



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118968

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/537 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/11 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 01123  
(22) Дата подання заявки: 11.07.2014  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2019  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201310290968.8, 201310384234.6, 201410044675.6, 201410085152.6  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.07.2013, 29.08.2013, 30.01.2014, 10.03.2014  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN, CN, CN, CN  
(41) Публікація відомостей про заявку: 24.06.2016, Бюл.№ 12  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2019, Бюл.№ 7  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/CN2014/082102, 11.07.2014

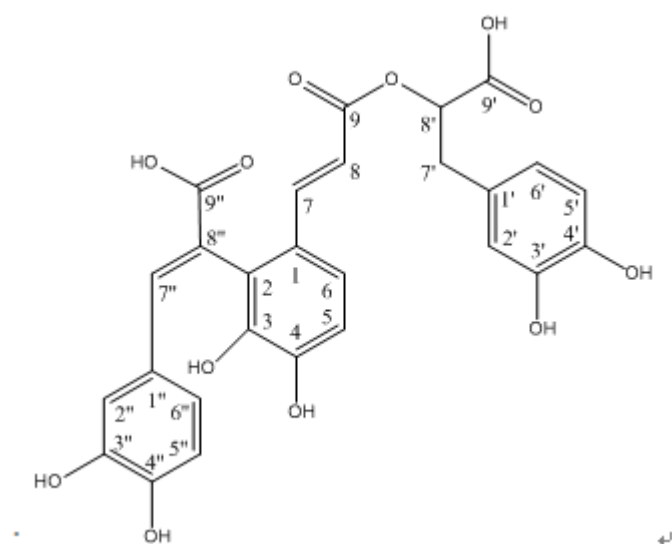
(72) Винахідник(и):  
Янь Сіцзюнь (CN),  
У Найфен (CN),  
Янь Кайцзін (CN),  
Є Чженлян (CN),  
Чжан Шуньнань (CN),  
Чжоу Ліхун (CN),  
Чжан Веньшен (CN),  
Дун Хай'оу (CN)  
(73) Власник(и):  
ТАСЛІ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО., ЛТД.,  
Tasly Modern TCM Garden, Pu Jihe East  
Road No. 2, Beichen District, Tianjin 300410,  
China (CN)  
(74) Представник:  
Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр.  
№184  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 2005037094 A1, 17.02.2005  
UA 80674 C2, 25.10.2007  
CN 101279220 A, 08.10.2008  
CN 101518495 A, 02.09.2009  
CN 101439076 A, 27.05.2009

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ, ЩО МІСТИТЬ КОМПОЗИЦІЮ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Композиція традиційної китайської медицини для лікування серцево-судинного захворювання та препарат з неї, зокрема препарат у формі краплинної мікропігулки з неї, та спосіб одержання препарату; спосіб одержання препарату у формі краплинної мікропігулки можна застосовувати для одержання краплинних пігулок, краплинних пігулок з покриттям і капсул з краплинними пігулками з високим вмістом лікарського засобу.

UA 118968 C2



## Область винаходу

Даний винахід відноситься до композиції традиційної китайської медицини та препарату з неї, зокрема, до композиції традиційної китайської медицини для лікування серцево-судинного захворювання та препарату з неї, особливо до препарату у формі краплинної мікропігулки.

5 Також даний винахід відноситься до способу одержання композиції традиційної китайської медицини та препарату з неї. При цьому спосіб одержання препарату у формі краплинної мікропігулки може бути застосований для одержання краплинних пігулок, краплинних пігулок з покриттям і капсул з краплинними пігулками, із високим вмістом лікарського засобу.

## Передумови винаходу

10 Разом із підвищенням стандартів якості життя, глобальним старінням населення та появою захворювань серед людей більш молодшого віку, з кожним роком збільшується кількість пацієнтів з церебральними та серцево-судинними захворюваннями. Це стало другим за величиною захворюванням, що несприятливо впливає на здоров'я людей. Стенокардія являє собою клінічний синдром, що характеризується білью у грудях і дискомфортом в області грудної клітки, спричиненими тимчасовою ішемією та гіпоксією міокарда. Стенокардія при ішемічній

15 хворобі серця (CHD) означає стенокардію, індуковану ішемією і гіпоксією міокарда, спричиненими атеросклерозом або спазмом коронарних судин, що є причиною у приблизно 90 % пацієнтів зі стенокардією.

У наш час переважають способи лікування стенокардії шляхом розширення судин, зниження в'язкості крові та інгібування агрегації тромбоцитів, а також антикоагуляції. Традиційно, хімічні

20 препарати включають нітрат, нітрит, блокатор  $\beta$ -рецепторів та антагоніст кальцію. Однак через більш сильну токсичність і побічні ефекти дані лікарські засоби не придатні для застосування протягом тривалого часу. Крім того, більшість із них орієнтована на симптоматичне лікування, не маючи жодного впливу на прогресування захворювання. Іноді після введення нітрогліцерину виникають симптоми, наприклад, головний біль, пульсування у голові, прискорене серцебиття та, навіть, непритомність (див. New Pharmaceuticals, 14<sup>th</sup> edition, p264). Останнім часом

25 повідомлялося, що нітрогліцерин має недоліки в тому, що спричиняє тяжку гіпотензію (див. China Journal of Modern Medicine, 1997, 7 (4): 42, Shanxi Medicine Journal, 1996, 25(2) 315) та сприяє розвитку толерантності (див. Nanfang Journal of Nursing, 1996, 3(5):7-9). Тому це ускладнює його застосування у клінічній практиці.

Незважаючи на те, що для лікування стенокардії застосовували велику кількість засобів традиційної китайської медицини, у давнині лишилися пігулка, порошок, мазь, Дан і відвар, які зрідка застосовуються людьми сьогодення. У наш час комерційно доступними є звичайні

35 таблетки і капсули суміші на основі шавлії. Через те, що способи одержання таблеток і капсул є застарілими, вміст активних інгредієнтів є низьким, при цьому відсутні показники контролю якості. Обидві всмоктуються через шлунково-кишковий тракт після перорального введення. Через ефект проходження спершу через печінку вони мають низьку біодоступність і повільне всмоктування, та не відповідають вимогам невідкладної медичної допомоги для пацієнтів зі стенокардією.

40 Краплинна пігулка являє собою традиційний препарат із засобу традиційної китайської медицини. Вона має наступні переваги: знижену летучість лікарського засобу, підвищену стабільність лікарського засобу, високу біодоступність, прискорене настання ефекту, пролонговану дію у разі місцевого застосування, скорочений цикл виробництва, відсутність забруднення пилом і легкість виконання.

45 Однак способом виготовлення традиційної краплинної пігулки є плавлення рідкого лікарського препарату та краплинне виливання в охолоджувальне середовище, що не змішується з ним, з одержанням краплинної пігулки. Через те, що краплинна пігулка формується завдяки факторам сили тяжіння, поверхневого натягу рідкого лікарського препарату та внутрішнього тиску, питомий вміст лікарського засобу є невеликим (зазвичай, вміст лікарського

50 засобу API становить приблизно 25 %), а кількість матриці є дуже великою. Це не відповідає вимогам міжнародного ринку, згідно з якими максимальна добова доза PEG-матриці не повинна перевищувати 700 мг. Крім того, складно одержувати традиційну краплинну пігулку з діаметром меншим за 2,5 мм, тому пацієнти кожного разу мають приймати багато пігулок, які важко ковтати, що не відповідає динамічному плину сучасного життя та може призводити до проблем неточного дозування. Таким чином, вона, зазвичай, є неприйнятною для споживачів по всьому

55 світу. Крім того, існує ряд недоліків в одержанні традиційної краплинної пігулки, наприклад, низька швидкість краплинного виливання, недостатня заокругленість і велика мінливість ваги та розміру частинки пігулки, а також невеликий питомий вміст лікарського засобу та значний вміст матриці (внаслідок достатньої кількості середовища для забезпечення ефекту краплинного виливання). Оскільки для затвердіння краплинної пігулки була застосована охолоджувальна

60

рідина, необхідною стадією у послідовному способі є видалення охолоджувальної рідини, а охолоджувальна рідина, що залишається, може представляти проблему з точки зору залишкового органічного розчинника. Крім того, способи сушіння традиційної краплинної пігулки мають недоліки, а саме подовжений час, низьку швидкість, нерівномірне сушіння, та, імовірно, призводять до випаровування ефірної олії та осадження борнеолу, які входять до складу продуктів.

Внаслідок цього, пошук способу одержання краплинних мікропігулок, звичайних краплинних пігулок і капсул з краплинними пігулками, який забезпечував би високу швидкість одержання, знижував кількість матриці та підвищував вміст лікарського засобу, є важливим об'єктом, необхідним для розробки та дослідження сучасної методики складання краплинної пігулки.

Краплинна пігулка суміші на основі шавлії (CSDP) являє собою засіб традиційної китайської медицини, розроблений Tasly Pharmaceutical Co., Ltd, який, як доведено, впливає на активацію крові завдяки усунення стази, а також купування болю шляхом регуляції Ці, що застосовується для лікування респіраторного дистрес-синдрому та стенокардії. Основні інгредієнти CSDP включають *Salvia Miltiorrhiza*, *Panax Notoginseng* і борнеол. Її фармакологічні ефекти включають посилення кровообігу у коронарних судинах, захист міокарда від ішемії за допомогою посилення стійкості до гіпоксії, протидію тромбоцитарній агрегації, запобігання тромбозу та поліпшення мікроциркуляції тощо. Хоча, як відомо, одержання CSDP являє собою цілком відпрацьовану методику у попередньому рівні техніки, все ще існує ряд проблем, з якими стикаються під час способу одержання, наприклад, значна кількість матриці та невеликий вміст лікарського засобу.

Зміст винаходу

Мета даного винаходу полягає в забезпеченні композиції традиційної китайської медицини для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда. Зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 50,0 % ~ 99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % ~ 50,0 % борнеолу. При цьому екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:

Danshensu: сальвіанолова кислота T: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота B: сальвіанолова кислота A: сапонін R1 *Panax Notoginseng*: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон I: таншинон I: криптотаншинон: таншинон IIA= (2-6): (0,5-2): (1-3): (0,2-1): (0,2-1): (0,5-2): (0,5-2): (0,2-1): (1-4): (0,1-0,5): (1-4): (0,1-1): (0,01-0,05): (0,05-0,1): (0,02-0,1): (0,1-0,5).

У варіанті здійснення даного винаходу зазначену композицію можна складати в різні типи препаратів, такі як препарати для ін'єкції, таблетки, капсули, краплинні пігулки і краплинні мікропігулки, переважно, краплинну мікропігулку. Зазначена краплинна мікропігулка означає краплинну пігулку меншого розміру, ніж звичайна краплинна пігулка. Зокрема, зазначена краплинна мікропігулка має розмір частинки 0,2 мм – 4 мм, зокрема, 0,2 мм - 2 мм, найбільш переважно, 1 мм – 2 мм.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення краплинної мікропігулки суміші на основі шавлії (CSMDP). У зазначеній краплинній мікропігулці вагове співвідношення лікарського препарату та матриці становить 1:5–5:1, а розмір частинки 0,2 мм – 4 мм. Спосіб одержання зазначеної краплинної мікропігулки включає наступні стадії:

стадію плавлення матеріалу: нагрівання та плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з рідини з розплавленим лікарським препаратом за допомогою вібраційного краплинного виливання; та

стадію конденсації: охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу з одержанням краплинних мікропігулок.

Зокрема, даний винахід містить наступні технічні рішення.

1. Композиція традиційної китайської медицини, складена з наступних матеріалів у вагових відсотках: 50,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % - 50,0 % борнеолу, де екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових відсотках:

Danshensu: сальвіанолова кислота T: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота B: сальвіанолова кислота A: сапонін R1 *Panax Notoginseng*: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон I: таншинон I: криптотаншинон: таншинон IIA= (2-6): (0,5-2): (1-3): (0,2-1): (0,2-1): (0,5-2): (0,5-2): (0,2-1): (1-4): (0,1-0,5): (1-4): (0,1-1): (0,01-0,05): (0,05-0,1): (0,02-0,1): (0,1-0,5).

2. Композиція традиційної китайської медицини за пунктом 1, де зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 75,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia*

Militiorrhiza та Panax Notoginseng і 0,1 % - 25,0 % борнеолу.

3. Композиція традиційної китайської медицини за пунктом 1, де зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 90,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % - 10,0 % борнеолу.

5 4. Композиція традиційної китайської медицини за будь-яким з пунктів 1-3, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:

Danshensu: сальвіанолова кислота Т: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота В: сальвіанолова кислота А: сапонін R1 Panax Notoginseng: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон І: таншинон І: криптотаншинон: таншинон ІІА= (3-4): (0,9-1,2): (1,4-2,0): (0,5-0,7): (0,5-0,9): (1-1,6): (0,7-1,2): (0,5-0,9): (1,8-2,8): (0,2-0,4): (1,7-2,2): (0,2-0,6): (0,03-0,04): (0,07-0,08): (0,05-0,06): (0,26-0,28).

5. Композиція традиційної китайської медицини за пунктом 4, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:

15 Danshensu: сальвіанолова кислота Т: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота В: сальвіанолова кислота А: сапонін R1 Panax Notoginseng: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон І: таншинон І: криптотаншинон: таншинон ІІА=3,6: 1,1: 1,7: 0,6: 0,7: 1,3: 0,9: 0,7: 2,4: 0,3: 1,8: 0,4: 0,03: 0,07: 0,06: 0,27.

20 6. Композиція традиційної китайської медицини за будь-яким з пунктів 1-3, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militiorrhiza* 75-90 частин і *Panax Notoginseng* 10-25 частин.

7. Композиція традиційної китайської медицини за пунктом 6, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militiorrhiza* 82-84 частин, *Panax Notoginseng* 16-17 частин.

8. Фармацевтичний препарат, що містить композицію традиційної китайської медицини за будь-яким з пунктів 1-7 і фармацевтично прийнятні носії.

9. Фармацевтичний препарат за пунктом 8, де зазначений препарат знаходиться в лікарській формі краплинної пігулки або краплинної мікропігулки, переважно краплинної мікропігулки, де зазначена краплинна мікропігулка одержана за допомогою композиції традиційної китайської медицини та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою.

10. Краплинна мікропігулка суміші на основі шавлії, де зазначена краплинна мікропігулка одержана за допомогою композиції традиційної китайської медицини за будь-яким з пунктів 1-7 і матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою.

35 11. Спосіб одержання краплинної мікропігулки за пунктом 10, який включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження зазначеного лікарського препарату та матриці в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв протягом 1-200 хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 1-100 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 60-100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; зазначене співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки становить 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 2-2000 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-20g; при цьому температура крапельниці становить 70-300 °С; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °С або нижче.

50 12. Спосіб одержання за пунктом 11, де на стадії (1) зазначена матриця краплинної пігулки включає одне або більше з PEG, сорбіту, ксиліту, лактиту, мальтози, крохмалю, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), аравійської камеді, альгілату, декстрину, циклодекстрину, агару та лактози, переважно, твердий PEG, наприклад, PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 і PEG-8000, більш переважно, один або більше з PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, найбільш переважно, PEG-6000, PEG-4000 або комбінацію PEG-4000 і PEG-6000.

13. Спосіб одержання за пунктом 11 або 12, де зазначений спосіб включає наступні стадії:

60 (1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці в

гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 20-80 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 80-100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки становить 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 20-300 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-15g; при цьому температура крапельниці становить 70-200 °С; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °С або нижче.

14. Спосіб одержання за пунктом 12, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки становить 1:3-3:1 за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-5000 об./хв протягом 10-60 хв і гомогенне плавлення при 4000-9000 об./хв протягом 5-30 хв, під час процесу плавлення підтримують температуру 70-90 °С; переважно, співвідношення лікарського препарату та матриці становить 1:(1-3) за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-4000 об./хв протягом 10-30 хв і гомогенне плавлення при 4000-6000 об./хв протягом 6-30 хв, і під час процесу плавлення підтримують температуру 75-85 °С.

15. Спосіб одержання за пунктом 12, де на стадії (2) температура крапельниці становить 70-100 °С, переважно 75-85 °С; частота вібрації становить 50-300 Гц, переважно 100-200 Гц, більш переважно 90-200 Гц, більш переважно 130-140 Гц, найбільш переважно 137 Гц; прискорення становить 3,5-4,5g, переважно 4,0g; тиск краплинного виливання становить 1,0-3,0 бар, переважно 1,8 бар; і швидкість краплинного виливання становить 10-40 кг/год., переважно 12-30 кг/год., більш переважно 15-25 кг/год.

16. Спосіб одержання за пунктом 12, де на стадії (3) охолоджувальний газ вибирають з повітря, азоту та інертного газу; при цьому температура охолоджувального газу становить від 0 до -150 °С, переважно від -60 до -140 °С, більш переважно від -80 до -120 °С; розмір частинки становить 1,0 мм - 2,0 мм.

17. Спосіб одержання за будь-яким з пунктів 11-16, де зазначений спосіб може додатково включати стадію (4) сушіння: сушіння у псевдозрідженому шарі зі здійсненням сушіння при -20-100 °С, переважно -20-90 °С, протягом 1-4 годин з одержанням краплинної пігулки без покриття.

18. Спосіб одержання за пунктом 17, де краплинну пігулку з низькою температурою зі стадії (3) сушать за допомогою псевдозрідженого шару при 40-150 °С, переважно 40-60 °С, протягом 1-4 годин, переважно 1-3 годин, найбільш переважно 2 годин з одержанням пігулки без покриття.

19. Спосіб одержання за пунктом 18, де на стадії (4) застосовують наступний спосіб сушіння із градієнтним підвищенням температури: псевдозрідження при -20-30 °С, сушіння при 15-35 °С протягом 10-120 хв, сушіння при 35-55 °С протягом 10-60 хв, сушіння при 55-100 °С протягом 0-60 хв; переважно псевдозрідження при 0-20 °С, сушіння при 25 °С протягом 60 хв, сушіння при 45 °С протягом 30 хв, сушіння при 55 °С протягом 0-30 хв.

20. Спосіб одержання за будь-яким з пунктів 11-19, де зазначений спосіб може додатково включати стадію (5) нанесення покриття: нанесення покриття на пігулку без покриття, одержану на стадії (4), у стані псевдозрідження при 30-65 °С; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття становить 5-25 ваг. %, переважно 18-20 ваг. %; матеріал для нанесення покриття вибирають з шелаку, САР (ацетатфталату целюлози), метилакрилату, метилметакрилату або опадраю; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття та краплинної пігулки без покриття становить 1:50-1:10, переважно 1:50-1:25.

21. Спосіб одержання за будь-яким з пунктів 11-20, де зазначений спосіб може додатково включати стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування протягом 10 хв або більше при 30-80 °С з одержанням попередньо змішаного матеріалу лікарського препарату.

22. Застосування композиції традиційної китайської медицини за будь-яким з пунктів 1-7 в одержанні медикаменту для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда.

Опис графічних матеріалів

На Фіг. 1 представлений мас-спектр високої роздільної здатності сальвіанолової кислоти Т,

A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 2 представлений спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР сальвіанолової кислоти T (500 МГц, DMSO), A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 3 представлений спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР сальвіанолової кислоти T (125 МГц, DMSO), A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 4 представлений спектр DEPT сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 5 представлений спектр COSY сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 6 представлений спектр ROESY сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 7 представлений спектр HSQC сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 8 представлений спектр HMBC сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 9 представлений спектр CD сальвіанолової кислоти T, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 10 представлено порівняння спектра CD і модельного спектра ECD, A: (R)-сальвіанолової кислоти T; B: (S)-сальвіанолової кислоти T.

На Фіг. 11 представлена хроматограма сальвіанолових кислот і таншинонів (довжина хвилі детекції становить 281 нм).

На Фіг. 12 представлена хроматограма сапонінів.

Докладний опис варіантів здійснення

У варіанті здійснення даного винаходу даний винахід слугує для забезпечення композиції традиційної китайської медицини. Зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 50,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % - 50,0 % борнеолу. При цьому екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових відсотках:

Danshensu: сальвіанолова кислота T: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота B: сальвіанолова кислота A: сапонін R1 *Panax Notoginseng*: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон I: таншинон I: криптотаншинон: таншинон IIA = (2-6): (0,5-2): (1-3): (0,2-1): (0,2-1): (0,5-2): (0,5-2): (0,2-1): (1-4): (0,1-0,5): (1-4): (0,1-1): (0,01-0,05): (0,05-0,1): (0,02-0,1): (0,1-0,5).

Переважно, зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 75,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % - 25,0 % борнеолу.

Більш переважно, зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 90,0 % - 99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 % - 10,0 % борнеолу.

Переважно, екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:

Danshensu: сальвіанолова кислота T: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота B: сальвіанолова кислота A: сапонін R1 *Panax Notoginseng*: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон I: таншинон I: криптотаншинон: таншинон IIA = (3-4): (0,9-1,2): (1,4-2,0): (0,5-0,7): (0,5-0,9): (1-1,6): (0,7-1,2): (0,5-0,9): (1,8-2,8): (0,2-0,4): (1,7-2,2): (0,2-0,6): (0,03-0,04): (0,07-0,08): (0,05-0,06): (0,26-0,28).

Більш переважно, екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:

Danshensu: сальвіанолова кислота T: протокатеховий альдегід: сальвіанолова кислота D: розмаринова кислота: сальвіанолова кислота B: сальвіанолова кислота A: сапонін R1 *Panax Notoginseng*: гінзенозид Rg1: гінзенозид Re: гінзенозид Rb1: гінзенозид Rd: дигідротаншинон I: таншинон I: криптотаншинон: таншинон IIA = 3,6: 1,1: 1,7: 0,6: 0,7: 1,3: 0,9: 0,7: 2,4: 0,3: 1,8: 0,4: 0,03: 0,07: 0,06: 0,27.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначену вище композицію традиційної китайської медицини одержують шляхом екстрагування *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* з одержанням екстракту, додавання борнеолу до екстракту і змішування з одержанням продукту.

Переважно, засіб традиційної китайської медицини одержують за допомогою наступного способу:

(1) відварювання *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* у воді за лужних умов з одержанням відвару, фільтрування відвару, концентрування та осадження фільтрату спиртом з

одержанням надосадової рідини, фільтрування надосадової рідини, витягання спирту з одержанням екстракту (або додаткове сушіння екстракту), а саме екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*;

(2) додавання борнеолу до екстракту з наведеної вище стадії та рівномірне змішування.

5 При цьому *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* можна відварювати у воді за лужних умов або окремо, або в комбінації.

Переважно, екстракт *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержують за допомогою наступного способу:

10 (1) *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварюють у лужному водному розчині 1-3 рази, щоразу протягом 1-3 годин, та фільтрують з одержанням фільтрату I для подальшого застосування;

(2) одержаний залишок відварюють у воді 1-3 рази, щоразу протягом 1-3 годин, фільтрують з одержанням фільтрату II для подальшого застосування;

15 (3) фільтрат I і фільтрат II змішують і концентрують з одержанням концентрованої рідини, яку осаджують спиртом і дають відстоятися з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину відбирають, фільтрують, витягають з неї спирт і концентрують з одержанням екстракту (або сушіння екстракту), а саме, екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

20 При цьому зазначений лужний водний розчин включає без обмежень один або більше з бікарбонату натрію, карбонату натрію, гідрофосфату натрію, дигідрофосфату натрію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію і гідроксиду магнію зі значенням pH 7,5-9,0; при цьому концентрація лужного водного розчину становить 1-4,5 ваг. %, переважно 2,25-3 ваг. %, що забезпечує можливість повного екстрагування *Danshensu* та сальвіанолової кислоти T.

25 На стадії (3) додають 50-100 % (об'єм/об'єм) етанолу, більш переважно 95 % етанолу, для проведення осадження етанолом, при цьому кінцевий вміст етанолу переважно становить 60-75 % (об'єм/об'єм).

Більш переважно, екстракт *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержують за допомогою наступного способу:

30 (1) *Salvia Militorrhiza* нарізають на шматки завдовжки 5 см або менше, переважно 1-2 см, а *Panax Notoginseng* подрібнюють до частинок розміром 1 см; бікарбонат натрію з розрахунку 2,25-3 ваг. % сукупної лікарської сировини зважують і завантажують в ємність для екстрагування разом зі зваженими *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*; в кожну ємність додають 5-кратну кількість води; нагрівають та кип'ятять протягом 2 год.  $\pm$  20 хв і фільтрують;

35 (2) одержаний залишок екстрагують вдруге за допомогою додавання 4-кратної кількості води, нагрівання та кип'ятіння протягом 1 год.  $\pm$  15 хв, фільтрують, а залишок видаляють;

40 (3) одержану вище екстраційну рідину концентрують під зниженим тиском до відносної густини 1,16-1,20 ( $80 \pm 5$  °C) або відповідної цукристості 48-52 % з одержанням концентрованої рідини; концентровану рідину подають в ємність для осадження спиртом, в яку додають відповідну кількість спирту для одержання кінцевого вмісту спирту 65-70 %, і дають відстоятися протягом 12-24 годин до повного осадження; надосадову рідину відбирають, при цьому осад видаляють; надосадову рідину концентрують або висушують з одержанням екстракту, а саме, екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

При цьому для стадії (1) 5-кратна кількість води означає, що води беруть у 5 разів більше за вагою, ніж сукупна лікарська сировина. Подібним чином, для стадії (2) 4-кратна кількість води означає, що води беруть в 4 рази більше за вагою, ніж сукупний залишок.

45 У варіанті здійснення даного винаходу зазначену композицію традиційної китайської медицини одержують з наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militorrhiza* 75-90 частин, *Panax Notoginseng* 10-25 частин і борнеол 0,1-4 частин.

50 Переважно, зазначену композицію традиційної китайської медицини одержують з наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militorrhiza* 80-86 частин, *Panax Notoginseng* 15-18 частин і борнеол 0,2-2 частини.

Найбільш переважно, зазначену композицію традиційної китайської медицини одержують з наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militorrhiza* 82-84 частин, *Panax Notoginseng* 16-17 частин і борнеол 0,4-1,2 частини.

55 У варіанті здійснення даного винаходу зазначена композиція традиційної китайської медицини являє собою або екстракт, або порошок.

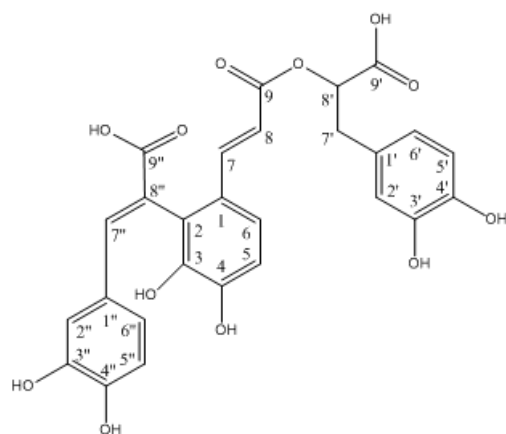
У варіанті здійснення даного винаходу під час процесу детекції біоактивних інгредієнтів екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*, вперше виявили біоактивні інгредієнти в зазначеному вище співвідношенні за вагою та вперше виділили та одержали нову сполуку сальвіанолової кислоти T.

60 У варіанті здійснення даного винаходу структуру нової сполуки сальвіанолової кислоти



ідентифікували за її фізико-хімічними властивостями, мас-спектром високої роздільності (QFT-ESI), мас-спектром з іонізацією електророзпиленням (ESI-MS),  $^1\text{H}$ -ЯМР,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, DEPT, COSY, HMBC, HMQC і спектром CD (Фіг. 1-10).

Структура нової сполуки сальвіанолової кислоти представлена наступною загальною формулою (I),

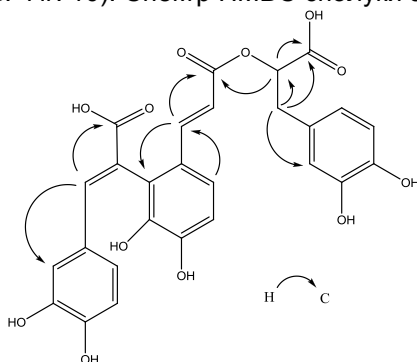


Формула (I).

$^1\text{H}$ -ЯМР демонструє 1 сигнал метенилового протона, приєднаного до кисню при  $\delta$  4,93 (1H, dd, 8,0, 4,5 Гц); 11 сигналів ароматичного протона при  $\delta$  6,85 (1H, d, 8,5 Гц),  $\delta$  7,31 (1H, d, 8,5 Гц),  $\delta$  7,41 (1H, d, 15,5 Гц),  $\delta$  6,27 (1H, d, 15,5 Гц),  $\delta$  6,62 (1H, s),  $\delta$  6,63 (1H, d, 8,0 Гц),  $\delta$  6,47 (1H, d, 8,0 Гц),  $\delta$  6,44 (1H, d, 2,0 Гц),  $\delta$  6,55 (1H, d, 8,5 Гц),  $\delta$  6,43 (1H, dd, 8,5, 2,0 Гц),  $\delta$  7,69 (1H, s); 2 сигнали аліфатичного протона при  $\delta$  2,89 (2H, ddd, 14,0, 8,0, 4,5 Гц).

Спектр ядерно-магнітного резонансу вуглецю-13 ( $^{13}\text{C}$ -ЯМР) демонструє 27 сигналів атомів вуглецю, в тому числі 1 сигнал атома вуглецю при  $\delta$  36,0, 1 сигнал метенилового атома вуглецю, приєднаного до кисню при  $\delta$  72,8, 3 сигнали карбонільного атома вуглецю при  $\delta$  166,0,  $\delta$  170,6,  $\delta$  168,4 і 22 сигнали атома вуглецю з подвійним зв'язком при  $\delta$  123,7,  $\delta$  126,4,  $\delta$  142,9,  $\delta$  147,7,  $\delta$  115,0,  $\delta$  118,4,  $\delta$  143,7,  $\delta$  113,9,  $\delta$  127,1,  $\delta$  116,5,  $\delta$  143,9,  $\delta$  144,8,  $\delta$  115,5,  $\delta$  120,0,  $\delta$  126,0,  $\delta$  117,3,  $\delta$  144,8,  $\delta$  147,2,  $\delta$  115,3,  $\delta$  122,9,  $\delta$  141,1,  $\delta$  123,4.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначена сполука за даним винаходом має 2 ізомери з оптичним обертанням відповідно при  $-157,5^\circ$  і  $196,6^\circ$ . Сполуку з абсолютною конфігурацією C-8", наведеною як S/R-конфігурація, одержують за допомогою молекулярного оптимального дизайну та розраховують за допомогою способу BPV86, що має TD-SCF з (2d, p) базовими наборами, для проведення порівняння між одержаним і експериментальним спектром CD сполуки. Через значною мірою співпадаючі спектри CD припускають, що абсолютною конфігурацією C-8" у 2 ізомерів сполуки за даним винаходом є S-конфігурація та R-конфігурація (див. Фіг. 10). Спектр HMBC сполуки за даним винаходом є наступним:



Зазначену сальвіанолову кислоту Т одержують за допомогою наступного способу:

а) екстракція: екстрагування лікарської сировини *Salviae Militiorrhiza* або суміші *Salviae Militiorrhiza* та іншої лікарської сировини водою та фільтрування, концентрування фільтрату, додавання спирту для осадження та одержання надосадової рідини, потім концентрування надосадової рідини з одержанням екстракту;

б) відділення: розчинення екстракту зі стадії а) у воді, нанесення на макропористу абсорбуючу смолу, елювання смоли кислим розчином для видалення домішок і потім елювання етанолом з одержанням етанолового елюату, концентрування етанолового елюату з одержанням екстракту;

с) очищення: очищення екстракту зі стадії b) за допомогою препаративної LC високого тиску; при цьому стаціонарна фаза являє собою колонку з C18-силікагелем з оберненою фазою; рухома фаза являє собою ацетонітрил-воду-мурашину кислоту, застосовується спосіб ізократичного елюювання або градієнтного елюювання з довжиною хвилі детекції 280 нм; HPLC застосовують для відслідковування процесу елюювання зі збором елюату, що містить сальвіанолову кислоту Т; після концентрування одержують сальвіанолову кислоту Т.

У варіанті здійснення даного винаходу наведено одержання зазначеної композиції традиційної китайської медицини, та зазначений препарат за даним винаходом містить композицію традиційної китайської медицини та один або більше видів фармацевтично прийнятних носіїв. Зазначена композиція традиційної китайської медицини може становити 0,1-99,9 ваг. % зазначеного препарату і доповнюватися фармацевтично прийнятним носієм.

В одному варіанті здійснення даного винаходу композицію одержують у формі одиниці дозування, та зазначена одиниця дозування відноситься до окремого препарату, наприклад, до кожної таблетки з таблеток, кожної капсули з капсул, кожного флакону з розчинів для перорального застосування, кожного пакетика з гранулами тощо, та її одержують за допомогою будь-якого зі способів, відомих у фармацевтичній галузі. Всі способи включають стадію об'єднання композиції традиційної китайської медицини з носіями. Зазначені носії складаються з одного або більше видів допоміжних речовин. В цілому, зазначений препарат одержують за допомогою наступного способу: рівномірно і ретельного об'єднують зазначену композицію традиційної китайської медицини з рідким носієм, дрібно подрібненим твердим носієм або сумішшю обох з одержанням кінцевого продукту, і, за необхідності, одержують кінцевий продукт у потрібній лікарській формі. Як правило, можна застосовувати стандартні фармацевтичні методики, які включають об'єднання зазначеної композиції традиційної китайської медицини з фармацевтично прийнятним носієм з одержанням їх у фармацевтичній лікарській формі за даним винаходом. Ці способи включають стадії змішування, гранулювання та таблетування. Фахівцям в даній галузі техніки відомо, що форма і характеристика зазначеного фармацевтично прийнятного носія або розріджувача залежать від кількості біоактивних інгредієнтів, що підлягають змішуванню, шляху введення лікарського препарату та інших відомих факторів.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначену композицію можна одержувати в будь-якій фармацевтично прийнятній лікарській формі, в тому числі, як таблетку, таку як таблетка, вкрита цукровою оболонкою, таблетка, вкрита плівкою, і таблетка, вкрита кишковорозчинною оболонкою, капсулу, таку як м'яка капсула і тверда капсула, рідкий розчин для перорального застосування, букальну таблетку, гранули, швидкорозчинний порошок, пігулку, порошок, пастоподібну масу, таку як мазь і пластинка, що наклеюється, Дан, суспензія, порошок, розчин, ін'єкційний розчин, супозиторій, крем, мазь, пасту, спрей, краплі, краплинну пігулку та пластр, переважно, в лікарській формі для перорального введення, такий як капсула, таблетка, розчин для перорального застосування, гранула, пігулка, порошок, Дан і мазь тощо.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначена лікарська форма для перорального введення включає носії, такі як зв'язувальна речовина, заповнювач, розріджувач, засіб для таблетування, змащувальна речовина, засіб для поліпшення розпадання таблеток, барвник, ароматизатор, змочувальний засіб. За необхідності таблетка може мати покриття.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначені заповнювачі включають целюлозу, маніт, лактозу та інший аналогічний заповнювач. Придатні засоби для поліпшення розпадання таблеток включають крохмаль, полівінілпіролідон (PVP) і похідну крохмалю (наприклад, гідроксietилкрохмаль натрію). Придатні змащувальні речовини включають стеарат магнію. Придатні змочувальні засоби включають доцеілсульфат натрію.

У варіанті здійснення даного винаходу тверді препарати для перорального застосування із зазначеної композиції можна одержувати шляхом багаторазового змішування з одержанням біоактивних інгредієнтів (API), розподілених рівномірно у великій кількості заповнювача.

У варіанті здійснення даного винаходу рідкі препарати для перорального застосування перебувають у лікарській формі або водорозчинної або розчинної в маслі суспензії, розчину, емульсії, сиропу або еліксиру, або сухого порошку, який перед клінічним використанням завжди відновлюють водою або іншими відповідним розчинником. Цей рідкий препарат може містити традиційні наповнювачі, наприклад, суспендуючий засіб, наприклад, сорбіт, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гідроксietилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарату алюмінію або гідрогенізований харчовий жир; емульгуючий засіб, наприклад, лецитин, сорбітанмоноолеат або аравійську камедь; неводний наповнювач (у тому числі, харчове масло), наприклад, мигдальна олія, фракціоноване кокосове масло, естер масла, такий як гліцерид; пропіленгліколь або етанол; а також консервант, наприклад, метилпарабен, ніпазол, сорбінову кислоту. За необхідності можна включати традиційні ароматизатор або барвник.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначений ін'єкційний розчин містить біоактивні компоненти і асептичні наповнювачі. Фахівцям в даній галузі відомо, що зазначений біоактивний компонент розчиняють або суспендують у рідині відповідно до типу та концентрації наповнювачів. Як правило, розчин одержують шляхом розчинення біоактивних компонентів у наповнювачах, стерилізації, завантаження в придатний флакон або ампулу та герметизації. За необхідності можна додавати яку-небудь фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, наприклад, місцевий анестетик, консервант або буферний засіб. Для поліпшення стабільності перед завантаженням у флакон цю композицію за даним винаходом можна заморожувати та обробляти у вакуумі для видалення води.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначену композицію традиційної китайської медицини можна одержувати за допомогою необов'язкового додавання фармацевтично прийнятних наповнювачів. Зазначені наповнювачі вибирають з маніту, сорбіту; тіосульфату натрію, цистеїну гідрохлориду, меркаптооцтової кислоти, метіоніну, вітаміну С; EDTA динатрію, солі EDTA кальцію динатрію; моновалентного лужного карбонату, ацетату, фосфату або їх водного розчину; гідрохлоридної, оцтової кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти; амінокислоти; хлориду натрію, хлориду калію, лактату натрію; ксиліту; мальтози, глюкози, фруктози, декстрану; гліцину; крохмалю, сахарози, лактози, маніту; похідної кремнію; целюлози та її похідних; альгіну; желатину; PVP, гліцерину; Tween-80, агарового гелю; карбонату кальцію, бікарбонату кальцію; поверхнево-активної речовини; PEG; циклодекстрину; фосфоліпідів; каоліну; порошку тальку, стеарату кальцію, стеарату магнію тощо.

Переважно, зазначену композицію одержують у вигляді краплинної пігулки, більш переважно, краплинної мікропігулки.

У варіанті здійснення даного винаходу представлена краплинна мікропігулка суміші на основі шавлії (CSMDP), і зазначену CSMDP одержують за допомогою композиції традиційної китайської медицини та матриці краплинної мікропігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою, переважно, одержують за допомогою композиції традиційної китайської медицини та матриці краплинної мікропігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою, найбільш переважно, у співвідношенні 1:(1-3).

У варіанті здійснення даного винаходу спосіб одержання CSMDP включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці краплинної пігулки в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв протягом 1-200 хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 1-100 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 60-100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки становить 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 2-2000 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-20g; при цьому температура крапельниці становить 70 °С - 300 °С; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °С або нижче.

Переважно, спосіб одержання CSMDP включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв протягом 1-200 хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 1-100 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 60-100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки становить 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 20-300 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-15g; при цьому температура крапельниці становить 70 °С - 200 °С; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має

розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °C або нижче.

При цьому, на стадії (1) зазначена матриця краплинної пігулки включає одну або більше з PEG, сорбіту, ксиліту, лактиту, мальтози, крохмалю, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), аравійської камеді, альгінату, декстрину, циклодекстрину та агару, переважно, твердий PEG, наприклад, PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 та PEG-8000, більш переважно, одне або більше з PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, найбільш переважно, PEG-6000, PEG-4000 або комбінацію PEG-4000 і PEG-6000. На стадії (1) гомогенізація може підсилювати однорідність вмісту, та RSD поліпшується від попередніх 10 % до 7 %.

Переважно, на стадії (1) зазначене співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки становить 1:3-3:1 за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-5000 об./хв протягом 10-60 хв і гомогенне плавлення при 4000-9000 об./хв протягом 5-30 хв та під час процесу плавлення підтримують температуру 70-90 °C; найбільш переважно, зазначене співвідношення лікарського препарату та матриці становить 1:(1-3) за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-4000 об./хв протягом 10-30 хв і гомогенне плавлення при 4000-6000 об./хв протягом 6-30 хв та під час процесу плавлення підтримують температуру 75-85 °C.

На стадії (2), переважно, зазначена температура крапельниці становить 70-100 °C, переважно 75-85 °C; частота вібрації становить 50-300 Гц, переважно 100-200 Гц, більш переважно 90-200 Гц, більш переважно 130-140 Гц, найбільш переважно 137 Гц; прискорення становить 3,5-4,5g, переважно 4,0g; тиск краплинного виливання становить 1,0-3,0 бар, переважно 1,8 бар; швидкість краплинного виливання становить 10-14 кг/год., переважно 12-30 кг/год., більш переважно 15-25 кг/год.

На стадії (3) зазначена конденсація охолоджувальним газом означає, що краплі, що падають, охолоджують за допомогою низькотемпературного конденсатоуловлювача для затвердіння. Зазначена температура охолоджувального газу становить 0 °C або нижче, переважно від 0 до -150 °C, більш переважно від -60 °C до -140 °C, найбільш переважно від -80 °C до -120 °C; при цьому зазначеним охолоджувальним газом є повітря, азот або інертний газ; зазначений розмір частинки краплинної мікропігулки становить 1,0 мм - 2,0 мм.

Крім того, зазначений спосіб може додатково включати стадію (4) сушіння: пристрій для сушіння у псевдозрідженому шарі, переважно, встановлюють на -20-100 °C, переважно, сушіння здійснюють при -20-90 °C, протягом 1-4 годин з одержанням краплинної пігулки без покриття. Зокрема, сушіння у псевдозрідженому шарі краплинної пігулки з низькою температурою зі стадії (3) виконують при 40-150 °C, протягом 1-4 годин, переважно 1-3 годин, найбільш переважно 2 годин, з одержанням краплинної пігулки без покриття.

На стадії (4) переважним є спосіб сушіння із градієнтним підвищенням температури, що включає стадії: псевдозрідження при -20-30 °C, сушіння при 15-35 °C протягом 10-120 хв, сушіння при 35-55 °C протягом 10-60 хв, сушіння при 55-100 °C протягом 0-60 хв; переважно, псевдозрідження при 0-20 °C, сушіння при 25 °C протягом 60 хв, сушіння при 45 °C протягом 30 хв, сушіння при 55 °C протягом 0-30 хв. На цій стадії краплинні пігулки перебувають у стані псевдозрідження, при цьому вирішуються не лише проблеми злипання краплинної пігулки, але й підсилюється ефективність та продуктивність до 30 кг/год.

На стадії (4) за допомогою аналізу великої кількості способів сушіння, автори даного винаходу виявили, що на стадії (3) пігулку без покриття висушують за допомогою одного з наступних способів сушіння: способу повітряного сушіння при низькій вологості, способу сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття, способу сушіння у вакуумній сушильній шафі, способу сушіння з струменем гарячого повітря, способу сушіння в конвеєрній мікрохвильовій сушарці, способу сушіння та нанесення покриття у псевдозрідженому шарі. З точки зору виходу та продуктивності переважними є спосіб сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття, спосіб сушіння в конвеєрній мікрохвильовій сушарці та спосіб сушіння та нанесення покриття у псевдозрідженому шарі. З точки зору промислового виробництва переважним є спосіб сушіння у псевдозрідженому шарі та більш переважним є спосіб сушіння та нанесення покриття у псевдозрідженому шарі. Переваги та недоліки різних способів сушіння наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№	Режим сушіння	Переваги	Недоліки
1	Повітряне сушіння при низькій вологості	Високий вихід. Вихід зазвичай становить приблизно 95 % без урахування факторів, пов'язаних з краплинним виливанням.	(1) Суворі вимоги до умов сушіння, потребує чистого виробничого приміщення з циркулюючим повітрям з відносною вологістю меншою за 30 %, температурою 20 °C або більше; (2) тривалий період сушіння, якщо товщина краплинної пігулки становить до приблизно 2 см, потрібно 48 годин; (3) зайнятою є велика площа виробничого приміщення; (4) регулярне перегортання; (5) вплив протягом тривалого часу веде до забруднення.
2	Сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття	(1) Високий вихід. Вихід зазвичай становить приблизно 95 % без урахування факторів, пов'язаних з краплинним виливанням; (2) сушіння та нанесення покриття можна здійснювати одночасно.	(1) Потреба у вхідному повітрі, що має низьку вологість, як правило, не більше 5 г/кг; (2) низька ефективність сушіння, щонайменше 6 год./партія; (3) пристрій виконують за індивідуальним замовленням; (4) легко призводить до бракування продукту внаслідок злипання краплинних пігулок.
3	Сушіння у вакуумній сушильній шафі	Немає	(1) Низька ефективність сушіння, потребує тривалого низькотемпературного вакуумного сушіння, щонайменше 30 год./партія; (2) низькопродуктивний пристрій, продуктивність сушильної шафи на квадратний метр насилу перевищує 0,2 кг/год.; (3) легко призводить до злипання та деформації краплинної пігулки, вона не є круглою за зовнішнім виглядом.
4	Сушіння струменем гарячого повітря	Немає	(1) Низька ефективність сушіння, потребує тривалого низькотемпературного сушіння, щонайменше 40 год./партія; (2) низькопродуктивний пристрій, продуктивність сушильної шафи на квадратний метр насилу перевищує 0,1 кг/год.; (3) легко призводить до злипання та деформації краплинної пігулки, вона не є круглою за зовнішнім виглядом. (4) виробниче приміщення для сушіння з відносною вологістю меншою за 30 %.

Таблиця 1 (продовження)

№	Режим сушіння	Переваги	Недоліки
5	Сушіння конвеєрній мікрохвильовій сушарці	Високий вихід, що сягає 20 кг/год.	(1) Складно контролювати процес сушіння, легко призводить до злипання та деформації краплинної пігулки, вона не є круглою за зовнішнім виглядом, або до бракування продукту внаслідок обвуглення; (2) відносна вологість менша за 30 % у виробничому приміщенні для сушіння; (3) неможливо усунути залишкове мікрохвильове випромінювання з продукту.
6	Сушіння нанесення покриття у псевдозрідженому шарі	(1) Високий вихід, що сягає 30 кг/год.; (2) одночасне сушіння та нанесення покриття; (3) кругла за зовнішнім виглядом краплинна пігулка; (4) високий вихід. Вихід зазвичай становить понад 98 % без урахування факторів, пов'язаних з краплинним виливанням; (5) легко контролюється під час сушіння, з відображенням вмісту води в реальному часі.	Необхідно контролювати вологість вхідного повітря, як правило, вона не перевищує 7,5 г/кг.

Крім того, зазначений спосіб одержання краплинної мікропігулки може додатково включати стадію (5) нанесення покриття: нанесення покриття на пігулку без покриття, одержану на стадії (4), в стані псевдозрідження при 30-65 °С; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття становить 5-25 ваг. %, переважно 18-20 ваг. %; матеріал для нанесення покриття вибирають з шелаку, САР (ацетатфталату целюлози), метилакрилату, метилметакрилату або опадраю; співвідношення матеріалу для нанесення покриття та пігулки без покриття становить 1:50-1:10, переважно, 1:50-1:25.

Для ефективнішого забезпечення способу одержання краплинної мікропігулки, переважно, зазначений спосіб може додатково включати стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування понад 10 хв при 30-80 °С з одержанням попередньо змішаного матеріалу, при цьому забезпечується гомогенний розподіл води. Ця стадія може усувати недоліки, зумовлені введенням сухого порошку.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначені краплинні мікропігулки, одержані за допомогою даного способу, можна або безпосередньо упаковувати, або одержувати у вигляді капсули після завантаження в оболонку капсули. Після одержання капсули можна додатково виконувати стадію послідовного зважування капсули. Високошвидкісне послідовне зважування завантаженої капсули перед пакуванням застосовують для видалення можливих нестандартних капсул.

У варіанті здійснення даного винаходу зазначений спосіб характеризується тим, що в ньому вперше оригінально поєднані методики вібраційного краплинного виливання та охолодження повітрям зі способом сушіння та нанесення покриття у псевдозрідженому шарі для застосування відносно складу краплинної пігулки та капсули з краплинними пігулками. Отже, підвищуються як швидкість виробництва, так і якість формування краплинної пігулки, що додатково спрощує процес виробництва. Переваги даного винаходу представлені наступним чином:

1. Застосування способу вібраційного краплинного виливання та охолодження повітрям

замість традиційного способу одержання краплинних пігулок (краплинне виливання під дією сили тяжіння/тиску та охолодження охолоджувачем).

Використання охолодження повітря повністю задовольняє вимоги високошвидкісного краплинного виливання, одержання краплинної мікропігулки (з розміром частинки 2,5 мм або менше) та підвищення вмісту лікарського засобу. Внаслідок цього, вміст лікарського засобу краплинної пігулки експоненційно підвищився, а кількість і доза матриці краплинної пігулки істотно знизилася. Крім того, продуктивність одержання краплинних пігулок значно зросла від традиційного рівня 1-2 пігулки/с до 1000-1250 пігулок/с, а діапазон розмірів частинки змінився від 2 мм - 4мм до 0,2 мм - 4мм. Стало можливим виробництво краплинних мікропігулок, які можна було б завантажувати в капсулу. Шляхом регулювання параметрів вібрації та нанесення покриття у псевдозрідженого шару вміст лікарського засобу можна збільшувати від традиційного, що становить приблизно 25 %, до приблизно 50 % або більше, і, таким чином, кількість матриці стрімко знижується.

2. Знижена вартість: замість традиційного охолоджувача з рідкого парафіну та силіконового масла тощо, для охолодження застосовували низькотемпературне повітря, азот або інертний газ, що дозволяє уникнути подальших стадій видалення залишкового розчинника (наприклад, стадії видалення масла). Отже, технологічний процес був спрощений, та абсолютно відсутній залишковий органічний розчинник. Вартість одержання була знижена.

3. Додали сушіння у псевдозрідженому шарі, яке може не тільки запобігати злипанню краплинної пігулки, осадженню компонентів і зниженому вмісту ефірної олії, спричиненим стадією зберігання під час способу охолодження повітрям, але також знижувати час сушіння (від 4-24 годин до 2 годин). Застосовуючи нанесення покриття у псевдозрідженому шарі, рідину з розплавленим лікарським препаратом вводили для нанесення покриття з вмістом лікарського засобу, що додатково підвищує вміст лікарського засобу. Крім того, цю методику введення застосовували для нанесення покриття на краплинні пігулки, аби реалізувати цілі різних методик (наприклад, покриття з тривалим вивільненням, плівкове покриття, цукрове покриття тощо). Оскільки, яв вважається, псевдозрідження є помірним способом, воно не лише забезпечує досягнення стабільного рівня води, але також підвищує вміст лікарського засобу та однорідність покриття на краплинних пігулок. На відміну від краплинних пігулок, одержаних за допомогою традиційних способів, псевдозрідження може попереджувати розщеплення та появу білих крапок у краплинних пігулках, при цьому вихід підвищується.

Порівняння фізико-хімічних параметрів краплинної мікропігулки за даним винаходом (CSDP, одержуваної за способом з прикладу 15), і традиційної краплинної пігулки представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

	Краплинна мікропігулка за даним винаходом	Комерційно доступні краплинні пігулки
Вага та об'єм	Менша вага, приблизно 4 мг, аби акуратно заповнювати капсулу	Більша вага, 25 мг - 27 мг
Вміст лікарського засобу	Вміст лікарського засобу 30 ваг. % (розраховано на основі сухого екстракту)	Вміст лікарського засобу 18-20 ваг. % (розраховано на основі сухого екстракту)
Зовнішні характеристики	Охолодження повітрям замість оригінальної охолоджувальної рідини, що забезпечує ефекту формування конденсату, подолання недоліків залишкових охолоджувальних рідин	Залишкові охолоджувальні рідини на поверхні краплинної пігулки
Ефективність	Застосування надшвидкісного вібраційного краплинного виливання під тиском забезпечує стабільну подачу матеріалів, підвищення швидкості краплинного виливання, значне збільшення ефективності	Більш повільна швидкість краплинного виливання, ніж під час вібраційного краплинного виливання, складний процес видалення охолоджувальних рідин на поверхні, що вимагає тривалого часу

Таблиця 2 (продовження)

	Краплинна мікропігулка за даним винаходом	Комерційно доступні краплинні пігулки
Швидкість вивільнення	Повне змішування лікарського препарату з матрицею в гомогенізаторі, розподіл активних інгредієнтів лікарського препарату, що сприяє абсорбції лікарського засобу, зниження ваги пігулки, аби не лише акуратно заповнювати капсулу, але й прискорювати вивільнення лікарського засобу, посилюючи клінічну ефективність	---
Округлість розмір частинки	Відмінна округлість, розмір частинки 1 мм – 2 мм, можливість одержання краплинних пігулок, що мають розмір частинки 0,2 мм – 4 мм	Хороша округлість, розмір частинки 3 мм – 4 мм, нездатність досягти 1 мм – 2 мм

## Приклади

Наступні приклади наведені лише з метою докладного пояснення даного винаходу і жодним чином не призначені для обмеження об'єму даного винаходу.

Спосіб визначення екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*

У наступних прикладах за допомогою наступного способу визначали кожний інгредієнт засобу традиційної китайської медицини, в тому числі Danshensu, сальвіанолову кислоту Т, протокатеховий альдегід, сальвіанолову кислоту D, розмаринову кислоту, сальвіанолову кислоту В, сальвіанолову кислоту А, дигідротаншинон І, таншинон І, криптотаншинон, таншинон ІІА, сапонін R1 *Panax Notoginseng*, гінзенозид Rg1, гінзенозид Re, гінзенозид Rb1 і гінзенозид Rd.

Визначення сальвіанолових кислот і таншинонів

Одержання еталонних та досліджуваних розчинів

Одержання еталонного розчину: визначену кількість еталонних речовин, в тому числі Danshensu, сальвіанолової кислоти Т, протокатехового альдегіду, сальвіанолової кислоти D, розмаринової кислоти, сальвіанолової кислоти В, сальвіанолової кислоти А, дигідротаншинону І, таншинону І, криптотаншинону, таншинону ІІА, точно відважували, переносили до 10 мл мірної колби та розводили метанолом до величини, яку продовжували розбавляти за необхідності, ретельно струшували та фільтрували через 0,22 мкм мембрану з одержанням наступного еталонного розчину, відповідно: Danshensu з розрахунку 0,0315 мг/мл, сальвіанолову кислоту Т з розрахунку 0,04596 мг/мл, протокатеховий альдегід з розрахунку 0,07556 мг/мл, сальвіанолову кислоту D з розрахунку 0,04385 мг/мл, розмаринову кислоту з розрахунку 0,04263 мг/мл, сальвіанолову кислоту В з розрахунку 0,04248 мг/мл, сальвіанолову кислоту А з розрахунку 0,1118 мг/мл, дигідротаншинон І з розрахунку 0,02098 мг/мл, таншинон І з розрахунку 0,02085 мг/мл, криптотаншинон з розрахунку 0,02442 мг/мл, таншинон ІІА з розрахунку 0,01992 мг/мл.

Одержання досліджуваного розчину: 0,1 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* точно відважували, переносили до 10 мл мірної колби, розчиняли в очищеній воді, розводили до величини та фільтрували через 0,22 мкм мембрану з одержанням досліджуваного розчину.

Спосіб: 10 мкл еталонного та досліджуваного розчинів, відповідно, точно абсорбували та вводили у HPLC для аналізу.

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

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв

Температура колонки: 30 °C

Довжина хвилі детекції: 281 нм.

Умови елювання представлені в наступній таблиці 3.



Таблиця 3

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

5 При цьому, час утримання Danshensu, сальвіанолової кислоти Т, протокатехолового альдегіду, сальвіанолової кислоти D, розмаринової кислоти, сальвіанолової кислоти В, сальвіанолової кислоти А, дигідротаншинону І, таншинону І, криптотаншинону та таншинону ІІА за довжини хвилі 281 нм представлений на Фіг. 11 та в таблиці 4.

Таблиця 4

Група інгредієнтів	Час утримування (хв)	Назва піку
Сальвіанолові кислоти	9,710	Danshensu
	16,908	Протокатеховий альдегід
	26,402	Сальвіанолова кислота Т
	28,691	Сальвіанолова кислота D
	32,844	Розмаринова кислота
	36,137	Сальвіанолова кислота В
	40,047	Сальвіанолова кислота А
Таншинони	66,829	Дигідротаншинон І
	71,524	Таншинон І
	72,021	Криптотаншинон
	75,020	Таншинон ІІА

#### Визначення сапонінів

10 Одержання еталонного розчину: визначену кількість еталонних речовин, у тому числі сапоніну R1 Panax Notoginseng, гінзенозиду Rg1, гінзенозиду Re, гінзенозиду Rb1 і гінзенозиду Rd, точно відважували, до неї додавали метанол з одержанням еталонного розчину, що містив 0,5 мг, 2,0 мг, 1,0 мг, 0,5 мг, 0,5 мг, 0,5 мг, 1,0 мг на мл, відповідно.

15 Одержання досліджуваного розчину 0,1 г екстракту Salvia Militiorrhiza та Panax Notoginseng точно відважували, розчиняли в 4 % розчині аміаку (10 мл) та пропускали крізь макропористу колонку D101 (внутрішній діаметр 0,7 см та висота 5 см), яку спочатку елюювали за допомогою 30 мл води, 30 мл метанолу (30 %) і 10 мл метанолу зі збором метанолового розчину в 10 мл мірну колбу, ретельно струшували з одержанням досліджуваного розчину.

20 Умови хроматографування та дослідження придатності системи: як заповнювач застосовували силікагель зв'язаний з октадецилсіланом; ацетонітрил застосовували як рухому фазу "А" та воду як рухому фазу "В". Згідно з наступною таблицею 5 застосовували спосіб градієнтного елюювання, та швидкість потоку становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детекції 203 нм, температура колонки 30 °C та час запису 75 хв

Таблиця 5

## Рухома фаза градієнтного елюювання

Час (хв)	Рухома фаза А	Рухома фаза В
0	20	80
25	25	75
60	40	60
70	70	30
75	20	80
80	20	80

Вимірювання: 10 мкл еталонного та досліджуваного розчинів, відповідно, точно абсорбували та вводили у HPLC для аналізу за зазначених вище умов. Час утримування кожного інгредієнта представлений на Фіг. 12.

Одержання композиції традиційної китайської медицини за даним винаходом

## Приклад 1

820 г лікарської сировини *Salvia Miltiorrhiza* розрізали на шматочки 1-2 см завдовжки та 160 г лікарської сировини *Panax Notoginseng* подрібнювали на частинки по 0,18 см. Бікарбонат натрію, з розрахунку 2,25 ваг. % від сукупної лікарської сировини, відважували та завантажували в ємність для екстрагування разом з *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, а також додавали 5-кратну кількість води, нагрівали та кип'ятили протягом 2 годин, і фільтрували. Одержані залишки екстрагували вдруге додаванням 4-кратної кількості води, нагрівали та кип'ятили протягом 2 годин, і фільтрували. Залишки видаляли. Екстраційний розчин, одержаний за допомогою двох екстракцій, концентрували до відносної густини 1,16-1,20 ( $80 \pm 5$  °C) або відносної цукристості 48-52 % з одержанням концентрованої рідини. Рідину подавали в ємність для осадження спиртом, в яку вливали відповідну кількість етанолу для одержання кінцевого вмісту етанолу 65-70 % і давали відстоятися протягом 12 годин для повного осадження. Надосадову рідину відокремлювали, а осад відкидали. Надосадову рідину концентрували з одержанням екстракту, який сушили з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

Екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* визначали за зазначеним вище методом, і концентрація інгредієнтів була наступною: Danshensu 36 мг/г, сальвіанолова кислота Т 11 мг/г, протокатеховий альдегід 17 мг/г, сальвіанолова кислота D 6 мг/г, розмаринова кислота 7 мг/г, сальвіанолова кислота В 13 мг/г, сальвіанолова кислота А 9 мг/г, сапонін R1 *Panax Notoginseng* 17 мг/г, гінзенозид Rg1 24 мг/г, гінзенозид Re 3 мг/г, гінзенозид Rb1 18 мг/г і гінзенозид Rd 4 мг/г, дигідротаншинон І 0,3 мг/г, таншинон І 0,7 мг/г, криптотаншинон 0,6 мг/г, таншинон ІІА 2,7 мг/г.

До 90 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* додавали 9 г борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини.

## Приклад 2

75 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, одержаного у прикладі 1, та 25 г борнеолу рівномірно змішували з одержанням композиції традиційної китайської медицини.

## Приклад 3

800,0 г лікарської сировини *Salvia Miltiorrhiza* та 150,0 г *Panax Notoginseng* відварювали у воді за лужних умов 3 рази (pH=9), щоразу протягом 1 години, та фільтрували з одержанням фільтрату І. Одержаний залишок відварювали у воді 3 рази, щоразу протягом 1 години, та фільтрували з одержанням фільтрату ІІ. Фільтрат І і фільтрат ІІ об'єднували та концентрували. До концентрованої рідини додавали етанол для одержання кінцевого вмісту етанолу 70 % і давали відстоятися. Надосадову рідину фільтрували, витягали етанол, концентрували та сушили з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

Екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* визначали за зазначеним вище методом та концентрація інгредієнтів була наступною: Danshensu 40 мг/г, сальвіанолова кислота Т 12 мг/г, протокатеховий альдегід 20 мг/г, сальвіанолова кислота D 7 мг/г, розмаринова кислота 9 мг/г, сальвіанолова кислота В 16 мг/г, сальвіанолова кислота А 12 мг/г, сапонін R1 *Panax Notoginseng* 9 мг/г, гінзенозид Rg1 28 мг/г, гінзенозид Re 4 мг/г, гінзенозид Rb1 22 мг/г і гінзенозид Rd 6 мг/г, дигідротаншинон І 0,4 мг/г, таншинон І 0,8 мг/г, криптотаншинон 0,6 мг/г, таншинон ІІА 2,8 мг/г.

До 99,9 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* додавали 0,1 г борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини.

## Приклад 4

90 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, одержаного у прикладі 3, та 10 г борнеолу рівномірно змішували з одержанням композиції традиційної китайської медицини.

## Приклад 5

750 г лікарської сировини *Salvia Militiorrhiza* та 250 г *Panax Notoginseng* відварювали у водою за лужних умов 2 рази (pH=7,5), щоразу по 2 години, та фільтрували з одержанням фільтрату I. Одержаний залишок відварювали у воді 2 рази, щоразу по 2 години, та фільтрували з одержанням фільтрату II. Фільтрат I і фільтрат II об'єднували та концентрували. До концентрованої рідини додавали етанол для одержання кінцевого вмісту етанолу 70 % та давали відстоятись. Надосадову рідину фільтрували, витягали етанол, концентрували та сушили з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

За допомогою зазначеного вище способу виявили, що екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містив Danshensu, сальвіанолову кислоту T, протокатеховий альдегід, сальвіанолову кислоту D, розмаринову кислоту, сальвіанолову кислоту B, сальвіанолову кислоту A, сапонін R1 *Panax Notoginseng*, гінзенозид Rg1, гінзенозид Re, гінзенозид Rb1, гінзенозид Rd, дигідротаншинон I, таншинон I, криптотаншинон і таншинон IIA з розрахунку 30 мг/г, 9 мг/г, 14 мг/г, 5 мг/г, 5 мг/г, 10 мг/г, 7 мг/г, 5 мг/г, 18 мг/г, 2 мг/г, 17 мг/г, 2 мг/г, 0,3 мг/г, 0,7 мг/г, 0,5 мг/г і 2,6 мг/г, відповідно.

До 50 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* додавали 50 г борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини.

## Приклад 6

99 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, одержаного у прикладі 5, та 1 г борнеолу рівномірно змішували з одержанням композиції традиційної китайської медицини.

## Приклад 7

83 вагові частини *Salvia Militiorrhiza* та 17 вагових частин *Panax Notoginseng* відварювали у воді за лужних умов 2 рази (pH=7,5), щоразу по 2 години, та фільтрували з одержанням фільтрату I. Одержаний залишок відварювали у воді 2 рази, щоразу по 2 години, та фільтрували з одержанням фільтрату II. Фільтрат I і фільтрат II об'єднували та концентрували. До концентрованої рідини додавали етанол для одержання кінцевого вмісту етанолу 70 % і давали відстоятись. Надосадову рідину фільтрували, етанол відновлювали, концентрували та сушили з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*. Додавали 1 вагову частину борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини. Зазначений борнеол є комерційно доступним.

За допомогою зазначеного вище способу виявили, що екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містив Danshensu, сальвіанолову кислоту T, протокатеховий альдегід, сальвіанолову кислоту D, розмаринову кислоту, сальвіанолову кислоту B, сальвіанолову кислоту A, сапонін R1 *Panax Notoginseng*, гінзенозид Rg1, гінзенозид Re, гінзенозид Rb1, гінзенозид Rd, дигідротаншинон I, таншинон I, криптотаншинон і таншинон IIA з розрахунку 40 мг/г, 12 мг/г, 20 мг/г, 7 мг/г, 9 мг/г, 16 мг/г, 12 мг/г, 9 мг/г, 28 мг/г, 4 мг/г, 22 мг/г, 6 мг/г, 0,4 мг/г, 0,8 мг/г, 0,6 мг/г, 2,8 мг/г, відповідно.

## Приклад 8

400 г лікарської сировини *Salvia Militiorrhiza* розрізали на шматочки завдовжки 1-2 см і 80 г лікарської сировини *Panax Notoginseng* подрібнювали на частинки. Бікарбонат натрію, з розрахунку 3 ваг. % від сукупної лікарської сировини, відважували та завантажували в ємність для екстрагування разом з *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, додавали 5-кратну кількість води, нагрівали та кип'ятили протягом 2 год.±20 хв та фільтрували. Одержані залишки екстрагували вдруге шляхом додавання 4-кратної кількості води, нагрівання та кип'ятіння протягом 1 год.±15 хв та фільтрували. Залишки видаляли. Екстракційний розчин, одержаний за допомогою двох екстракцій, концентрували до відносної густини 1,16-1,20 (80±5 °C) або відносної цукристості 50 % з одержанням концентрованої рідини. Рідину подавали в ємність для осадження спиртом, в яку вливали відповідну кількість етанолу для одержання кінцевого вмісту етанолу 68 % та давали відстоятись протягом 20 годин для повного осадження. Надосадову рідину відокремлювали та осад відкидали. Надосадову рідину концентрували з одержанням екстракту, який сушили з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

За допомогою зазначеного вище способу виявили, що екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містив Danshensu, сальвіанолову кислоту T, протокатеховий альдегід, сальвіанолову кислоту D, розмаринову кислоту, сальвіанолову кислоту B, сальвіанолову кислоту A, сапонін R1 *Panax Notoginseng*, гінзенозид Rg1, гінзенозид Re, гінзенозид Rb1, гінзенозид Rd, дигідротаншинон I, таншинон I, криптотаншинон і таншинон IIA з розрахунку 20

мг/г, 5 мг/г, 10 мг/г, 2 мг/г, 0,2 мг/г, 5 мг/г, 5 мг/г, 2 мг/г, 1 мг/г, 1 мг/г, 10 мг/г, 1 мг/г, 0,1 мг/г, 0,5 мг/г, 0,2 мг/г, 1 мг/г, відповідно.

До 90 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* додавали 9 г борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини.

#### 5 Приклад 9

500 г лікарської сировини *Salvia Militiorrhiza* розрізали на шматочки завдовжки 1-2 см і 102 г лікарської сировини *Panax Notoginseng* подрібнювали на частинки. Бікарбонат натрію, з розрахунку 2,5 ваг. % від сукупної лікарської сировини, відважували та завантажували в ємність для екстрагування разом з *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, а також додавали 6-кратну кількість води, нагрівали та кип'ятили протягом 2 годин і фільтрували. Одержані залишки екстрагували вдруге шляхом додавання 6-кратної кількості води, нагрівання та кип'ятіння протягом 1 години та фільтрували. Залишки видаляли. Екстракційний розчин, одержаний за допомогою двох екстракцій, концентрували до відносної густини 1,16-1,20 ( $80 \pm 5$  °C) або відносної цукристості 48 % з одержанням концентрованої рідини. Рідину подавали в ємність для осадження спиртом, в яку вливали відповідну кількість етанолу для одержання кінцевого вмісту етанолу 65 % та давали відстоятися протягом 24 годин для повного осадження. Надосадову рідину відокремлювали та осад видаляли. Надосадову рідину концентрували з одержанням екстракту, який сушили з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

За допомогою зазначеного вище способу виявили, що екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містив Danshensu, сальвіанолову кислоту Т, протокатеховий альдегід, сальвіанолову кислоту D, розмаринову кислоту, сальвіанолову кислоту В, сальвіанолову кислоту А, сапонін R1 *Panax Notoginseng*, гінзенозид Rg1, гінзенозид Re, гінзенозид Rb1, гінзенозид Rd, дигідротаншинон І, таншинон І, криптотаншинон і таншинон ІІА з розрахунку 60 мг/г, 20 мг/г, 30 мг/г, 10 мг/г, 10 мг/г, 20 мг/г, 20 мг/г, 10 мг/г, 40 мг/г, 5 мг/г, 40 мг/г, 10 мг/г, 0,5 мг/г, 1 мг/г, 1 мг/г, 5 мг/г, відповідно.

99,9 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* рівномірно змішували з 0,1 г борнеолу з одержанням засобу традиційної китайської медицини.

Одержання препарату традиційної китайської медицини

#### Приклад 10

0,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою будь-якого способу з прикладів 1-9, рівномірно змішували з 10,5 г PEG-6000, розплавленого нагріванням, і подавали в апарат для краплинного виливання з одержанням краплин лікарського препарату за допомогою краплинного виливання розчину лікарського препарату в рідкий парафін при 6-8 °C. Залишковий рідкий парафін видаляли з одержанням 400 краплинних мікропігулок.

#### Приклад 11

0,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою будь-якого способу з прикладів 1-9, 4,5 г глюкози, 0,9 г тіосульфату натрію та 1 мл дистильованої води рівномірно змішували з одержанням 500 ліофілізованих порошків для ін'єкції шляхом ліофілізації.

#### Приклад 12

0,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою будь-якого способу з прикладів 1-9, 5,5 г маніту, 0,9 г EDTA кальцію-динатрію та 2 мл дистильованої води рівномірно змішували з одержанням 300 ліофілізованих порошків для ін'єкції шляхом ліофілізації.

#### Приклад 13

0,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою будь-якого способу з прикладів 1-9, 50 г крохмалю та 50 г сахарози рівномірно змішували з одержанням таблеток шляхом пресування після гранулювання.

#### Приклад 14

0,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою будь-якого способу з прикладів 1-9, 50 г крохмалю та 50 г сахарози рівномірно змішували з одержанням капсул шляхом заповнення капсул.

Одержання краплинної мікропігулки

#### Приклад 15

Готували 82,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою способу з прикладу 1, і 165 г PEG-6000.

(1) Стадія попереднього змішування: до композиції традиційної китайської медицини додавали воду для попереднього змішування, збовтували в ємності для замочування при  $40 \pm 10$  °C протягом 60 хв для одержання вмісту води композиції 13,0 ваг. % з одержанням попередньо змішаного матеріалу для подальшого застосування;

(2) стадія плавлення: спочатку в ємність для плавлення вводили PEG-6000, попередньо розплавляли нагріванням до 90 °C, у нього додавали попередньо змішаний матеріал, та одержану рідину змішували за допомогою низькошвидкісної гомогенізації (3200 об./хв); після змішування швидкість гомогенізації підвищували до 5000 об./хв, плавили протягом 6 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримували температуру рідини 80±5 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(3) стадія краплинного виливання: зазначену вище рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, при цьому встановлювали частоту вібрації крапельниці 137 Гц і встановлювали температуру крапельниці 80 °C; а рідину подавали у крапельницю під тиском (1,8 бар), з неї рідина виливалася краплями за допомогою вібрації; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалась зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(4) стадія конденсації: краплини охолоджували в каналі охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою при -115±5 °C для охолодження рідини з одержанням твердої краплинної пігулки;

(5) стадія сушіння: одержану краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі; до того, поки краплинна пігулка не досягала кращого стану псевдозрідження, температуру підвищували до 25 °C для сушіння протягом 60 хв, поступово підвищували до 55 °C, сушили протягом 30 хв і знижували до 30 °C або нижче, вивантажували з одержанням проміжної краплинної пігулки без покриття з вмістом води, контрольованому в діапазоні 3,0-7,0 ваг. %;

(6) стадія нанесення покриття: кількість порошку для нанесення покриття розраховували на основі кількості покриття, що подається, та пропису; опадрай, з розрахунку 4 ваг. % від краплинної пігулки без покриття, застосовували для одержання 18 ваг. % розчину для нанесення покриття та збовтували протягом 45 хв; температуру вхідного повітря спочатку встановлювали на 25 °C; після завантаження стандартних краплинних пігулок без покриття у псевдозріджений шар температуру вхідного повітря підвищували до 48 °C; коли температура краплинної пігулки сягала 38 °C починали наносити покриття; температуру підтримували в діапазоні 35-45 °C під час нанесення покриття та знижували до 30 °C або нижче після завершення нанесення покриття; пігулки вивантажували, проводили аналіз для визначення середнього розміру покриття краплинних пігулок, при цьому вага покриття становила 3,3±0,7 %, а вміст води перебував в діапазоні 3,0-7,0 ваг. %.

(7) стадія завантаження в капсулу та пакування: одержані краплинні мікропігулки з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул, пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, під час процесу краплинного виливання, утворення краплинної пігулки візуально визначали за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення моніторингу та коригування в реальному часі. Для поліпшення однорідності і заокругленості краплинних пігулок можна додавати стадії скринінгу та регулювання.

#### Приклад 16

За винятком того, що співвідношення композиції традиційної китайської медицини та PEG-6000 становило 1:5, CSMDP одержували за допомогою способу з прикладу 15.

#### Приклад 17

За винятком того, що співвідношення композиції традиційної китайської медицини та PEG-6000 становило 5:1, CSMDP одержували за допомогою способу з прикладу 15.

#### Приклад 18

Брали наступні матеріали: 82,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, і 165 г суміші циклодекстрину та агару (1:1). CSMDP одержували згідно з наступним способом.

(1) Стадія плавлення: суміш циклодекстрину та агару (1:1) застосовували як матрицю, завантажували в гомогенізатор разом з композицією традиційної китайської медицини для гомогенізації при 1000 об./хв протягом 1 хв з одержанням матеріалу; матеріал плавили при 3000 об./хв протягом 1 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 60 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплями шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 70 °C, за частоти вібрації 50 Гц, під тиском краплинного виливання 0,5 бар; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалась зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має

розмір частинки 0,2 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила 0 °С.

#### Приклад 19

Брали наступні матеріали: 82,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, і 165 г суміші аравійської камеді та лактози (1:1). CSMDP одержували згідно з наступним способом.

(1) Стадія плавлення: суміш аравійської камеді та лактози (1:1) застосовували як матрицю, завантажували в гомогенізатор разом з композицією традиційної китайської медицини для гомогенізації при 5000 об./хв протягом 200 хв з одержанням матеріалу; матеріал плавили при 10000 об./хв протягом 100 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплинами шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 300 °С, за частоти вібрації 300 Гц, під тиском краплинного виливання 4,0 бар; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалася зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має розмір частинки 4,0 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила - 150 °С.

#### Приклад 20

Брали наступні матеріали: 82,5 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, і 165 г лактиту. CSMDP одержували згідно з наступним способом.

(1) Стадія плавлення: лактит застосовували як матрицю, завантажували в гомогенізатор разом з композицією традиційної китайської медицини для гомогенізації при 2500 об./хв протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал плавили при 6000 об./хв протягом 50 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 80 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплинами шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 150 °С, за частоти вібрації 150 гц, під тиском краплинного виливання 2 бар; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалася зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має розмір частинки 2 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила - 100 °С;

(4) стадія сушіння: одержану краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі при 50 °С протягом 2 годин з одержанням висушеної краплинної пігулки без покриття;

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 40 °С у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної пігулки з покриттям; при цьому зазначене співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушеної краплинної пігулки без покриття складало 1:25; концентрація зазначеного розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, а зазначений матеріал для нанесення покриття являв собою опадрай.

#### Приклад 21

Брали наступні матеріали: 82,5 г композиції традиційної китайської медицини та 165 г PEG-8000. CSMDP одержували згідно з наступним способом.

До порошку зазначеної композиції традиційної китайської медицини додавали воду та збовтували при 60 °С протягом 10 хв або більше з одержанням попередньо змішаної композиції традиційної китайської медицини.

(1) Стадія плавлення: PEG-8000 і зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини завантажували в гомогенізатор для змішування при 2500 об./хв протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавили при 6000 об./хв протягом 50 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 80 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплинами шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 150 °С, за частоти вібрації 150 Гц, під тиском краплинного виливання 2 бар; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалась зі швидкістю плавлення

на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має розмір частинки 2 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила - 100 °C;

(4) стадія сушіння: одержану краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі при 50 °C протягом 2 годин з одержанням висушеної краплинної пігулки без покриття;

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 40 °C у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної пігулки з покриттям; при цьому зазначене співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушеної краплинної пігулки без покриття складало 1:25; концентрація зазначеного розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, а зазначений матеріал для нанесення покриття являв собою шелак.

#### Приклад 22

Брали наступні матеріали: 92 г композиції традиційної китайської медицини та 270 г PEG-1000. CSMDP одержували згідно з наступним способом.

До порошку зазначеної композиції традиційної китайської медицини додавали воду та збовтували при 30 °C протягом 10 хв або більше з одержанням попередньо змішаної композиції традиційної китайської медицини.

(1) Стадія плавлення: PEG-1000 і зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини завантажували в гомогенізатор для змішування при 2500 об./хв протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 6000 об./хв протягом 20 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 100 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплинами шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 70 °C, за частоти вібрації 100 Гц, під тиском краплинного виливання 1,0 бар; прискоренням 1g і швидкістю краплинного виливання 10 кг/год.; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалась зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має розмір частинки 2 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила - 80 °C;

(4) стадія сушіння: одержану краплинну пігулку сушили за допомогою способу сушіння із градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при -20 °C, сушили при 15 °C протягом 10 хв, при 35 °C протягом 10 хв і при 55 °C протягом 30 хв з одержанням висушеної краплинної пігулки без покриття;

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені пігулки без покриття наносили покриття при 40 °C у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної пігулки з покриттям; при цьому зазначене співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушених краплинних пігулок складало 1:25; концентрація зазначеного розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, а зазначений матеріал для нанесення покриття являв собою CAP.

#### Приклад 23

Брали наступні матеріали: 105 г композиції традиційної китайської медицини та 35 г суміші PEG-4000: PEG-6000 (1:1). CSMDP одержували згідно з наступним способом.

До порошку зазначеної композиції традиційної китайської медицини додавали воду та збовтували при 80 °C протягом 10 хв або більше з одержанням попередньо змішаної композиції традиційної китайської медицини.

(1) Стадія плавлення: суміш PEG-4000: PEG-6000 (1:1) і зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини завантажували в гомогенізатор для змішування при 2500 об./хв протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 6000 об./хв протягом 80 хв; під час процесу плавлення підтримували температуру 80 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю та виливали краплинами шляхом вібраційного краплинного виливання за температури крапельниці 100 °C, за частоти вібрації 200 Гц, під тиском краплинного виливання 3,0 бар; прискоренням 20g і швидкістю краплинного виливання 40 кг/год.; при цьому зазначена швидкість краплинного виливання збігалась зі швидкістю плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинної пігулки без покриття, що має

розмір частинки 2 мм; при цьому зазначена температура охолоджувального газу становила - 120 °C;

(4) стадія сушіння: одержану краплинну пігулку сушили за допомогою способу сушіння зі градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при 30 °C, сушили при 35 °C протягом 120 хв, при 55 °C протягом 60 хв і при 100 °C протягом 60 хв з одержанням висушеної краплинної пігулки без покриття;

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені пігулки без покриття наносили покриття при 35 °C у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної пігулки без покриття; при цьому зазначене співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушених краплинних пігулок без покриття складало 1:25; концентрація зазначеного розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, а зазначений матеріал для нанесення покриття являв собою метилакрилат.

#### Приклад 24

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 600 г ксиліту як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: ксиліт спочатку завантажували в ємність для плавлення та нагрівали до 90 °C для попереднього плавлення, в нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини для змішування з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 40 °C і частоти вібрації 50 Гц зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -20 °C;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 0,2 мм - 1,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 75 °C; та

(5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки з розміром частинки 0,2 мм - 1,0 мм завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, під час процесу краплинного виливання утворення краплинної пігулки візуально визначали за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення моніторингу та коригування в реальному часі. Для поліпшення однорідності і заокругленості краплинних пігулок можна додавати стадію скринінгу та регулювання.

#### Приклад 25

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 3000 г суміші PEG-6000 і PEG-4000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: суміш PEG-6000 і PEG-4000 спочатку завантажували в ємність для плавлення і попередньо плавляли за допомогою нагрівання до 120 °C, у неї завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини для ретельного змішування з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 80 °C і частоти вібрації 20 Гц зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -80 °C;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 0,5 мм - 1,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 150 °C; та

(5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового



автомата для капсул і пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, під час процесу краплинного виливання утворення краплинної пігулки візуально визначали за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення моніторингу та коригування в реальному часі. Для поліпшення однорідності та заокругленості краплинних пігулок можна додавати стадію скринінгу та регулювання.

#### Приклад 26

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 120 г PEG-1000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: PEG-1000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 40 °С, в нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини для ретельного змішування з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 40-60 °С і частоти вібрації 200 Гц зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -100 °С;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом, псевдозріджували при 20 °С, сушили при 25 °С протягом 60 хв, при 45 °С протягом 30 хв і при 55 °С протягом 30 хв з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 3,0 мм - 4,0 мм; і

(5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул і пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, під час процесу краплинного виливання утворення краплинної пігулки візуально визначали за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення моніторингу та коригування в реальному часі. Для поліпшення однорідності та заокругленості краплинних пігулок можна додавати стадію скринінгу та регулювання.

#### Приклад 27

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 3000 г суміші PEG-6000 і PEG-4000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: суміш PEG-6000 і PEG-4000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 120 °С, у неї завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини та вливали в гомогенізатор для змішування при 1000 об./хв протягом 1 хв і плавлення при 3000 об./хв протягом 1 хв, під час процесу плавлення підтримували температуру 60 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 70 °С, частоти вібрації 50 Гц і тиску краплинного виливання 0,5 бар зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та заковували з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила 0 °С;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 0,2 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 150 °С; та

(5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул і пакували з одержанням кінцевого продукту.

#### Приклад 28

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 1800 г PEG-6000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: PEG-6000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 120 °С, в нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини та вливали в гомогенізатор для змішування при 5000 об./хв протягом 200 хв і плавлення при 10000 об./хв протягом 1 хв, під час процесу плавлення підтримували температуру 100 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 300 °С, частоти вібрації 300 Гц і тиску краплинного виливання 4,0 бар зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -150 °С;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 4,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 150 °С; та

(5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул і пакували з одержанням кінцевого продукту.

#### Приклад 29

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 2400 г PEG-4000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: PEG-4000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 120 °С, в нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини, гомогенізували при 3000 об./хв протягом 10 хв і гомогенно плавили при 4000 об./хв протягом 5 хв, під час процесу плавлення підтримували температуру 70-90 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 70 °С, частоти вібрації 90 Гц і тиску краплинного виливання 1,0 бар зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -140 °С; та

(4) стадія сушіння: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної мікропігулки з розміром частинки 1,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 150 °С.

#### Приклад 30

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 2400 г PEG-4000 як матрицю краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення: PEG-4000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 120 °С, у нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини, гомогенізували при 4000 об./хв протягом 60 хв і гомогенно плавили при 9000 об./хв протягом 30 хв, під час процесу плавлення підтримували температуру 90 °С для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали і підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 100 °С, частоти вібрації 200 Гц і тиску краплинного виливання 3,0 бар зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували в каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження

становила -140 °C; та

(4) стадія сушіння: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної мікропігулки з розміром частинки 2,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 150 °C.

#### 5 Приклад 31

Брали наступні матеріали: 600 г композиції традиційної китайської медицини, одержаної за прикладом 1, 5 г борнеолу та 2000 г PEG-6000 як матрицю краплинної пігулки.

10 (1) Стадія плавлення: PEG-6000 спочатку завантажували в ємність для плавлення та попередньо плавили за допомогою нагрівання до 90 °C, у нього завантажували зазначену попередньо змішану композицію традиційної китайської медицини для ретельного змішування з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

15 (2) стадія краплинного виливання: під тиском рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали у крапельницю, яку нагрівали та підтримували за допомогою парової сорочки; за температури крапельниці 80 °C і частоти вібрації 50 Гц зазначену рідину з розплавленим лікарським препаратом наливали в крапельницю та виливали краплинами з дна;

(3) стадія конденсації: краплини лікарського препарату охолоджували каналі для охолодження за допомогою інертного газу з низькою температурою для затвердіння з одержанням твердої краплинної пігулки; при цьому зазначена температура охолодження становила -20 °C;

20 (4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержану тверду краплинну пігулку сушили у псевдозрідженому шарі та наносили покриття з лікарським засобом з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм; при цьому зазначена температура сушіння становила 75 °C; та

25 (5) стадія пакування: зазначені краплинні мікропігулки завантажували в капсули; 100 % капсул контролювали за вагою в інтерактивному режимі за допомогою контрольно-вагового автомата для капсул і пакували з одержанням кінцевого продукту.

30 При цьому, під час процесу краплинного виливання утворення краплинної пігулки візуально визначали за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення моніторингу та коригування в реальному часі. Для поліпшення однорідності і заокругленості краплинних пігулок можна додавати стадію скринінгу та регулювання.

Як виявили в дослідженні автори даного винаходу, порівняно з існуючими CSDP, CSMDP, одержана за допомогою способів, розкритих в прикладах 15-31, мала такі переваги як хороша ефективність, висока біодоступність, знижена доза введення та добре додержання пацієнтами режиму терапії.

#### 35 Одержання сальвіанолової кислоти Т

##### Приклад 32

40 *Salvia Miltiorrhiza* переносили в ємність для відварювання трав, в яку додавали 6-кратну кількість 0,3 % (вага/об'єм) водного розчину бікарбонату натрію на основі кількості *Salvia Miltiorrhiza*, відварювали протягом 2,5 год. і фільтрували з одержанням фільтрату. Фільтрат концентрували з одержанням водного екстракту з відносною густиною 1,22 (80 °C).

До водного екстракту додавали 95 % (об'єм/об'єм) етанолу з одержанням кінцевого вмісту етанолу 60 % (об'єм/об'єм) (25 °C) і давали відстоятися протягом 24 год. з одержанням надосадової рідини. Надосадову рідину концентрували при зниженому тиску з одержанням осадженого етанолом екстракту з відносною густиною 1,32 (60 °C).

45 Осаджений етанолом екстракт розчиняли водою, пропускали через колонку з макропористою смолою АВ-8 та елюювали водним розчином хлористоводневої кислоти (pH=3,0), поки елюент не ставав майже безбарвним. Далі, для елюювання колонки застосовували 5-кратну кількість 95 % (об'єм/об'єм) етанолу на основі об'єму колонки та елюат концентрували з одержанням екстракту, що не мав запаху спирту.

50 Екстракт, одержаний на попередній стадії, розчиняли в рухомій фазі (ацетонітрил: вода: мурашина кислота=15:85:1 за об'ємом) та очищали за допомогою динамічної поздовжньої препаративної LC високого тиску NOVASEP LC80-600. Хроматографічну колонку з оберненою фазою C18 (10 мкм, YMC Inc.) застосовували як стаціонарну фазу для здійснення ізократичного елюювання за допомогою рухомої фази ацетонітрил: вода: мурашина кислота=15:85:1 за об'ємом. Швидкість потоку становила 300 мл/хв і довжина хвилі детекції 280 нм. Процес елюювання контролювали за допомогою HPLC для збору фракції між 21,2-24,0 хв і концентрували для сушіння за допомогою ротаційного випарника з одержанням сальвіанолової кислоти Т.

60 Одержану вище сальвіанолову кислоту Т розчиняли в рухомій фазі (ацетонітрил: вода: мурашина кислота = 17:83:1 за об'ємом), а для розділення хіральных ізомерів застосовували

препаративну LC Waters Prep 400. Хроматографічною колонкою була хіральна колонка з оберненою фазою CHIRALCEL® OD-RH (250×20 мм, 5 мкм), і для здійснення ізократичного елювання застосовували рухому фазу ацетонітрил: вода: мурашина кислота=17:83:1 за об'ємом. Швидкість потоку становила 25 мл/хв, а довжина хвилі детекції 280 нм. Процес елювання контролювали за допомогою HPLC для збору фракції (S)-сальвіанолової кислоти Т у діапазоні часу утримування 19,5-21,1 хв і (R)-сальвіанолової кислоти Т у діапазоні часу утримування 23,9-25,3 хв. Елюат концентрували за допомогою ротаційного випарника при 30 °С і ліофілізували з одержанням чистого продукту (S)- і (R)-сальвіанолової кислоти Т.

Визначений за допомогою мас-спектрометрії високої роздільної здатності пік квазімолекулярних іонів (S)-сальвіанолової кислоти Т дорівнював маса/заряд 537,1033 і (R)-сальвіанолової кислоти Т маса/заряд 537,1032.

Дані ЯМР для (S)-сальвіанолової кислоти Т і (R)-сальвіанолової кислоти Т представлені в наступних таблицях.

Таблиця 6

Дані  $^1\text{H}$  (DMSO, J Гц) для (R)-сальвіанолової кислоти Т

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

Таблиця 7

Дані  $^1\text{H}$  (DMSO, J Гц) для (S)-сальвіанолової кислоти T

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

Для ефективної демонстрації переваг даного винаходу було проведене наступне випробування.

#### 5 Приклад випробування 1

##### 1. Матеріали

##### 1.1. Тварини

Самців щурів SD вагою 200 г купували у Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd, з № сертифіката: SCXK (JING) 2007-0001.

10 Самців кроликів вагою 1,7-2,0 кг купували у Qinglongshan Animal Reproduction Plant, провінція Джіаннінг, Нанкін, з № сертифіката: SCXK (SU) 2007-2008.

##### 1.2. Лікарські засоби та реагенти

15 Екстракти *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* розділяли на два типи, які одержували за способом з прикладу 1, екстракт А (з борнеолом) та екстракт В (без борнеолу). Застосовували хлоралгідрат і трифенілтетразолію хлорид (ТТС).

Таблетку аспірину з кишковорозчинною оболонкою купували у Baijinguo Pharmaceutical Inc, Нанкін. Номер партії 111001.

Арахідонова кислота (AA) була надана Sigma Inc у специфікації 10 мг/флакон, з номером партії 1001126252.

20 Мононатрієва сіль аденозиндифосфату (ADP) була надана Shanghai Boao Bio-tech Inc (імпортне пакування). Номер партії 990527.

Колаген був наданий Sigma Inc в специфікації 10 мг/флакон, з номером партії 1001162038.

##### 2. Протокол

## 2.1. Експеримент з гострим інфарктом міокарда в щурів

32 щурів випадковим чином розділяли на групи згідно з вагою тіла: контрольна група, модельна група, група А (з борнеолом) і група В (без борнеолу), по 8 щурів у кожній групі.

Після розподілу на групи всім тваринам здійснювали внутрішньошлункове введення протягом 1 тижня, як наведено в таблиці 8. На 8-й день тваринам робили анестезію шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції 10 % хлоралгідрату (3 мл/кг) і фіксували на невеликій пластинці в положенні на спині. Електроди розміщували під шкірою правої передньої кінцівки та обох задніх кінцівок, їх з'єднували з системою збору та обробки біосигналів MedLab-U/8с для запису ЕКГ щурів. Шерсть на передній стінці лівої частини грудної клітки вистригали. Встановлювали орально-трахеальну канюлю та приєднували апарат штучної вентиляції легень для тварин з частотою дихання 80 вдихів/хв, дихальним об'ємом 3 мл/100 г та I:E=1:2. Грудну клітку на лівій передній бічній стороні грудної клітки розсікали для вирізання третього ребра та перикард обережно піднімали за допомогою затискачів, щоб розірвати. У більшості тварин був помітним основний стовбур лівої коронарної вени, що проходить між нижнім краєм вушка лівого передсердя та конусом легеневої артерії, який супроводжує LAD. Медичні нитки (4-0) застосовували для лігування LAD і невеликої кількості тканини міокарда на відстані 1-2 мм від нижнього краю вушка лівого передсердя всередині міжшлуночкової борозни біля основного стовбура лівої коронарної вени. Грудну клітку закривали пошарово. Трахеальну трубку не екстубували доти, поки в щурів не відновлювалось дихання.

Показник тестування: через 4 години після лігування тварин піддавали евтаназії. Серця вилучали та промивали за допомогою ін'єкції 0,9 % хлориду натрію для всмоктування води. Передсердя відрізали уздовж коронарної борозни для зважування маси шлуночків у вологому стані. З серця одержували зрізи міокарда товщиною 1 мм, що йшли паралельно від верхівки до основної частини біля каналу шлуночків. Одержаний міокард поміщали в барвник TTC для фарбування протягом 15 хв на теплову водяну баню при 37 °С. Нормальний міокард забарвлювався в червоний колір, а зона інфаркту була білою. Визначали масу у вологому стані кожного зрізу з зоною інфаркту для розрахунку показника інфаркту міокарда (MIR).

Таблиця 8

Розподіл на групи і введення

Групи	Дозування	Доза	Час введення
Імітація операції		1 мл/100 г	7 днів
Модельна група		1 мл/100 г	7 днів
Група А	83,7 мг/кг	1 мл/100 г	7 днів
Група В	83,7 мг/кг	1 мл/100 г	7 днів

## 2.2. Дослідження швидкості агрегації тромбоцитів у кроликів

Кроликів випадковим чином розподіляли на 4 групи: модельна група, що одержувала дистильовану воду, група аспірину (60 мг/мл), групи екстракту А низької дози і високої дози з 42 і 84 мг/кг (відповідно у 1-2 рази більше за клінічну еквівалентну дозу), здійснювали внутрішньошлункове введення один раз на добу протягом 7 послідовних днів. Об'єм лікарського препарату для введення становив 1 мл/кг ваги тіла. Через 60 хв після внутрішньошлункового введення на 7-й день тваринам робили місцеву анестезію, відбирали кров через сонну артерію, для запобігання зсіданню застосовували цитрат натрію (3,8 %) 1:9, та центрифугували при 1000 об./хв протягом 10 хв. Збагачену тромбоцитами плазму (PRP) відбирали, а залишок центрифугували при 3000 об./хв з одержанням збідненої тромбоцитами плазми (PPP). Агрегацію індукували за допомогою ADP (кінцева концентрація 3 мкг/мл), AA (кінцева концентрація 80 мкг/мл) і колагену (5 мкг/мл). Аналізатор агрегації тромбоцитів та факторів коагуляції STEELIEX застосовували для визначення максимального показника агрегації тромбоцитів і розрахунку показника інгібування згідно з наступною формулою.

$$\text{Показник інгібування агрегації тромбоцитів (\%)} = \frac{\text{Показник агрегації тромбоцитів в модельній групі} - \text{показник агрегації тромбоцитів в групі обробки}}{\text{Показник агрегації тромбоцитів в модельній групі}} \times 100$$

## 3. Результати

## 3.1 Результати експериментів з інфарктом міокарда в щурів

Результати представлені в таблиці 9. Після 7 днів попереднього введення, порівняно з модельною групою ( $0,1209 \pm 0,0199$  г), вага зони інфаркту міокарда в групі А та групі В ( $0,0685 \pm 0,0182$  г,  $0,0923 \pm 0,0191$  г) явно знижувалася, зі статистичною значущістю. Згідно з результатами міжгрупового порівняння частка зони інфаркту міокарда в групі А було набагато меншою, ніж у групі В, зі значущою різницею між двома групами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 9

Вплив екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* на вагу зони інфаркту міокарда в щурів ( $n=6$ )

Група	Доза (мг/кг)	Середня вага всього серця у вологому стані (г)	Середня вага зони інфаркту міокарда у вологому стані (г)	Вага зони інфаркту у вологому стані/вага всього серця у вологому стані $\times 100$ % (%)
Контрольна група		$0,887 \pm 0,044$	0	$0,00 \pm 0,00$
Модельна група		$0,926 \pm 0,094$	$0,121 \pm 0,020$	$13,03 \pm 1,61$
Група А	83,7	$0,872 \pm 0,046$	$0,069 \pm 0,018^*$	$7,91 \pm 2,21^*$
Група В	83,7	$0,925 \pm 0,127$	$0,092 \pm 0,019^{\#}$	$10,04 \pm 1,87^{\#}$

Примітка: порівняно з модельною групою, \*  $p < 0,05$ ; порівняно з групою А, #  $p < 0,05$

## 3.2. Вплив на швидкість агрегації тромбоцитів у кроликів

Як показано в таблиці 10, доведено, що екстракт А має інгібіторний вплив на індуковану ADP агрегацію тромбоцитів у кроликів, він мав значущу різницю порівняно з контрольною групою. Значущої різниці в інгібуванні індукованої ADP агрегації тромбоцитів у групи А порівняно з групою аспіріну виявлено не було.

Таблиця 10

Вплив екстракту А на індуковану ADP агрегацію тромбоцитів у кроликів ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

Група	Доза (мг/кг)	Показник агрегації тромбоцитів (%)
Контрольна група	0	$30,58 \pm 5,35$
Група аспіріну	60	$19,15 \pm 4,08^{**}$
Група А - низька доза	42	$24,33 \pm 5,21^*$
Група А - висока доза	84	$20,69 \pm 3,47^{**}$

\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , порівняно з контрольною групою.

Як показано в таблиці 11, доведено, що екстракт А має інгібіторний вплив на індуковану AA агрегацію тромбоцитів у кроликів, він мав значущу різницю порівняно з контрольною групою. Статично значущої різниці в інгібуванні індукованої AA агрегації тромбоцитів у групи А порівняно з групою аспіріну виявлено не було.

Таблиця 11

Вплив екстракту А на індуковану AA агрегацію тромбоцитів у кроликів ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

Група	Доза (мг/кг)	Показник агрегації тромбоцитів (%)
Контрольна група	0	$9,8 \pm 2,33$
Група аспіріну	60	$5,80 \pm 1,85^{**}$
Група А-низька доза	42	$7,91 \pm 3,12$
Група А-висока доза	84	$5,95 \pm 1,54^{**}$

\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , порівняно з модельною групою.

Як показано в таблиці 12, доведено, що екстракт А має інгібіторний вплив на індуковану колагеном агрегацію тромбоцитів у кроликів, він мав значущу різницю порівняно з контрольною групою. Значущої різниці в інгібуванні індукованої колагеном агрегації тромбоцитів у групи А порівняно з групою аспіріну виявлено не було.

Таблиця 12

Вплив екстракту А на індуковану колагеном агрегацію тромбоцитів у кроликів ( $\bar{x} \pm s$ , n=8)

Група	Доза (мг/кг)	Показник агрегації тромбоцитів (%)
Контрольна група	0	16,6±4,92
Група с аспірином	60	6,06±2,07**
Група А-низька доза	42	10,21±3,54*
Група А-висока доза	84	5,78±0,98**

\* P <0,05, \*\* P <0,01, у порівняно з модельною групою.

#### 4. Обговорення

Як показали результати, введення екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* протягом 7 послідовних днів могло впливати із протидією інфаркту міокарда у щурів, підданих лігуванню.

У групі А екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* з борнеолом вводили протягом 7 послідовних днів. Очевидно, показник інфаркту міокарда був меншим, ніж такий у групі В (без борнеолу), і відмічався значний інгібіторний вплив на індуковану ADP, AA або колагеном агрегацію тромбоцитів у кроликів.

Попередній висновок показав, що введення борнеолу могло підсилювати ефективність протидії інфаркту міокарда.

Приклад випробування 2. Порівняльне дослідження впливу двох видів CSDP на гострий інфаркт міокарда в щурів

##### 1. Тварини

Самців щурів SD вагою 340-360 г купували в Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd, з № сертифікату: SCXK (JING) 2007-0001.

##### 2. Лікарські засоби, реагенти та пристрої

CSDMP одержували за допомогою способу з прикладу 15 одержання CSDMP.

CSDP, застосовні як лікарський засіб для порівняння, був комерційно доступним у Китаї, виготовлявся Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

Для анестезії застосовували хлоралгідрат і трифенілтетразолію хлорид (TTC).

Пристрій: система збору та обробки біосигналів MedLab-U/8с, куплена в Nanjin Meiyi Inc.

##### 3. Протокол

Розподіл на групи: щурів випадковим чином розділяли на групи згідно з вагою тіла: групу S (група імітації операції), групу М (модельна група), групу Y (група позитивного контролю, метопрололу тартрату, номер партії 1201039), групу F (група CSDMP за даним винаходом) і групу G (група CSDP, комерційно доступного у Китаї, номер партії: 2011L16), по 10 щурів у кожній групі.

##### Одержання моделей та спосіб введення

Після розподілу на групи всім тваринам здійснювали внутрішньошлункове введення протягом 7 днів, яке наведено в таблиці 13. На 8-й день щурам робили анестезію шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції 10 % хлоралгідрату (3 мл/кг) і фіксували на невеликій дерев'яній дощечці в положенні на спині. Голки-електроди розміщували під шкірою правої передньої кінцівки та обох задніх кінцівок, їх з'єднували з системою збору та обробки біосигналів MedLab-U/8с для запису ЕКГ щурів. Шерсть на передній стінці лівої частини грудної клітки вистригали. Встановлювали орально-трахеальних канюлю та приєднували апарат штучної вентиляції легень для тварин з частотою дихання 80 вдихів/хв, дихальним об'ємом 3 мл/100 г та I:E=1:2. Грудну клітку на лівій передній бічній стороні грудної клітки розсікали для вирізання третього ребра та перикард обережно піднімали за допомогою затискачів, щоб розірвати. У більшості тварин був помітним основний стовбур лівої коронарної вени, що проходить між нижнім краєм вушка лівого передсердя та конусом легеневої артерії, який супроводжує LAD. Медичні нитки (4-0) застосовували для лігування LAD і невеликої кількості тканини міокарда на відстані 1-2 мм



від нижнього краю вушка лівого передсердя всередині міжшлуночкової борозни біля основного стовбура лівої коронарної вени. Щури з точкою J, підвищеною на 0,1 мВ на ЕКГ, і блідую LVAW (передня стінка лівого шлуночка) представляли собою успішні моделі. Грудну клітку закривали пошарово. Трахеальну трубку не екстубували доти, доки в щурів не відновлювалось дихання. ЕКГ записували безперервно протягом 4 годин. Щурам робили анестезію, вилучали серце, робили зрізи та фарбували для підрахунку показника інфаркту міокарда (MIR). Сироватку залишали для подальшого використання.

$$\text{MIR (\%)} = \frac{\text{вага зони інфаркту у вологому стані}}{\text{вага усього серця у вологому стані}} \times 100 \%$$

Таблиця 13

## Розподіл на групи і введення

Група	Концентрація (мг/кг)	Доза	Час попереднього введення
Група S	110	1 мл/100 г	7 днів
Група M	223	1 мл/100 г	7 днів
Група Y	4,5	1 мл/100 г	7 днів
Група G	115	1 мл/100 г	7 днів
Група F	84	1 мл/100 г	7 днів

## 4. Результати

## 4.1. Вплив на MIR

Результати наведені в таблиці 14. Як показано в таблиці 14, після 7 днів попереднього введення MIR у групи M був значно вищим, ніж у групі S, що свідчить про успішне одержання моделі. MIR у групи G і групи F становив 3,38 % і 3,32 %, відповідно, та був значущо нижчим, ніж у групи M (5,07 %), зі значущою різницею ( $p < 0,01$ ). Було зазначено, що обидва зразки мали деякий вплив із протидією інфаркту міокарда. Однак статистично значущої різниці при порівнянні групи G і групи F виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 14

## Вплив CSDP на MIR у кожній групі

Група	Кількість	Середня вага всього серця у вологому стані (г)	Середня вага зони з інфарктом у вологому стані (г)	MIR (%)
Група S	8	0,8254±0,0294	0,0000±0,0000	0,00±0,00
Група M	10	0,8207±0,0447	0,0414±0,0051	5,07±0,75
Група Y	9	0,8783±0,0571	0,0233±0,0038	2,65±0,33*
Група G	10	0,8493±0,0641	0,0288±0,0052	3,38±0,49*#
Група F	10	0,8061±0,0668	0,0268±0,0054	3,32±0,59*#

Примітка: порівняно з групою M, \*  $p < 0,01$ ; порівняно з групою Y, #:  $p < 0,01$

## 4.2. Вплив на частоту серцевих скорочень у щурів з інфарктом міокарда

Як показано в таблиці 15, розташування кожної групи у порядку зменшення частоти серцевих скорочень було таким: група F, група G, група M, група Y і група S, в межах часу спостереження та через 0-1 годину після лігування. Через 1 годину частота серцевих скорочень у кожній групі знижувалася. У межах часу спостереження зміна частоти серцевих скорочень у групі Y і групі S була відносно стабільною. Значущої різниці за частотою серцевих скорочень у щурів серед груп виявлено не було.

Таблиця 15

Вплив CSDP в кожній групі на частоту серцевих скорочень (ударів/хв)

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

## 5. Висновок

- При застосуванні дози за даним дослідженням доведено, що лікарські препарати у кожній групі мають деякий вплив у протидії інфаркту міокарда у щурів з лігуванням коронарної артерії; зокрема, CSMDP за даним винаходом (84 мг/кг) характеризувався MIR 3,38±0,49 %, маючи аналогічну ефективність з точки зору MIR (3,32±0,59 %) з комерційно доступною CSDP (115 мг/кг). Очевидно, що CSMDP з дозою 84 мг/кг мала такий самий вплив, що і комерційно доступна CSDP за 115 мг/кг. CSMDP характеризувалася кращою ефективністю, ніж комерційно доступна CSDP, та мала переваги високої біодоступності, зниженої дози введення та доброго додержання пацієнтами режиму терапії.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда, складена з наступних матеріалів у вагових відсотках: 50,0 %-99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 %-50,0 % борнеолу, де екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових відсотках:  
 Danshensu : сальвіанолова кислота Т : протокатеховий альдегід : сальвіанолова кислота D : розмаринова кислота : сальвіанолова кислота В : сальвіанолова кислота А : сапонін R1 *Panax Notoginseng* : гінзенозид Rg1 : гінзенозид Re : гінзенозид Rb1 : гінзенозид Rd : дигідротаншинон І : таншинон І : криптотаншинон : таншинон ІІА = (2-6) : (0,5-2) : (1-3) : (0,2-1) : (0,2-1) : (0,5-2) : (0,5-2) : (0,2-1) : (1-4) : (0,1-0,5) : (1-4) : (0,1-1) : (0,01-0,05) : (0,05-0,1) : (0,02-0,1) : (0,1-0,5).
2. Композиція за п. 1, де зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 75,0 %-99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1 %-25,0 % борнеолу.
3. Композиція за п. 1, де зазначена композиція складається з наступних матеріалів у вагових відсотках: 90,0 %-99,9 % екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* і 0,1% - 10,0% борнеолу.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:  
 Danshensu : сальвіанолова кислота Т : протокатеховий альдегід : сальвіанолова кислота D : розмаринова кислота : сальвіанолова кислота В : сальвіанолова кислота А : сапонін R1 *Panax Notoginseng* : гінзенозид Rg1 : гінзенозид Re : гінзенозид Rb1 : гінзенозид Rd : дигідротаншинон І : таншинон І : криптотаншинон : таншинон ІІА = (3-4) : (0,9-1,2) : (1,4-2,0) : (0,5-0,7) : (0,5-0,9) : (1-1,6) : (0,7-1,2) : (0,5-0,9) : (1,8-2,8) : (0,2-0,4) : (1,7-2,2) : (0,2-0,6) : (0,03-0,04) : (0,07-0,08) : (0,05-0,06) : (0,26-0,28).
5. Композиція за п. 4, де екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* містить наступні інгредієнти у вагових частинах:  
 Danshensu : сальвіанолова кислота Т : протокатеховий альдегід : сальвіанолова кислота D : розмаринова кислота : сальвіанолова кислота В : сальвіанолова кислота А : сапонін R1 *Panax Notoginseng* : гінзенозид Rg1 : гінзенозид Re : гінзенозид Rb1 : гінзенозид Rd : дигідротаншинон І : таншинон І : криптотаншинон : таншинон ІІА = 3,6 : 1,1 : 1,7 : 0,6 : 0,7 : 1,3 : 0,9 : 0,7 : 2,4 : 0,3 : 1,8 : 0,4 : 0,03 : 0,07 : 0,06 : 0,27.

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militiorrhiza* 75-90 частин і *Panax Notoginseng* 10-25 частин.

7. Композиція за п. 6, де екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Militiorrhiza* 82-84 частини, *Panax Notoginseng* 16-17 частин.

8. Фармацевтичний препарат, що містить композицію за будь-яким з пп. 1-7 та фармацевтично прийнятні носії.

9. Фармацевтичний препарат за п. 8, де зазначений фармацевтичний препарат знаходиться в лікарській формі краплинної пігулки або краплинної мікропігулки, де зазначена краплинна пігулка або краплинна мікропігулка одержана за допомогою композиції та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою.

10. Краплинна мікропігулка суміші на основі шавлії для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда, де зазначена краплинна мікропігулка суміші на основі шавлії одержана за допомогою композиції за будь-яким з пп. 1-7 та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою.

11. Спосіб одержання краплинної мікропігулки для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда за п. 10, який включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці краплинної пігулки в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв протягом 1-200 хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 1-100 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 60-100 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки складає 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 2-2000 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-20g, і при цьому температура крапельниці становить 70-300 °C; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має розмір частинки 0,2 мм-4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °C або нижче, та

(4) стадію сушіння: сушіння твердої краплинної пігулки при -20-100 °C протягом 1-4 годин у пристрої для сушіння у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинної пігулки без покриття.

12. Спосіб одержання за п. 11, де на стадії (1) зазначена матриця краплинної пігулки включає одне або більше з PEG, сорбіту, ксиліту, лактити, мальтози, крохмалю, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), аравійської камеді, альгінату, декстрину, циклодекстрину, агару та лактози.

13. Спосіб одержання за п. 11 або п. 12, де зазначений спосіб включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 об./хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 об./хв протягом 20-80 хв; при цьому під час процесу плавлення підтримують температуру 80-100 °C для одержання рідини з розплавленим лікарським препаратом; співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки становить 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом у крапельницю та одержання краплин лікарського препарату з крапельниці за допомогою вібраційного краплинного виливання за частоти вібрації 20-300 Гц під тиском краплинного виливання 0,5-4,0 бар, з прискоренням 1-15g; при цьому температура крапельниці становить 70-200 °C; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження краплин лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердої краплинної пігулки, що має розмір частинки 0,2 мм-4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу становить 0 °C або нижче.

14. Спосіб одержання за п. 12, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки становить 1:3-3:1 за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-5000 об./хв протягом 10-60 хв і гомогенне плавлення при 4000-9000 об./хв протягом 5-30 хв, під час процесу плавлення підтримують температуру 70-90 °C.

15. Спосіб одержання за п. 14, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці становить 1:(1-3) за вагою, при цьому здійснюють гомогенне змішування при 3000-4000 об./хв

протягом 10-30 хв і гомогенне плавлення при 4000-6000 об./хв протягом 6-30 хв, і під час процесу плавлення підтримують температуру 75-85 °С.

16. Спосіб одержання за п. 12, де на стадії (2) температура крапельниці становить 70-100 °С; частота вібрації становить 50-300 Гц; прискорення становить 3,5-4,5g; тиск краплинного виливання становить 1,0-3,0 бар; і швидкість краплинного виливання становить 10-40 кг/год.

17. Спосіб одержання за п. 12, де на стадії (3) охолоджувальний газ вибирають з повітря, азоту та інертного газу; при цьому температура охолоджувального газу становить від 0 до -150 °С; розмір частинки становить 1,0 мм-2,0 мм.

18. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 11-16, де на стадії (4) використовують пристрій для сушіння у псевдозрідженому шарі зі здійсненням сушіння при -20-90 °С протягом 1-4 годин з одержанням краплинної пігулки без покриття.

19. Спосіб одержання за п. 18, де на стадії (4) застосовують наступний спосіб сушіння із градієнтним підвищенням температури: псевдозрідження при -20-30 °С, сушіння при 15-35 °С протягом 10-120 хв.

20. Спосіб одержання за п. 18, де на стадії (4) застосовують наступний спосіб сушіння із градієнтним підвищенням температури: псевдозрідження при 0-20 °С, сушіння при 25 °С протягом 60 хв, сушіння при 45 °С протягом 30 хв, сушіння при 55 °С протягом 0-30 хв.

21. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 11-20, де зазначений спосіб може додатково включати стадію (5) нанесення покриття: нанесення покриття на пігулку без покриття, одержану на стадії (4), у стані псевдозрідження при 30-65 °С; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття становить 5-25 ваг. %; матеріал для нанесення покриття вибирають з шелаку, САР (ацетатфталату целюлози), метилакрилату, метилметакрилату або опадрау; співвідношення матеріалу для нанесення покриття та краплинної пігулки без покриття становить 1:50-1:10.

22. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 11-21, де зазначений спосіб може додатково включати стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування протягом 10 хв або більше при 30-80 °С з одержанням попередньо змішаного матеріалу лікарського препарату.

23. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-7 в одержанні медикаменту для лікування гострого інфаркту міокарда та гострої ішемії міокарда.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601