).

Пример 1 получения CGMDP.

Получали 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и 2000 г PEG-6000. PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же добавляли экстракт *Salvia Militiorrhiza* и гинкго и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 50 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии при 75°C и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0-2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* получали при помощи способа из патента Китая CN 1872099 В.

В ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадию сортировки и упорядочения.

Пример 2 получения CGMDP.

Получали 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и 2000 г PEG-6000. PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же добавляли экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 50 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии при 75°C и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0-2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* получали при помощи способа из патента Китая CN 101015527 В.

В ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять стадию сортировки и упорядочения.

ПРИМЕР 7. Капельная микропилюля *Guanxindanshen* (GMDP).

Получали 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, 5 г эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и 2000 г PEG-6000. PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же добавляли экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 50 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии при 75°C и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0-2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и проводили поточное контрольное

взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

При этом экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* и эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* являлись коммерчески доступными. Также экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* может быть получен с помощью способа получения экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* при получении CSMDP или QMDP.

В ходе процесса капельного выливания образование капельных пилюль определяли визуально путем применения стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль могли добавлять стадию сортировки и упорядочения.

Пример 8. Капельные микропилюли Xuesaitong (XMDP).

Получали 400 г сапонинов *Panax Notoginseng* (PNS) и 400 г крахмала. Крахмал загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 70-80°C, туда же добавляли PNS и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 30 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожиженном состоянии, наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство и упаковывали с получением капельных пилюль с размером частицы 0,5-1 мм.

Как обнаружено в данном исследовании авторами настоящего изобретения, по сравнению с капельными пилюлями, существующими в настоящее время, капельные микропилюли, полученные при помощи способов, раскрытых в примерах 3-8, обладали такими же преимуществами, которые перечислены в табл. 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения капельной микропилюли, при этом размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, включающий следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из жидкости с расплавленным лекарственным препаратом посредством вибрационного капельного выливания;

(3) стадия конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже; и

(4) стадия сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

2. Способ получения по п.1, где способ включает следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли при 40-120°C, гомогенизация в течение 0,5-4 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, и при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:5)-(5:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 2-2000 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа, температуре капельницы 40-200°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 300-1500 сП;

(3) стадия конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, при этом температура охлаждающего газа составляет 0°C или ниже, получение капельных микропилюль размером 0,2-4 мм; и

(4) стадия сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожиженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожижение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

3. Способ получения по п.1 или 2, где на стадии (1) матрица капельной микропилюли включает одно или более, выбранное из группы, состоящей из разновидности полиэтиленгликоля (PEG), сорбит, кси-

лит, лактит, мальтозу, крахмал, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар и лактозу; предпочтительно твердые разновидности PEG, такие как PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000; более предпочтительно одно или более, выбранное из группы, включающей PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000 и PEG-8000; наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000.

4. Способ получения по любому из пп.1-3, где на стадии (1) температура термического плавления составляет 60-100°C, более предпочтительно 65-90°C, еще более предпочтительно 75-85°C.

5. Способ получения по любому из пп.2-4, где на стадии (1) время гомогенизации составляет 1-3 ч, еще более предпочтительно 2 ч.

6. Способ получения по любому из пп.1-5, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, предпочтительно 1:(1-3) по весу.

7. Способ получения по любому из пп.1-6, где на стадии (2) температура капельницы составляет 60-120°C, предпочтительно 60-100°C; частота вибрации для капельного выливания составляет предпочтительно 20-300 Гц, более предпочтительно 50-300 Гц, более предпочтительно 20-200 Гц, более предпочтительно 20-150 Гц, наиболее предпочтительно 50-150 Гц; тип вибрации включает магнитную/электронную вибрацию или пневматическую вибрацию, предпочтительно электронную вибрацию; вязкость жидкости с расплавленным лекарственным препаратом составляет 500-1000 сП, предпочтительно 700-1000 сП.

8. Способ получения по любому из пп.1-7, где на стадии (3) температура охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C, предпочтительно от -10 до -140°C, еще более предпочтительно от -40 до -140°C, еще более предпочтительно от -60 до -140°C, наиболее предпочтительно от -80 до -120°C; и охлаждающий газ является воздухом, азотом или инертным газом.

9. Способ получения по любому из пп.1-8, где на стадии (3) размер капельной микропилюли составляет 1,0-2,0 мм, предпочтительно 0,5-2 мм.

10. Способ получения по п.2, включающий следующие стадии:

(1) стадия плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли при 60-100°C, гомогенизация в течение 1-3 ч с получением гомогенизированной жидкости с расплавленным лекарственным препаратом, при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу;

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 20-200 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа, температуре капельницы 60-120°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 700-1000 сП;

(3) стадия конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером 0,5-2 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C; и

(4) стадия сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожоженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожожение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

11. Способ получения по п.2, включающий следующие стадии:

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

(2) стадия капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из капельницы посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации для капельного выливания 20-300 Гц при давлении капельного выливания 50-400 кПа и температуре капельницы 40-200°C, при этом скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1);

(3) стадия конденсации: быстрое охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для отверждения и получение твердых капельных микропилюль, обладающих размером 0,2-4,0 мм; при этом температура охлаждающего газа составляет от 0 до -150°C; и

(4) стадия сушки: сушка капельных микропилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдоожоженном слое с получением капельных микропилюль без покрытия, при этом применяют способ сушки с градиентным повышением температуры, включающий сначала псевдоожожение при -20-30°C, затем последовательно сушку при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушку при 35-55°C в течение 10-60 мин и сушку при 55-100°C до 60 мин.

12. Способ получения по п.11, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы

капельной микропилюли составляет (1:3)-(3:1) по весу, причем осуществляют гомогенное смешивание при 3000-5000 об/мин в течение 10-60 мин, затем гомогенное плавление при 4000-9000 об/мин в течение 5-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 70-90°C.

13. Способ получения по п.11, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной микропилюли составляет 1:(1-3) по весу, причем осуществляют гомогенное смешивание при 3000-4000 об/мин в течение 10-30 мин, затем гомогенное плавление при 4000-6000 об/мин в течение 6-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 75-85°C.

14. Способ получения по п.11, где на стадии (2) температура капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 100-300 кПа; предпочтительно частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет 4g, давление капельного выливания составляет 180 кПа и температура капельницы составляет 75-85°C.

15. Способ получения по п.11, где на стадии (2) скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, еще более предпочтительно 15-25 кг/ч.

16. Способ получения по п.1, где на стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры осуществляют следующим образом: сначала осуществляют псевдооживление при 0-20°C, затем последовательно осуществляют сушку при 25°C в течение 60 мин, сушку при 45°C в течение 30 мин и сушку при 55°C до 30 мин.

17. Способ получения по любому из пп.1-16, где способ дополнительно включает стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия на капельные микропилюли без покрытия, полученные на стадии (4), в состоянии псевдооживления; при этом концентрация материала для нанесения покрытия в жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес.%, предпочтительно 18-20 вес.%; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, ацетатфталата целлюлозы (CAP), метилакрилата, метилметакрилата или Opadry; соотношение материала для нанесения покрытия и капельной микропилюли без покрытия составляет (1:50)-(1:25) по весу.

18. Способ получения по любому из пп.1-17, где способ дополнительно включает стадию предварительного смешивания перед стадией (1): добавление воды в порошок или экстракт лекарственного препарата, перемешивание в течение 10 мин или дольше при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата.

19. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли для лечения стенокардии, инфаркта миокарда, повреждения миокарда и дисфункции сердца, содержащее лекарственное сырье и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пп.1-18.

20. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по п.19, отличающееся тем, что размер микропилюли составляет 0,2-2 мм.

21. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по п.20, отличающееся тем, что размер микропилюли составляет 1-2 мм.

22. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли для лечения стенокардии и инфаркта миокарда, содержащее лекарственное сырье в весовых частях: 75,0-90,0 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10,0-25,0 частей *Panax Notoginseng* и 0,1-4,0 части борнеола и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пп.1-18.

23. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по п.22, где капельная микропилюля получена с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной микропилюли в соотношении (1:3)-(3:1) по весу.

24. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по п.23, где капельная микропилюля получена с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной микропилюли в соотношении 1:(1-3) по весу.

25. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из пп.22-24, отличающееся тем, что размер капельной микропилюли составляет 0,2-2 мм.

26. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по п.25, отличающееся тем, что размер капельной микропилюли составляет 1-2 мм.

27. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из пп.22-26, где активный фармацевтический ингредиент (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья, в вес.ч: 80,0-86,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 частей *Panax Notoginseng* и 0,2-2,0 части борнеола.

28. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли по любому из пп.22-27, где активный фармацевтический ингредиент (API) смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья, в вес.ч: 82,0-84,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 частей *Panax Notoginseng* и 0,4-1,2 части борнеола.

29. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi для

лечения повреждения миокарда и дисфункции сердца, содержащее лекарственное сырье, в вес.ч: 100-200 частей *Astragalus membranaceus*, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и матрицу, где указанное лекарственное сырье и матрица находятся в соотношении (1:5)-(5:1) по весу, размер капельной микропилюли составляет 0,2-4 мм, при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель и она получена способом по любому из пп.1-18.

30. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по п.29, где средство получено с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) Qishenyiqi и матрицы капельной микропилюли в соотношении (1:3)-(3:1) по весу.

31. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по п.30, где средство получено с помощью активного фармацевтического ингредиента (API) Qishenyiqi и матрицы капельной микропилюли в соотношении 1:(1-3) по весу.

32. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пп.29-31, где размер капельной микропилюли составляет 0,2-2 мм.

33. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по п.32, где размер капельной микропилюли составляет 1-2 мм.

34. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пп.29-33, где активный фармацевтический ингредиент (API) Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья, в вес.ч: 150-180 частей *Astragalus membranaceus*, 75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

35. Средство традиционной китайской медицины в форме капельной микропилюли Qishenyiqi по любому из пп.29-34, где активный фармацевтический ингредиент (API) Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья, в вес.ч: 150 частей *Astragalus membranaceus*, 75 частей *Salvia Militiorrhiza*, 15 частей *Panax Notoginseng* и 1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

