

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292478** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2023.02.27(22) Дата подачи заявки  
2021.03.17

(51) Int. Cl. *A61K 36/8994* (2006.01)  
*A61K 36/899* (2006.01)  
*A61K 36/85* (2006.01)  
*A61K 36/752* (2006.01)  
*A61K 36/736* (2006.01)  
*A61K 36/704* (2006.01)  
*A61K 36/53* (2006.01)  
*A61K 36/484* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01)

---

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В СООТВЕТСТВИИ С ТРАДИЦИОННОЙ  
КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНОЙ ДЛЯ ЦИРКУЛЯЦИИ ЭНЕРГИИ ЦИ В ЛЕГКИХ И  
ДЕТОКСИКАЦИИ**

---

(31) 202010265774.2; 202010832621.1;  
202010833756.X; 202010832609.0;  
202011269872.X(32) 2020.04.07; 2020.08.18; 2020.08.18;  
2020.08.18; 2020.11.13

(33) CN

(86) PCT/CN2021/081339

(87) WO 2021/203933 2021.10.14

(71) Заявитель:

**ШАНЬДУН БУЧАН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.  
(CN)**

(72) Изобретатель:

**Чжан Боли, Лю Цинцюань, Гао  
Сюэмэй, Чжан Цзюньхуа, Сун Синьбо,  
Чжан Лэй, Ван И, Ян Фэнвэнь, Чжэн  
Вэнькэ, Ван Тао, Ван Юэфэй, Чжан  
Хань, Хуан Юйхун, Ван Пин, Лю  
Эрвэй, Лю Дайлинь, Чжан Цзинцэ,  
Хуан Мин (CN)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

(57) Предложено лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации, способ его получения, его применение и способ анализа. Указанное лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной содержит активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной. Указанный активный экстракт состоит из первого экстракта и второго экстракта, при этом первый экстракт представляет собой водный экстракт или водно-спиртовой экстракт эфедры, семян горького абрикоса, необработанного гипса, семян коикса, корневищ веретеника (атрактилода) мечевидного, пачули, горца японского, вербены, корневищ тростника, семян лепидиума, кожуры помело и артемизии однолетней, а второй экстракт представляет собой водный экстракт или водно-спиртовой экстракт солодки, при этом первый экстракт и второй экстракт получены по отдельности. Указанное лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной можно применять для лечения коронавирусных заболеваний, таких как новая коронавирусная пневмония.

A1

202292478

202292478

A1

## **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В СООТВЕТСТВИИ С ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНОЙ ДЛЯ ЦИРКУЛЯЦИИ ЭНЕРГИИ ЦИ В ЛЕГКИХ И ДЕТОКСИКАЦИИ**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к области традиционной китайской медицины и, в частности, к лекарственному средству в соответствии с традиционной китайской медициной для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации. С помощью указанного лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной можно осуществлять циркуляцию энергии ци в легких и детоксикацию, лечить заболевания, вызванные коронавирусами, а также лечить новую коронавирусную пневмонию (COVID-19). Настоящее изобретение также относится к способу получения лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации, а также к способу получения твердого препарата на основе указанного лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой большой класс вирусов, широко распространенных в природе, которые поражают позвоночных, таких как люди, мыши, свиньи, кошки, собаки, волки, куры, крупный рогатый скот и птицы. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) принадлежит к роду  $\beta$ -коронавирусов семейства Coronaviridae, и его генетические характеристики значительно отличаются от характеристик SARS-CoV и MERS-CoV. Этот вирус чувствителен к ультрафиолетовому излучению и теплу, и его можно эффективно инактивировать при 56 °C в течение 30 минут липидными растворителями, такими как эфир, 75 %-ный этанол, хлорсодержащее дезинфицирующее средство, надуксусная кислота и хлороформ. По существующим эпидемиологическим наблюдениям и результатам исследований инкубационный период составляет 1-14 дней, по большей мере 3-7 дней; источником инфекции в основном являются больные, инфицированные новыми коронавирусами, также источником инфекции могут стать бессимптомные

инфицированные лица; основные пути передачи – воздушно-капельный и контактный, возможна передача вируса при длительном воздействии высоких концентраций аэрозолей в относительно закрытой среде. Другие пути передачи еще предстоит определить; и население в целом восприимчиво.

Для этого нового коронавируса многие препараты и методы, используемые западной медициной в клиническом лечении, такие как противовирусные и противоинфекционные препараты, гамма-глобулин, метилпреднизолон, иммунотерапия с использованием тоцилизумаба, а также реконвалесцентная плазма и искусственная вентиляция легких, основаны на опыте лечения SARS и гриппа H1N1, а конкретного лечебного препарата и схемы лечения пока не найдено. Традиционная китайская медицина имеет долгую историю лечения чумы и играет большую роль, а также оказывает значительный эффект в процессе лечения инфекционных заболеваний, таких как SARS и грипп H1N1. Пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией, является результатом взаимодействия между вирусной инфекцией и иммунным состоянием организма *in vivo*. Традиционная китайская медицина может оказывать влияние в течение всего курса лечения и во всех направлениях, а также она направлена на мобилизацию собственной сопротивляемости организма заболеваниям, на улучшение клинических симптомов, уменьшение осложнений и улучшение качества жизни.

Согласно теоретическим основам традиционной китайской медицины, новая коронавирусная пневмония (COVID-19) относится к категории «эпидемических» заболеваний в традиционной китайской медицине. Патогенным фактором является «токсин сырости», основным патогенезом являются «токсин сырости», обструкция легких и подавление энергии ци, и патологические характеристики в совокупности можно определить как «сырость, токсин, теснота и пустота». Результаты аутопсии и пункционно-гистологического наблюдения больных новой коронавирусной пневмонией показывают, что легкие в разной степени консолидированы, размер селезенки и количество лимфоцитов значительно снижены и уменьшены, часть эндотелия сосудов отторгается, возникают эндокардит и тромбоз, желчный пузырь сильно наполнен, происходит интерстициальный застой в почках и поражение клубочков почечных канальцев, что указывает на то, что новая коронавирусная пневмония вызывает более серьезные повреждения легких, почек и иммунной системы (Wang Yi, Li Xiang, Zhang Junhua, Xue Rui, Qian Jingyang, Zhang Xiaohui,

Zhang Han, Liu Qingquan, Fan Xiaohui, and Zhang Boli. Study on mechanism of dispersing lung qi and detoxicating decoction in treatment of novel coronavirus pneumonia based on network pharmacology. *China Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1-9, 2020).

Традиционная китайская медицина имеет долгую историю лечения вирусных заболеваний, и она накопила богатый опыт. Традиционная китайская медицина также играет важную роль в борьбе со многими современными эпидемическими заболеваниями. Например, что касается противовирусных препаратов против вирусов гриппа, проведено множество исследований китайских патентованных лекарственных средств. Исследования показывают, что противостояние китайских патентованных лекарственных средств по отношению к вирусам гриппа в основном включает два аспекта: убивая вирус и уменьшая инвазию вирусов гриппа в клетки хозяина, они могут непосредственно воздействовать на вирусные клетки, а также имеются прямые противовирусные препараты, включая обычные средства для снятия жара и детоксикации, такие как корень вайды красильной и жимолость; воспалительная реакция организма регулируется различными механизмами, повышающими иммунитет организма, улучшающими его клинические симптомы и предотвращающими усугубление заболеваний. К лекарственным средствам с непрямими противовирусными свойствами относятся астрагал, волчья ягода, кодонопсис и т.п. Эти фармацевтические ингредиенты могут усиливать защитную функцию организма. Китайские патентованные лекарственные средства могут также повышать способность противостоять вирусам за счет усиления неспецифического иммунитета и специфического иммунитета организма, и имеют очевидные преимущества. Антиинфекционные средства традиционной китайской медицины обладают множественным и многоцелевым механизмом действия. Основываясь на принципе диалектической теории традиционной китайской медицины, в организме болезнетворные микроорганизмы удаляются, иммунитет организма повышается, и это оказывает значительное влияние на аспекты лечения и защиту от гриппа. Путем раннего вмешательства традиционной китайской медицины можно блокировать течение заболевания, улучшить симптомы и способствовать рассасыванию воспаления. Добавление средств традиционной китайской медицины для улучшения кровообращения и устранения застоя крови, а также чистки коллатералей, может замедлить возникновение легочного

интерстициального фиброза в период выздоровления; а при индивидуализированном лечении с помощью традиционной китайской медицины можно эффективно сократить время госпитализации пациентов и уменьшить последствия, осложнения и токсические побочные эффекты лекарств западной медицины. Национальное управление традиционной китайской медицины включает 8 китайских патентованных лекарственных средств для инъекций, таких как инъекции Qingkailing, инъекции Houத்துynia cordata, гранулы Banlangen, гранулы Xinxue, гранулы Jinlian Qingre, инъекции Dengzhan Xixin, инъекции Fufang Kushen и инъекции Xiangdan, в «Технический план лечения и профилактики тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) с помощью традиционной китайской медицины (Trial)», при этом считают, что эти традиционные китайские лекарственные средства оказывают явное улучшение на различные патологические звенья SARS.

Традиционная китайская медицина также эффективна при лечении вирусных инфекционных заболеваний. Например, с помощью нее достигают замечательных результатов в лечении SARS, H1N1 и других заболеваний. Исследования подтверждают, что при общем предписании традиционной китайской медицины можно повысить иммунитет организма и в то же время ингибировать и уничтожить вирусы. На основании этих данных видно, что традиционная китайская медицина играет важную роль в лечении новой коронавирусной пневмонии. Национальные министерства и комиссии выпускают в настоящее время уведомление об использовании объединенных традиционной китайской и западной медицины для профилактики и лечения COVID-19, предлагается понять особенности симптомов и законы эволюции традиционной китайской медицины, и исследуется лучшая точка входа для традиционной китайской медицины, особенно подчеркивается, что внимание следует уделить поиску некоторых китайских патентованных лекарственных средств и рецептов, которые действительно эффективны при клинической оценке. В настоящее время сочетание традиционной китайской и западной медицины является основным способом лечения COVID-19, причем на долю использования отвара, применяемого в традиционной китайской медицине, приходится 88,2 %. По сравнению с группой лечения с помощью западной медицины, у пациентов в группе комплексного лечения с помощью традиционной китайской и западной медицины время, необходимое для восстановления нормальной температуры тела, становится значительно короче и уменьшается

средняя продолжительность пребывания в больнице, а также значительно увеличивается скорость исчезновения сопутствующих симптомов, увеличивается скорость улучшения КТ-изображения, увеличивается частота клинического излечения, уменьшается количество заболевших, находящихся в тяжелом и критическом состоянии, увеличивается количество заболевших, находящихся в обычном состоянии, и уменьшается уровень смертности. Кроме того, согласно клиническим опросам, 80 % пациентов с тяжелой формой COVID-19 готовы принять лечение с помощью традиционной китайской медицины, 90 % пациентов с легкими симптомами готовы принять вмешательство традиционной китайской медицины, а изолированные пациенты также надеются, что традиционная китайская медицина будет применена на ранних стадиях заболевания. Поэтому имеется острая необходимость в исследовании и разработке рецептур со значительным лечебным эффектом при клинической оценке, что имеет большое значение для предотвращения и контроля эпидемической ситуации.

В настоящее время существует острая необходимость в разработке препаратов в соответствии с традиционной китайской медициной для лечения COVID-19 со значительной клинической эффективностью и специально предназначенных для различных стадий COVID-19, чтобы охватить большее количество пациентов.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одной из задач настоящего изобретения является обеспечение рецептуры, способа получения, применения и способа анализа лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации.

Одной из задач настоящего изобретения является обеспечение лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной, с помощью которого можно эффективно лечить заболевание, вызванное коронавирусом, при этом указанное лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной включает композицию, имеющую рецептуру в соответствии с традиционной китайской медициной, с определенным диапазоном соотношения доз, в частности, твердый препарат в соответствии с традиционной

китайской медициной для лечения COVID-19, и указанный твердый препарат включает активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, с помощью которого можно эффективно лечить заболевание, вызванное коронавирусом, в частности COVID-19.

В соответствии с теоретическими основами традиционной китайской медицины и общей характеристикой синдрома COVID-19 авторы настоящего изобретения творческим образом получили композицию с эффективным соотношением компонентов в соответствии с традиционной китайской медициной, используя большой опыт в клинической практике и на основе древних рецептов традиционной китайской медицины.

Изобретательский уровень настоящего изобретения заключается в том, что: авторы настоящего изобретения, профессор Чжан Боли (Zhang Boli) и профессор Лю Цинцюань (Liu Qingquan), в соответствии с диалектической основой заболевания - новой коронавирусной пневмонии - и в сочетании с их многолетним клиническим опытом, исследованиями и сделанными выводами, создали эффективную рецептуру в соответствии с традиционной китайской медициной. Данная рецептура основана на четырех классических известных рецептурах, а именно: отвар Максина Шиганя (Maxing Shigan), приведенный в «Treatise on Febrile Diseases», отвар Максина Иганя (Maxing Yigan) и отвар Тингли Дазао Сифэйя (Tingli Dazao Xiefei), приведенный в «Synopsis of Golden Chamber», и отвар Цяньцзинь Вейцзиня (Qianjin Weijing), приведенный в «Medical Secretes of official», с добавлением лекарственных материалов, таких как кожура помело, пачули, артемизия однолетняя, горец японский, вербена и веретенник (атрактилод) мечевидный, которые клинически применяют для лечения пациентов с COVID-19 обычного типа. Что касается композиции лекарственных вкусоароматических веществ, в нее входят лекарственные средства в соответствии с традиционной китайской медициной с четырьмя типами эффектов: облегчение поверхностного синдрома с помощью жгучих и согревающих природных лекарств, очищение от сильного жара и удаление тоничности, очищение от жара и удаление влаги, облегчение кашля и астмы. Указанная рецептура главным образом основана на

том, чтобы заставить циркулировать энергию ци в легких, очистить от жара и облегчить поверхностный синдром, а также удалить мокроту и устранить жажду, облегчить кашель и астму. Она подходит при мокроте и отравлении в легких, лихорадке, кашле с небольшой или желтой мокротой, удушье и одышке, вздутии живота, задержке дефекации, темно-красном характере языка, жировой ткани языка, желтом жирном или желтом сухом налете, неустойчивом пульсе или нитевидном неустойчивом пульсе. Таким образом, с точки зрения этиологии традиционной китайской медицины, COVID-19 на ранней стадии повреждает два меридиана легких и селезенки; заболевания и патогены повреждают легкие, вызывая лихорадку, утомляемость, ломоту в теле и кашель, которые соответствуют экзогенным симптомам у пациентов с легкой и обычной формами заболевания; и заболевания и патогены повреждают селезенку, появляются такие симптомы, как анорексия, вздутие живота, тошнота, рвота и задержка дефекации, которые согласуются с желудочно-кишечными симптомами у пациентов с легкой и обычной формами заболевания. Влага образуется в селезенке, из-за чего селезенка теряет свою здоровую функцию и при этом усугубляется синдром застоя влажной мокроты в легких. Таким образом, средство в гранулах для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации нацелено на два меридиана легких и селезенки, в рецептуру которого входит эфедра, семена горького абрикоса, необработанный гипс и солодка в рецептуре отвара *Maxing Shigan* в качестве главного лекарственного ингредиента, которое является жгучим и холодящим, очищает легкие и облегчает симптомы астмы; в указанной рецептуре используют корневища тростника, семена коикса, семена лепидиума и кожуру помело в качестве адьювантного лекарственного ингредиента, которые все вместе оказывают эффект устранения жара и прочищают легкие, разгоняя мокроту и стимулируя водный баланс; в данное средство дополнительно также входят корневища веретенника (атрактилода) мечевидного и пачули, которые способствуют рассасыванию мокроты; артемизия однолетняя и горец японский помогают избавиться от жара и служат для детоксикации, а также они могут подавлять и уничтожать новые коронавирусы в соответствии с симптомами «эпидемической интоксикации и образования мокроты», характерными для этого времени при распространении COVID-19; вербена способствует циркуляции крови, активизирует коллатерали и устраняет застойные явления, что способствует очищению легких и активизации; многие лекарственные ингредиенты в этой рецептуре используются в комбинации, а также

их применяют для устранения как симптомов и осуществления очистки, так и устранения первопричин, которые вместе влияют на циркуляцию энергии ци в легких и устраняют мокроту, жар и удаляют патогенные факторы, очищают легкие и осуществляют детоксикацию.

Функция препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению заключается в основном в устранении синдрома образования мокроты и застоя в легких, и его используют для лечения COVID-19 обычного типа, симптомами которого являются лихорадка, кашель с небольшой или желтой мокротой, удушье и одышка, вздутие живота, задержка дефекации, темно-красный характер языка, жировая ткань языка, желтый жирный или желтый сухой налет, неустойчивый пульс или нитевидный неустойчивый пульс. Клинически доказано, что с помощью указанной рецептуры можно эффективно лечить пациентов с обычным типом COVID-19. Эта рецептура является одной из важных рецептур «три лекарства и три рецептуры» для профилактики и лечения COVID-19, и она играет важную роль в процессе профилактики и лечения COVID-19 сегодня.

Рецептура и соотношение доз в препарате в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению найдены авторами настоящего изобретения после множества исследований и обобщений, полученных в ходе клинической практики лечения новых коронавирусных заболеваний. Дозировка каждого компонента в средстве в соответствии с традиционной китайской медициной для лечения COVID-19 имеет хорошую клиническую эффективность в следующих диапазонах массовых частей.

Препарат в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению получен из следующего сырьевого материала, по массе: 110~190 частей эфедры, 460~540 частей горца японского, 330~420 частей семян горького абрикоса, 710~790 частей вербены, 710~790 частей необработанного гипса, 710~790 частей корневища тростника, 710~790 частей семян коикса, 330~420 частей семян лепидиума, 210~290 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 330~420 частей кожуры помело, 330~420 частей пачули, 210~290 частей солодки и 250~350 частей артемизии однолетней.

В качестве предпочтительной рецептуры препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, препарат в соответствии с традиционной китайской медициной получен из следующего сырьевого материала, по массе: 130~170 частей эфедры, 480~520 частей горца японского, 350~400 частей семян горького абрикоса, 730~770 частей вербены, 730~770 частей необработанного гипса, 730~770 частей корневищ тростника, 730~770 частей семян коикса, 350~400 частей семян лепидиума, 230~270 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 350~400 частей кожуры помело, 350~400 частей пачули, 230~270 частей солодки и 270~330 частей артемизии однолетней.

В качестве еще одной предпочтительной рецептуры препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, препарат в соответствии с традиционной китайской медициной получен из следующих сырьевых материалов по массе: 150 частей эфедры, 500 частей горца японского, 375 частей семян горького абрикоса, 750 частей вербены, 750 частей необработанного гипса, 750 частей корневищ тростника, 750 частей семян коикса, 375 частей семян лепидиума, 250 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 частей кожуры помело, 375 частей пачули, 250 частей солодки и 300 частей артемизии однолетней.

На основе создания вышеуказанных клинически эффективных рецептур и соотношений настоящее изобретение также сочетает в себе современные научные технологии. В процессе разработки нового лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной, на основе гарантии безопасности, эффективности, стабильности и контролируемости препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, для рациональной разработки технологического маршрута полностью соблюдены известные классические рецептуры, при этом целью являются безопасность и эффективность клинических применений. Здесь принцип выбора технологического маршрута заключается в том, чтобы гарантировать, что продукт является «безопасным, эффективным и контролируемым по качеству». Настоящее изобретение основано на клиническом стандартном отваре в качестве противозидемического средства первой линии и оно объединено со способами исследования классических известных рецептур для определения технологического маршрута экстракции и обогащения эффективными

активными компонентами препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению. Исследовано влияние трав эфедры и солодки на перечисленные компоненты в процессе комбинированного приготовления отвара и определен способ приготовления отвара солодки отдельно. Соблюдена спецификация отвара в соответствии с традиционной китайской медициной, а цель процесса экстракции, при котором сначала готовят отвар необработанного гипса с последующим отвариванием пачули и артемизии однолетней, состоит в том, чтобы уменьшить количество экстракта, гарантируя сохранность перечисленных компонентов, что необходимо для приготовления гранул, которые легко могут быть приняты пациентами, а также в том, чтобы повысить комплаентность.

Состав лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению (иногда упоминаемого в данном описании как «рецептура для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации») окончательно определен вышеуказанным большим количеством научных исследований, и в клинической лечебной практике было обнаружено, что рецептура для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации оказывает влияние на пациентов с COVID-19 и демонстрирует уникальное преимущество, особенно в аспекте снижения вероятности перехода пациентов с легкой формой заболевания к заболеванию с тяжелой формой. На основании вышеуказанных полученных сведений, авторы настоящего изобретения завершают идею настоящего изобретения.

Настоящее изобретение может быть описано в различных аспектах, и изобретения, описанные в этих аспектах, и любые их формы являются независимыми друг от друга, но также связаны друг с другом и вместе составляют содержание настоящего изобретения.

С одной стороны, настоящее изобретение относится к твердому препарату в соответствии с традиционной китайской медициной для лечения коронавирусного заболевания (в частности, COVID-19), при этом указанный твердый препарат в соответствии с традиционной китайской медициной содержит активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, который содержит первый экстракт и второй экстракт, или состоит из первого экстракта и второго экстракта. Первый экстракт представляет собой экстракт, полученный путем экстрагирования

эфедры, семян горького абрикоса, необработанного гипса, семян коикса, корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, пачули, горца японского, вербены, корневищ тростника, семян лепидиума, кожуры помело и артемизии однолетней водой или водно-спиртовым раствором; а второй экстракт представляет собой экстракт, полученный путем экстрагирования солодки водой или водно-спиртовым раствором, при этом первый экстракт и второй экстракт получают по отдельности. Процесс экстрагирования или приготовления первого экстракта характеризуется тем, что сначала получают отвар необработанного гипса, а затем после экстракции к этому экстракту добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело, и затем фильтруют его с получением первого фильтрата, к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули с целью экстракции, полученный экстракт фильтруют с получением второго фильтрата, и первый фильтрат и второй фильтрат объединяют с получением первого экстракта. Согласно композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, в дополнение к активному экстракту в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, она может дополнительно содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно настоящему изобретению, первый водный экстракт может быть водным экстрактом, полученным способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды, экстрагируют в течение 10-90 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, добавляют 3-10-кратное количество воды, экстрагируют один или более раз,

каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

Более предпочтительно, первый водный экстракт может представлять собой водный экстракт, приготовленный способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 10-кратное количество воды, экстрагируют в течение 20-40 минут, более предпочтительно в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретеника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды каждый раз в течение 1 часа, фильтруют, и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, добавляют 6-кратное количество воды, экстрагируют один или два раза, каждый раз в течение 20-40 минут, фильтруют, и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

Согласно настоящему изобретению, второй водный экстракт может быть водным экстрактом, полученным способом, включающим следующие стадии.

Солодку помещают в 3-15-кратное количество воды, экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют, полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго водного экстракта.

Твердый препарат в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может дополнительно содержать, в дополнение к

активному экстракту в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, фармацевтическое вспомогательное средство, подходящее для указанного твердого препарата.

С другой стороны, настоящее изобретение относится к способу получения твердого препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, включающему следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора для экстрагирования в течение 10-90 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретеника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют, и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, экстрагируют один или более раз 3-10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют, и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого концентрированного раствора;

4) солодку помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 20-90 мин, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго концентрированного раствора;

(5) первый концентрированный раствор и второй концентрированный раствор объединяют и дополнительно концентрируют до относительной плотности примерно 1,01-1,05 (60 °C) с получением конечного концентрата;

(6) полученный конечный концентрат сушат распылением с получением лекарственного порошка;

(7) к полученному лекарственному порошку добавляют соответствующее количество фармацевтически приемлемого вспомогательного средства и готовят целевую композицию в соответствии с традиционной китайской медициной способом, известным в данной области техники.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению или композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения коронавирусного заболевания (например, COVID-19). В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19) с применением композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, включающему введение терапевтически эффективного количества указанной композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению пациенту с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19). В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к композиции в соответствии с традиционной китайской медициной для лечения пациента с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19), и указанная композиция в соответствии с традиционной китайской медициной содержит активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной согласно настоящему изобретению.

По результатам доклинических испытаний и клинического лечения доказано, что активный экстракт и композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению могут улучшить способность иммунной системы пациента бороться с коронавирусами, облегчают или устраняют один или более симптомов у пациента, при этом легкая форма заболевания не переходит в тяжелую форму или вероятность такого перехода мала, тяжелая форма заболевания переходит в обычную или легкую или повышается вероятность такого перехода, время выздоровления пациентов уменьшается, продолжительность заболевания также уменьшается, и быстрее происходит исчезновение вирусной нуклеиновой кислоты. Таким образом, с помощью активного экстракта и композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению можно эффективно лечить пациента с коронавирусным

заболеванием, такого как пациент с COVID-19, особенно пациентов с легкой и обычной формами заболеваний, при этом лечебный эффект является заметным и значительно уменьшаются такие симптомы, как лихорадка, кашель, удушье, астма и усталость, КТ-диагностика после лечения также показывает значительное улучшение связанных симптомов.

В одном или более вариантах реализации предложены лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной, экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, композиция в соответствии с традиционной китайской медициной, рецептура в соответствии с традиционной китайской медициной, состав в соответствии с традиционной китайской медициной, препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, составной препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, твердый препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, гранула в соответствии с традиционной китайской медициной, капсула в соответствии с традиционной китайской медициной, пилюля в соответствии с традиционной китайской медициной и драже (англ. drop pill) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, которые применяют в качестве лекарственного средства.

В одном или более вариантах реализации по настоящему изобретению предложены лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной, экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, композиция в соответствии с традиционной китайской медициной, рецептура в соответствии с традиционной китайской медициной, состав в соответствии с традиционной китайской медициной, препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, составной препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, твердый препарат в соответствии с традиционной китайской медициной, гранула в соответствии с традиционной китайской медициной, капсула в соответствии с традиционной китайской медициной, пилюля в соответствии с традиционной китайской медициной и драже в соответствии с традиционной китайской медициной, по настоящему изобретению, которые применяют в способе лечения, ингибирования и/или профилактики COVID-19.

В одном или более вариантах реализации по настоящему изобретению предложен способ лечения, ингибирования и/или профилактики COVID-19, включая введение лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной, экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной, активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной, композиции в соответствии с традиционной китайской медициной, рецептуры в соответствии с традиционной китайской медициной, состава в соответствии с традиционной китайской медициной, препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, составного препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, твердого препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной, капсулы в соответствии с традиционной китайской медициной, пилюли в соответствии с традиционной китайской медициной и драже в соответствии с традиционной китайской медициной, по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Графические материалы, описанные в данном документе, используют для дальнейшего понимания настоящего изобретения, и они составляют часть настоящего изобретения. Иллюстративные варианты реализации по настоящему изобретению и их описания используют для пояснения настоящего изобретения, и они не являются неправомерным ограничением настоящего изобретения.

На Фиг.1 показано влияние лекарственного средства в виде гранул (XFBD) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению на легочный индекс у мышей.

На Фиг.2 (2A и 2B) показано влияние лекарственного средства в виде гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению на уровень желудочно-кишечного гормона в сыворотке у мышей.

На Фиг.3 (3A, 3B, 3C и 3D) показано влияние лекарственного средства в виде гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению на содержание фактора воспаления в легочной ткани мышей.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Настоящее изобретение выше уже было обобщено в общих аспектах, и далее оно будет подробно описано в сочетании с вариантами реализации.

Для точного понимания терминов, используемых в настоящем изобретении, значения некоторых из них специально будут определены ниже. Термины, которые конкретно не определены здесь, имеют значения, обычно понятные и принятые специалистами в данной области техники. Если значение конкретного термина, определенного в настоящем документе, не соответствует значению, обычно понимаемому и принятому специалистами в данной области, то значение термина должно определяться значением, определенным в настоящем документе.

Термин «эфедра», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенному травянистому стеблю *Ephedra sinica* Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk & C.A. Mey или *Ephedra equisetina* Bge.

Термин «семена горького абрикоса», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенным зрелым семенам *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim., *Prunus sibirica* L., *Prunus mandshurica* (Maxim.) Koehne или *Prunus armeniaca* L. Созревшие плоды собирают летом.

Термин «необработанный гипс», используемый в настоящем изобретении, относится к гипсу-сырцу из семейства ангидритов сульфатных минералов, в основном содержащих сульфат кальция ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), который содержит воду. После извлечения грунта удаляют различные камни и осадок.

Термин «семена коикса», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенным ядрам зрелых семян *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf.

Термин «корневища веретенника (атрактилода) мечевидного», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенным корневищам *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. или *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz., и продукту переработки, обжаренному с пшеничными отрубями; что может уменьшить его сухость, а лечебные свойства становятся более мягкими.

Термин «пачули», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенной надземной части *Pogostemoncablin* (Blanco) Benth.

Термин «горец японский», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенным корневищам и корням *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.

Термин «вербена», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенной надземной части *Verbena Officinalis* L.

Термин «корневища тростника», используемый в настоящем изобретении, относится к свежим или высушенным корневищам *Phragmites communis* Trin.

Термин «семена лепидиума», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенным зрелым семенам *Descurainiasophia* (L.) Webb. ex Prantl. или *Lepidium apetalum* Willd.

Термин «кожура помело», используемый в настоящем изобретении, относится к незрелой или почти созревшей высушенной внешней кожуре *Citrus grandis* «Tomentosa» или *Citrus grandis* (L.) Osbeck.

Термин «артемизия однолетняя», используемый в настоящем изобретении, относится к сухой надземной части *Artemisia annua* L.

Термин «солодка», используемый в настоящем изобретении, относится к высушенному корню и корневищу *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Glycyrrhiza inflata* Bat. или *Glycyrrhiza glabra* L.

Термин «активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной», используемый в настоящем изобретении, относится к веществу с антикоронавирусной активностью в любых его формах, полученному путем экстрагирования из любых форм материалов в соответствии с традиционной китайской медициной (включая отвар из лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной и порошок из лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной, такой как микронизированный порошок из лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной) подходящим растворителем, таким как вода или водно-спиртовой раствор, включая конкретный активный ингредиент и смесь, содержащую этот

активный ингредиент. Формы экстракта включают, но не ограничиваются ими, твердую, полутвердую формы, раствор, суспензию, концентрат, пастообразную массу и порошок.

Вода, пригодная для экстрагирования материала в соответствии с традиционной китайской медициной, для получения активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, относится к различным видам воды, которые можно использовать для приготовления активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной, включая воду для медицинских целей, такую как дистиллированная вода и деионизированная вода.

Термин «водно-спиртовой раствор», используемый в настоящем изобретении, относится к водному раствору спирта подходящей концентрации (например, низкой концентрации, в частности, 10-50 % по объему). Примеры подходящего спирта включают низший спирт, предпочтительно этанол. При определенных условиях можно также использовать водный раствор спирта с концентрацией выше 50 % по объему.

Термин «экстракция один или более раз», используемый в настоящем изобретении, обычно относится к экстракции, проводимой 1-3 раза, предпочтительно 1 или 2 раза, а в особом случае можно экстрагировать большее количество раз, если это необходимо.

Термины «пациент» и «субъект», используемые в настоящем изобретении, могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, в частности, к человеку, которые восприимчивы к коронавирусным заболеваниям или восприимчивы к коронавирусам.

Термин «коронавирус», используемый в настоящем изобретении, относится к вирусу, принадлежащему к Coronaviridae, в частности к вирусу рода Coronavirus, и более конкретно к SARS-CoV-2, включая любые их мутации.

Термин «коронавирусное заболевание», используемый в настоящем изобретении, относится к заболеванию, вызываемому вирусом Coronaviridae, в

частности, вирусом рода Coronavirus, а более конкретно к SARS-CoV-2, включая любые их мутации.

Термин «лечение», используемый в настоящем изобретении, означает улучшение способности иммунной системы пациента бороться с коронавирусом, облегчение или устранение одного или более симптомов заболевания у пациента, вызываемых коронавирусом, предотвращение перехода заболевания из легкой формы в тяжелую, повышение вероятности перехода пациента из критического состояния в обычное состояние, сокращение времени выздоровления пациента, сокращение времени течения заболевания и способствование отрицательному тесту на вирусную нуклеиновую кислоту.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем изобретении, относится к количеству активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, которое обеспечивает ожидаемый клинический терапевтический эффект при введении пациенту, и этот клинический эффект заключается в том, что улучшается способность иммунной системы пациента бороться с коронавирусом, облегчаются или устраняются один или более симптомов у пациента, заболевание из легкой формы не переходит в тяжелую форму, вероятность перехода тяжелой формы заболевания у пациента в общую или легкую формы у пациента увеличивается, время выздоровления пациента сокращается, время течения заболевания сокращается, и отрицательный тест на вирусную нуклеиновую кислоту проявляется раньше.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», используемый в настоящем изобретении, относится к любым вспомогательным веществам, обычно используемым в области фармацевтических препаратов, при условии, что указанное вспомогательное вещество не оказывает неблагоприятного воздействия или влияния на ожидаемое качество и лечебный эффект композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению. Например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают разбавитель, носитель, наполнитель, связующее вещество, увлажняющий агент, разрыхлитель, усилитель абсорбции, поверхностно-активное вещество, адсорбционный носитель, смазывающее вещество и т.п., обычно используемые в

области фармацевтики. Обычно используемыми разбавителями являются сахароза, декстрин, крахмал, лактоза, маннит, ксилит, бифидоза и т.п. Обычно используемые увлажняющие агенты представляют собой в основном воду, этанол различной концентрации и т.п. Обычно используемые связующие включают полимерное связующее, которое бывает разных типов, такое как этилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и альгинат натрия. Обычно используемые разрыхлители включают микрокристаллическую целлюлозу, натрий карбоксиметилкрахмал и т.п. Специалисты в данной области техники могут выбрать и определить подходящие вспомогательные вещества в композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в соответствии с содержанием, раскрытым в данном описании. Выбор конкретного вспомогательного вещества может зависеть от способа введения, используемого для лечения конкретного пациента, или от формы и состояния заболевания. При необходимости в фармацевтическую композицию также могут быть добавлены ароматизатор, консервант, подсластитель и т.п. Способы приготовления подходящих фармацевтических композиций для конкретного способа введения хорошо известны специалистам в данной области техники.

Все числовые диапазоны, раскрытые в настоящей заявке, включают их конечное значение, а также любые поддиапазоны в пределах диапазона, который явно может быть не указан.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к композиции в соответствии с традиционной китайской медициной или препарату в соответствии с традиционной китайской медициной, которые можно применять для лечения коронавирусного заболевания (например, COVID-19), при этом композиция в соответствии с традиционной китайской медициной или препарат в соответствии с традиционной китайской медициной включает эфедру, семена горького абрикоса, необработанный гипс, семена коикса, корневища веретеника (атрактилода) мечевидного, пачули, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума, кожуру помело, артемизию однолетнюю и солодку, или они также могут быть составлены или приготовлены из этих лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной. Например, композиция в соответствии с традиционной китайской медициной или препарат в соответствии с

традиционной китайской медициной могут содержать 6 частей эфедры, 15 частей семян горького абрикоса, 30 частей необработанного гипса, 30 частей семян коикса, 10 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 15 частей пачули, 20 частей горца японского, 30 частей вербены, 30 частей корневищ тростника, 15 частей семян лепидиума, 15 частей кожуры помело, 12 частей артемизии однолетней и 10 частей солодки, или они также могут быть составлены или приготовлены из этих традиционных китайских лекарственных материалов. Предпочтительно композиция в соответствии с традиционной китайской медициной или препарат в соответствии с традиционной китайской медициной содержат 150 г эфедры, 375 г семян горького абрикоса, 750 г необработанного гипса, 750 г семян коикса, 250 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 г пачули, 500 г горца японского, 750 г вербены, 750 г корневищ тростника, 375 г семян лепидиума, 375 г кожуры помело, 300 г артемизии однолетней и 250 г солодки. Более предпочтительно, композиция в соответствии с традиционной китайской медициной или препарат в соответствии с традиционной китайской медициной состоят или приготовлены из 150 г эфедры, 500 г горца японского, 375 г семян горького абрикоса, 750 г вербены, 750 г необработанного гипса, 750 г корневищ тростника, 750 г семян коикса, 375 г семян лепидиума, 250 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 г пачули, 250 г солодки и 300 г артемизии однолетней.

В одном варианте реализации данного аспекта композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению содержит активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной, который состоит из первого экстракта и второго экстракта, при этом первый экстракт представляет собой экстракт, полученный путем экстрагирования эфедры, семян горького абрикоса, необработанного гипса, семян коикса, корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, пачули, горца японского, вербены, корневищ тростника, семян лепидиума, кожуры помело и артемизии однолетней водой или водно-спиртовым раствором, при этом процесс экстрагирования характеризуется тем, что сначала получают отвар гипса, а после экстракции к экстракту добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело, затем его фильтруют с получением первого

фильтрата, к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, фильтруют и получают второй фильтрат, затем первый фильтрат и второй фильтрат объединяют с получением первого экстракта, а второй экстракт представляет собой экстракт, полученный путем экстрагирования солодки водой или водно-спиртовым раствором, при этом получение первого экстракта и второго экстракта выполняют по отдельности.

В предпочтительном варианте реализации первый экстракт представляет собой водный экстракт или водно-спиртовой экстракт из следующих лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной, взятых в следующих массовых частях: 6 частей эфедры, 15 частей семян горького абрикоса, 30 частей необработанного гипса, 30 частей семян коикса, 10 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 15 частей пачули, 20 частей горца японского, 30 частей вербены, 30 частей корневищ тростника, 15 частей семян лепидиума, 15 частей кожуры помело и 12 частей артемизии однолетней; а второй экстракт представляет собой водный экстракт или водно-спиртовой экстракт из 10 частей солодки.

Специалистам в данной области техники понятно, что массовые части вышеупомянутых традиционных китайских лекарственных материалов являются относительными, и количество одного или более лекарственных материалов в соответствии с традиционной китайской медициной можно регулировать независимо и рационально в соответствии с теорией лекарственных средств в соответствии с традиционной китайской медициной. Например, эфедры может быть 4-8 частей, семян горького абрикоса может быть 12-18 частей, необработанного гипса может быть 24-36 частей, семян коикса может быть 24-36 частей, корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного может быть 8-12 частей, пачули может быть 12-18 частей, горца японского может быть 16-24 частей, вербены может быть 24-36 частей, корневищ тростника может быть 24-36 частей, семян лепидиума может быть 12-18 частей, кожуры помело может быть 12-18 частей, артемизии однолетней может быть 9-15 частей, а солодки может быть 8-12 частей. Таким образом, все очевидные вариативные формы в данном аспекте входят в объем настоящего изобретения.

В одном варианте реализации активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из первого экстракта и второго экстракта, при этом первый экстракт может быть получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды и экстрагируют в течение 10-90 минут, предпочтительно в течение 20-40 минут, а более предпочтительно в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретеника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, добавляют 3-10-кратное количество воды, экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

В другом варианте реализации активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из первого экстракта и второго экстракта, при этом второй экстракт может быть получен способом, включающим следующие стадии.

Солодку экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды или водно-спиртовым раствором, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго экстракта.

В еще одном варианте реализации активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из

первого экстракта и второго экстракта, причем первый экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 10-90 минут, предпочтительно в течение 20-40 минут, более предпочтительно в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют, и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, затем добавляют 3-10-кратное количество воды, экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

Второй экстракт готовят способом, включающим следующие стадии.

Солодку экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды или водно-спиртового раствора, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют, полученный фильтрат концентрируют с получением второго экстракта.

В предпочтительном варианте реализации данного аспекта активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из первого экстракта и второго экстракта, причем первый экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 10-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 20-40 минут, предпочтительно в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена

коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, затем добавляют 6-кратное количество воды, экстрагируют один или два раза, каждый раз в течение 20-40 минут, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

В предпочтительном варианте реализации активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из первого экстракта и второго экстракта, при этом второй экстракт получен способом, включающим следующие стадии.

Солодку экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды или водно-спиртового раствора каждый раз в течение 40-80 минут, предпочтительно в течение 60 минут, еще более предпочтительно в течение 40 минут, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго экстракта.

В более предпочтительном варианте реализации данного аспекта активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению состоит из первого экстракта и второго экстракта, причем первый экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 10-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 20-40 минут, предпочтительно в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют

один или два раза 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, затем добавляют 6-кратное количество воды, экстрагируют один или два раза, каждый раз в течение 20-40 минут, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

Второй экстракт готовят способом, включающим следующие стадии.

Солодку экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды или водно-спиртового раствора каждый раз в течение 40-80 минут, предпочтительно в течение 60 минут, еще более предпочтительно в течение 40 минут, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго экстракта.

В процессе приготовления активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению полученный экстракционный раствор предпочтительно фильтруют, например, фильтруют через сито 100-300 меш, центрифугируют и разделяют с использованием способов и устройств, обычно используемых в данной области техники.

Специалистам в данной области техники известно, что в любых схемах осуществления согласно данному аспекту количество добавляемой воды, время экстракции и количество периодов экстракции не являются абсолютными значениями, а именно при использовании значений соответствующих параметров вне диапазона и близких к концевым значениям диапазона можно также достичь цели настоящего изобретения. Следовательно, все очевидные вариации вышеприведенных схем осуществления входят в объем настоящего изобретения.

Композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может также содержать фармацевтически приемлемый

вспомогательный материал в дополнение к активному экстракту в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, включенному в любые формы в вышеуказанном аспекте.

Вспомогательный материал, подходящий для композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению включает любые вспомогательные материалы, подходящие для приготовления лекарственного препарата в соответствии с традиционной китайской медициной, при условии, что указанный вспомогательный материал не оказывает неблагоприятного воздействия на качество и эффективность композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению. Обычно используемые вспомогательные материалы в препарате в соответствии с традиционной китайской медициной в основном представляют собой разбавители, увлажняющие агенты, разрыхлители и т.п. Обычно используемые разбавители представляют собой в основном сахарозу, декстрин, крахмал, лактозу, маннит, ксилит, бифидозу и т.п. Обычно используемые увлажняющие агенты представляют собой в основном воду, этанол различной концентрации и т.п.; и связующее представляет собой обычно полимерное связующее разных типов, такое как этилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликолевый спирт и альгинат натрия. Чтобы улучшить степень дезинтеграции гранул и степень высвобождения из гранул в соответствии с традиционной китайской медициной можно добавить подходящий разрыхлитель. Обычно используемым разрыхлителем является микрокристаллическая целлюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал и т.п. Специалисты в данной области техники могут выбрать и определить подходящий вспомогательный материал и его содержание в композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в соответствии с содержанием, раскрытым в данном описании.

Композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может также содержать подходящие добавки, и эти добавки хорошо известны в данной области техники, такие как эмульгатор, отдушка, солюбилизатор, антислеживающий агент, антивспенивающее средство, связующее, буферный агент, регулятор pH, пропеллент, хелатирующий агент и консервант.

Композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может быть приготовлена в виде подходящей лекарственной формы в соответствии с клиническими потребностями, такой как гранулы, порошок, гранулы, пилюли, таблетки, пастилки, капсулы или микрокапсулы. Способы получения этих лекарственных форм хорошо известны в данной области техники.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, и указанный способ включает следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 10-90 минут, предпочтительно в течение 20-40 минут, а еще предпочтительнее в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретеника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут с последующей фильтрацией, полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, экстрагируют один или более раз 3-10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого концентрированного раствора;

4) солодку помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора и экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 20-90 мин, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго концентрированного раствора;

(5) первый концентрированный раствор и второй концентрированный раствор объединяют и дополнительно концентрируют до относительной плотности примерно 1,02-1,05 (60 °С) с получением конечного концентрата;

(6) полученный конечный концентрат сушат распылением с получением лекарственного порошка;

(7) к полученному лекарственному порошку добавляют соответствующее количество фармацевтически приемлемого вспомогательного материала и готовят композицию в соответствии с традиционной китайской медициной.

В предпочтительном варианте реализации указанный способ получения включает следующие стадии.

(1) необработанный гипс помещают в 10-кратное количество воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 20-40 минут, а еще предпочтительнее в течение 30 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа с последующей фильтрацией, полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, экстрагируют один или два раза 3-10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 10-80 минут, с последующей фильтрацией, полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата;

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого концентрированного раствора;

4) солодку помещают в 3-15-кратное количество воды или водно-спиртового раствора и экстрагируют один или два раза каждый раз в течение 20-90 мин с последующей фильтрацией, полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют с получением второго концентрированного раствора;

(5) первый концентрированный раствор и второй концентрированный раствор объединяют и дополнительно концентрируют до относительной плотности примерно 1,02-1,05 (60 °С) с получением конечного концентрата;

(6) полученный конечный концентрат сушат распылением с получением лекарственного порошка;

(7) к полученному лекарственному порошку добавляют соответствующее количество фармацевтически приемлемого вспомогательного материала и готовят композицию в соответствии с традиционной китайской медициной.

Специалистам в данной области техники известно, что для достижения цели настоящего изобретения к вышеуказанным стадиям способа можно добавить одну или более стадий. Например, перед экстракцией лекарственный материал в соответствии с традиционной китайской медициной может быть выдержан в течение определенного периода времени, или лекарственный материал в соответствии с традиционной китайской медициной может быть физически обработан для облегчения извлечения активного вещества. Все такие очевидные вариации входят в объем настоящего изобретения.

Например, специалистам в данной области техники известно, что на основе содержания, раскрытого в данном описании, соответствующие лекарственные материалы в соответствии с традиционной китайской медициной можно использовать по отдельности или в виде смеси, а также их использовать в обычных для данной области техники способах, таких как измельчение, извлечение, разделение, в частности иммерсия, диафильтрация, жидкостно-жидкостная экстракция, водная экстракция и осаждение спиртом, спиртовая экстракция и осаждение водой и диализ, подходящих для получения активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной. Один или более активных экстрактов в соответствии с традиционной китайской медициной, используемых в настоящем изобретении, также можно коммерчески приобрести, а затем объединить с экстрактами других материалов в соответствии с традиционной китайской медициной, для получения активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению. Все эти формы вариаций входят в объем настоящего изобретения.

Таким образом, в соответствии с вышеуказанными способами, и способами, приведенными в качестве примеров в следующих вариантах реализации, специалисты в данной области техники могут легко приготовить активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению и могут дополнительно приготовить из него требуемую твердую лекарственную форму.

Композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению улучшает внешний вид пациентов и устраняет жар, устраняет мокроту и осуществляет детоксикацию, главным образом, лечит застой в легких в результате образования мокроты и выводит токсины, и может быть использована для лечения заболеваний, вызванных коронавирусами, таких как COVID-19. Результатами испытаний и клинического лечения доказано, что композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может улучшить способность иммунной системы пациента бороться с коронавирусами, может облегчить или устранить один или более симптомов у пациента, легкая форма заболевания не переходит в тяжелую или снижается вероятность такого перехода, заболевание в тяжелой форме переходит в обычную или легкую формы или увеличивается вероятность такого перехода, сокращается время выздоровления пациента, продолжительность заболевания сокращается и тест на вирусную нуклеиновую кислоту быстрее становится отрицательным. Композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению оказывает заметное лечебное действие на пациентов с ранними обычными симптомами и на пациентов с легкими и обычными симптомами COVID-19 и, по-видимому, может облегчать такие симптомы, как лихорадка, кашель, хрипы и утомляемость, а КТ-диагностика также показывает, что состояние значительно улучшается после лечения. Контрольное наблюдение за 120 пациентами с COVID-19 и результаты лечения в провинциальной больнице объединенной традиционной китайской и западной медицины Цзянся Фанцан (Jiangxia Fangcang) показывают, что композиция в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению оказывает значительное влияние на улучшение симптомов COVID-19 (включая снижение температуры и уменьшение кашля, хрипов и усталости).

Таким образом, согласно еще одному аспекту настоящего изобретения, настоящее изобретение относится к применению активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению или к композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения коронавирусного заболевания (в частности COVID-19).

В варианте реализации по данному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19) с применением композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, включающему введение терапевтически эффективной дозы указанной композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению пациенту с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19).

В другом варианте реализации по данному аспекту настоящее изобретение относится к композиции в соответствии с традиционной китайской медициной для лечения пациента с коронавирусным заболеванием (например, COVID-19), и указанная композиция в соответствии с традиционной китайской медициной содержит активный экстракт в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любыми подходящими способами и в любых подходящих формах, обычно используемых в данной области техники. Например, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить способом, выбранным из следующих: пероральное введение, вдыхание аэрозоля, назальное введение и парентеральное введение, такое как внутривенное и внутримышечное введение, в данном случае пероральное введение, внутримышечная инъекция или внутривенная инъекция являются предпочтительными.

Композицию в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению можно приготовить в виде стандартной лекарственной формы для введения. Лекарственная форма для введения может быть жидкой лекарственной формой или твердой лекарственной формой. Жидкая

лекарственная форма может представлять собой растворы, коллоиды, эмульсии или суспензии и т.п. Твердая лекарственная форма может представлять собой, например, таблетки, порошок, суппозитории, гранулы или капсулы. Другие лекарственные формы включают аэрозоли, пластыри или мази и т.п.

Термин «стандартная лекарственная форма» означает физически дискретную единицу, подходящую в качестве стандартной дозы для человека и других млекопитающих, и каждая такая единица содержит заранее определенное количество активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, а также подходящее фармацевтическое вспомогательное средство. Обычно композицию в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению можно принимать перорально, например, два раза в день по 5-30 граммов каждый раз, например, 10-20 граммов, предпочтительно 10 граммов гранул по настоящему изобретению или соответствующее количество других форм фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Конкретная вводимая доза зависит от таких факторов, как масса пациента, который проходит лечение, природа и тяжесть заболевания, способ введения лекарственного средства и период или интервал введения. Некоторым пациентам с особыми обстоятельствами врач должен назначить специфическое введение.

Кроме того, композицию в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами, известными в данной области техники, которые можно применять для лечения коронавирусных заболеваний. Специалисты в данной области техники могут представить и определить противокоронавирусные препараты, которые можно использовать в сочетании с композицией в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, и которые могут не вызывать побочных эффектов.

## ПРИМЕРЫ

Предпочтительные эффекты препарата в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению дополнительно описаны ниже в тестовых примерах, в которых приведен клинический лечебный эффект, обеспечиваемый препаратом в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению (далее именуемый отваром для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации).

Тестовый пример 1: Приготовление лекарственного средства по настоящему изобретению для клинических испытаний (отвар в соответствии с традиционной китайской медициной)

Рецептура (состав): 150 г эфедры, 500 г горца японского, 380 г семян горького абрикоса, 740 г вербены, 750 г необработанного гипса (предварительно отваренного), 750 г корневищ тростника, 750 г семян коикса, 380 г семян лепидиума, 250 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 380 г кожуры помело, 380 г пачули (в последствии отваренного), 250 г солодки и 300 г артемизии однолетней (в последствии отваренной).

Берут лекарственные материалы, представляющие собой эфедру, горец японский, семена горького абрикоса, вербену, необработанный гипс, корневища тростника, семена коикса, семена лепидиума, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, кожуру помело, пачули, солодку и артемизию однолетнюю, добавляют к ним воду и отваривают дважды, в первый раз воду добавляют в количестве, в 8 раз превышающем массу вышеуказанных лекарственных материалов, и время отваривания составляет 30 минут; во второй раз добавляют воду в количестве в 6 раз превышающем массу вышеуказанных лекарственных материалов, и время отваривания составляет 30 минут; вышеуказанные отвары объединяют, фильтруют и полученные в результате двукратной экстракции фильтраты объединяют с получением лекарственного препарата для клинических испытаний.

Тестовый пример 2: Результаты клинических исследований лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Путем проспективных рандомизированных контролируемых испытаний и ретроспективного анализа была оценена клиническая эффективность средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению при лечении случаев COVID-19 в легкой, обычной и тяжелой формах, и было доказано, что указанное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению представляет собой эффективную рецептуру для лечения COVID-19 и обладает хорошей безопасностью.

#### 1.1 Рандомизированное контролируемое исследование лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению при лечении COVID-19 (легкая и обычная формы)

В больнице Цзянся Фанцан (Jiangxia Fangcang), в которой использовали отвар в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, находилось 236 пациентов в тестовой группе, средняя продолжительность пребывания в больнице субъектов в тестовой группе составляла около  $14,80 \pm 5,08$  дней. Выяснилось, что отвар в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может улучшать клинические симптомы пациентов и улучшить эффективность лечения. За период наблюдения при клиническом лечении серьезных нежелательных явлений, такое как обострение, не было обнаружено. Анализ подгрупп показывает, что добавление противовирусных препаратов, антибиотиков, гормональных и других препаратов к отвару в соответствии с традиционной китайской медициной не повышает эффективность, поэтому доказано, что указанное средство традиционной китайской медицины (отвар для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации) можно применять отдельно для лечения пациентов с легкой и обычной формами заболевания COVID-19.

#### 1.2 Рандомизированное контролируемое клиническое исследование лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению для лечения COVID-19 (обычного типа)

В это исследование было включено 68 пациентов, находящихся в 3 больницах в провинции Хэнань, 35 пациентов находились в группе средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению и 33 пациента

находились в контрольной группе. Среднее количество дней, в течение которых тест на вирусную нуклеиновую кислоту стал отрицательным в группе средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению, составило  $9,57 \pm 3,03$  дня, а среднее количество дней, в течение которых тест на вирусную нуклеиновую кислоту стал отрицательным в контрольной группе, составило  $13,09 \pm 5,24$  дня, разница между группами оказалась статистически значимой ( $P < 0,05$ ). Лечебный эффект в группе средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению лучше, чем у контрольной группы. Средняя продолжительность пребывания в больнице в группе средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению составила  $14,00 \pm 6,45$  дней, а средняя продолжительность пребывания в больнице контрольной группы составила  $16,67 \pm 5,57$  дней. Разница между группами оказалась статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Лечебный эффект в группе средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению лучше, чем в контрольной группе. Во время стационарного лечения в обеих группах не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Эти результаты показывают, что средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению имеет значительный лечебный эффект в отношении пневмонии, вызванной COVID-19, при этом может сокращаться период времени, при котором тест на вирусную нуклеиновую кислоту становится отрицательным, и также уменьшается продолжительность госпитализации пациента.

### 1.3 Рандомизированное открытое клиническое исследование лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению для лечения COVID-19 (обычного типа)

Это исследование проводилось соответственно в определенной городской больнице с традиционной китайской медициной и определенной провинциальной больнице с объединенными традиционной китайской и западной медицинами. В определенной городской больнице с традиционной китайской медициной находился 71 пациент. Исследовали степень улучшения КТ-изображения в группе с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению по сравнению с группой испытуемых пациентов; продолжительность пребывания в больнице в группе с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению составляла  $17,38 \pm 7,11$  дней. 34 пациента испытуемой группы находились в

определенной провинциальной больнице с объединенными традиционной китайской и западной медицинами. Результаты исследований показали, что средняя продолжительность пребывания в больнице пациентов испытываемой группы была значительно ниже, а также значительно уменьшился период времени, при котором тест на вирусную нуклеиновую кислоту становился отрицательным. Серьезных нежелательных явлений, таких как смерть, в испытываемой группе не было.

#### 1.4 Результат испытания лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению для лечения тяжелого типа COVID-19

Всего в исследовании участвовал 41 пациент в испытываемой группе, и во время госпитализации произошли серьезные события. В испытываемой группе 1 пациент умер, а у 1 пациента появился синдром полиорганной недостаточности (СПОН); при этом средняя продолжительность пребывания в больнице пациентов испытываемой группы составила  $21,42 \pm 5,83$  дня, а продолжительность пребывания в больнице пациентов испытываемой группы значительно сократилась, в течение периода испытания не был обнаружен неблагоприятный ответ, связанный с лекарственным средством в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению.

#### 1.5 Анализ данных наблюдений на предмет клинической безопасности лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Обобщены и проанализированы данные для 650 случаев применения пациентами лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в 7 больницах, в том числе в определенной и в Хэнане (Henan), из них 192 случая с легким типом, 397 случаев с общим типом, 57 случаев с тяжелым типом и 4 случая с критическим типом течения заболевания. 501 пациент был вылечен и выписан (уровень излечения составил 77,08 %), а 148 пациентов были переведены (в связи с требованиями политики профилактики и борьбы с эпидемиями больница Фанцан (Fangcang) была закрыта, а назначенная больница была сосредоточена в специализированный стационар для дальнейшего

лечения, 5 пациентов в тяжелом или критическом состоянии были переведены в другие стационары), 1 пациент умер (больной в тяжелой форме). Во время лечения было обнаружено в общей сложности 17 нежелательных явлений и было установлено, что они связаны с тяжелыми сопутствующими заболеваниями у пациента, комбинацией лекарств и т.п. и могут не иметь отношения к применению средства традиционной китайской медицины по настоящему изобретению. Доказано, что лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению обладает хорошей клинической безопасностью.

### 2.1 Анализ и оценка основного результата исследования

Лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению является результатом обобщения характеристик и законов, подтверждающих клиническую эффективность средства традиционной китайской медицины при лечении COVID-19.

Результат клинических испытаний показывает, что лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению оказывает хороший клинический лечебный эффект на пациентов с легкой, обычной и тяжелой формами заболевания. По сравнению со слепым контролем, лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может значительно сократить усугубление вызванного вирусом заболевания и время госпитализации пациентов с обычным типом COVID-19; данные исследований больницы Фанцан (Fangcang) показывают, что без использования западных противовирусных, противовоспалительных и гормональных препаратов применение только рецептуры для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации имеет значительную клиническую эффективность, а добавление западных препаратов не усиливает лечебный эффект; следовательно, с помощью средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению можно лечить пациентов с легким и обычным типами COVID-19. Случаев смерти, обострения или связанных с ними побочных реакций не наблюдалось. Доказано, что с помощью указанной рецептуры можно предотвратить обострение заболевания, и она имеет хорошую клиническую безопасность.

В заключение можно сказать, что лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению оказывает определенное лечебное действие при лечении COVID-19 и обладает хорошей безопасностью.

### **Конкретные варианты реализации**

Для дальнейшего описания настоящего изобретения представлены нижеследующие варианты реализации. Данные варианты реализации предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничивается представленными вариантами реализации.

Все лекарственные материалы в соответствии с традиционной китайской медициной, используемые в следующих вариантах реализации, были приобретены на рынке и идентифицированы как квалифицированные, используемые экспериментальные реагенты и экспериментальные инструменты представляют собой экспериментальные реагенты и экспериментальные инструменты, обычно используемые в данной области техники, а используемые методы тестирования представляют собой методы, обычно используемые в данной области техники, если не указано иное. Например, при приготовлении гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в Варианте реализации 2 используют следующие устройства: многофункциональный экстракционный резервуар в соответствии с традиционной китайской медициной (T-150, Tianjin Bisheng Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.); сосуд комбинированного типа для концентрирования жидкости в соответствии с традиционной китайской медициной (B-0.5, Tianjin Bisheng Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.); трехмерный смеситель (SYH-50, Changzhou Changhang Drying Instrument Co., Ltd.); качающийся гранулятор (WK-60, Zibo Shike Pharmaceutical Instrument Manufacturing Co., Ltd.); вакуумная сушильная печь (YZG-1400, Changzhou Yaofei Drying Instrument Technology Co., Ltd.); и лотковый смеситель (WCH-10, Zibo Shike Pharmaceutical Instrument Manufacturing Co., Ltd.). Однако специалистам в данной области техники может быть известно, что также могут использоваться устройства, эквивалентные

указанным экспериментальным устройствам, а также другие подходящие устройства в зависимости от масштаба производства.

#### Вариант реализации 1

Приготовление композиции (гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав композиции:

150 грамм эфедры, 375 грамм семян горького абрикоса, 750 грамм необработанного гипса, 750 грамм семян коикса, 250 грамм корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 грамм пачули, 750 грамм вербены, 500 грамм горца японского, 750 грамм корневищ тростника, 375 граммов семян лепидиума, 375 граммов кожуры помело, 300 граммов артемизии однолетней и 250 граммов солодки.

Приготовление активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 10-кратный объем воды или водно-спиртового раствора, экстрагируют в течение 30 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 10-кратным количеством воды в течение одного часа, фильтруют с получением фильтрата, добавляют к лекарственному остатку артемизию однолетнюю, пачули, 6-кратное количество воды и экстрагируют в течение 30 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60 °С; солодку дважды экстрагируют 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение одного часа, и фильтрат концентрируют до подходящего объема, и концентрированный раствор объединяют до относительной плотности около 1,02 (60 °С) и сушат распылением с получением 1100 граммов активного экстракта в виде порошка в соответствии с традиционной китайской медициной.

Приготовление композиции в соответствии с традиционной китайской медициной:

Берут весь лекарственный порошок, полученный, как указано выше, добавляют соответствующее количество лактозы, маннита и немного микрокристаллической целлюлозы и полностью перемешивают до однородного состояния, распыляют 90 % раствор этанола и полученный порошок превращают в гранулы и сушат при 60 °С с получением 1500 граммов гранул, а именно композиции (гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

#### Вариант реализации 2

Приготовление композиции (гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав:

240 грамм эфедры, 600 грамм семян горького абрикоса, 1200 грамм необработанного гипса, 1200 грамм семян коикса, 400 грамм корневищ веретеника (атрактилода) мечевидного, 600 грамм пачули, 1200 грамм вербены, 800 грамм горца японского, 1200 грамм корневищ тростника, 600 г семян лепидиума, 600 г кожуры помело, 480 г артемизии однолетней и 400 г солодки.

Приготовление активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной:

Для каждой партии берут указанное количество лекарственного сырья для получения отвара (кроме солодки), отваривают двукратно, в первый раз добавляют 10-кратное количество воды, необработанный гипс отваривают в течение 30 минут, затем другое лекарственное сырье (кроме артемизии однолетней и пачули) отваривают в течение 60 минут, фильтруют с получением первого экстракта, добавляют артемизию однолетнюю и пачули вместе с лекарственным остатком от первого экстракта и добавляют 6-кратное количество воды, второй раз отваривают в течение 30 минут, экстрагированный раствор фильтруют через сито с размером ячеек 250 меш и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении до удельного веса 1,03~1,10 (ниже 60 °С); отдельно берут 400 граммов солодки и отваривают в первый раз в 10-кратном количестве воды в течение 60 минут, во второй раз отваривают в 10-кратном количестве воды в течение 40 минут,

экстрагированный раствор фильтруют через сито 250 меш, полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении до удельного веса 1,03~1,10 (ниже 60 °С), объединяют указанные выше сконцентрированные экстракты и высушивают распылением с получением 1200 граммов активного экстракта в виде порошка в соответствии с традиционной китайской медициной.

Приготовление композиции в соответствии с традиционной китайской медициной:

Берут сухой порошок активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, полученного, как указано выше, добавляют вспомогательные вещества лактозу и маннит (в соотношении 2:1), для приготовления гранул влажным способом используют этанол с концентрацией 90 %, сушат (70°C) в течение 90 минут и гранулируют с получением 1600 граммов гранул, а именно композиции (гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению.

### Вариант реализации 3

Приготовление композиции (гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав композиции:

Эфедра	4 кг	Горец японский	13,3 кг
Семена горького абрикоса	10 кг	Вербена	20 кг
Необработанный гипс	20 кг	Корневища тростника	20 кг
Семена коикса	20 кг	Семена лепидиума	10 кг
Корневища веретенника (атрактилода) мечевидного	6,7 кг	Кожура помело	10 кг
Пачули	10 кг	Солодка	6,7 кг
Артемизия однолетняя	8 кг		

Приготовление активного экстракта в соответствии с традиционной китайской медициной:

В многофункциональный экстракционный резервуар (модель DT-3m3, Wenzhou Pharmaceutical Machinery Instrument Factory) сначала помещают необработанный гипс, 10-кратное количество воды и отваривают в течение 30 минут, а затем добавляют другие лекарственные материалы (кроме артемизии однолетней и пачули), отваривают в течение 60 минут и фильтруют с получением первого экстракта. Затем добавляют артемизию однолетнюю и пачули к остатку от первого отвара и добавляют 6-кратное количество воды, второе отваривание проводят в течение 30 мин., экстрагированный раствор фильтруют и концентрируют при температуре ниже 60°C (концентратор комбинированного типа B-11, Tianjin Bidasheng Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.) до относительной плотности 1,02-1,10 (60 °C); солодку дважды отваривают отдельно, при первом отваре добавляют 10-кратное количество воды и отваривают в течение 60 минут, при втором отваре добавляют 10-кратное количество воды и отваривают в течение 40 минут, экстрагированный раствор фильтруют и концентрируют при температуре ниже 60 °C до относительной плотности 1,02-1,10 (60°C), полученные выше сконцентрированные экстракты объединяют и сушат распылением (полупромышленная распылительная сушилка H-Spray 5S, Beijing Hols Biotechnology Co., Ltd.) с получением 20 кг активного экстракта в виде сухого порошка в соответствии с традиционной китайской медициной согласно настоящему изобретению.

Приготовление композиции в соответствии с традиционной китайской медициной:

Берут активный экстракт в виде сухого порошка в соответствии с традиционной китайской медициной, полученный, как указано выше, добавляют к нему вспомогательные вещества (лактоза:маннит=2:1) в соотношении сухой порошок/вспомогательные вещества = 2,1~2,7:1, перемешивают в течение 30 минут. и помещают в лотковый смеситель (модель WCH-10, Zibo Shike Pharmaceutical Instrument Manufacturing Co., Ltd.), добавляют соответствующее количество 90 % этанола для приготовления пластичного материала, гранулы готовят мокрым способом, сушат и гранулируют с получением 25,8 кг композиции

(гранул) в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению.

#### Вариант реализации 4

Способ определения содержания гидрохлорида эфедрина и гидрохлорида псевдоэфедрина в композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению.

Содержание гидрохлорида эфедрина и гидрохлорида псевдоэфедрина в гранулах по настоящему изобретению определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при следующих условиях.

Условия хроматографирования и пригодность системы: высокоэффективный жидкостный хроматограф U3000 (Thermo Fisher Scientific Co., Ltd., США); хроматографическая колонка: Hipersil Gold C18 (250×4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ацетонитрил/0,1 % фосфорная кислота (содержащая 0,1 % триэтиламина) (3:97); длина волны обнаружения: 207 нм; температура колонки: 30 °С; скорость потока: 1 мл/мин; теоретическое число тарелок должно быть не менее 2000, рассчитанное по пику гидрохлорида эфедрина.

Приготовление эталонного раствора: берут соответствующее количество эталонного гидрохлорида эфедрина и эталонного гидрохлорида псевдоэфедрина, точно взвешивают и добавляют метанол для приготовления смешанного раствора, содержащего по 40 мкг каждого вещества в 1 мл, соответственно.

Приготовление испытуемого раствора: берут соответствующее количество гранул по настоящему изобретению, приготовленных по способу, как в Варианте реализации 3, и тонко их измельчают, берут 1 г и точно взвешивают, помещают в коническую колбу с пробкой, аккуратно добавляют 25 мл 70 % раствора метанола, раствор взвешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 30 минут, охлаждают, раствор снова взвешивают, используют 70% метанол для восполнения потерянной массы, равномерно встряхивают и фильтруют с получением испытуемого раствора.

Метод тестирования: 10 мкл эталонного раствора и 10 мкл испытуемого раствора точно абсорбируют соответственно и вводят в жидкостный хроматограф для измерения.

### Вариант реализации 5

Способ определения содержания нарингина и глицирризина в композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Содержание нарингина и глицирризиновой кислоты в гранулах по настоящему изобретению определяют с помощью ВЭЖХ при следующих условиях.

Условия хроматографирования: высокоэффективный жидкостный хроматограф U3000 (Thermo Fisher Scientific Co., Ltd., США); хроматографическая колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1×100 мм, 1,7 мкм); скорость потока: 0,35 мл/мин; температура колонки: 30 °С; объем вводимой пробы: 1,0 мкл; длина волны: 254 нм/284 нм; подвижная фаза А: 0,1 % муравьиная кислота в воде, В: ацетонитрил, градиентное элюирование:

Время, мин	А/ацетонитрил	В/0,1 % муравьиная кислота в воде
0	10 %	90 %
5	19 %	81 %
15	32 %	68 %
17	48 %	52 %
20,5	48 %	52 %
21,5	10 %	90 %
22	10 %	90 %

Приготовление раствора эталонного вещества: берут соответствующее количество эталонных нарингина и глицирризината аммония, точно взвешивают и готовят смешанный раствор, содержащий 0,8 мг нарингина и 0,2 мг глицирризина аммония в 1 мл метанола (масса глицирризина = масса глицирризината аммония/1,0207).

Приготовление испытуемого раствора: берут соответствующее количество гранул по настоящему изобретению, приготовленных в соответствии со способом, как в Варианте реализации 3, перемешивают до однородного состояния и тонко

измельчают, берут около 1,0 г и точно взвешивают, добавляют точно 25 мл 70 % метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 30 минут и охлаждают, раствор снова взвешивают и используют 70% метанол для восполнения потерянной массы, равномерно встряхивают и центрифугируют в течение 10 минут (скорость вращения 13000 об/мин), отбирают надосадочную жидкость и фильтруют с получением испытуемого раствора.

Способ тестирования: 10 мкл эталонного раствора и 10 мкл испытуемого раствора точно абсорбируют соответственно и вводят в жидкостный хроматограф для измерения.

#### Вариант реализации 6

Влияние способа экстракции лекарственного материала в соответствии с традиционной китайской медициной на состав экстракта для композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Чтобы определить влияние способов получения композиции в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению с экстракционным отвариванием лекарственных материалов по отдельности и с экстракционным отвариванием комбинации ингредиентов на содержание компонентов экстракта, авторы настоящего изобретения провели следующие экспериментальные исследования.

Способ исследования: для получения образца используют следующие семь способов: 1) 6 г эфедры добавляют в 60 мл воды для экстрагирования при кипячении в течение 1 ч; 2) 10 г солодки добавляют в 100 мл воды для экстрагирования при кипячении в течение 1 ч; 3) 238 г всего лекарственного материала рецептуры добавляют к 2380 мл воды для экстрагирования при кипячении в течение 1 ч; (4) весь лекарственный материал рецептуры без эфедры добавляют к 2320 мл воды для экстрагирования при кипячении в течение 1 ч; (5) весь лекарственный материал рецептуры без солодки добавляют к 2280 мл воды для экстрагирования при кипячении в течение 1 ч; (6) 238 мл экстрагированного раствора, полученного при экстракции всего материала рецептуры без солодки, добавляют к 10 мл экстрагированного раствора, полученного при экстракции только солодки; и (7) 228 мл экстрагированного раствора, полученного при экстракции

всего материала рецептуры без эфедры, добавляют к 6 мл экстрагированного раствора, полученного при экстракции только эфедры. После подготовки образцов их вводят и анализируют для определения содержания гидрохлорида эфедрина, гидрохлорида псевдоэфедрина и глицирризината аммония.

Результат эксперимента: как показано в Таблице 1, в случае, когда эфедру и солодку отваривают вместе, то наблюдается положительный эффект в отношении экстракции эфедрина, но в случае, если солодку отваривают вместе с эфедрой или с другими лекарственными материалами без эфедры, количество активных ингредиентов может уменьшаться. Следовательно, в процессе экстракции по настоящему изобретению солодку отваривают отдельно, а не вместе с другими лекарственными материалами.

Таблица 1: Влияние различных способов экстракции эфедры и солодки на содержание родственных компонентов

	Содержание гидрохлорида эфедрина	Содержание гидрохлорида псевдоэфедрина	Содержание глицирризината аммония
Отваривание только эфедры	0,71%	0,37%	---
Отваривание только солодки	---	---	1,22%
Совместное отваривание всего лекарственного материала рецептуры	0,82%	0,36%	0,90%
Весь лекарственный материал рецептуры без солодки	0,82%	0,39%	0%

Совместное после отваривания только солодки	0,79%	0,38%	1,08%
Весь лекарственный материал рецептуры без эфедры	0%	0%	0,91%
Совместное после отваривания только эфедры	0,71%	0,35%	0,89%

#### Вариант реализации 7

Приготовление таблеток в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав: 110 г эфедры, 460 г горца японского, 420 г семян горького абрикоса, 790 г вербены, 790 г необработанного гипса, 710 г корневищ тростника, 790 г семян коикса, 330 г семян лепидиума, 290 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 330 г кожуры помело, 420 г пачули, 290 г солодки и 250 г артемизии однолетней.

Способ приготовления:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 6-кратное количество воды и экстрагируют в течение 30 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 12-кратным количеством воды в течение 0,5 ч, фильтруют с получением фильтрата, к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули и экстрагируют 8-кратным количеством воды в течение 50 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60 °С; солодку дважды

экстрагируют 8-кратным количеством воды, каждый раз в течение одного часа, и фильтрат концентрируют до соответствующего объема; сконцентрированные растворы объединяют до относительной плотности около 1,02 (60°C) и высушивают распылением с получением лекарственного порошка, берут весь лекарственный порошок и добавляют соответствующее количество фармацевтических вспомогательных веществ, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, декстрин и стеарат магния, готовят гранулы и прессуют их в таблетки.

#### Вариант реализации 8

Приготовление капсул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав: 190 г эфедры, 540 г горца японского, 330 г семян горького абрикоса, 710 г вербены, 710 г необработанного гипса, 790 г корневищ тростника, 710 г семян коикса, 420 г семян лепидиума, 210 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 420 г кожуры помело, 330 г пачули, 210 г солодки и 350 г артемизии однолетней.

Способ приготовления:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 8-кратное количество воды и экстрагируют в течение 30 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 8-кратным количеством воды в течение 1 часа, фильтруют с получением фильтрата, к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули и экстрагируют 10-кратным количеством воды в течение 50 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60°C; солодку дважды экстрагируют 6-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа, и полученный фильтрат концентрируют до соответствующего объема; концентрированные растворы объединяют до относительной плотности около 1,02 (60 °C) и высушивают распылением с получением лекарственного порошка, берут весь лекарственный порошок и добавляют соответствующее количество гидрофосфата кальция, оксида магния, натрий карбоксиметилкрахмала и порошка

талька в качестве лекарственных наполнителей, готовят гранулы и прессуют их в таблетки.

#### Вариант реализации 9

Приготовление драже в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав: 130 г эфедры, 520 г горца японского, 400 г семян горького абрикоса, 730 г вербены, 770 г необработанного гипса, 730 г корневищ тростника, 770 г семян коикса, 400 г семян лепидиума, 230 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 350 г кожуры помело, 400 г пачули, 230 г солодки и 270 г артемизии однолетней.

Способ приготовления:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 15-кратное количество воды и экстрагируют в течение 20 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 12-кратным количеством воды в течение 0,5 ч, фильтруют с получением фильтрата, добавляют к лекарственному остатку артемизию однолетнюю и пачули и экстрагируют 6-кратным количеством воды в течение 30 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60 °С; солодку дважды экстрагируют 8-кратным количеством воды, каждый раз по 0,5 часа, и фильтрат концентрируют до соответствующего объема; концентрированные растворы объединяют до относительной плотности около 1,02 (60 °С), высушивают распылением с получением лекарственного порошка, берут весь лекарственный порошок, добавляют соответствующее количество стеариновой кислоты, ПЭГ4000, ПЭГ6000 в качестве фармацевтических вспомогательных веществ и готовят драже.

#### Вариант реализации 10

Приготовление пилюль в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав: 170 г эфедры, 480 г горца японского, 350 г семян горького абрикоса, 770 г вербены, 730 г необработанного гипса, 770 г корневищ тростника, 730 г семян коикса, 350 г семян лепидиума, 270 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 400 г кожуры помело, 350 г пачули, 270 г солодки и 330 г артемизии однолетней.

Способ приготовления:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 12-кратное количество воды и экстрагируют в течение 30 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 9-кратным количеством воды в течение 1 часа, фильтруют с получением фильтрата, добавляют к лекарственному остатку артемизию однолетнюю и пачули и экстрагируют 8-кратным количеством воды в течение 40 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60 °С; солодку дважды экстрагируют 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа, и полученный фильтрат концентрируют до соответствующего объема; концентрированные растворы смешивают до относительной плотности около 1,02 (60°С), высушивают распылением с получением лекарственного порошка, берут весь лекарственный порошок и добавляют соответствующее количество медового фармацевтического наполнителя, и изготавливают пилюли.

#### Вариант реализации 11

Приготовление гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению

Состав: 150 г эфедры, 375 г семян горького абрикоса, 750 г необработанного гипса, 750 г семян коикса, 250 г корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 г пачули, 750 г вербены, 500 г горца японского, 750 г корневищ тростника, 375 г семян лепидиума, 375 г кожуры помело, 300 г артемизии однолетней и 250 г солодки.

Способ приготовления:

Из вышеперечисленных тринадцати лекарственных материалов солодку отваривают отдельно, и, что касается остальных лекарственных материалов, необработанный гипс сначала помещают в 10-кратное количество воды и экстрагируют в течение 30 минут, а затем добавляют остальные лекарственные материалы, кроме артемизии однолетней и пачули, и экстрагируют 10-кратным количеством воды в течение 1 часа, фильтруют с получением фильтрата, добавляют к лекарственному остатку артемизию однолетнюю и пачули и экстрагируют 6-кратным количеством воды в течение 30 минут, фильтраты объединяют и концентрируют при температуре ниже 60 °С; солодку дважды экстрагируют 10-кратным количеством воды, каждый раз в течение 1 часа, и фильтрат концентрируют до соответствующего объема; сконцентрированные растворы объединяют до относительной плотности около 1,02 (60 °С) и высушивают распылением с получением 1100 г лекарственного порошка, берут весь лекарственный порошок и добавляют соответствующее количество лактозы, маннита и немного микрокристаллической целлюлозы, смешивают до однородности, распыляют 90%-ный раствор этанола с получением гранул и сушат при 60 °С, получая 1500 г гранул.

### Вариант реализации 12

Терапевтический эффект гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, оказываемый на мышей с пораженными легкими в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека.

#### 1 Испытуемый материал

##### 1.1 Испытуемый препарат

Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению были произведены 03.06.20, количество в пакете составляло 5 г/пакет, они были предоставлены Инновационным Центром Современной Китайской Медицины.

Применение: два раза в день по 2 пакета на прием.

##### 1.2 Активный препарат сравнения

Таблетки на основе хлорохина фосфата, покрытые сахаром: номер партии 2002114, срок годности январь 2022 года, производство Sichuan Shenghe Pharmaceutical Co., Ltd. Применение и дозировка: 1-2 дня: 1,0 г/60 кг/день; 3-7 дней: 0,5 г/60 кг/день.

Рекомбинантный человеческий интерферон  $\alpha 2b$  (*Pseudomonas*) для инъекций: номер партии R0191201, срок годности до 25.11.2021, спецификация 3 млн. ME/1 мл, производство Tianjin Weiming Biopharmaceutical Co., Ltd. Применение и дозировка: 10 млн. ME/день.

### 1.3 Экспериментальные животные

Мыши BALB/c в количестве 220 особей, SPF-класс, вес: 10-12 г, половина самцов и половина самок, 1100112011011024/5

SCXK (Пекин) 2016-0006

### 1.4 Штамм вируса и клетки

1.4.1 Штамм вируса: коронавирус человека (HCoV-229E) был предоставлен Институтом медицинской биотехнологии Китайской академии медицинских наук, пассирован в этой лаборатории и хранился в холодильнике при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  для будущего использования.

1.4.2 Линия клеток: Клетки легких эмбриона человека (MRC-5) были приобретены в Пекинском институте биотехнологии БейнаЧуанглянь (BeinaChuanglian), пассированы в этой лаборатории и хранились в жидком азоте для будущего использования.

## 2 Способ и полученный результат

### 2.1 Дозировка и лекарственная форма

Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению: клиническая дозировка для человека составляет 20 г/60 кг/день, а именно 0,33 г/кг массы тела; дозировка для мышей составляет 7,34 г/кг/день, 3,67 г/кг/день и 1,84 г/кг/день, соответственно, во время теста, и эти три

дозировки эквивалентны 2-кратному, однократному и 0,5-кратному количеству от клинической дозировки, соответственно.

## 2.2 Пассирование вируса

Берут культуральную колбу площадью 25 см<sup>2</sup>, в которой уже выращен монослой клеток MRC-5, сливают культуральный раствор и после трехкратной промывки поверхности клеток раствором для поддержания клеток добавляют 200 мкл раствора вируса HCoV-229E, колбу помещают в инкубатор при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub> для культивирования. Цитопатическое состояние наблюдают под инвертирующим микроскопом каждый день, инкубирование продолжают в течение 72-96 ч, пока 80 % клеток не проявят явный цитопатический эффект (CPE), затем колбу с клеточной культурой помещают для замораживания в низкотемпературный холодильник с температурой -80°C, и подвергают последовательно 3-кратному циклу замораживание-размораживание вирусного раствора, а затем определяют вирулентность вируса.

## 2.3 Определение титра вируса

Берут культуральную чашку, в которой уже выращен монослой клеток MRC-5, сливают культуральный раствор и после трехкратной промывки поверхности клеток раствором для поддержания клеток инокулируют разные титры раствора вируса HCoV-229E, которые получают каждый раз путем 10-кратного разбавления предыдущего титра, то есть всего будет 8 степеней разбавления 10<sup>-1</sup>~10<sup>-8</sup>, 100 мкл/лунка, 4 повторных лунки для каждой концентрации, в то же время культивируют нормальные клетки в качестве контроля. Все клетки культивируют в инкубаторе при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub>, каждый день наблюдают цитопатическое состояние под инвертирующим микроскопом и регистрируют цитопатическое состояние в каждой лунке в течение 72-96 часов. 50 % цитопатическую концентрацию (TCID<sub>50</sub>) рассчитывают по Риду-Мюнху.

## 2.4 Моделирование и тестирование

Берут 90 мышей Balb/c класса SPF, половину самцов и половину самок, с массой тела 10-12 г. Их случайным образом делят на нормальную контрольную группу, инфицированную вирусом 229E группу, контрольную группу, находящуюся

во влажных и холодных условиях, группу мышей с пораженными эпидемическим вирусом легкими (далее именуемую как модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими) в комбинированной модели заболевание-синдром эпидемической коронавирусной пневмонии человека, положительную группу, получающую препарат хлорохинфосфат, и положительную группу, получающую интерферон  $\alpha 2b$ , и группу, получающую высокую, среднюю и низкую дозировку гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, по 10 мышей в каждой группе. За исключением нормальной контрольной группы и инфицированной вирусом 229E группы, остальных мышей на всё время помещают в бокс с искусственным климатом с относительной влажностью  $90 \pm 3$  %, без ветра и температурой  $4 \pm 2$  °C, поддерживаемые каждый день, и вынимают после 4-часовой стимуляции в течение 7 дней подряд.

За исключением нормальной контрольной группы и контрольной группы, находящейся во влажных и холодных условиях, остальных мышей инфицируют вирусом TCID50HCOV-229E, вводя 100 капель назально в дозе 50 мкл/мышь после легкой анестезии эфиром на 5-й и 6-й дни стимуляции холодом и влагой. Каждой группе, подлежащей введению, начинают введение в день первого инфицирования, и каждой группе вводят дозу гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, а положительной группе вводят препарат хлорохинфосфат, через желудочный зонд в дозе 0,2 мл/10 г; нормальная контрольная группа, контрольная группа, находящаяся во влажных и холодных условиях, группа, инфицированная вирусом 229E, модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими получали нормальный физиологический раствор в тех же условиях; положительной группе, получающей препарат интерферон  $\alpha 2b$ , вводили исходный раствор препарата путем ингаляции, каждый раз в течение 20 мин. Его вводили один раз в сутки в течение 3 дней подряд. На 4-й день после инфицирования производили вскрытие с предварительным взвешиванием, наблюдали и выявляли следующие признаки.

2.4.1 Наблюдение за проявлением синдрома в соответствии с традиционной китайской медициной: ежедневно наблюдали за активностью, уровнем активности, состоянием кожи и шерсти и стулом мышей в каждой группе.

2.4.2 Легочный индекс и степень его ингибирования, рассчитанные путем изъятия и взвешивания легких

$$\text{Легочный индекс} = [\text{масса влажных легких (г)}/\text{масса тела (г)}] \times 100 \%$$

Степень ингибирования легочного индекса = (легочный индекс модельной контрольной группы - легочный индекс группы, получающей лекарственный препарат)/(легочный индекс модельной контрольной группы - легочный индекс нормальной контрольной группы) \* 100 %

2.4.3 Обнаружение нуклеиновой кислоты в легочной ткани (метод ОТ-ПЦР (RT-PCR))

Лизисная обработка с выделением нуклеиновой кислоты

После вскрытия мышей легочную ткань отдельно хранят в низкотемпературном холодильнике при  $-80^{\circ}\text{C}$ ; легочную ткань мыши достают из низкотемпературного холодильника при  $-80^{\circ}\text{C}$ , помещают в чистую ступку, приливают небольшое количество жидкого азота и растирают пестиком в порошок, этот порошок собирают в пробирке для центрифугирования объемом 1,5 мл и сразу же добавляют 1 мл реагента ТРИЗОЛ, встряхивают дно пробирки, образец как можно быстрее перемешивают для ресуспендирования; пробирку для центрифугирования помещают горизонтально при комнатной температуре и инкубируют в течение 20 мин; центрифугируют при  $4^{\circ}\text{C}$  и 12000 об/мин в течение 10 мин; осветленную надосадочную жидкость переносят в новую пробирку для центрифугирования объемом 1,5 мл; прибавляют 0,2 мл хлороформа, плотно закрывают пробкой от пробирки, пробирку для центрифугирования интенсивно встряхивают в течение 15 с и выдерживают при комнатной температуре в течение 2—3 мин до расслоения жидкости; центрифугируют при  $4^{\circ}\text{C}$  и 12000 об/мин в течение 15 мин; осветленный супернатант осторожно переносят в новую пробирку для центрифугирования объемом 1,5 мл, добавляют 0,5 мл изопропанола, равномерно перемешивают и инкубируют при комнатной температуре в течение 30 мин; центрифугируют при  $4^{\circ}\text{C}$  и 12000 об/мин в течение 10 мин; надосадочную жидкость сливают, осадок осторожно промывают 1 мл 75 %-ного этанола (чтобы белый осадок осторожно всплыл); центрифугируют при  $4^{\circ}\text{C}$  и 7500 об/мин в течение 5 мин; супернатант абсорбируют, осадок РНК кратковременно подсушивают в

течение 5-10 мин; и этот осадок растворяют в 20 мкл диэтилпиракарбонатной воды (ДЭПК-Н<sub>2</sub>O) и хранят в низкотемпературном холодильнике при -80 °С.

#### Обнаружение нуклеиновой кислоты

Обработка контрольного вещества с нуклеиновой кислотой: ДЭПК-Н<sub>2</sub>O используют в качестве отрицательного контроля. Положительное контрольное вещество разбавляют с градиентом в 10, 100 и 1000 раз.

Приготовление реагентов: берут  $n \times 18$  мкл смешанного раствора для флуоресцентного ПЦР-детектирования нуклеиновой кислоты вируса HCoV-229E,  $n \times 1$  мкл вещества внутреннего контроля и  $n \times 1$  мкл фермента ОТ-ПЦР ( $n$  — количество реакционных пробирок), встряхивают и перемешивают до однородного состояния в течение нескольких секунд и центрифугируют при 3000 об/мин в течение нескольких секунд.

Приготовление образца: берут 20 мкл вышеуказанного смешанного раствора и помещают его в пробирку для полимеразной цепной реакции (ПЦР), затем берут 5 мкл экстракционного раствора образца с нуклеиновой кислотой, ДЭПК-Н<sub>2</sub>O и положительное контрольное вещество и добавляют в пробирку для ПЦР, соответственно, крышку пробирки закрывают, центрифугируют в течение нескольких секунд, чтобы вся жидкость оказалась на дне, и сразу же проводят реакцию ПЦР-амплификации.

Параметры цикла: 45°C×10 мин; 95°C×15 мин; затем проводят цикл 40 раз в соответствии со схемой 95°C×15 сек → 60°C×60 сек; одноточечное флуоресцентное детектирование проводят при 60 °С, а объем реакционной системы составляет 25 мкл.

#### 2.4.4 Обнаружение гастрина (GAS), мотилина (MTL) в сыворотке крови мышей и фактора воспаления в легочной ткани (метод ELISA)

После вскрытия плазму крови мыши выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин и центрифугируют при 3000×g в течение 10 мин, супернатант абсорбируют в новую пробирку Эппендорфа (EP) и хранят при -20 °С. Во время обнаружения операции выполняют в соответствии с инструкциями для

набора, и считыватель микропланшетов определяет каждый индекс при абсорбции при 450 нм.

Образец гомогената легочной ткани: после взвешивания легочной ткани мыши её собирают и хранят при  $-4^{\circ}\text{C}$ . После взвешивания 50 мг легочной ткани и добавления 500 мкл физиологического раствора ткань гомогенизируют с помощью ультразвукового дезинтегратора клеток и центрифугируют при  $-4^{\circ}\text{C}$  при 1000 г в течение 10 минут с помощью низкотемпературной высокоскоростной центрифуги. После абсорбции надосадочной жидкости ее отдельно упаковывают и хранят в холодильнике при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  для последующего использования. Повторное замораживание и оттаивание исключено. Во время обнаружения операции выполняют в соответствии с инструкциями для набора, и считыватель микропланшетов определяет каждый индекс при абсорбции при 450 нм.

#### 2.4.5 Проточная цитофлуориметрия субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови и пропорции В-лимфоцитов у мышей

Центрифугу предварительно охлаждают до  $4^{\circ}\text{C}$ . У мыши удаляют глаза и берут кровь, 3 капли крови (около 150 мкл) добавляют в пробирку для центрифугирования объемом 15 мл, заполненную 10 мл  $1\times\text{PBS}$  (фосфатный буфер), и центрифугируют при 1600 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре; надосадочную жидкость осторожно отбирают пипеткой, в каждую пробирку добавляют по 1 мл лизата эритроцитов для ресуспендирования клеточного осадка, лизируют при комнатной температуре в течение примерно 5-10 мин, пока жидкость первоначально мутная не станет прозрачной, добавляют 10 мл фосфатного буфера (PBS) для прекращения лизиса, центрифугируют при 2000 об/мин и  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин, отбрасывают надосадочную жидкость. Клеточный осадок ресуспендируют в 10 мл PBS, центрифугируют при 2000 об/мин и  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин, отбрасывают надосадочную жидкость, ресуспендируют с 200 мкл блокирующего раствора (PBS, содержащий 5 % фетальной телячьей сыворотки (FBS)) и суспензию клеток переносят в пробирку Эппендорфа объемом 1,5-мл и блокируют при  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Антитела для проточной цитофлуориметрии готовят в блокирующем растворе в темноте следующим образом: FITC-меченые антимышиные антитела CD3e, PE-меченые антимышиные антитела CD19, PerCP-Cy5,5-меченые антимышиные антитела CD4 и APC-меченые антимышиные

антитела CD8a, полученный объем препаратов в каждой пробирке с клетками составляет: 0,3 мкл для каждого антитела и 50 мкл блокирующего раствора.

Суспензию клеток центрифугируют при 2000 об/мин и 4°C в течение 5 мин, отбрасывают надосадочную жидкость. Добавляют антитела для проточной цитофлуориметрии по 50 мкл в каждую пробирку, окрашивают при 4°C в течение 30 мин в темноте, добавляют 1 мл PBS, центрифугируют при 2000 об/мин и 4°C в течение 5 мин и надосадочную жидкость отбрасывают. Клетки ресуспендируют с 200 мкл PBS, содержащего 2 % FBS, переносят в пробирку для проточной цитофлуориметрии и обнаруживают с помощью прибора.

## 2.5 Результаты теста

2.5.1 Влияние препарата на проявление синдрома в соответствии с традиционной китайской медициной

Модельных мышей помещают в интеллектуальный бокс с искусственным климатом, на 4-й день после стимуляции холодом и влагой они, по-видимому, держатся вместе, активность снижена, уровень активности снижен, и в то же время они проявляют раздражительность, кусаются и дерутся, шерсть мокрая и спутанная, стул светлый и липкий, что указывает на то, что в начале присутствуют симптомы холодно-влажного синдрома. С 5-го дня воздействия холодом и влагой инфицируют коронавирусом в течение 4 дней после инфицирования. У мышей в модельной группе наблюдается феномен сидения вместе, уровень активности значительно снижается, драчливое поведение больше не проявляется, шерсть становится тусклой и сухой, а цвет стула становится темным и он становится сухим. Характеристики соответствуют проявлениям синдрома в соответствии с традиционной китайской медициной, сформирована комбинированная модель заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающего легкие у мышей в холодных и влажных условиях. По сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими, в трех группах введения доз гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, значительно повышена активность и способность мышей реагировать, а состояние шерсти и стула в определенной степени улучшается.

## 2.5.2 Влияние на легочный индекс мышей

Таблица 2: Терапевтический эффект лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей в холодных и влажных условиях

Группа	Дозировка (г/кг/день)	Количество животных (особей)	Легочный индекс	Степень ингибирования, %	
			(масса легких/100 г массы тела)		
Нормальная контрольная группа	-	10	0,67±0,04	-	
Контрольная группа, находящаяся в холодных и влажных условиях	-	10	0,69±0,03	-	
Группа, инфицированная вирусом 229E	-	10	0,83±0,05 <sup>##</sup>	-	
Модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими	-	10	0,87±0,07 <sup>##</sup>	-	
Группа, получающая хлорохин фосфат	1день: 0,18 г/кг/день	7	0,85±0,11	9,82	
	2-3: 0,09 г/кг/день				
Группа, получающая интерферон α2b	3 млн. МЕ, 20 мин	10	0,79±0,11	40,38	
Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по	Высокая дозировка	7,34	10	0,76±0,09 <sup>**</sup>	54,96
	Средняя дозировка	3,67	10	0,70±0,06 <sup>**</sup>	81,08

настоящему изобретению	Низкая дозировка	1,84	10	0,75±0,03**	58,48
------------------------	------------------	------	----	-------------	-------

Примечание: ##  $p < 0,01$  по сравнению с нормальной контрольной группой; и \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими

Результаты, приведенные в таблице 2 и на Фиг. 1, показывают, что легочный индекс у мышей в модельной группе с пораженными эпидемическим вирусом легкими значительно увеличился, и существует значимое различие по сравнению с нормальной контрольной группой ( $P < 0,01$ ); при высоких, средних и низких дозах гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может значительно снижаться легочный индекс у мышей и существует значимое различие по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими ( $P < 0,01$ ), а степень ингибирования легочного индекса составляет 54,96 %, 81,08 % и 58,48 %, соответственно. Видно, что гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению обладают очевидным терапевтическим эффектом в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей в холодных и влажных условиях.

### 2.5.3 Влияние на MTL и GAS в сыворотке мышей

Таблица 3: Терапевтический эффект средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей

Группа (6 особей/группа)	Дозировка (г/кг/день)	Содержание фактора в сыворотке (пг/мл)	
		GAS	MTL

Нормальная контрольная группа		-	17,89±2,18	112,86±22,84
Контрольная группа, находящаяся в холодных и влажных условиях		-	8,71±1,26 <sup>##</sup>	155,03±13,16 <sup>##</sup>
Группа, инфицированная вирусом 229E		-	19,31±2,67	105,48±10,22
Модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими		-	10,48±1,40 <sup>##</sup>	157,20±10,07 <sup>##</sup>
Группа, получающая хлорохин фосфат		1 день: 0,18 г/кг/день, 2~3: 0,09 г/кг/день	8,75±1,41	105,69±16,85 <sup>**</sup>
Группа, получающая интерферон α2b		300 млн. МЕ, 20 мин	8,94±1,07	115,43±7,90 <sup>**</sup>
Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению	Высокая дозировка	7,34	23,42±3,25 <sup>**</sup>	126,83±20,41 <sup>**</sup>
	Средняя дозировка	3,67	21,15±1,58 <sup>**</sup>	139,59±16,33 <sup>*</sup>
	Низкая дозировка	1,84	24,01±10,09 <sup>**</sup>	149,01±22,28

Примечание: <sup>##</sup> p<0,01 по сравнению с нормальной контрольной группой; и <sup>\*\*</sup> p<0,01 по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими

Результаты, приведенные в таблице. 3 и на Фиг. 2А и 2В, показывают, что содержание GAS в сыворотке крови мышей в модельной группе с пораженными эпидемическим вирусом легкими значительно меньше, содержание MTL значительно больше, и имеется значимое различие по сравнению с нормальной контрольной группой (P<0,01); в трех дозировках гранулы в соответствии с

традиционной китайской медициной по настоящему изобретению могут значительно увеличить содержание GAS, а в группах высокой и средней дозировок может значительно снизиться содержание MTL, при этом существуют значимые различия по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ).

#### 2.5.4 Влияние на вирусную нагрузку в легочной ткани мыши

Таблица 4: Терапевтический эффект средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей

Группа	Дозировка (г/кг/день)	Количество животных (особей)	Вирусная нагрузка
Нормальная контрольная группа	-	10	отсутствует
Контрольная группа, находящаяся в холодных и влажных условиях	-	10	отсутствует
Группа, инфицированная вирусом 229E	-	10	135713,63±81704,30
Модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими	-	10	121477,69±35035,81 <sup>##</sup>
	1 день: 0,18г/кг/день	7	56027,66±31638,92 <sup>**</sup>
Группа, получающая хлорохин фосфат	2~3: 0,09 г/кг/день		
Группа, получающая интерферон α2b	300 млн. МЕ, 20 мин	10	63758,38±17530,19 <sup>**</sup>

	Высокая дозировка	7,34	10	76053,48±30673,93*
Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению	Средняя дозировка	3,67	10	32514,58±37364,92**
	Низкая дозировка	1,84	10	61379,29±24918,82**

Примечание: ##  $p < 0,01$  по сравнению с нормальной контрольной группой; и \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими

Результаты, приведенные в таблице 4 и на Фиг. 3А и 3В, показывают, что экспрессия нуклеиновой кислоты HCoV-229E отсутствует в легочной ткани в нормальной контрольной группе и в контрольной группе, находящейся в холодных и влажных условиях; имеется значительная экспрессия нуклеиновой кислоты в легочной ткани мышей в модельной группе с пораженными эпидемическим вирусом легкими; в группах трех дозировок гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению могут значительно снизить экспрессию вирусных нуклеиновых кислот в легочной ткани.

#### 2.5.5 Влияние на содержание факторов воспаления в легочной ткани мыши

Таблица 5: Терапевтический эффект средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей

Группа (6 особей/группа)	Дозировка (г/кг/день)	Содержание фактора воспаления в легочной ткани (пг/мл)
--------------------------	-----------------------	--------------------------------------------------------

		IL-6	IL-10	TNF- α	INF-γ	
Нормальная контрольная группа		56,12±11,56	41,23±35,62	9,48±6,34	4,85±5,10	
Контрольная группа, находящаяся в холодных и влажных условиях		113,90±35,72 <sup>##</sup>	107,17±42,27 <sup>#</sup>	13,53±13,95	4,99±3,75	
Группа, инфицированная вирусом 229E		167,66±28,04 <sup>##</sup>	20,36±43,41 <sup>##</sup>	59,54±27,60 <sup>##</sup>	1,54±1,31	
Модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими		284,75±30,38 <sup>##</sup>	121,96±35,13 <sup>##</sup>	87,35±5,41 <sup>##</sup>	1,65±3,48	
Группа, получающая хлорохин фосфат	1 день: 0,18г/кг/день	149,98±29,37 <sup>**</sup>	52,54±29,40 <sup>**</sup>	38,33±9,62 <sup>**</sup>	2,77±3,48	
	2~3 дня: 0,09 г/кг/день					
Группа, получающая интерферон α2b 300 млн. МЕ, 20 мин		199,07±38,37 <sup>**</sup>	102,25±58,14	33,86±8,72 <sup>**</sup>	4,20±3,39	
Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению	Высокая дозировка	7,34	120,88±20,96 <sup>**</sup>	46,70±16,05 <sup>**</sup>	52,25±12,29 <sup>**</sup>	1,00±4,42
	Средняя дозировка	3,67	138,41±34,98 <sup>**</sup>	104,57±34,12	66,20±7,39 <sup>**</sup>	-0,23±2,85
	Низкая дозировка	1,84	151,49±11,98 <sup>**</sup>	111,06±24,11	43,59±12,07 <sup>**</sup>	1,22±3,00

Примечание: # p<0,05 и ## p<0,01 по сравнению с нормальной контрольной группой; и \*\* p<0,01 по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими

Результаты, приведенные в таблице 5, показывают, что содержание факторов воспаления IL-6, IL-10 и TNF-α в легочной ткани мышей в модельной группе с пораженными эпидемическим вирусом легкими значительно больше, и существует значимое различие по сравнению с нормальной контрольной группой (P<0,01); и в группах трех дозировок гранулы в соответствии с традиционной

китайской медициной по настоящему изобретению могут значительно снизить содержание IL-6 и TNF- $\alpha$ , при этом в группе, получающей высокую дозу, может значительно снизиться содержание IL-10, и существует значимое различие по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими ( $P < 0,01$ ).

#### 2.5.6 Влияние на процентное содержание лимфоцитов в периферической крови мышей

Таблица 6: Терапевтический эффект средства в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей

Группа (6 особей/группа)	Дозировка (г/кг/день)	Процентное содержание иммунных клеток в периферической крови (%)			
		CD4 <sup>+</sup> T-клетки	CD8 <sup>+</sup> T-клетки	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	B-клетки
Нормальная контрольная группа	-	42,00 $\pm$ 9,87	24,38 $\pm$ 2,19	1,75 $\pm$ 0,56	23,05 $\pm$ 3,25
Контрольная группа, находящаяся в холодных и влажных условиях	-	30,72 $\pm$ 13,64	15,20 $\pm$ 5,29 <sup>##</sup>	1,98 $\pm$ 0,34	18,10 $\pm$ 8,61
Группа, инфицированная вирусом 229E	-	29,70 $\pm$ 11,96	7,47 $\pm$ 5,11 <sup>##</sup>	4,92 $\pm$ 2,51 <sup>#</sup>	7,64 $\pm$ 7,89 <sup>##</sup>
Модельная группа с пораженными эпидемическим вирусом легкими	-	26,56 $\pm$ 10,71 <sup>#</sup>	7,46 $\pm$ 5,92 <sup>##</sup>	5,03 $\pm$ 2,99 <sup>#</sup>	8,50 $\pm$ 8,80 <sup>##</sup>
Группа, получающая хлорохин фосфат	1 день: 0,18г/кг/день	32,47 $\pm$ 4,65	20,03 $\pm$ 3,68 <sup>**</sup>	1,65 $\pm$ 0,23 <sup>*</sup>	15,72 $\pm$ 2,24
	2~3 дня: 0,09 г/кг/день				

Группа, получающая интерферон $\alpha 2b$		300 млн. МЕ, 20 мин	35,17 $\pm$ 4,24	19,68 $\pm$ 4,53**	1,92 $\pm$ 0,63*	6,40 $\pm$ 0,98
Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению	Высокая дозировка	7,34	40,18 $\pm$ 5,13*	25,03 $\pm$ 3,31**	1,66 $\pm$ 0,49*	18,30 $\pm$ 0,97*
	Средняя дозировка	3,67	32,75 $\pm$ 3,85	25,07 $\pm$ 3,82**	1,35 $\pm$ 0,36*	15,10 $\pm$ 1,67
	Низкая дозировка	1,84	36,05 $\pm$ 1,16	25,97 $\pm$ 2,98**	1,41 $\pm$ 0,23*	16,28 $\pm$ 0,84

Примечание: ## $p < 0,01$  по сравнению с нормальной контрольной группой; и \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими.

Результаты, приведенные в таблице 6, показывают, что процентное содержание иммунных клеток CD4+Т-клеток, CD8+Т-клеток и В-клеток в периферической крови мышей в модельной группе с пораженными эпидемическим вирусом легкими значительно снижено, и имеется значимое различие по сравнению с нормальной контрольной группой ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ); в группе, получающей высокую дозу гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению может значительно увеличиться процентное содержание CD4+Т-клеток, CD8+Т-клеток и В-клеток, а в группах, получающих среднюю и низкую дозы, может значительно увеличиться процентное содержание CD8+Т-клеток, при этом в группах трех дозировок может значительно увеличиться значение CD4+/CD8+, и существует значимое различие по сравнению с модельной группой с пораженными эпидемическим вирусом легкими ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ).

В заключение:

При использовании комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей в холодных и влажных условиях, и путем наблюдения за такими показателями, как внешний вид и поведенческие проявления синдромов у мышей в соответствии с традиционной китайской медициной, изменения желудочно-кишечных гормонов в сыворотке; легочный индекс, экспрессия вирусных нуклеиновых кислот в легочной ткани и содержание воспалительных цитокинов; процентное содержание иммунных

клеток в периферической крови и обнаруженной патологии легочной ткани, был оценен терапевтический эффект гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей в холодных и влажных условиях.

После того, как была подготовлена мышьяная модель, три дозировки гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению составляли 7,34 г/кг/день, 3,67 г/кг/день и 1,84 г/кг/день (и эти три дозировки эквивалентны 2-кратному, однократному и 0,5-кратному количеству от клинической дозировки, соответственно). Гранулы вводили через желудочный зонд один раз в день в течение 3 дней подряд. Результаты показали, что:

1. Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в указанных трех дозировках смогли значительно снизить легочный индекс у мышей, при этом степень ингибирования легочного индекса составляла 54,96 %, 81,08 % и 58,48 %, соответственно.

2. Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в указанных трех дозировках смогли значительно снизить экспрессию вирусных нуклеиновых кислот в легочной ткани мышей.

3. Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в указанных трех дозировках смогли значительно увеличить содержание GAS в сыворотке крови мышей, а высокие и средние дозы смогли значительно снизить содержание MTL в сыворотке крови.

4. В группе, получавшей высокую дозировку гранул в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению, значительно увеличилось процентное содержание CD4+Т-клеток, CD8+Т-клеток и В-клеток, в группе, получавшей среднюю и низкую дозировки, значительно увеличилось процентное содержание CD8+Т-клеток, и указанные три дозировки смогли значительно увеличить значение CD4+/CD8+.

5. Гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению в указанных трех дозировках смогли значительно

снизить содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  в легочной ткани мышей; в группе, получавшей высокую дозировку, значительно снизилось содержание IL-10 в легочной ткани мышей; и не было существенного влияния на содержание IFN- $\gamma$  в легочной ткани.

Вышеприведенные результаты исследований показывают, что гранулы в соответствии с традиционной китайской медициной по настоящему изобретению обладают явными терапевтическими эффектами в комбинированной модели заболевание-синдром при эпидемической коронавирусной пневмонии человека, поражающей легкие у мышей в холодных и влажных условиях, и обеспечивают лабораторную основу для клинического лечения COVID-19.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной, где лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной получено из следующего лекарственного сырья, по массе: 110~190 частей эфедры, 460~540 частей горца японского, 330~420 частей семян горького абрикоса, 710~790 частей вербены, 710~790 частей необработанного гипса, 710~790 частей корневищ тростника, 710~790 частей семян коикса, 330~420 частей семян лепидиума, 210~290 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 330~420 частей кожуры помело, 330~420 частей пачули, 210~290 частей солодки и 250~350 частей артемизии однолетней.

2. Лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по п.1, где лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной получено из следующего лекарственного сырья, по массе: 130~170 частей эфедры, 480~520 частей горца японского, 350~400 частей семян горького абрикоса, 730~770 частей вербены, 730~770 частей необработанного гипса, 730~770 частей корневищ тростника, 730~770 частей семян коикса, 350~420 частей семян лепидиума, 230~270 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 350~400 частей кожуры помело, 350~400 частей пачули, 230~270 частей солодки и 270~330 частей артемизии однолетней.

3. Лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной по п.2, где лекарственное средство в соответствии с традиционной китайской медициной получено из следующего лекарственного сырья, по массе: 150 частей эфедры, 500 частей горца японского, 375 частей семян горького абрикоса, 750 частей вербены, 750 частей необработанного гипса, 750 частей корневищ тростника, 750 частей семян коикса, 375 частей семян лепидиума, 250 частей корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, 375 частей кожуры помело, 375 частей пачули, 250 частей солодки и 300 частей артемизии однолетней.

4. Активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по любому из п.п.1-3, где активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной

состоит из первого водного экстракта и второго водного экстракта, причем первый водный экстракт представляет собой водный экстракт эфедры, семян горького абрикоса, необработанного гипса, семян коикса, корневищ веретенника (атрактилода) мечевидного, пачули, горца японского, вербены, корневищ тростника, семян лепидиума, кожуры помело и артемизии однолетней, второй водный экстракт представляет собой водный экстракт солодки, и первый водный экстракт и второй экстракт получены путем экстрагирования по отдельности.

5. Активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по любому из п.п.1-3, где первый водный экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 3-15-кратное количество воды, экстрагируют в течение 10-90 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода) мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или более раз 3-15-кратным количеством воды, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии.

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, добавляют 3-10-кратное количество воды, экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 10-80 минут, фильтруют и полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата, и

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

6. Активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по п. 4 или 5, где первый водный экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

(1) необработанный гипс помещают в 10-кратное количество водного раствора и экстрагируют в течение 20-40 минут, затем добавляют эфедру, семена горького абрикоса, семена коикса, корневища веретенника (атрактилода)

мечевидного, горец японский, вербену, корневища тростника, семена лепидиума и кожуру помело и экстрагируют один или два раза 10-кратным количеством воды каждый раз в течение 1 часа, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением первого фильтрата, а лекарственный остаток непосредственно используют на следующей стадии;

(2) к лекарственному остатку добавляют артемизию однолетнюю и пачули, добавляют 6-кратное количество воды, экстрагируют один или два раза, каждый раз в течение 20-40 минут, фильтруют и полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют с получением второго фильтрата; и

(3) первый фильтрат и второй фильтрат объединяют и концентрируют с получением первого экстракта.

7. Активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по п. 5 или 6, где второй водный экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

солодку помещают в 3-15-кратное количество воды и экстрагируют один или более раз, каждый раз в течение 20-90 минут, фильтруют, полученные после многократного экстрагирования фильтраты объединяют и концентрируют полученный фильтрат с получением второго водного экстракта.

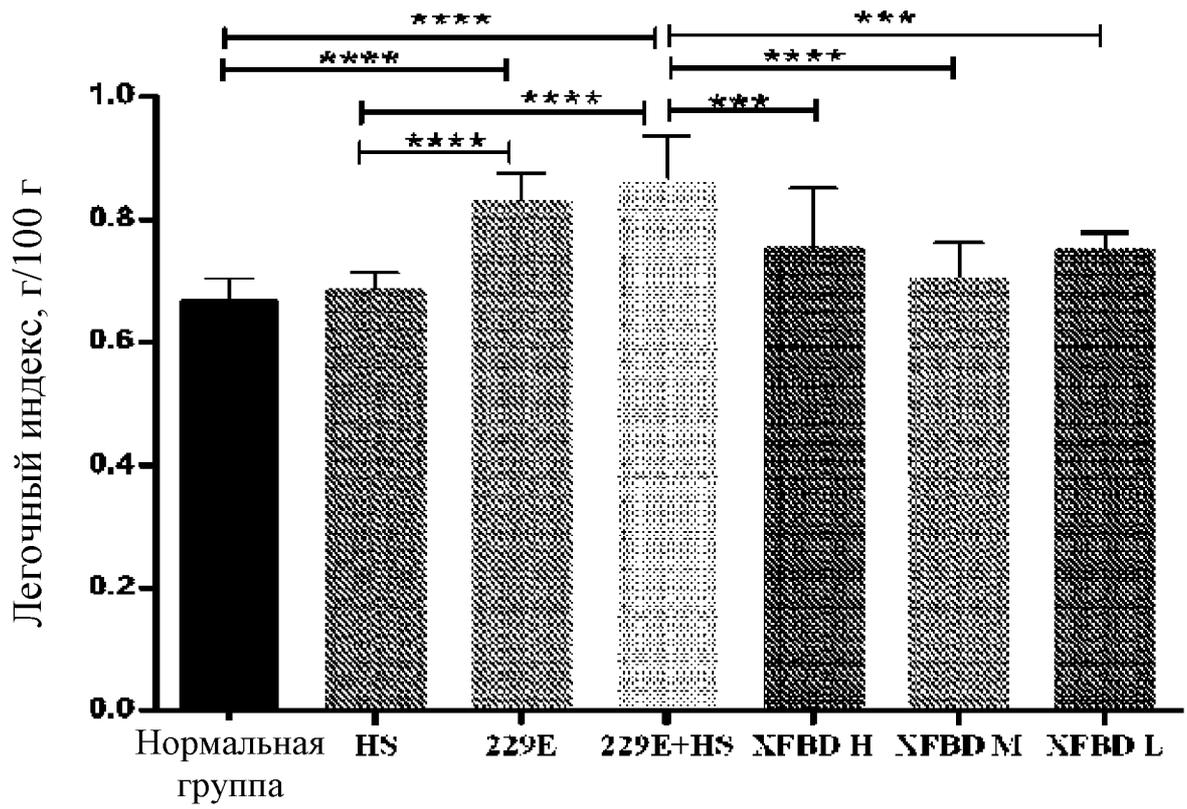
8. Активный экстракт для лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по п.5 или 6, где второй водный экстракт получен способом, включающим следующие стадии:

солодку помещают в 10-кратное количество воды и экстрагируют один или два раза, причем каждый раз по 40 минут, фильтруют, полученные после двукратного экстрагирования фильтраты объединяют, концентрируют полученный фильтрат с получением второго водного экстракта.

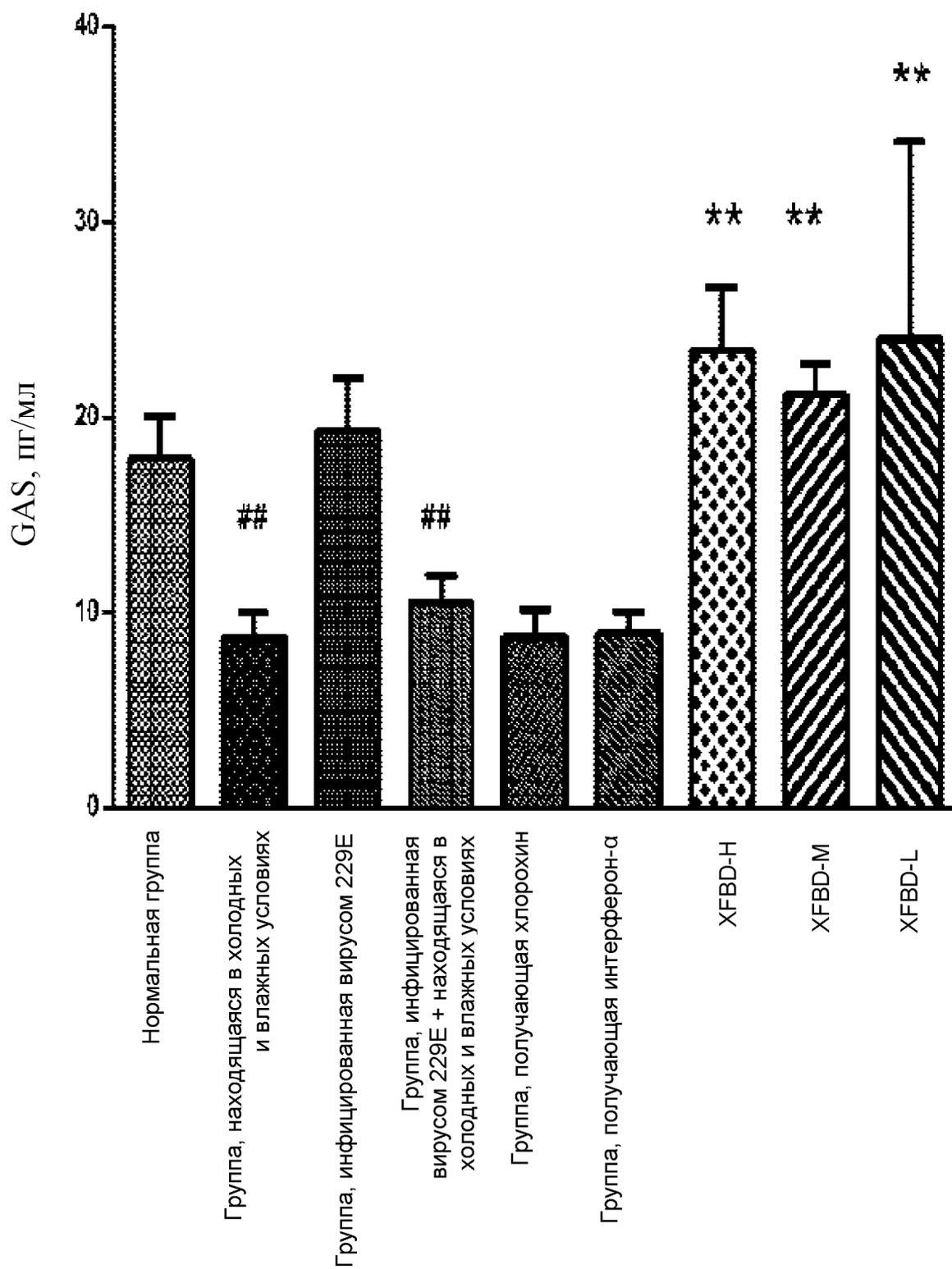
9. Применение лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по любому из п.п. 1-3 для получения лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной для циркуляции энергии ци в легких и детоксикации.

10. Применение лекарственного средства в соответствии с традиционной китайской медициной по любому из п.п.1-3 для получения лекарственного препарата для лечения коронавирусного заболевания.

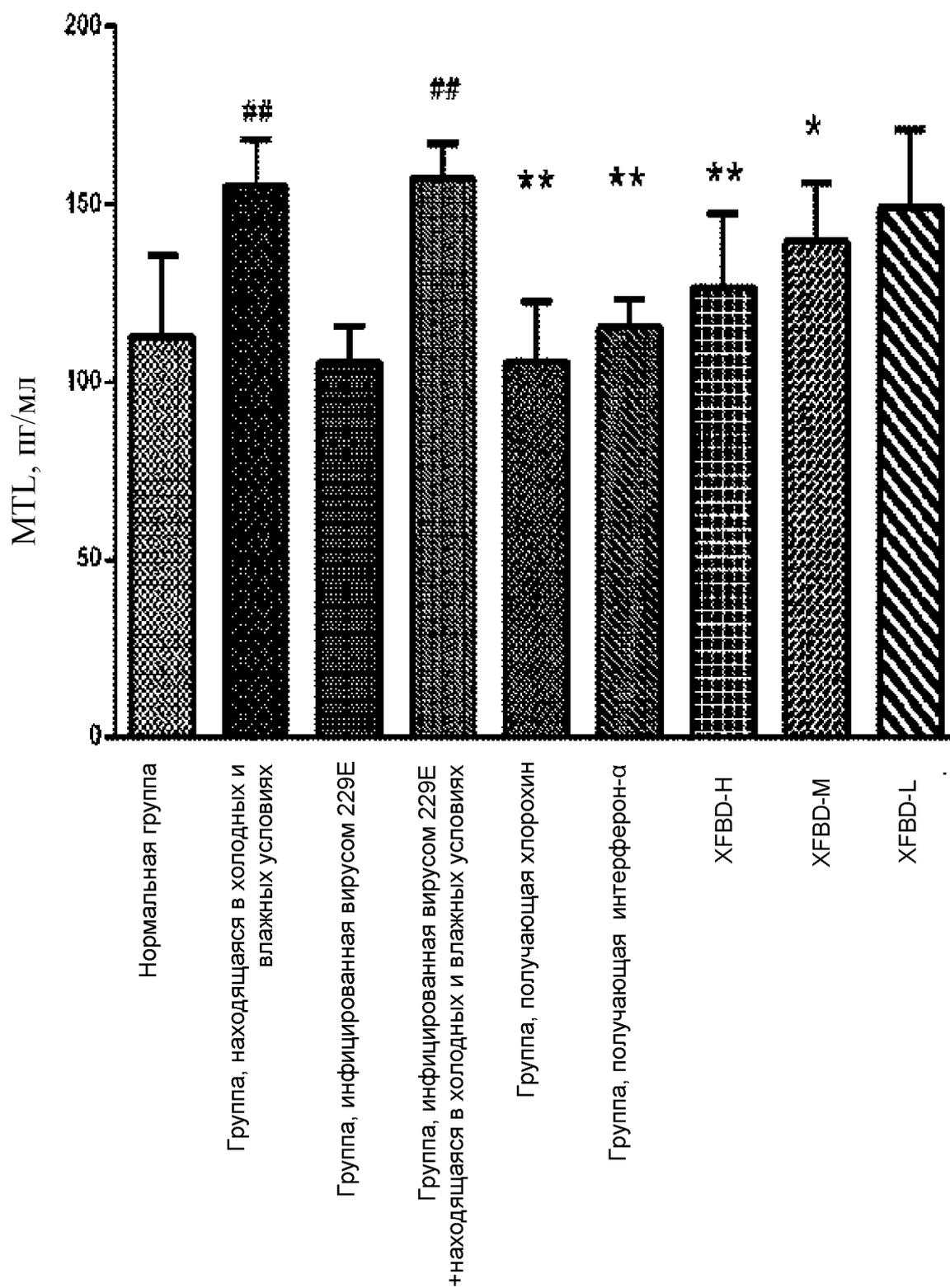
11. Применение по п.9, где коронавирусное заболевание представляет собой заболевание, вызванное новым типом коронавируса (COVID-19).



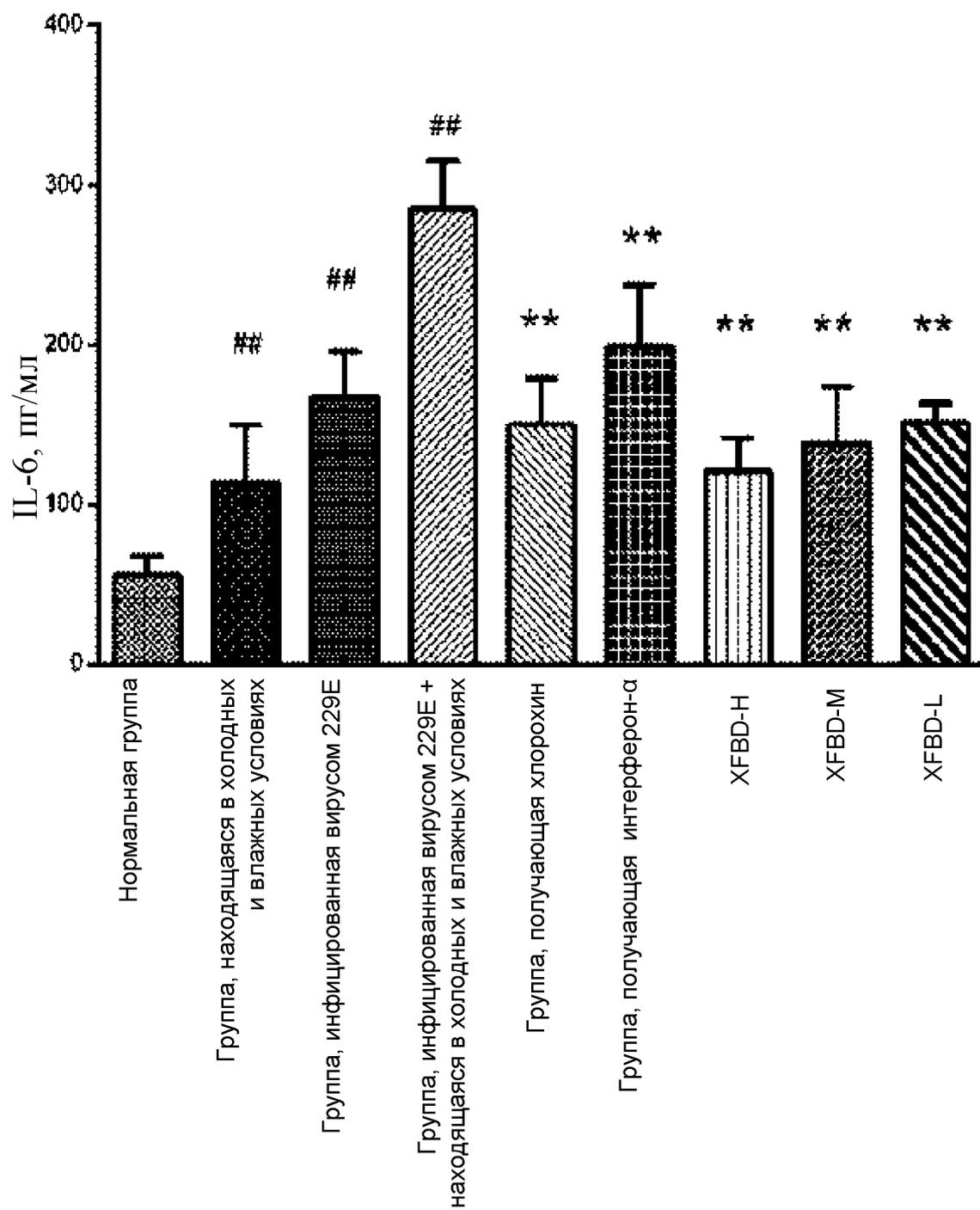
Фиг.1



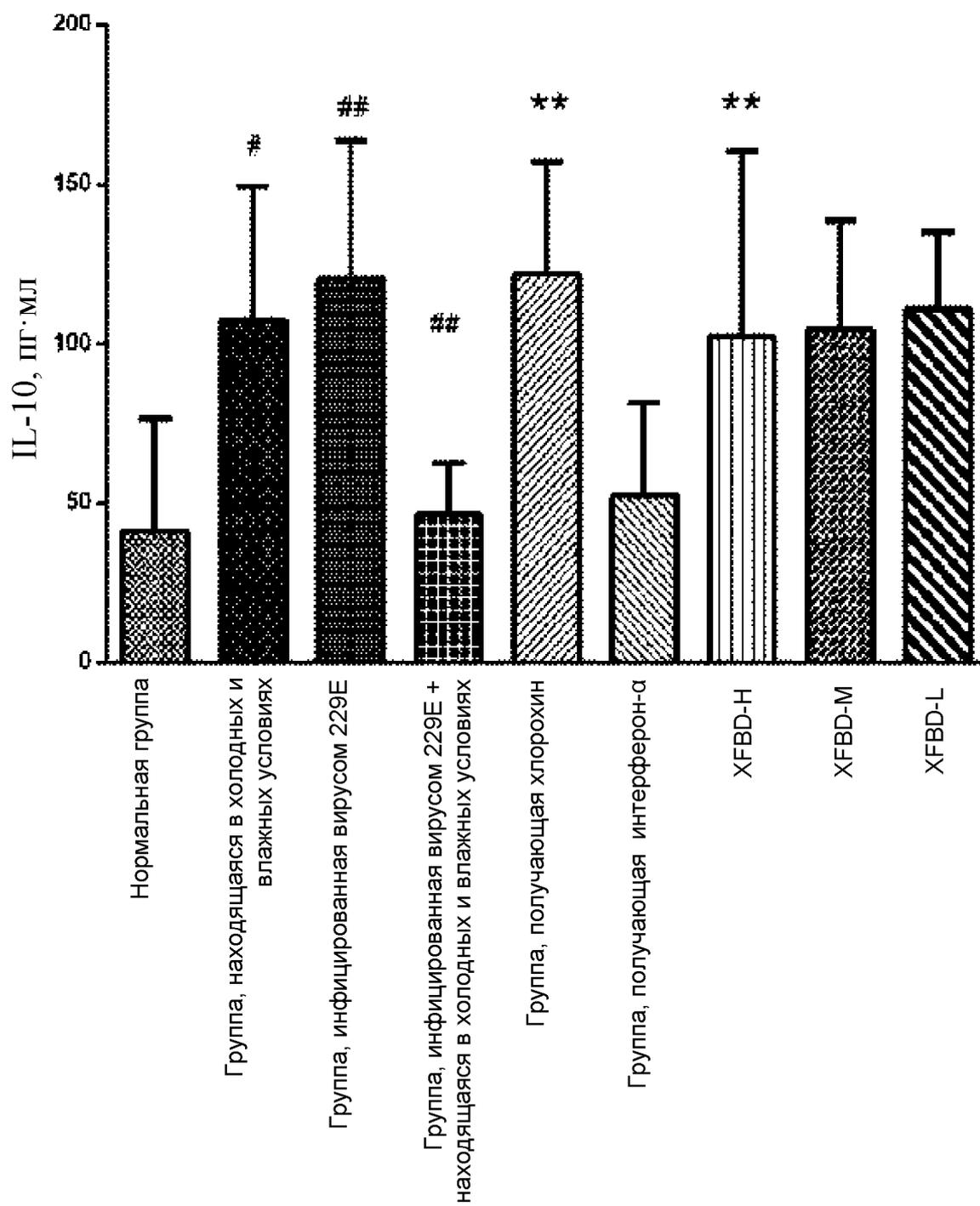
Фиг.2А



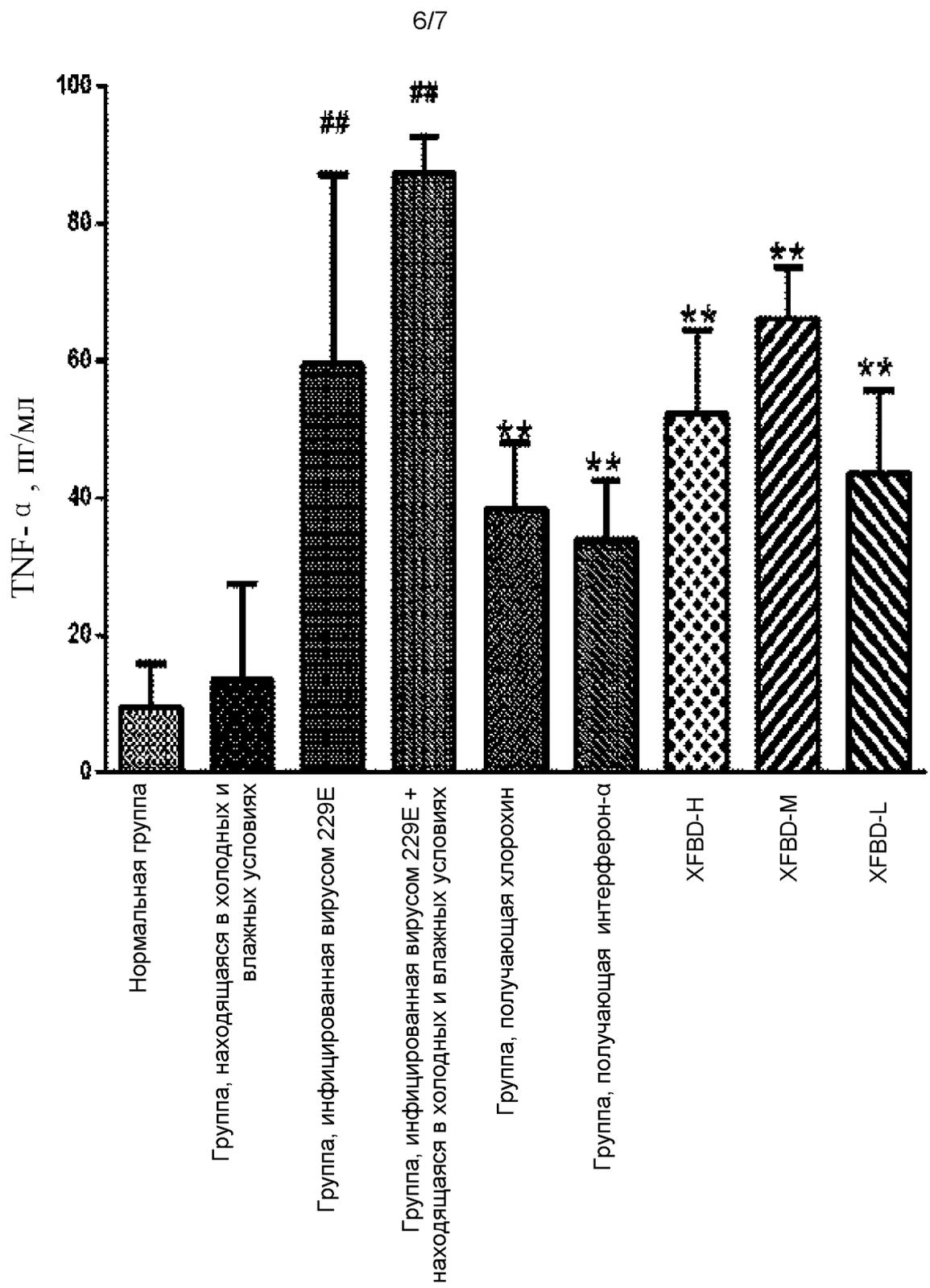
Фиг.2В



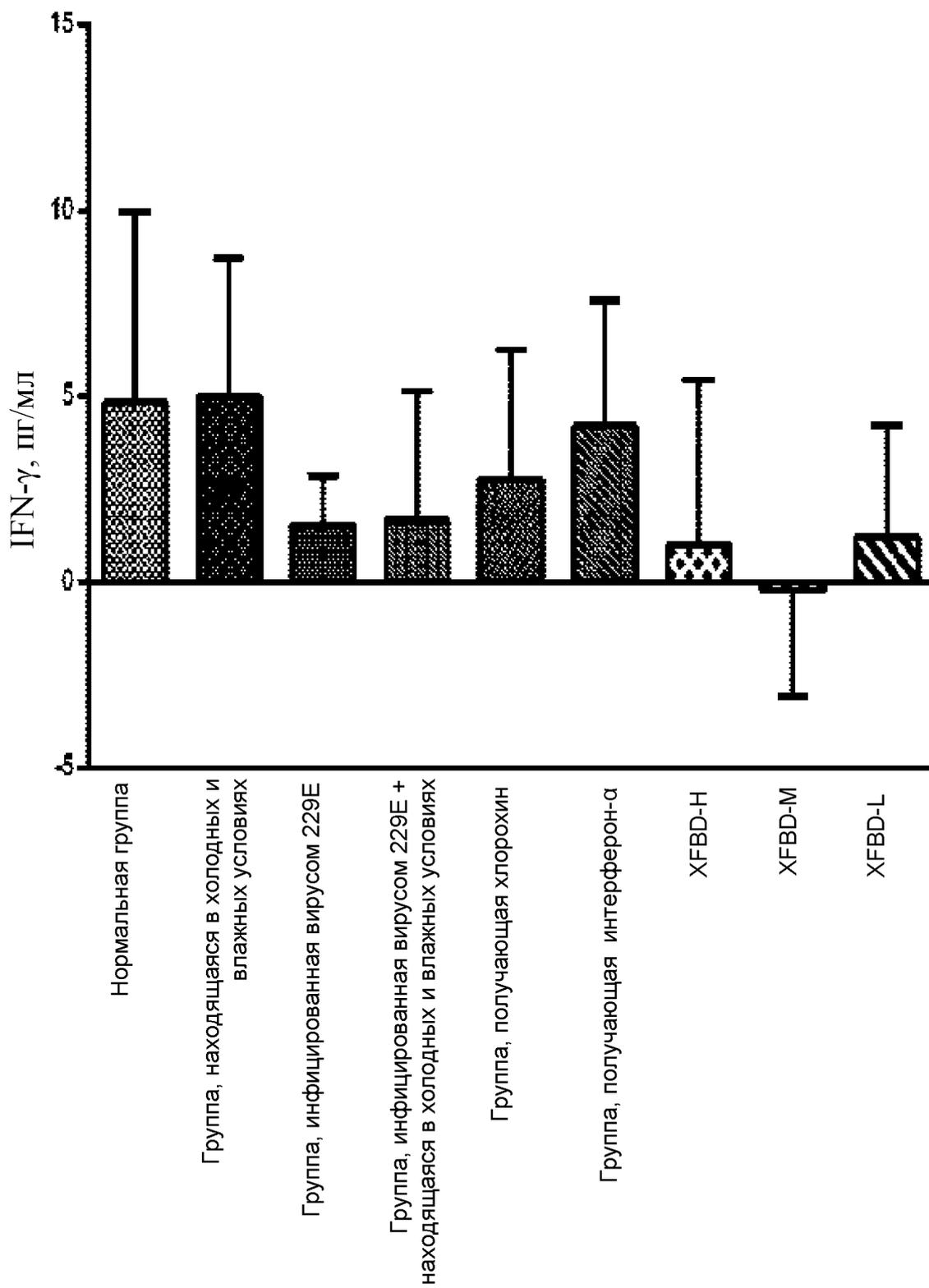
Фиг.3А



Фиг.3В



Фиг.3С



Фиг.3D