

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690209** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.08.31

(22) Дата подачи заявки
2014.07.11

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

(54) СОСТАВ В ФОРМЕ КАПЕЛЬНОЙ МИКРОПИЛЮЛИ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

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

(32) **2013.07.11**

(33) **CN**

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

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

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

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

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

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

201690209
A1

201690209
A1

Первоначально поданное описание изобретения
--

P12028267EA

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАПЕЛЬНОЙ МИКРОПИЛЮЛИ
ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ И КАПЕЛЬНАЯ
5 МИКРОПИЛЮЛЯ ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ,
ПОЛУЧАЕМАЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДАННОГО СПОСОБА**

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу получения капельной микропилюли традиционной китайской медицины (ТСМ) и капельной микропилюле ТСМ, получаемой с применением такого способа, в частности, настоящее изобретение относится к способу получения капельной микропилюли с высоким уровнем содержания лекарственного средства, простым способом получения и высокой скоростью производства, и капельной микропилюле, получаемой с помощью такого способа. Способ
10 можно применять для получения капельной микропилюли без покрытия, капельной микропилюли с покрытием и капсулы с капельными микропилюлями с высокими уровнями содержания лекарственного средства.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

хранения.

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

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является создание простого и высокоскоростного способа получения для получения капельной микропилюли с высоким уровнем содержания лекарственного средства и
10 небольшим количеством матрицы. Способ получения для получения капельной микропилюли включает следующие стадии:

- (1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- 15 (2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата из жидкости с расплавленным лекарственным препаратом посредством вибрационного капельного выливания; и
- (3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с
20 помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль.

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

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

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

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

Другой целью настоящего изобретения является получение каплейной

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

Другой целью настоящего изобретения является получение QMDP (капельной микропилюли Qishenyiqi), полученной с помощью способа по настоящему изобретению, отличающейся тем, что соотношение API Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу, а размер частицы составляет 0,2 мм - 4 мм, предпочтительно 0,2 мм - 2 мм, более предпочтительно 1 мм - 2 мм. API Qishenyiqi получают с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 100-200 частей *Astragalus membranaceus*, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей 15 *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, и получают с помощью способа получения капельной микропилюли по настоящему изобретению. Остаточный охладитель в капельных микропилюлях отсутствует.

В частности, в качестве первого аспекта настоящего изобретения настоящее 25 изобретение осуществляют с помощью следующих технических решений:

1. Способ получения капельной микропилюли, включающий следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: термическое плавление лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли с получением жидкости с

расплавленным лекарственным препаратом;

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

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль.

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

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

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом под давлением в капельницу и получение капель лекарственного препарата при частоте вибрации для капельного выливания 20-300 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бара, температуре капельницы 40°C - 200°C и вязкости жидкости с расплавленным лекарственным препаратом 300-1500 сП; и

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

3. Способ получения по пункту 1 или 2, где на стадии (1) матрица капельной пилюли включает одно или более, выбранное из группы, включающей разновидности PEG, сорбит, ксилит, лактит, мальтозу, крахмал,

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

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

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

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

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

8. Способ получения по любому из пунктов 1-7, где на стадии (3) температура охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C, предпочтительно от -10 до -140°C, еще более предпочтительно от -40°C до -140°C, еще более предпочтительно от -60°C до -140°C, наиболее

предпочтительно от -80°C до -120°C ; и охлаждающий газ является воздухом, азотом или инертным газом.

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

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

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

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

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

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

(1) стадию плавления материала: загрузка лекарственного препарата и
25 матрицы капельной пилюли в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 оборотах в минуту в течение 1-200 мин, затем гомогенное плавление при 3000-10000 оборотах в минуту в течение 1-100 мин; при этом

во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 60-100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу;

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

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

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

13. Способ получения по пункту 11, где на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1: (1-3) по весу, гомогенное смешивание при 3000-4000 оборотах в минуту в течение
25 10-30 мин, затем гомогенное плавление при 4000-6000 оборотах в минуту в течение 6-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 75-85°C.

14. Способ получения по пункту 11, где на стадии (2) температура

капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации для капельного выливания составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бара; предпочтительно, частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет 4g, давление капельного выливания составляет 1,8 бара и температура капельницы составляет 75-85°C.

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

10 16. Способ получения по любому из пунктов 1-15, где способ дополнительно включает стадию сушки как стадию (4): сушка капельных пилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдооживленном слое при 40-150°C, предпочтительно при 40-60°C в течение 1-4 часов, предпочтительно 1-3 часов, наиболее предпочтительно 2 часов с получением капельных пилюль без покрытия.

15 17. Способ получения по пункту 16, где на стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры применяют следующим образом: псевдооживление при -20-30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; при этом предпочтительно, способ сушки с градиентным повышением
20 температуры осуществляют следующим образом: псевдооживление при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин.

18. Способ получения по любому из пунктов 1-17, где способ дополнительно включает стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия
25 на капельные пилюли без покрытия, полученные на стадии (4), в состоянии псевдооживления; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес. %, предпочтительно 18-20 вес. %; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталата целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или опадрая; при этом соотношение

материала для нанесения покрытия и капельных пилюль без покрытия составляет 1:50-1:25 по весу.

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

В качестве второго аспекта настоящего изобретения настоящее изобретение включает следующие технические решения:

10 20. Капельная микропилюля ТСМ, где в капельной микропилюле соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу, причем размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 4 мм, при этом капельная микропилюля получена любым
15 способом по пунктам 1-19, и в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель.

21. Капельная микропилюля ТСМ по пункту 20, отличающаяся тем, что размер частицы составляет 0,2 мм - 2 мм.

22. Капельная микропилюля ТСМ по пункту 21, отличающаяся тем, что размер частицы составляет 1 мм - 2 мм.

20 23. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* (CSMDP), где капельная микропилюля получена с помощью АРІ смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу, причем размер частицы капельной микропилюли смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* составляет 0,2 мм - 4 мм, АРІ смеси на основе *Salvia Militiorrhiza*
25 *Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: *Salvia Militiorrhiza* 75,0-90,0 части, *Panax Notoginseng* 10,0-25,0 части и борнеол 0,1-4,0 части, и при этом капельную микропилюлю получают любым способом по пунктам 1-19, и в капельной микропилюле

отсутствует остаточный охладитель.

24. CSMDP по пункту 23, где капельная микропилюля получена с помощью API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:3-3:1 по весу.

5 25. CSMDP по пункту 24, где капельная микропилюля получена с помощью API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1: (1-3) по весу.

26. CSMDP по любому из пунктов 23-25, отличающаяся тем, что размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 2 мм.

10 27. CSMDP по пункту 26, отличающаяся тем, что размер частицы капельной микропилюли составляет 1 мм - 2 мм.

15 28. CSMDP по любому из пунктов 23-27, где API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 80,0-86,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 части *Panax Notoginseng* и 0,2-2,0 части борнеола.

29. CSMDP по любому из пунктов 23-28, где API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 82,0-84,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 части *Panax Notoginseng* и 0,4-1,2 части борнеола.

20 30. Капельная микропилюля Qishenyiqi (QMDP), отличающаяся тем, что капельная микропилюля получена с помощью API из Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу, причем размер частицы капельной микропилюли Qishenyiqi составляет 0,2 мм - 4 мм, API получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 100-200
25 частей *Astragalus membranaceus*, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, при этом капельная микропилюля получена любым способом по

пунктам 1-19, и в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель.

31. QMDP по пункту 30, где QMDP получена с помощью API из Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:3-3:1 по весу.

5 32. QMDP по пункту 31, где QMDP получена с помощью API из Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли в соотношении 1: (1-3) по весу.

33. QMDP по любому из пунктов 30-32, где размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 2 мм.

10 34. QMDP по пункту 33, где размер частицы капельной микропилюли составляет 1 мм - 2 мм.

15 35. QMDP по любому из пунктов 30-34, где API из Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150-180 частей *Astragalus membranaceus*, 75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

36. QMDP по любому из пунктов 30-35, где API из Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150 частей *Astragalus membranaceus*, 75 частей *Salvia Militiorrhiza*, 15 частей *Panax Notoginseng* и 1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

20 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу;

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

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

При этом на стадии (1) матрица капельной пилюли включает одно или более, выбранное из группы, включающей разновидности PEG, сорбит, ксилит, лактит, мальтозу, крахмал, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), аравийскую камедь, альгиновую кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар и лактозу, предпочтительно твердые разновидности PEG, такие как PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 и PEG-8000, более предпочтительно одно или более, выбранное из группы, включающей PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, наиболее предпочтительно PEG-6000, PEG-4000 или комбинацию PEG-4000 и PEG-6000.

На стадии (1) температура термического плавления предпочтительно составляет 60-100°C, более предпочтительно 65-90°C, еще более предпочтительно 75-85°C.

На стадии (1) время гомогенизации предпочтительно составляет 1-3 часа, еще более предпочтительно 2 часа.

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

На стадии (2) температура капельницы составляет предпочтительно 60-120°C, предпочтительно 60-100°C; частота вибрации для капельного выливания составляет предпочтительно 20-300 Гц, более предпочтительно 50-300 Гц, более предпочтительно 20-200 Гц, более предпочтительно 20-150 Гц, наиболее предпочтительно 50-150 Гц. Тип вибрации включает магнитную/электронную вибрацию или пневматическую вибрацию. При этом при пневматическом типе вибрации частота вибрации и амплитуда 10 вибрации являются большими. Если вязкость материала превышает 800 сП, то электронная вибрация не способна эффективно рассекать материал, что приводит к закупорке капельницы; если такое происходит, можно применять пневматический тип вибрации. В настоящем изобретении используют предпочтительно электронную вибрацию, при этом вязкость жидкости с 15 расплавленным лекарственным препаратом предпочтительно составляет 500-1000 сП, более предпочтительно 700-1000 сП.

Во время процесса капельного выливания форму кривой вибрации применяют в качестве показателя PAT (технология анализа процессов) для измерения распределения размера частицы и для контроля состояния 20 псевдооживления капельных пилюль в режиме реального времени путем применения стробоскопического устройства.

На стадии (3) конденсация с помощью охлаждающего газа означает, что капли охлаждаются путем применения низкотемпературного конденсатоуловителя с приданием формы отверждением. Температура 25 охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C, предпочтительно от -10°C до -140°C, еще более предпочтительно от -40°C до -140°C, еще более предпочтительно от -60°C до -140°C, наиболее предпочтительно от -80°C до -120°C; при этом охлаждающий газ является воздухом, азотом или инертным газом; размер частицы капельной микропилюли составляет 1,0 мм - 2,0 мм,

предпочтительно 0,5 мм - 2 мм.

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

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

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

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,5 мм -
20 2 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C.

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

(1) стадию плавления материала: загрузка лекарственного препарата и
25 матрицы капельной пилюли в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 оборотах в минуту в течение 1-200 мин, затем гомогенное плавление при 3000-10000 оборотах в минуту в течение 1-100 мин; во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 60-100°C с

получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; при этом соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу;

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

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

15 При этом на стадии (1) соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:3-3:1 по весу, гомогенное смешивание осуществляют при 3000-5000 оборотах в минуту в течение 10-60 мин и гомогенное плавление осуществляют при 4000-9000 оборотах в минуту в течение 5-30 мин, во время процесса плавления температуру поддерживают
20 на уровне 70-90°C; наиболее предпочтительно, соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:(1-3) по весу, гомогенное смешивание при 3000-4000 оборотах в минуту в течение 10-30 мин и гомогенное плавление при 4000-6000 оборотах в минуту в течение 6-30 мин, во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне
25 75-85°C.

На стадии (2), предпочтительно, температура капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации для капельного выливания составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бара; наиболее предпочтительно, частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет

4g, давление капельного выливания составляет 1,8 бара и температура капельницы составляет 75-85°C; предпочтительно, скорость капельного выливания составляет 10-40 кг/ч, предпочтительно 12-30 кг/ч, еще более предпочтительно 15-25 кг/ч.

- 5 Кроме того, способ может дополнительно включать стадию сушки как стадию (4): сушка капельных пиллюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдооживленном слое при 40-150°C, предпочтительно при 40-60°C в течение 1-4 часов, предпочтительно 1-3 часов, наиболее предпочтительно 2 часов с получением капельных пиллюль без покрытия.
- 10 На стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры применяют следующим образом: псевдооживление при -20-30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; предпочтительно, способ сушки с градиентным повышением температуры осуществляют следующим образом:
- 15 псевдооживление при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин.

На стадии (4) путем отбора из большого числа способов сушки, авторы настоящего изобретения обнаружили следующее: на стадии (3) капельную пиллюлю без покрытия сушат одним из следующих способов сушки: сушкой

20 на воздухе при низкой влажности, сушкой в емкости для нанесения покрытия, сушкой с помощью вакуумного сушильного шкафа, сушкой с помощью сушильного шкафа с циркуляцией горячего воздуха, сушкой с помощью микроволновой сушилки конвейерного типа, сушкой с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое с

25 одновременной сушкой. С точки зрения выхода продукции и производительности сушка с помощью емкости для нанесения покрытия, сушка с помощью микроволновой сушилки конвейерного типа, сушка с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое с одновременной сушкой являются предпочтительными. С точки зрения

промышленного производства предпочтительна сушка в псевдооживленном слое, а сушка с помощью устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое с одновременной сушкой является более предпочтительной. Преимущества и недостатки различных способов сушки 5 приведены в таблице 1.

Таблица 1

№	Тип сушки	Преимущества	Недостатки
1	Сушка на воздухе при низкой влажности	Высокий выход. Выход обычно составляет около 95% без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием.	<p>(1) Строгое требование к среде для сушки на воздухе, согласно которому необходимы рабочие помещения с циркуляцией чистого воздуха с относительной влажностью менее 30%, температурой выше 20°C и хорошей циркуляцией воздуха.</p> <p>(2) Длительное время сушки, необходимо по меньшей мере 48 часов, если толщина слоя капельных пилюль составляет до приблизительно 2 см.</p> <p>(3) Занимается рабочее помещение с большой площадью.</p> <p>(4) Необходимо регулярно переворачивать капельные пилюли.</p> <p>(5) Воздействие в течение длительного времени приводит к загрязнению капельных пилюль.</p>
2	Сушка с помощью емкости для нанесения покрытия	<p>(1) Высокий выход. Выход обычно составляет приблизительно 95% без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием.</p> <p>(2) Сушку и нанесение покрытия можно осуществлять в одном устройстве.</p>	<p>(1) Требуется поступающий воздух с низкой влажностью, обычно не более 5 г/кг.</p> <p>(2) Низкая эффективность сушки, по меньшей мере 6 ч/партия.</p> <p>(3) Устройство произведено на заказ.</p> <p>(4) Легко приводит к выбраковке продукта вследствие слипания капельных пилюль.</p>
3	Сушка с помощью вакуумного	Отсутствуют	(1) Низкая эффективность сушки, с требованием низкотемпературной

	сушильного шкафа		<p>вакуумной сушки в течение длительного времени, по меньшей мере 30 ч/партия.</p> <p>(2) Устройство с низкой производительностью, производительность шкафа на квадратный метр с трудом превышает 0,2 кг/ч.</p> <p>(3) Легко приводит к слипанию и деформации капельных пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде.</p>
4	Сушка с помощью сушильного шкафа с циркуляцией горячего воздуха	Отсутствуют	<p>(1) Низкая эффективность сушки, причем требуется низкотемпературная сушка в течение длительного времени, по меньшей мере 40 ч/партия.</p> <p>(2) Устройство с низкой производительностью, производительность шкафа на квадратный метр с трудом превышает 0,1 кг/ч.</p> <p>(3) Легко приводит к слипанию и деформации капельных пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде.</p> <p>(4) Относительная влажность в рабочем помещении для сушки должна составлять менее 30%.</p>
5	Сушка с помощью микроволновой сушилки конвейерного типа	Высокий выход, достигающий 20 кг/ч	<p>(1) Сложно контролировать процесс сушки, который легко приводит к слипанию и деформации капельных пилюль, что приводит к потере круглой формы во внешнем виде или выбраковке продукта вследствие обугливания при сушке.</p> <p>(2) Относительная влажность в рабочем помещении для сушки составляет менее 30%.</p> <p>(3) Невозможно удалить остаточное микроволновое излучение из продукта.</p>
6	Сушка с помощью устройства для нанесения покрытия	(1) Высокий выход, достигающий 30 кг/ч.	Необходимо контролировать влажность поступающего воздуха, которая обычно не превышает 7,5

	в псевдооживленном слое с одновременной сушкой	<p>(2) Сушка и нанесение покрытия в одном устройстве.</p> <p>(3) Капельные пилюли круглые по внешнему виду.</p> <p>(4) Высокий выход, при этом выход обычно составляет 98% или выше без учета влияния фактора, связанного с капельным выливанием.</p> <p>(5) Легко контролировать процесс сушки, с отображением в режиме реального времени содержания воды в капельных пилюлях.</p>	г/кг.
--	--	---	-------

Дополнительно, способ получения капельных микропилюль может дополнительно включать стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия на капельные пилюли без покрытия, полученные на 5 стадии (4), в состоянии псевдооживления; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес. %, предпочтительно 18-20 вес. %; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР (ацетатфталата целлюлозы), метилакрилата, метилметакрилата или опадрая; соотношение материала для нанесения покрытия и капельных пилюль без 10 покрытия составляет 1:50-1:25 по весу.

В настоящем изобретении с целью улучшения осуществления способа получения капельных микропилюль, предпочтительно, способ может дополнительно включать стадию предварительного смешивания перед 15 стадией (1): добавление воды в порошок или экстракт лекарственного препарата, перемешивание в течение 10 мин или дольше при 30-80°C с получением предварительно смешанного материала лекарственного препарата, обеспечивая гомогенизацию содержания воды. На данной стадии можно исправить дефекты, вызванные подачей высушенного порошкового

материала.

В настоящем изобретении капельные микропилюли, полученные с помощью настоящего способа, могут быть либо упакованы непосредственно, либо получены в капсулах после загрузки в капсульную оболочку. При получении 5 капсул можно дополнительно использовать стадию последовательного взвешивания капсул. Перед упаковкой используют высокоскоростное последовательное взвешивание загруженных капсул с тем, чтобы удалить возможно не отвечающие требованиям капсулы.

В настоящем изобретении особенности способа заключаются в следующем: 10 впервые творчески объединяют методики вибрационного капельного выливания и охлаждения газом со способом сушки и нанесения покрытия в псевдооживленном слое и применяют в отношении способов получения капельных пилюль и капсул с капельными пилюлями. Следовательно, как скорость получения, так и качество придания формы капельным пилюлям 15 увеличивается. Дополнительно упрощается способ получения. Преимущества настоящего изобретения представлены следующим образом.

1. Применение способа вибрационного капельного выливания вместе с охлаждением газом вместо традиционного способа получения капельных пилюль (капельное выливание под действием силы тяжести/капельное 20 выливание под давлением и охлаждение охладителем).

Использование охлаждения газом вполне отвечает требованиям высокоскоростного капельного выливания, получения капельной микропилюли (с размером частицы 2,5 мм или меньше) и увеличения уровня содержания лекарственного средства. В результате уровень содержания 25 лекарственного средства в капельной пилюле был увеличен в разы, в то время как количество матрицы капельной пилюле и доза значительно снижены. Более того, была значительно повышена эффективность производства капельных пилюль от обычной скорости 1-2 пилюли/с до 1000-1250 пилюль/с, и расширен диапазон размера частицы от 2 мм - 4 мм до 0,2

мм - 4 мм. Существует возможность получения капельных микропилюль, которые могут лучше отвечать требованиям к загрузке капсул. Путем регулирования параметров вибрации и нанесения покрытия в псевдооживленном слое на содержащееся лекарственное средство можно
5 увеличить уровень содержания лекарственного средства от приблизительно 25 вес. % в традиционных капельных пилюлях до 50 вес. % и выше, а количество матрицы капельной пилюли также стремительно снижается.

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

3. Путем добавления способа сушки и нанесения покрытия в псевдооживленном слое не только можно решить проблемы, возникающие во
15 время хранения капельных пилюль, полученных с помощью способа сушки на воздухе, такие как возможное слипание капельных пилюль друг с другом, осаждение компонентов и уменьшение количества компонентов эфирных масел, но также можно уменьшить время сушки с 4-24 часов до всего 2
20 часов. Применяя нанесение покрытия в псевдооживленном слое, впрыскивали жидкость с расплавленным лекарственным препаратом с нанесением покрытия на содержащееся лекарственное средство, и уровень содержания лекарственного средства можно было дополнительно увеличить.
25 Также данную методику впрыскивания можно применять для нанесения покрытия на капельные пилюли с тем, чтобы реализовать назначения различных методик (например, нанесение покрытия для замедленного высвобождения, нанесение пленочного покрытия и нанесение сахарного покрытия и т. д.). Поскольку псевдооживление является способом,
30 осуществляемым в умеренных условиях, оно обеспечивает достижение

устойчивого значения содержания влаги в капельных пилюлях, а также улучшение равномерности содержания лекарственного средства и покрытия капельных пилюль. В отличие от капельных пилюль, полученных традиционными способами, псевдооживление может предохранить капельные пилюли от раскалывания и появления белых пятен, и, в то же время, увеличивается выход.

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

10 Таблица 2

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

капельные пилюли	25 мг - 27 мг	18-20 вес. % (рассчитывают на основе сухого экстракта)	капельных пилюль	скорость вибрационного капельного выливания, и сложный способ удаления охладителей с поверхности капельных пилюль, затратный по времени способ.		нельзя получить капельные пилюли с размером частицы 1 мм - 2 мм.
------------------	---------------	--	------------------	---	--	--

ПРИМЕРЫ

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

ПРИМЕР 1. Капельные микропилюли смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* (CSMDP)

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

Существующую в настоящее время капельную пилюлю смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* получали следующим способом: экстрагирование *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* водой с получением экстракционной жидкости, затем концентрирование с получением экстракта; смешивание экстракта с матрицей капельной пилюли, подача в устройство для капельного

выливания, в которое добавляли борнеол и хорошо перемешивали с получением материала; плавление и выливание по каплям материала и охлаждение капель лекарственного препарата с применением парафинового масла в качестве охладителя с получением капельной пилюли смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza*. Хотя получение капельной пилюли смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* известно специалистам в данной области техники как хорошо сформированная методика, все еще оставалось много проблем, с которыми сталкивались в ходе способа получения, например, большое количество матрицы и небольшой удельный уровень содержания лекарственного средства.

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

API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях:

Salvia Miltiorrhiza 75,0-90,0 части;

Panax Notoginseng 10,0-25,0 части;

борнеол 0,1-4,0 части.

Предпочтительно, API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях:

Salvia Miltiorrhiza 80,0-86,0 части;

Panax Notoginseng 15,0-18,0 части;

борнеол 0,2-2,0 части.

Наиболее предпочтительно, API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* получают с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях:

Salvia Miltiorrhiza 82,0-84,0 части;

Panax Notoginseng 16,0-17,0 части;

борнеол 0,4-1,2 части.

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

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

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

Предпочтительно, на стадии (1) отваривают *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax
Notoginseng* в щелочной среде 1-3 раза, в течение 1-3 часов каждый раз, и
отвар фильтруют с получением фильтрата (фильтрат I) для дальнейшего
25 применения; осадок отвара дополнительно отваривают в воде 1-3 раза, 1-3
часа каждый раз, отвар фильтруют с получением фильтрата (фильтрат II) для
дальнейшего применения; фильтрат I и фильтрат II объединяют и
концентрируют с получением концентрированной жидкости, которую

осаждают этанолом и отстаивают с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтруют, извлекают из нее этанол и дополнительно концентрируют с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

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

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

- 15 Способ получения для получения CSMDP включает следующие стадии:

(1) стадию плавления материала: загрузка API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 оборотах в минуту в течение 1-200 мин, затем гомогенное плавление при 3000-10000 оборотах в

20 минуту в течение 1-100 мин; во время процесса плавления температуру поддерживают на 60-100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадию капельного выливания: подача жидкости с расплавленным лекарственным препаратом в капельницу и получение капель лекарственного

25 препарата посредством вибрационного капельного выливания при частоте вибрации 50-300 Гц при давлении капельного выливания 0,5-4,0 бара, температура капельницы составляет 70°C - 200°C; скорость капельного выливания соответствует скорости плавления на стадии (1); и

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

- 5 После стадии (2) и стадии (3) вес пилюли снижается с 23,5-27,5 мг в обычной капельной пилюле до 3-4 мг, которые можно загрузить в капсулы; в дополнение, проблему, связанную с остаточным охладителем, таким как парафиновое масло, в получаемых в настоящее время капельных пилюлях можно решить путем применения охлаждения газом.
- 10 С целью лучшего обоснования преимуществ капельных микропилюль в настоящем изобретении было проведено описанное далее испытание.

ПРИМЕР ИСПЫТАНИЯ 1. Сравнительное исследование влияний двух видов CSDP на острый инфаркт миокарда у крыс

1. Животные

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

2. Лекарственные средства, реактивы и оборудование

- 20 CSMDP по настоящему изобретению получали по способу из Примера получения 1 для CSMDP.

CSDP, применяемые в качестве сравнительного лекарственного средства, коммерчески доступны в Китае, изготовлены Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

- 25 Для анестезии применяли хлоралгидрат и трифенилтетразолия хлорид (ТТС).

Оборудование: система сбора-обработки биосигналов MedLab-U/8с,

приобретена у Nanjin Meiyi Inc.

3. Экспериментальные способы

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

Моделирование и способ введения

10 После распределения по группам животным вводили внутривентрикулярно в течение 7 дней, что показано в таблице 3. На 8-й день крыс анестезировали внутривентрикулярно с помощью 10% хлоралгидрата (3 мл/кг) и фиксировали на небольшой деревянной пластине в положении на спине. Игольчатые электроды вводили под кожу передней правой конечности и обеих задних
15 конечностей, а затем крыс соединяли с системой сбора-обработки биосигналов MedLab-U/8с для записи ЭКГ крыс. Шерсть на передней стенке левой стороны груди выстригали. Вводили оральную трахеальную канюлю и подключали устройство искусственной вентиляции легких для животных с частотой дыхательных движений 80 вдохов/мин, дыхательным объемом 3
20 мл/100 г и I:E=1:1. Грудь на левой передней грудной боковой стороне рассекали с вырезанием 3-го ребра и перикард осторожно приподнимали пинцетом для того, чтобы разорвать. У большинства крыс наблюдали основной ствол левой коронарной вены, проходящий между нижним краем ушка левого предсердия и конусом легочной артерии, в сопровождении
25 левой передней нисходящей ветви (LAD). Медицинский шовный материал (4-0) применяли для перевязки LAD и небольшого количества ткани миокарда на расстоянии около 1-2 мм от нижнего края ушка левого предсердия и внутри межжелудочковой борозды вблизи от основного ствола левой коронарной вены. Наблюдение у крыс элевации точки J на 0,1 мВ на

ЭКГ и бледной LVAW (передней стенки левого желудочка) свидетельствовало об успешном моделировании. Грудь послойно закрывали. Трахеальную трубку удаляли до тех пор, пока у крыс не восстанавливалось произвольное дыхание. ЭКГ регистрировали непрерывно в течение 4 часов.

- 5 Крыс анестезировали, их сердца вырезали, делали срезы и окрашивали для расчета степени инфаркта миокарда (MIR). Сыворотку собирали для дальнейшего применения.

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

10 Таблица 3. Распределение по группам и введение

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

4. Результаты

4.1 Влияние на MIR

- 15 Результаты представлены в таблице 4. Как показано в таблице 4, через 7 дней после предварительного введения, значение MIR в группе M (модельной группе) значительно превышало таковое в группе S (группе животных с имитацией операции), свидетельствуя об успешном моделировании. Значения MIR в группе G и группе F составляли, соответственно, 3,38% и

3,32%, что значительно ниже, чем в группе М (5,07%), со значимым различием ($p < 0,01$). Было отмечено, что оба образца оказывали определенное действие против острого инфаркта миокарда. Тем не менее, статистически значимое различие ($p > 0,05$) между группой G и группой F отсутствовало.

5 Таблица 4. Влияние CSDP в каждой группе на MIR

Группы	Количество	Средний вес во влажном целом сердце (г)	Средний вес во влажном сердце зоны инфаркта (г)	MIR (%)
группа S	8	0,8254±0,0294	0,0000±0,0000	0,00±0,00
группа M	10	0,8207±0,0447	0,0414±0,0051	5,07±0,75
группа Y	9	0,8783±0,0571	0,0233±0,0038	2,65±0,33*
группа G	10	0,8493±0,0641	0,0288±0,0052	3,38±0,49*#
группа F	10	0,8061±0,0668	0,0268±0,0054	3,32±0,59*#

Примечание: по сравнению с группой М (модельной группой), *: $p < 0,01$; по сравнению с группой Y (группой положительного контроля), #: $p < 0,01$.

4.2 Влияние на частоту сердечных сокращений у крыс с инфарктом миокарда

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

отсутствовало.

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

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

5. Выводы

- 5 Было доказано, что при дозе, установленной в испытании, лекарственные препараты в каждой группе оказывали определенное действие против инфаркта миокарда у крыс с лигатурой коронарной артерии; особенно CSMDP по настоящему изобретению в дозе 84 мг/кг характеризовалась значением MIR $3,38 \pm 0,49\%$, при этом обладала такой же эффективностью относительно MIR ($3,32 \pm 0,59\%$), что и продукт CSDP, коммерчески доступный в Китае, в дозе 115 мг/кг. Очевидно, что с использованием CSMDP в дозе 84 мг/кг достигали такого же эффекта, как и с использованием продукта CSDP, коммерчески доступного в Китае, в дозе 115 мг/кг. CSMDP обладала лучшей эффективностью, чем существующая в настоящее время CSDP, причем она обладала такими преимуществами, как высокая биодоступность, сниженная доза для введения и хорошее соблюдение пациентами режима терапии и т. д.

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

(4) стадия конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали в

охлаждающем канале с помощью низкотемпературного инертного газа при $-115\pm 5^{\circ}\text{C}$ для охлаждения жидких капель с образованием твердых капельных пиллюль;

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

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

(7) стадия загрузки в капсулы и упаковки: полученные капельные

микропилюли с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

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

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

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

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

При этом на стадии (1) в щелочной среде (pH 8,0), *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали 2 раза, в течение 2 часов каждый раз, и фильтровали с получением фильтрата I для дальнейшего применения; осадок отвара дополнительно отваривали в воде 2 раза, в течение 2 часов каждый раз, фильтровали с получением фильтрата II для дальнейшего применения; фильтрат I и фильтрат II объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости, в которую добавляли этанол с получением конечного содержания этанола 70% (объем/объем) и оставляли отстаиваться с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость отбирали, фильтровали, этанол из нее извлекали, концентрировали и сушили с

получением экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng*.

Кроме того, борнеол являлся коммерчески доступным.

ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

10 ПРИМЕР 3 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

ПРИМЕР 4 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

(1) стадии плавления материала: смесь циклодекстрина и агара (1:1) применяли в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор с API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* для гомогенизации при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при
25 3000 оборотах в минуту в течение 1 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 60°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

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

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

ПРИМЕР 5 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

стадии (1); и

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

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 6 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

(1) стадии плавления материала: лактит применяли в качестве матрицы, загружали в гомогенизатор с API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* для гомогенизации при 2500 оборотах в минуту в течение 100 мин с получением
15 материала; материал гомогенно плавил при 6000 оборотах в минуту в течение 50 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения с получением капельных пилюль без покрытия, обладающих размером частицы 2 мм; температура
25

охлаждающего газа составляла -100°C;

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

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

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

15 ПРИМЕР 7 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

(1) Стадия плавления материала: PEG-8000 и предварительно смешанный API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* загружали в гомогенизатор для
25 гомогенизации при 2500 оборотах в минуту в течение 100 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 оборотах в минуту в течение 50 мин; во время процесса плавления температуру материала

поддерживали на уровне 80°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

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

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

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

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 8 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

стадий.

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

5 (1) Стадия плавления материала: PEG-1000 и предварительно смешанный API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 оборотах в минуту в течение 100 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 6000 оборотах в минуту в течение 20 мин; во время процесса плавления температуру материала
10 поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

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

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали при -20°C, сушили при 15°C в течение 10 мин, дополнительно сушили при
25 35°C в течение 10 мин, и дополнительно сушили при 55°C в течение 30 мин с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 40°C в псевдоожиженном слое

с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 10 вес. %, а материалом для нанесения покрытия являлся ацетатфталат целлюлозы (CAP).

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 9 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

- (3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -120°C;
- 5 (4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали при 30°C, сушили при 35°C в течение 120 мин, при 55°C в течение 60 мин и при 100°C в течение 60 мин с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и
- 10 (5) стадия нанесения покрытия: на полученные высушенные капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 35°C в псевдоожиженном слое с получением капельных пилюль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия и высушенных капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия
- 15 составляла 10 вес. %, а материалом для нанесения покрытия являлся метилакрилат.

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 10 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР 11 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

(1) стадии плавления материала: смесь PEG-6000 и PEG-4000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с 10 расплавленным лекарственным препаратом;

(2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации для капельного выливания 20 Гц жидкость с расплавленным 15 лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла 20 -80°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 0,5 мм - 1,0 мм; температура 25 сушки составляла 150°C; и

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

продукта.

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

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

10 ПРИМЕР 12 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство, псевдооживляли при 20°C, сушили при 25°C в течение 60 мин, дополнительно сушили при 45°C в течение 30 мин и при 55°C в течение 30 мин с получением капельной микропилюли с покрытием с размером частицы 3,0 мм - 4,0 мм; и

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

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

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

ПРИМЕР 13 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

60°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

(3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с 10 помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пиллюль; температура охлаждения составляла 0°C;

(4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пиллюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на 15 содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропиллюль с покрытием с размером частицы 0,2 мм; температура сушки составляла 150°C; и

(5) стадии упаковки: капельные микропиллюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью 20 контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 14 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

- (1) стадии плавления материала: PEG-6000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 120°C, туда же в гомогенизатор загружали API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* для гомогенизации при 5000 оборотах в минуту в течение 200 мин и гомогенно плавил при 10000 оборотах в минуту в течение 1 мин, во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- (2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 300°C, частоте вибрации 300 Гц и давлении капельного выливания 4,0 бара жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;
- (3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пиллюль; температура охлаждения составляла -150°C;
- (4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные пиллюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропиллюль с покрытием с размером частицы 4,0 мм; температура сушки составляла 150°C; и
- (5) стадии упаковки: капельные микропиллюли загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

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

ПРИМЕР 15 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

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

Способ получения экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* являлся таким же, как в ПРИМЕРЕ 1 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP.

ПРИМЕР 16 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР 17 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP

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

- 5 (1) стадии плавления материала: PEG-6000 сперва загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же загружали API смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* и хорошо перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- (2) стадии капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным
10 препаратом подавали под давлением в капельницу с теплоизоляцией с помощью паровой рубашки; при температуре капельницы 80°C и частоте вибрации для капельного выливания 50 Гц жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали в капельницу и получали капли лекарственного препарата из нижней части капельницы;
- 15 (3) стадии конденсации: капли лекарственного препарата охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа для конденсации с получением твердых капельных пилюль; температура охлаждения составляла -20°C;
- (4) стадии сушки и нанесения покрытия: полученные твердые капельные
20 пилюли сушили в псевдооживленном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных микропилюль с покрытием с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм; температура сушки составляла 75°C; и
- (5) стадии упаковки: капельные микропилюли с покрытием загружали в
25 капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул и упаковывали с получением конечного продукта.

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

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

Как обнаружено при помощи исследования, проведенного авторами настоящего изобретения, по сравнению с CSDP, существующими в
10 настоящее время, CSMDP, полученные с помощью способов, раскрытых в ПРИМЕРАХ 2-17 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP, обладали аналогичными преимуществами, такими как высокая биодоступность, сниженная доза для введения и хорошее соблюдение пациентом предписанного ему режима терапии. В то же время, CSMDP, полученные с помощью способов,
15 раскрытых в ПРИМЕРАХ 2-17 ПОЛУЧЕНИЯ CSMDP, обладали такими же преимуществами, как перечисленные в таблице 2.

ПРИМЕР 2 QMDP (капельная микропилюля Qishenyiqi)

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

Способ получения QMDP, известный из уровня техники, главным образом, включает следующие стадии: во-первых, получали следующее лекарственное сырье: *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng*, эфирное масло из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* и PEG-6000; *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и осаждали этанолом; извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*; *Astragalus membranaceus* отваривали в воде и осаждали этанолом с получением осадка *Astragalus membranaceus*; *Lignum Dalbergiae Odoriferae* экстрагировали водой с получением эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*; экстракт *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*, осадок *Astragalus membranaceus* и PEG-6000 полностью расплавляли на водяной бане с последующим добавлением эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, и хорошо смешивали, и подавали в устройство для капельного выливания для получения капельных пилюль.

Хотя способ получения капельных пилюль Qishenyiqi являлся весьма развитым в известном уровне техники, все еще оставались проблемы, с которыми сталкивались в ходе процесса получения, например, большое количество матрицы и небольшой удельный уровень содержания лекарственного средства.

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

100-200 частей *Astragalus membranaceus*;

50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*;

10-20 частей *Panax Notoginseng* и

0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Предпочтительно, API получали с помощью следующего лекарственного

сырья в весовых частях:

150-180 частей *Astragalus membranaceus*;

75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*;

13-18 частей *Panax Notoginseng* и

5 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Наиболее предпочтительно, API получали с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях:

150 частей *Astragalus membranaceus*;

75 частей *Salvia Militiorrhiza*;

10 15 частей *Panax Notoginseng* и

1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

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

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

предпочтительно получали следующим способом.

(1) Отваривание *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* в воде в щелочной среде с получением отвара, фильтрация отвара, концентрирование и осаднение фильтрата этанолом с получением надосадочной жидкости, 5 фильтрация надосадочной жидкости, извлечение этанола и концентрирование с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) отваривание *Astragalus membranaceus* в щелочной среде с получением отвара, фильтрация отвара, концентрирование и осаднение фильтрата этанолом, 10 фильтрация надосадочной жидкости, извлечение этанола и концентрирование с получением экстракта *Astragalus membranaceus*;

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

15 Предпочтительно, на стадии (1) в щелочной среде *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде 1-3 раза, в течение 1-3 часов каждый раз, с получением отвара и отвар фильтровали с получением фильтрата; фильтрат концентрировали с получением концентрированной жидкости, в которую добавляли 70-100% (объем/объем) этанола с получением конечной 20 концентрации этанола 50-70% (объем/объем) и отстаивали с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость собирали, фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng*. Наиболее предпочтительно, *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и соответствующем 25 количестве щелочи 2 раза, в течение 2 часов каждый раз, и фильтровали с получением фильтрата каждого отвара; фильтраты объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,13-1,23 (80°C), в которую добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 65-70% (объем/объем) и

отстаивали в течение 12 часов или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с относительной плотностью 1,30-1,38 (80°C).

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

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

течение 12 часов или дольше с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали и концентрировали путем извлечения этанола при пониженном давлении с получением экстракта *Astragalus membranaceus* с относительной плотностью 1,30-1,38 ($70 \pm 5^\circ\text{C}$).

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

Способ получения для получения QMDP включал следующие стадии:

- 10 (1) стадию плавления материала: загрузка API и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу в гомогенизатор, гомогенное смешивание при 1000-5000 оборотах в минуту в течение 1-200 мин, гомогенное плавление при 3000-10000 оборотах в минуту в течение 1-100 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне $60-100^\circ\text{C}$ с
15 получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;

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

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

После стадии (2) и стадии (3) вес пилюли снижался от 23,5-27,5 мг в традиционных капельных пилюлях до 3-5 мг, которые можно было загружать

в капсулы; применение охлаждения газом может решить такие проблемы, как остаточный охладитель, представляющий собой парафиновое масло, в капельных пилюлях, существующих в настоящее время.

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

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

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

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

- (5) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии; до тех пор, пока капельные пилюли не достигали лучшего псевдооживленного состояния в слое псевдооживленного слоя, температуру повышали до 25°C для сушки в течение 60 мин, дополнительно повышали до 45°C для сушки в течение 30 мин, непрерывно повышали до 55°C для сушки в течение 30 мин, и снижали до 30°C или ниже для выгрузки с получением капельных пилюль без покрытия в качестве промежуточного продукта, и содержание воды в капельных пилюлях без покрытия поддерживали в диапазоне 3,0-7,0 вес. %;
- 10 (6) стадия нанесения покрытия: количество порошка для нанесения покрытия рассчитывали на основании производительности по исходному материалу для нанесения покрытия и его состава; опадрай, который составлял 4 вес. % от веса капельных пилюль без покрытия, применяли для
- 15 получение 18 вес. % раствора для нанесения покрытия и перемешивали в течение 45 мин; температуру поступающего воздуха изначально устанавливали на 25°C; после загрузки пригодных капельных пилюль без покрытия в псевдооживленный слой температуру поступающего воздуха повышали до 48°C; прежде чем температура материалов достигала 38°C, начинали нанесение покрытия; температуру материала поддерживали на
- 20 уровне 35-45°C во время нанесения покрытия и снижали до 30°C или ниже после нанесения покрытия; капельные пилюли выгружали, сортировали с получением капельных пилюль с покрытием в качестве промежуточного продукта, вес покрытия капельных пилюль с покрытием поддерживали в диапазоне $3,3 \pm 0,7\%$ и содержание воды поддерживали в диапазоне 3,0-7,0
- 25 вес. %; и
- (7) стадия загрузки в капсулы и упаковки: полученные капельные микропилюли с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм загружали в капсулы; проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного
- 30 продукта.

При этом, в ходе процесса капельного выливания, образование капельных пилюль определяли визуально с помощью стробоскопического освещения для осуществления контроля и корректировки в реальном времени. В целях улучшения однородности и округлости капельных пилюль можно добавлять 5 стадии сортировки и упорядочения капельных пилюль.

Дополнительно API QMDP получали следующим способом:

(1) 75 весовых частей *Salvia Miltiorrhiza* и 15 весовых частей *Panax Notoginseng* отваривали в воде в щелочной среде с получением отвара; отвар фильтровали, концентрировали и осаждали этанолом с получением 10 надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng*;

(2) 150 весовых частей *Astragalus membranaceus* отваривали в щелочном водном растворе с получением отвара; отвар фильтровали, концентрировали 15 и осаждали этанолом с получением надосадочной жидкости; надосадочную жидкость фильтровали, извлекали этанол и концентрировали с получением экстракта *Astragalus membranaceus*;

(3) экстракт *Astragalus membranaceus* и экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* хорошо смешивали и добавляли 1 весовую часть эфирного масла 20 из *Lignum Dalbergiae Odoriferae* с получением API.

При этом на стадии (1) *Salvia Miltiorrhiza* и *Panax Notoginseng* отваривали в воде и соответствующем количестве щелочи 2 раза, в течение 2 часов каждый раз, с получением отвара и отвар фильтровали с получением 25 фильтратов; фильтраты объединяли и концентрировали с получением концентрированной жидкости с относительной плотностью 1,13-1,23 (80°C); в концентрированную жидкость добавляли этанол с получением конечной концентрации этанола 65-70% (объем/объем) и оставляли для отстаивания в течение 12 часов или дольше с получением надосадочной жидкости;

надосадочную жидкость фильтровали, и извлекали из нее этанол, и концентрировали с получением экстракта *Salvia Militiorrhiza* и *Panax Notoginseng* с относительной плотностью 1,30-1,38 (80°C).

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

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

ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

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

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

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

20 ПРИМЕР 3 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

ПРИМЕР 4 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

ПРИМЕР 5 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

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

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

ПРИМЕР 6 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

- 5 (1) Стадия плавления материала: смесь аравийской камеди и лактозы (1:1) загружали в гомогенизатор с API QMDP для гомогенизации при 5000 оборотах в минуту в течение 200 мин с получением материала; материал гомогенно плавил при 10000 оборотах в минуту в течение 100 мин; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом;
- 10 (2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 300°C и частоте вибрации 300 Гц, при давлении капельного выливания 4,0 бара; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на
- 15 стадии (1); и
- (3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 4,0 мм; температура охлаждающего газа составляла -150°C.

20 ПРИМЕР 7 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

- (2) стадия капельного выливания: жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 150°C и частоте вибрации 150 Гц, при давлении капельного выливания 2 бара; при этом скорость капельного выливания соответствовала скорости плавления на стадии (1); и
- (3) стадия конденсации: капли лекарственного препарата быстро охлаждали с помощью охлаждающего газа для отверждения и получали твердые капельные пилюли без покрытия, обладающие размером частицы 2 мм; температура охлаждающего газа составляла -100°C;
- (4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии при помощи устройства для сушки в псевдооживленном слое при 50°C в течение 2 часов с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и
- (5) стадия нанесения покрытия: на капельные пилюли без покрытия наносили покрытие при 45°C в псевдооживленном слое с получением капельных пилюль с покрытием, соотношение материала для нанесения покрытия, представлявшего собой шеллак, и капельных пилюль без покрытия составляло 1:25 по весу, раствор для нанесения покрытия составлял 10 вес. %.

ПРИМЕР 8 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

(1) Стадия плавления материала: предварительно смешанный материал и PEG-8000 загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 оборотах

в минуту в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 оборотах в минуту в течение 50 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 80°C;

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

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

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

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

ПРИМЕР 9 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

В порошок API QMDP добавляли воду и перемешивали при 30°C в течение 10

мин или дольше с получением предварительно смешанного материала.

(1) Стадия плавления материала: предварительно смешанный материал и PEG-1000 загружали в гомогенизатор для гомогенизации при 2500 оборотах в минуту в течение 100 мин и гомогенно плавил при 6000 оборотах в минуту в течение 20 мин с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом; во время процесса плавления температуру материала поддерживали на уровне 100°C;

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

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

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали при -20°C, сушили при 15°C в течение 10 мин, при 35°C в течение 10 мин и при 55°C в течение 30 мин с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

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

ПРИМЕР 10 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP

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

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

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

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

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

(4) стадия сушки: полученные капельные пилюли сушили при помощи способа сушки с градиентным повышением температуры, псевдоожижали при 30°C, сушили при 35°C в течение 120 мин, при 55°C в течение 60 мин и при 100°C в течение 60 мин с получением высушенных капельных пилюль без покрытия; и

(5) стадия нанесения покрытия: на высушенные капельные пилюли без

покрытия наносили покрытие в псевдооживленном слое при 35°C с получением капельных пилуль с покрытием; соотношение материала для нанесения покрытия, представлявшего собой метилакрилат, и капельных пилуль без покрытия составляло 1:25 по весу; концентрация раствора для нанесения покрытия составляла 5 вес. %.

Как обнаружено в данном исследовании авторами настоящего изобретения, по сравнению с капельными пилулями Qishenyiqi, существующими в настоящее время, капельные микропилули Qishenyiqi, полученные с помощью способов, раскрытых в ПРИМЕРАХ 1-10 ПОЛУЧЕНИЯ QMDP, обладали теми же преимуществами, которые перечислены в таблице 2.

ПРИМЕР 3. Капельная микропилуля *Salvia Militiorrhiza* (SMDP)

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ SMDP

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

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

ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ SMDP

В 600 г экстракта *Salvia Militiorrhiza* добавляли воду (60 г) и 600 г PEG-6000, загружали в плавильный резервуар, и полностью расплавляли, и перемешивали с получением жидкости с расплавленным лекарственным препаратом путем нагревания до 90°C - 100°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом подавали под давлением в капельницу и выливали по каплям посредством вибрационного капельного выливания при температуре капельницы 80°C - 100°C и частоте вибрации 150 Гц. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного азота, и температура охлаждения составляла -140°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном слое при 150°C и наносили на них покрытие с использованием раствора для нанесения покрытия (18-20 вес. %), сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

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

ПРИМЕР 4. Капельная микропилюля Huoxiangzhengqi (HMDP)

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ HMDP

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

с использованием раствора для нанесения покрытия (15 вес. %). Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта.

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

ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ НМДР

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

При этом экстракт Huoxiangzhengqi может быть получен способами, раскрытыми в заявках на выдачу патента Китая CN 100563635A и CN

1745799A, а масло пачули и масло листьев периллы были коммерчески доступными.

ПРИМЕР 5. Капельная микропилюля андрографоида (AMDP)

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ AMDP

5 Получали 400 г андрографоида, 800 г PEG-6000 и 800 г PEG-4000. PEG-6000 и PEG-4000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил

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

ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ AMDP

20 Получали 400 г андрографоида и 400 г крахмала. Крахмал загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 70-80°C, туда же добавляли андрографоид и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 30 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C.

25 Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали низкотемпературным азотом с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения

составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдоожигенном состоянии и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство. Капельные пилюли сортировали, упорядочивали и упаковывали с получением конечного продукта с размером частицы капельной пилюли 0,5 мм - 1 мм.

5 ПРИМЕР 3 ПОЛУЧЕНИЯ AMDP

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

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

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

ПРИМЕР 1 ПОЛУЧЕНИЯ CGMDP

Получали 600 г экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и 2000 г PEG-
25 6000. PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавилн путем нагревания до 90°C, туда же добавляли экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и гинкго и перемешивали с получением однородной жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 50 Гц.

Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного инертного газа с получением твердых капельных пилюль. Температура 5 охлаждения составляла -20°C. Капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии при 75°C и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и 10 проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

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

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

20 ПРИМЕР 2 ПОЛУЧЕНИЯ CGMDP

Получали 600 г экстракта *Salvia Miltiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и 2000 г PEG-6000. PEG-6000 загружали в плавильный резервуар и предварительно плавил путем нагревания до 90°C, туда же добавляли экстракт *Salvia Miltiorrhiza* и *Ginkgo Biloba* и перемешивали с получением однородной 25 жидкости. Частоту вибрации пневматической капельницы доводили до 50 Гц. Температуру капельницы поддерживали на уровне 80°C. Жидкость с расплавленным лекарственным препаратом вливали под давлением в капельницу и выливали по каплям из нижней части капельницы в охлаждающий канал. Капли охлаждали с помощью низкотемпературного

инертного газа с получением твердых капельных пилюль. Температура охлаждения составляла -20°C . Капельные пилюли сушили в псевдооживленном состоянии при 75°C и наносили покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением конечного продукта.

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

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

ПРИМЕР 7. Капельная микропилюля Guanxindanshen (GMDP)

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

покрытие на содержащееся лекарственное средство с получением капельных пилюль с размером частицы 1,0 мм - 2,0 мм. Капельные пилюли загружали в капсулы и проводили поточное контрольное взвешивание 100% капсул с помощью контрольных весов для капсул, упаковывали с получением
5 конечного продукта.

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

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

ПРИМЕР 8. Капельные микропилюли Xuesaitong (XMDP)

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

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

5 перечислены в таблице 2.

Первоначально поданная формула изобретения

Формула изобретения

1. Способ получения капельной микропилюли, включающий следующие стадии:

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

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

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа с получением капельных микропилюль.

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Способ получения по любому из пп. 1-6, где на стадии (2) температура капельницы составляет 60-120°C, предпочтительно 60-100°C; частота вибрации для капельного выливания составляет предпочтительно 20-300 Гц, более предпочтительно 50-300 Гц, более предпочтительно 20-200 Гц, более предпочтительно 20-150 Гц, наиболее предпочтительно 50-150 Гц; тип

вибрации включает магнитную/электронную вибрацию или пневматическую вибрацию, предпочтительно электронную вибрацию; вязкость жидкости с расплавленным лекарственным препаратом составляет 500-1000 сП, предпочтительно 700-1000 сП.

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

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

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

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

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

(3) стадию конденсации: охлаждение капель лекарственного препарата с помощью охлаждающего газа для придания формы путем отверждения, получение капельных микропилюль, обладающих размером частицы 0,5 мм -

2 мм, при этом температура охлаждающего газа составляет от 0°C до -150°C.

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

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

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

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

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

13. Способ получения по п. 11, где на стадии (1) соотношение

лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:(1-3) по весу, причем осуществляют гомогенное смешивание при 3000-4000 оборотах в минуту в течение 10-30 мин, затем гомогенное плавление при 4000-6000 оборотах в минуту в течение 6-30 мин, при этом во время процесса плавления температуру поддерживают на уровне 75-85°C.

14. Способ получения по п. 11, где на стадии (2) температура капельницы составляет 70-100°C, частота вибрации составляет 90-200 Гц, давление капельного выливания составляет 1,0-3,0 бара; предпочтительно частота вибрации составляет 137 Гц, ускорение составляет 4g, давление капельного выливания составляет 1,8 бара, и температура капельницы составляет 75-85°C.

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

16. Способ получения по любому из пп. 1-15, где способ дополнительно включает стадию сушки как стадию (4): сушка капельных пилюль с низкой температурой из стадии (3) в псевдооживленном слое при 40-150°C, предпочтительно при 40-60°C в течение 1-4 часов, предпочтительно 1-3 часов, наиболее предпочтительно 2 часов с получением капельных пилюль без покрытия.

17. Способ получения по п. 16, где на стадии (4) способ сушки с градиентным повышением температуры применяют следующим образом: псевдооживление при -20-30°C, сушка при 15-35°C в течение 10-120 мин, сушка при 35-55°C в течение 10-60 мин, сушка при 55-100°C в течение 0-60 мин; предпочтительно способ сушки с градиентным повышением температуры осуществляют следующим образом: псевдооживление при 0-20°C, сушка при 25°C в течение 60 мин, сушка при 45°C в течение 30 мин, сушка при 55°C в течение 0-30 мин.

18. Способ получения по любому из пп. 1-17, где способ дополнительно

включает стадию нанесения покрытия как стадию (5): нанесение покрытия на капельные пилюли без покрытия, полученные на стадии (4), в состоянии псевдооживления; при этом концентрация жидкости для нанесения покрытия составляет 15-25 вес. %, предпочтительно 18-20 вес. %; материал для нанесения покрытия выбирают из шеллака, САР, метилакрилата, метилметакрилата или опадрая; соотношение материала для нанесения покрытия и капельной пилюли без покрытия составляет 1:50-1:25 по весу.

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

20. Капельная микропилюля ТСМ, где в капельной микропилюле соотношение лекарственного препарата и матрицы капельной пилюли составляет 1:5-5:1 по весу, размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 4 мм, причем капельная микропилюля получена любым способом по пп. 1-19, и при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель.

21. Капельная микропилюля ТСМ по п. 20, отличающаяся тем, что размер частицы составляет 0,2 мм - 2 мм.

22. Капельная микропилюля ТСМ по п. 21, отличающаяся тем, что размер частицы составляет 1 мм - 2 мм.

23. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza*, где капельная микропилюля получена с помощью АРІ смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу, причем размер частицы капельной микропилюли смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* составляет 0,2 мм - 4 мм, АРІ смеси на основе *Salvia Miltiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 75,0-90,0 части *Salvia Miltiorrhiza*, 10,0-25,0 части *Panax*

Notoginseng и 0,1-4,0 части борнеола, и капельная микропилюля получена любым способом по пп. 1-19, и при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель.

24. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по п. 23, где капельная микропилюля получена с помощью API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:3-3:1 по весу.

25. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по п. 24, где капельная микропилюля получена с помощью API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:(1-3) по весу.

26. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по любому из пп. 23-25, отличающаяся тем, что размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 2 мм.

27. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по п. 26, отличающаяся тем, что размер частицы капельной микропилюли составляет 1 мм - 2 мм.

28. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по любому из пп. 23-27, где API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 80,0-86,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 части *Panax Notoginseng* и 0,2-2,0 части борнеола.

29. Капельная микропилюля смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* по любому из пп. 23-28, где API смеси на основе *Salvia Militiorrhiza* получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 82,0-84,0 части *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 части *Panax Notoginseng* и 0,4-1,2 части борнеола.

30. Капельная микропилюля *Qishenyiqi*, отличающаяся тем, что капельная микропилюля получена с помощью API из *Qishenyiqi* и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:5-5:1 по весу, причем размер частицы капельной микропилюли *Qishenyiqi* составляет 0,2 мм - 4 мм, API получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 100-200 частей

Astragalus membranaceus, 50-100 частей *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-2 части эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, капельная микропилюля получена любым способом по пп. 1-19, и при этом в капельной микропилюле отсутствует остаточный охладитель.

31. Капельная микропилюля Qishenyiqi по п. 30, где QMDP получена с помощью API Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли в соотношении 1:3-3:1 по весу.

32. Капельная микропилюля Qishenyiqi по п. 31, где QMDP получена с помощью API Qishenyiqi и матрицы капельной пилюли в соотношении 1: (1-3) по весу.

33. Капельная микропилюля Qishenyiqi по любому из пп. 30-32, где размер частицы капельной микропилюли составляет 0,2 мм - 2 мм.

34. Капельная микропилюля Qishenyiqi по п. 33, где размер частицы капельной микропилюли составляет 1 мм - 2 мм.

35. Капельная микропилюля Qishenyiqi по любому из пп. 30-34, где API Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150-180 частей *Astragalus membranaceus*, 75-85 частей *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частей *Panax Notoginseng* и 0,5-1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

36. Капельная микропилюля Qishenyiqi по любому из пп. 30-35, где API Qishenyiqi получен с помощью следующего лекарственного сырья в весовых частях: 150 частей *Astragalus membranaceus*, 75 частей *Salvia Militiorrhiza*, 15 частей *Panax Notoginseng* и 1 часть эфирного масла из *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.