



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119750** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

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

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 01130**  
(22) Дата подання заявки: **11.07.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.08.2019**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **201310291465.2, 201310290968.8, 201310290966.9, 201310290967.3**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.07.2013, 11.07.2013, 11.07.2013, 11.07.2013**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN, CN, CN, CN**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.04.2016, Бюл.№ 7**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.08.2019, Бюл.№ 15**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/CN2014/082104, 11.07.2014**

(72) Винахідник(и):  
**Янь Сіцзюнь (CN),  
У Найфен (CN),  
Янь Кайцзін (CN),  
Сунь Сяобін (CN),  
Чжан Шуньнань (CN),  
Є Чженлянь (CN),  
Дун Хай'оу (CN),  
Чжан Хунбо (CN),  
Чжан Веньшен (CN),  
Чжоу Ліхун (CN),  
Лі Ченьмін (CN),  
Чень Цун (CN),  
Лю Сяофен (CN),  
Ван Шицін (CN),  
Жун Чаншен (CN),  
Чжен Юнфен (CN),  
Фань Ліцзюнь (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:  
**CN 101 279 220 A, 08.10.2008  
CN 101 439 076 A, 27.05.2009  
CN 1 939 406 A, 04.04.2007  
US 2005/037094 A1, 17.02.2005  
CN 101 518 495 A, 02.09.2009  
CN 1 421 241 A, 04.06.2003  
CN 102 988 476 A, 27.03.2013  
CN 1 745 769 A, 15.03.2006  
QIAN, YUNXU ET AL., "Preparation of Rabdosia  
serra Dropping pills.", SHANGDONG  
PHARMACEUTICAL INDUSTRY, (20031231), vol.  
22, no. 5, page 10 AND 11**

UA 119750 C2

## (54) СКЛАД У ФОРМІ КРАПЛИННОЇ МІКРОПІГУЛКИ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

### (57) Реферат:

Даний винахід належить до способу одержання краплинної пігулки засобів традиційної

китайської медицини та краплинної мікропігулки засобів традиційної китайської медицини, одержаної за допомогою даного способу, та, зокрема, даний винахід відноситься до способу одержання краплинної мікропігулки з високим рівнем вмісту лікарського засобу, простим способом одержання та високою швидкістю виробництва, та краплинної мікропігулки, одержаної за допомогою даного способу. Зокрема, спосіб одержання краплинної пігулки, який застосовується, включає наступні стадії: (1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; (2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом в крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом вібраційного краплинного виливання; та (3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу з одержанням краплинних мікропігулок.

## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до способу одержання краплинної мікропігулки традиційної китайської медицини (ТСМ) та краплинної мікропігулки ТСМ, одержаної із застосуванням такого способу, зокрема, даний винахід відноситься до способу одержання краплинної мікропігулки з високим рівнем вмісту лікарського засобу, простим способом одержання та високою швидкістю виробництва, та краплинної мікропігулки, одержаної за допомогою такого способу. Спосіб можна застосовувати для одержання краплинної мікропігулки без покриття, краплинної мікропігулки з покриттям та капсули з краплинними мікропігулками з високим рівнем вмісту лікарського засобу.

## ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Краплинна пігулка, як важливий препарат традиційної китайської медицини, має широкий спектр застосування. На практиці вона має наступні переваги: скорочений цикл виробництва, відсутність пилового забруднення, висока біодоступність, швидке досягнення ефекту, пролонгована дія при місцевому застосуванні, знижена леткість лікарського засобу, підвищена стабільність лікарського засобу та легкість транспортування та зберігання.

Однак, спосіб одержання традиційної краплинної пігулки полягає у краплинному виливанні рідини з розплавленим лікарським препаратом в охолоджувальне середовище, що не змішується з нею (у більшості випадків в якості охолоджувального середовища застосовують охолоджувач) з утворенням краплинної пігулки. Оскільки краплинна пігулка формується в основному факторами вільного падіння під дією сили тяжіння, поверхневого натягу рідини лікарського засобу та внутрішнього напруження, питомий рівень вмісту лікарського засобу є невеликим (зазвичай, рівень вмісту активного фармацевтичного інгредієнта (API) складає лише приблизно 25 ваг. %), а кількість матриці, що застосовується, є дуже великою. Це не може задовольняти вимозі міжнародного ринку, яка полягає в тому, що максимальна добова доза матриці з поліетиленгліколей (PEG) не повинна перевищувати 700 мг. Більше того, важко одержати традиційну краплинну пігулку з діаметром менше 2,5 мм, тому пацієнти кожного разу повинні вживати багато пігулок, які важко ковтати, що не зможе задовольняти стрімкому перебігу сучасного життя, а також зіткнуться з проблемою неточного дозування. Таким чином, це зазвичай неприйнятно для міжнародних споживачів. Додатково, існує ряд недоліків одержання традиційних краплинних пігулок, наприклад, низька частота краплинного виливання, недостатня округлість та значне коливання ваги пігулки та розміру частинки краплинних пігулок. Оскільки для затвердіння краплинних пігулок застосовують охолоджувач, для подальшого процесу потрібна необхідна стадія видалення охолоджувача, а охолоджувач, який неможливо видалити, може спричинити проблему залишкового органічного розчинника. Крім того, способи сушіння традиційної краплинної пігулки мають недоліки, пов'язані з тривалим часом, нерівномірним висиханням, та легко спричиняють випаровування летких продуктів, що містять масло, та осадження борнеолу з продуктів, що містять борнеол, протягом сушіння.

В результаті, спосіб одержання краплинної мікропігулки з високою швидкістю виробництва, зниженою кількістю матриці, збільшеним рівнем вмісту лікарського засобу та меншим розміром частинки є важливим предметом для розвитку та опанування сучасного способу одержання краплинної пігулки.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Метою даного винаходу є створення простого та високошвидкісного способу одержання для одержання краплинної мікропігулки з високим рівнем вмісту лікарського засобу та невеликою кількістю матриці. Спосіб одержання для одержання краплинної мікропігулки включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом вібраційного краплинного виливання; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу з одержанням краплинних мікропігулок.

Іншою метою даного винаходу є одержання краплинної мікропігулки ТСМ. У краплинній мікропігулці співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою, а розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2 мм - 4 мм. Більше того, краплинну мікропігулку одержують згідно зі способом одержання краплинної мікропігулки за даним винаходом, та при цьому залишковий охолоджувач відсутній.

У даному винаході краплинна мікропігулка означає, що краплинна мікропігулка має менший розмір частинки порівняно з традиційною краплинною пігулкою. Зокрема, краплинна

мікропігулка відноситься до такої з розміром частинки 0,2 мм - 4 мм, особливо, такої з розміром частинки 0,2 мм - 2 мм, переважно 1 мм - 2 мм.

У даному винаході охолоджувач краплинної пігулки означає охолоджувач, що широко застосовується при одержанні традиційної краплинної пігулки, наприклад, але без обмеження, парафінове масло, метилсиліконове масло та рослинна олія (соєва олія та касторова олія тощо).

У даному винаході лікарський препарат включає будь-який із засобів ТСМ або хімічних речовин, що придатна для одержання у вигляді краплинних пігулок. Що стосується засобу ТСМ, переважно застосовувати екстракт, наприклад, екстракт *Ginkgo Biloba*, екстракт *Bupleurum*, екстракт *Salvia Militiorrhiza* та екстракт *Andrographis Paniculata*, а також екстракти *Qishenyiqi*, *Huoxiangzhengqi* та суміш на основі *Salvia Militiorrhiza*. Ці екстракти можуть бути або комерційно доступними, або одержані за допомогою способу, що відомий з рівня техніки. У даному винаході краплинна мікропігулка включає, але без обмеження: краплинну мікропігулку суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* (CSMDP), краплинну мікропігулку *Qishenyiqi* (QMDP), краплинну мікропігулку *Salvia Militiorrhiza* (SMDP), краплинну мікропігулку *Huoxiangzhengqi* (HMDP), краплинну мікропігулку *Andrographis Paniculata* (AMDP), краплинну мікропігулку суміші на основі *Ginkgo Biloba* (CGMDP), краплинну мікропігулку *Guanxindanshen* (GMDP) та краплинну мікропігулку *Xuesaitong* (XMDP) тощо. Переважно, лікарськими препаратами у даному винаході є API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та API *Qishenyiqi*.

Іншою метою даного винаходу є одержання краплинної мікропігулки суміші на основі *Salvia Militiorrhiza*, одержаної за допомогою способу за даним винаходом, який відрізняється тим, що співвідношення API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою, а розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2 мм - 4 мм, переважно 0,2 мм - 2 мм, більш переважно 1 мм - 2 мм. API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* одержують із застосуванням наступної лікарської сировини у вагових частинах: 75,0-90,0 частини *Salvia Militiorrhiza*, 10,0-25,0 частини *Panax Notoginseng* та 0,1-4,0 частини борнеолу, та одержують за допомогою способу одержання краплинних мікропігулок за даним винаходом. Залишковий охолоджувач у краплинних мікропігулках відсутній.

Іншою метою даного винаходу є одержання QMDP (краплинної мікропігулки *Qishenyiqi*), одержаної за допомогою способу за даним винаходом, який відрізняється тим, що співвідношення API *Qishenyiqi* та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою, а розмір частинки складає 0,2 мм - 4 мм, переважно 0,2 мм - 2 мм, більш переважно 1 мм - 2 мм. API *Qishenyiqi* одержують за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 100-200 частин *Astragalus membranaceus*, 50-100 частин *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частин *Panax Notoginseng* та 0,5-2 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, та одержують за допомогою способу одержання краплинної мікропігулки за даним винаходом. Залишковий охолоджувач у краплинних мікропігулках відсутній.

Зокрема, в якості першого аспекту даного винаходу даний винахід здійснюють за допомогою наступних технічних рішень.

1. Спосіб одержання краплинної мікропігулки, який включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом вібраційного краплинного виливання; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу з одержанням краплинних мікропігулок.

2. Спосіб одержання за пунктом 1, де спосіб включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 40°C - 120°C, гомогенізація протягом 0,5-4 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, та при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 20-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 40°C - 200°C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 300-1500 сП; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4 мм, при цьому температура

охолоджувального газу складає 0°C або нижче.

3. Спосіб одержання за пунктом 1 або 2, де на стадії (1) матриця краплинної пігулки включає одне або більше, вибране з групи, яка включає різновиди PEG, сорбіт, ксиліт, лактит, мальтозу, крохмаль, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), аравійську камедь, альгінову кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар та лактозу; переважно тверді різновиди PEG, такі як PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 та PEG-8000; більш переважно одне або більше, вибране з групи, яка включає PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000 та PEG-8000; найбільш переважно PEG-6000, PEG-4000 або комбінацію PEG-4000 та PEG-6000.

4. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-3, де на стадії (1) температура термічного плавлення складає 60-100°C, більш переважно 65-90°C, ще більш переважно 75-85°C.

5. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 2-4, де на стадії (1) час гомогенізації переважно складає 1-3 години, ще більш переважно 2 години.

6. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-5, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою, переважно 1: (1-3) за вагою.

7. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-6, де на стадії (2) температура крапельниці складає 40-120°C, переважно 40-100°C; частота вібрації для краплинного виливання складає переважно 20-300 Гц, більш переважно 50-300 Гц, більш переважно 20-200 Гц, більш переважно 20-150 Гц, найбільш переважно 50-150 Гц; тип вібрації включає магнітну/електронну вібрацію або пневматичну вібрацію.

8. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-7, де на стадії (3) температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C, переважно від -10 до -140°C, ще більш переважно від -40°C до -140°C, ще більш переважно від -60°C до -140°C, найбільш переважно від -80°C до -120°C; та охолоджувальний газ являє собою повітря, азот або інертний газ.

9. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-8, де на стадії (3) розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1,0 мм - 2,0 мм, переважно 0,5 мм - 2 мм.

10. Спосіб одержання за пунктом 2, який включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 60°C - 100°C, гомогенізація протягом 1-3 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 20-200 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 60°C - 120°C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 700-1000 сП; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,5 мм - 2 мм, при цьому температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C.

11. Спосіб одержання за пунктом 2, який включає наступні стадії:

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

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з крапельниці шляхом вібраційного краплинного виливання при частоті вібрації 20-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар та температурі крапельниці 40°C - 200°C, при цьому швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердих краплинних пігулок, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C.

12. Спосіб одержання за пунктом 11, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою, гомогенне змішування при 3000-5000 обертів за хвилину протягом 10-60 хв, потім гомогенне плавлення при 4000-9000 обертів за хвилину протягом 5-30 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру підтримують на

рівні 70-90°C.

13. Спосіб одержання за пунктом 11, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1: (1-3) за вагою, гомогенне змішування при 3000-4000 обертів за хвилину протягом 10-30 хв, потім гомогенне плавлення при 4000-6000 обертів за хвилину протягом 6-30 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру підтримують на рівні 75-85°C.

14. Спосіб одержання за пунктом 11, де на стадії (2) температура крапельниці складає 70-100°C, частота вібрації для краплинного виливання складає 90-200 Гц, тиск краплинного виливання складає 1,0-3,0 бар; переважно, частота вібрації складає 137 Гц, прискорення складає 4g, тиск краплинного виливання складає 1,8 бара, а температура крапельниці складає 75-85°C.

15. Спосіб одержання за пунктом 11, де на стадії (2) швидкість краплинного виливання складає 10-40 кг/год., переважно 12-30 кг/год., ще більш переважно 15-25 кг/год.

16. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-15, де спосіб додатково включає стадію сушіння як стадію (4): сушіння краплинних пігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрідженному шарі при 40-150°C, переважно при 40-60°C протягом 1-4 годин, переважно 1-3 годин, найбільш переважно 2 годин з одержанням краплинних пігулок без покриття.

17. Спосіб одержання за пунктом 16, де на стадії (4) спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури застосовують наступним чином: 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; при цьому переважно, спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури здійснюють наступним чином: 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.

18. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-17, де спосіб додатково включає стадію нанесення покриття як стадію (5): нанесення покриття на краплинні пігулки без покриття, одержані на стадії (4), у стані псевдозрідження; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття складає 15-25 ваг. %, переважно 18-20 ваг. %; матеріал для нанесення покриття вибирають з шелаку, CAP (ацетатфталату целюлози), метилакрилату, метилметакрилату або опадраю; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття та краплинних пігулок без покриття складає 1:50-1:25 за вагою.

19. Спосіб одержання за будь-яким із пунктів 1-18, де спосіб додатково включає стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування протягом 10 хв або довше при 30-80°C з одержанням попередньо змішаного матеріалу лікарського препарату.

В якості другого аспекту даного винаходу, даний винахід включає наступні технічні рішення.

20. Краплинна мікропігулка TCM, де в краплинній мікропігулці співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою, причому розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2 мм - 4 мм, при цьому краплинна мікропігулка одержана будь-яким способом за пунктом 1-19, та в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

21. Краплинна мікропігулка TCM за пунктом 20, яка відрізняється тим, що розмір частинки складає 0,2 мм - 2 мм.

22. Краплинна мікропігулка TCM за пунктом 21, яка відрізняється тим, що розмір частинки складає 1 мм - 2 мм.

23. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* (CSMDP), де краплинна мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою, причому розмір частинки краплинної мікропігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* складає 0,2 мм - 4 мм, API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Miltiorrhiza* 75,0-90,0 частини, *Panax Notoginseng* 10,0-25,0 частини та борнеол 0,1-4,0 частини, та при цьому краплинну мікропігулку одержують будь-яким способом за пунктом 1-19, та в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

24. CSMDP за пунктом 23, де краплинна мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою.

25. CSMDP за пунктом 24, де краплинна мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1: (1-3) за вагою.

26. CSMDP за будь-яким із пунктів 23-25, яка відрізняється тим, що розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2 мм - 2 мм.

27. CSMDP за пунктом 26, яка відрізняється тим, що розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1 мм - 2 мм.

28. CSMDP за будь-яким із пунктів 23-27, де API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 80,0-86,0 частини *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 частини *Panax Notoginseng* та 0,2-2,0 частини борнеолу.

29. CSMDP за будь-яким із пунктів 23-28, де API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 82,0-84,0 частини *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 частини *Panax Notoginseng* та 0,4-1,2 частини борнеолу.

30. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi (QMDP), яка відрізняється тим, що краплинна мікропігулка одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою, причому розмір частинки краплинної мікропігулки Qishenyiqi складає 0,2 мм - 4 мм, API одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 100-200 частин *Astragalus membranaceus*, 50-100 частин *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частин *Panax Notoginseng* та 0,5-2 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, при цьому краплинна мікропігулка одержана будь-яким способом за пунктом 1-19, та в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

31. QMDP за пунктом 30, де QMDP одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою.

32. QMDP за пунктом 31, де QMDP одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1: (1-3) за вагою.

33. QMDP за будь-яким із пунктів 30-32, де розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2 мм - 2 мм.

34. QMDP за пунктом 33, де розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1 мм - 2 мм.

35. QMDP за будь-яким із пунктів 30-34, де API з Qishenyiqi одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 150-180 частин *Astragalus membranaceus*, 75-85 частин *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частин *Panax Notoginseng* та 0,5-1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

36. QMDP за будь-яким із пунктів 30-35, де API з Qishenyiqi одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 150 частин *Astragalus membranaceus*, 75 частин *Salvia Militiorrhiza*, 15 частин *Panax Notoginseng* та 1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У варіанті здійснення даного винаходу спосіб одержання для одержання краплинної мікропігулки включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 40°C - 120°C, гомогенізація протягом 0,5-4 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 2-2000 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 40°C - 200°C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 300-1500 сП; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4 мм, при цьому температура охолоджувального газу складає 0°C або нижче.

При цьому на стадії (1) матриця краплинної пігулки включає одне або більше, вибране з групи, яка включає різновиди PEG, сорбіт, ксиліт, лактит, мальтозу, крохмаль, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), аравійську камедь, альгінову кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар та лактозу, переважно тверді різновиди PEG, такі як PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, PEG-7000 та PEG-8000, більш переважно одне або більше, вибране з групи, яка включає PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, найбільш переважно PEG-6000, PEG-4000 або комбінацію PEG-4000 та PEG-6000.

На стадії (1) температура термічного плавлення переважно складає 60-100°C, більш переважно 65-90°C, ще більш переважно 75-85°C.

На стадії (1) час гомогенізації переважно складає 1-3 години, ще більш переважно 2 години.

На стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою, переважно 1: (1-3) за вагою.

На стадії (2) температура крапельниці складає переважно 60-120°C, переважно 60-100°C; частота вібрації для краплинного виливання складає переважно 20-300 Гц, більш переважно 50-

300 Гц, більш переважно 20-200 Гц, більш переважно 20-150 Гц, найбільш переважно 50-150 Гц. Тип вібрації включає магнітну/електронну вібрацію або пневматичну вібрацію. При цьому при пневматичному типі вібрації частота вібрації та амплітуда вібрації є більшими. Якщо в'язкість матеріалу перевищує 800 сП, то електронна вібрація не спроможна ефективно розсікати

матеріал, що спричиняє закупорювання крапельниці; якщо таке трапляється, можна застосовувати пневматичний тип вібрації. У даному винаході застосовують переважно електронну вібрацію, при цьому в'язкість рідини з розплавленим лікарським препаратом переважно складає 500-1000 сП, більш переважно 700-1000 сП.

Під час процесу краплинного виливання форму кривої вібрації застосовують в якості показника РАТ (технологія аналізу процесів) для вимірювання розподілу розміру частинки та для контролю стану псевдозрідження краплинних пігулок в режимі реального часу шляхом застосування стробоскопічного пристрою.

На стадії (3) конденсація за допомогою охолоджувального газу, означає, що краплі охолоджують шляхом застосування низькотемпературного конденсатоуловлювача з наданням форми за допомогою затвердіння. Температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C, переважно від -10°C до -140°C, ще більш переважно від -40°C до -140°C, ще більш переважно від -60°C до -140°C, найбільш переважно від -80°C до -120°C; при цьому охолоджувальний газ являє собою повітря, азот або інертний газ; розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1,0 мм - 2,0 мм, переважно 0,5 мм - 2 мм.

В одному переважному варіанті здійснення даного винаходу спосіб одержання для одержання краплинних мікропігулок включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 60°C - 100°C, гомогенізація протягом 1-3 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 20-200 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 60°C - 120°C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 700-1000 сП; та

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,5 мм - 2 мм, при цьому температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу спосіб одержання для одержання краплинної мікропігулки включає наступні стадії:

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

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом в крапельницю та одержання крапель лікарського препарату шляхом вібраційного краплинного виливання при частоті вібрації для краплинного виливання 20-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар та температурі крапельниці 40°C - 200°C; при цьому швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердих краплинних пігулок, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C.

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

На стадії (2), переважно, температура крапельниці складає 70-100°C, частота вібрації для



краплинного виливання складає 90-200 Гц, тиск краплинного виливання складає 1,0-3,0 бар; найбільш переважно, частота вібрації складає 137 Гц, прискорення складає 4g, тиск краплинного виливання складає 1,8 бар та температура крапельниці складає 75-85°C; переважно, швидкість краплинного виливання складає 10-40 кг/год., переважно 12-30 кг/год., ще більш переважно 15-25 кг/год.

Крім того, спосіб може додатково включати стадію сушіння як стадію (4): сушіння краплинних пігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрідженому шарі при 40-150°C, переважно при 40-60°C протягом 1-4 годин, переважно 1-3 годин, найбільш переважно 2 годин з одержанням краплинних пігулок без покриття.

На стадії (4) спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури застосовують наступним чином: 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, спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури здійснюють наступним чином: 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 стадії (4) шляхом відбору з великої кількості способів сушіння, автори даного винаходу виявили наступне: на стадії (3) краплинну пігулку без покриття сушать за допомогою одного з наступних способів сушіння: повітряне сушіння при низькій вологості, сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття, сушіння за допомогою вакуумної сушильної шафи, сушіння за допомогою сушильної шафи з циркуляцією гарячого повітря, сушіння за допомогою мікрохвильової сушарки конвеєрного типу, сушіння за допомогою пристрою для нанесення покриття в псевдозрідженому шарі з одночасним сушінням. Що стосується виходу продукції та продуктивності, сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття, сушіння за допомогою мікрохвильової сушарки конвеєрного типу, сушіння за допомогою пристрою для нанесення покриття в псевдозрідженому шарі з одночасним сушінням є переважними. Що стосується промислового виробництва, сушіння в псевдозрідженому шарі є переважним, а сушіння за допомогою пристрою для нанесення покриття в псевдозрідженому шарі з одночасним сушінням є більш переважним. Переваги та недоліки різних способів сушіння наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№	Тип сушіння	Переваги	Недоліки
1	Повітряне сушіння при низькій вологості	Високий вихід. Вихід зазвичай складає приблизно 95 % без урахування впливу фактора, пов'язаного з краплинним виливанням.	(1) Суворі вимоги до середовища для повітряного сушіння, згідно з яким необхідні виробничі приміщення з циркуляцією чистого повітря з відносною вологістю менше 30 %, температурою вище 20°C та гарною циркуляцією повітря. (2) Тривалий час сушіння, необхідно щонайменше 48 годин, якщо товщина шару краплинних пігулок складає до приблизно 2 см. (3) Зайнята велика площа виробничого приміщення. (4) Необхідно регулярно перевертати краплинні пігулки. (5) Вплив протягом тривалого часу приводить до забруднення краплинних пігулок.
2	Сушіння за допомогою ємності для нанесення покриття	(1) Високий вихід. Вихід зазвичай складає приблизно 95 % без урахування впливу фактора, пов'язаного з краплинним виливанням. (2) Сушіння та нанесення покриття можна здійснювати в одному пристрою.	(1) Необхідне повітря, що надходить, з низькою вологістю, зазвичай не більше 5 г/кг. (2) Низька ефективність сушіння, щонайменше 6 год./партія. (3) Пристрій вироблений на замовлення. (4) Легко призводить до бракуванню продукту внаслідок злипання краплинних пігулок.

Продовження таблиці 1

3	Сушіння за допомогою вакуумної сушильної шафи	Відсутні	(1) Низька ефективність сушіння, що потребує низькотемпературного вакуумного сушіння протягом тривалого часу, щонайменше 30 год./партія. (2) Пристрій з низькою продуктивністю, причому продуктивність шафи на квадратний метр ледь перевищує 0,2 кг/год. (3) Легко призводить до злипання та деформації краплинних пігулок, що втрачають круглу форму на вигляд.
4	Сушіння за допомогою сушильної шафи з циркуляцією гарячого повітря	Відсутні	(1) Низька ефективність сушіння, що потребує низькотемпературного сушіння протягом тривалого часу, щонайменше 40 год./партія. (2) Пристрій з низькою продуктивністю, причому продуктивність шафи на квадратний метр ледь перевищує 0,1 кг/год. (3) Легко призводить до злипання та деформації краплинних пігулок, що втрачають круглу форму на вигляд. (4) Відносна вологість у виробничому приміщенні для сушіння повинна складати менше 30 %.
5	Сушіння за допомогою мікрохвильової сушарки конвеєрного типу	Високий вихід, що досягає 20 кг/год.	(1) Складно контролювати процес сушіння, який легко призводить до злипання та деформації краплинних пігулок, що втрачають круглу форму на вигляд, або бракування продукту внаслідок обвуглювання при сушінні. (2) Відносна вологість у виробничому приміщенні для сушіння складає менше 30 %. (3) Неможливо видалити залишкове мікрохвильове випромінювання з продукту.
6	Сушіння за допомогою пристрою для нанесення покриття в псевдозрідженному шарі з одночасним сушінням	(1) Високий вихід, що досягає 30 кг/год. (2) Сушіння та нанесення покриття в одному пристрою. (3) Краплинна пігулка має круглу форму на вигляд. (4) Високий вихід, при цьому вихід зазвичай складає 98 % або вище без урахування впливу фактора, пов'язаного з краплинним виливанням. (5) Легко контролювати процес сушіння з відображенням у режимі реального часу вмісту води у краплинних пігулках.	Необхідно контролювати вологість повітря, що надходить, яка зазвичай не перевищує 7,5 г/кг.

Додатково, спосіб одержання краплинних мікропігулок може додатково включати стадію нанесення покриття як стадію (5): нанесення покриття на краплинні пігулки без покриття, одержані на стадії (4), у стані псевдозрідження; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття складає 15-25 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 краплинних пігулок без покриття

складає 1:50-1:25 за вагою.

У даному винаході з метою поліпшення здійснення способу одержання краплинних мікропігулок, переважно, спосіб може додатково включати стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування протягом 10 хв або довше при 30-80°C з одержанням попередньо змішаного матеріалу лікарського препарату із забезпеченням гомогенізації вмісту води. На даній стадії можна виправити дефекти, спричинені подачею висушеного порошкового матеріалу.

У даному винаході краплинні мікропігулки, одержані за допомогою даного способу, можуть бути або упаковані безпосередньо, або одержані в капсулах після завантаження в капсульну оболонку. При одержанні капсул можна додатково застосовувати стадію послідовного зважування капсул. Перед пакуванням застосовують високошвидкісне послідовне зважування завантажених капсул з тим, щоб видалити капсули, що можливо не задовольняють вимогам.

У даному винаході особливості способу полягають у наступному: вперше об'єднують методики вібраційного краплинного виливання та охолодження газом зі способом сушіння та нанесення покриття в псевдозрідженому шарі та застосовують для одержання краплинних пігулок та капсул з краплинними пігулками. Відповідно, збільшується як швидкість одержання, так і якість надання форми краплинним пігулкам. Додатково спрощується спосіб одержання. Переваги даного винаходу представлені наступним чином.

1. Застосування способу вібраційного краплинного виливання разом з охолодженням газом замість традиційного способу одержання краплинних пігулок (краплинне виливання під дією сили тяжіння/краплинне виливання під тиском та охолодження за допомогою охолоджувача).

Застосування охолодження газом цілком задовольняє вимогам високошвидкісного краплинного виливання, одержання краплинної мікропігулки (з розміром частинки 2,5 мм або менше) та збільшення рівня вмісту лікарського засобу. У результаті рівень вмісту лікарського засобу в краплинній пігулці збільшувався в рази, у той час як кількість матриці краплинної пігулки та доза значно знижувалися. Більше того, значно підвищувалася ефективність виробництва краплинних пігулок від звичайної швидкості 1-2 пігулки/с до 1000-1250 пігулок/с та розширювався діапазон розміру частинки від 2 мм - 4 мм до 0,2 мм - 4 мм. Існує ймовірність одержання краплинних мікропігулок, які можуть краще задовольняти вимогам до завантаження капсул. Шляхом регулювання параметрів вібрації та нанесення покриття на лікарський засіб, що міститься, у псевдозрідженому шарі, можна збільшити рівень вмісту лікарського засобу від приблизно 25 ваг. % у традиційних краплинних пігулках до 50 ваг. % та вище, та при цьому кількість матриці краплинної пігулки також стрімко знижується.

2. Замість традиційного охолоджувача у вигляді парафінового масла та силіконового масла тощо, для охолодження краплинних пігулок застосовують низькотемпературне повітря, азот або інертний газ, що дозволяє уникнути подальших стадій видалення залишкового розчинника (наприклад, подальшої стадії видалення масла). Відповідно, робочий процес спрощується, та повністю відсутній залишковий органічний розчинник. Також знижується вартість одержання.

3. Шляхом додавання способу сушіння та нанесення покриття в псевдозрідженому шарі не тільки можна вирішити проблеми, що виникають під час зберігання краплинних пігулок, одержаних за допомогою способу повітряного сушіння, такі як можливе злипання краплинних пігулок одна з одною, осадження компонентів та зменшення кількості компонентів ефірних олій, але також можна зменшити час сушіння з 4-24 годин до всього 2 годин. Із застосуванням нанесення покриття в псевдозрідженому шарі упорскували рідину з розплавленим лікарським препаратом з нанесенням покриття на лікарський засіб, що міститься, та при цьому можна було додатково збільшити рівень вмісту лікарського засобу. Також дану методику впорскування можна застосовувати для нанесення покриття на краплинні пігулки з тим, щоб реалізувати призначення різних методик (наприклад, нанесення покриття для сповільненого вивільнення, нанесення плівкового покриття та нанесення цукрового покриття тощо). Оскільки псевдозрідження є процесом, що здійснюється у м'яких умовах, воно забезпечує досягнення стійкого значення вмісту вологи в краплинних пігулках, а також поліпшення рівномірності вмісту лікарського засобу та покриття в краплинних пігулках. На відміну від краплинних пігулок, одержаних традиційними способами, псевдозрідження може запобігати розколюванню краплинних пігулок та появі білих плям, та при цьому збільшується вихід.

Порівняння фізико-хімічних параметрів краплинних мікропігулок за даним винаходом та краплинних пігулок, що існують на даний час, узагальнене в таблиці 2.

Таблиця 2

	Вага та об'єм пігулок	Рівень вмісту лікарського засобу	Зовнішній вигляд	Ефективність одержання	Швидкість вивільнення	Округлість та розмір частинки
Краплинні мікро-пігулки за даним винаходом	Менша вага пігулки, приблизно 4 мг, так що кількість для наповнення є більш точною при наповненні оболонки капсули	Вміст лікарського засобу 30 ваг. % (розрахований на основі сухого екстракту)	Охолодження газом замість традиційного охолоджувача, що забезпечує ефект конденсації, який забезпечує подолання недоліків, пов'язаних із залишковим охолоджувачем	Застосування надвисокошвидкісного пристрою вібраційного краплинного виливання та способу краплинного виливання під тиском, що забезпечує стабільну подачу матеріалу із збільшенням швидкості краплинного виливання, що значно підвищує ефективність одержання.	Змішування лікарського препарату з матрицею краплинної пігулки за допомогою гомогенізатора так, що API лікарського препарату повністю диспергувався, тим самим сприяючи абсорбції лікарського засобу. Додатково, зниження ваги пігулки призводить до більш точної кількості для наповнення при наповненні капсули, при цьому швидкість вивільнення лікарського засобу також збільшується, та, таким чином, поліпшується клінічна ефективність.	Чудова округлість, можна одержати краплинні пігулки з розміром частинки 0,2 мм - 4 мм.
Комерційно доступні краплинні пігулки	Більша вага пігулки, 25 мг - 27 мг	Вміст лікарського засобу 18-20 ваг. % (розрахований на основі сухого екстракту)	Залишковий охолоджувач на поверхні краплинних пігулок	Більш повільна швидкість краплинного виливання, ніж швидкість вібраційного краплинного виливання, та складний спосіб	-	Більш гарна округлість, при цьому не можна одержати краплин

				видалення охолоджувачів з поверхні краплинних пігулок, причому спосіб потребує витрати часу.		ні пігулки з розміром частинки 1 мм - 2 мм.
--	--	--	--	--	--	---

#### ПРИКЛАДИ

Наступні приклади наведені лише з метою детального пояснення даного винаходу та не призначені для обмеження об'єму даного винаходу будь-яким чином.

#### 5 ПРИКЛАД 1. Краплинні мікропігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* (CSMDP)

Краплинна пігулка суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* являє собою засіб ТСМ, що розроблений Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd, який, як доведено, має ефекти активації крові шляхом усунення стази та припинення болю шляхом регулювання ці, застосовується для лікування респіраторного дистрес-синдрому та стенокардії. Основні інгредієнти краплинної пігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* включають *Salvia Miltiorrhiza*, *Panax Notoginseng* та борнеол. Його фармакологічні ефекти включають збільшення коронарного кровотоку, захист міокарда при ішемії шляхом посилення витривалості до нестачі кисню, запобігають тромбозу шляхом протидії тромбоцитарній агрегації та поліпшення мікроциркуляції тощо.

Існуючу в даний час краплинну пігулку суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержували наступним способом: екстрагування *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* водою з одержанням екстракційної рідини, потім концентрування з одержанням екстракту; змішування екстракту з матрицею краплинної пігулки, подача у пристрій для краплинного виливання, в який додавали борнеол та добре перемішували з одержанням матеріалу; плавлення та виливання по краплях матеріалу та охолодження крапель лікарського препарату із застосуванням парафінового масла в якості охолоджувача з одержанням краплинної пігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza*. Хоча одержання краплинної пігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* відоме фахівцям у даній галузі техніки як добре сформована методика, все ще залишалося багато проблем, з якими стикалися в ході способу одержання, наприклад, велика кількість матриці та невеликий питомий рівень вмісту лікарського засобу.

У даному винаході CSMDP одержують за допомогою API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою; переважно 1:3-3:1 за вагою; найбільш переважно 1:(1-3) за вагою.

API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержують за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

30 *Salvia Miltiorrhiza* 75,0-90,0 частин;  
*Panax Notoginseng* 10,0-25,0 частин;  
борнеол 0,1-4,0 частини.

Переважно, API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержують за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

35 *Salvia Miltiorrhiza* 80,0-86,0 частин;  
*Panax Notoginseng* 15,0-18,0 частин;  
борнеол 0,2-2,0 частини.

Найбільш переважно, API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержують за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

40 *Salvia Miltiorrhiza* 82,0-84,0 частини;  
*Panax Notoginseng* 16,0-17,0 частин;  
борнеол 0,4-1,2 частини.

У даному винаході API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza*, як вважають, є активним фармацевтичним інгредієнтом CSDP, який одержують шляхом екстракції з *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* з одержанням екстракту та змішують з борнеолом з одержанням продукту. Одержання API відноситься до відомого рівня техніки, та API можна одержувати за допомогою звичайних способів із застосуванням лікарської сировини у співвідношеннях за даним винаходом, або за допомогою комерційно доступного екстракту *Salvia Miltiorrhiza*, екстракту *Panax Notoginseng* та борнеолу. З метою більш ефективного здійснення даного винаходу API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* переважно одержують за допомогою наступного способу:

(1) відварювання *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* у воді в лужному середовищі з одержанням відвару, фільтрування відвару, концентрування та осадження фільтрату етанолом з одержанням надосадової рідини, фільтрація надосадової рідини, витягання етанолу та

сушіння з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*;

(2) додавання борнеолу до екстракту з вищеописаної стадії та змішування з одержанням API.

Переважно, на стадії (1) відварюють *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* в лужному середовищі 1-3 рази, протягом 1-3 годин кожного разу, та відвар фільтрують з одержанням фільтрату (фільтрат I) для подальшого застосування; осад з відвару додатково відварюють у воді 1-3 рази, протягом 1-3 годин кожного разу, відвар фільтрують з одержанням фільтрату (фільтрат II) для подальшого застосування; фільтрат I та фільтрат II об'єднують та концентрують з одержанням концентрованої рідини, яку осаджують етанолом та відстоюють з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрують, витягують з неї етанол та додатково концентрують з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

Лужне середовище включає, але без обмеження, один або більше видів лугів, вибраних з групи, що включає бікарбонат натрію, карбонат натрію, гідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію та гідроксид магнію; значення pH 7,5-9,0 є переважним, що забезпечує можливість повної екстракції натрію danshensu (натрію DL-бета-(3,4-дигідроксибеніл)лактату).

Переважно 50-100 % (об'єм/об'єм) (найбільш переважно 95 % (об'єм/об'єм)) розчину етанолу додають для здійснення осадження етанолом, при цьому кінцевий вміст етанолу переважно складає 60-75 % (об'єм/об'єм).

Спосіб одержання для одержання CSMDP включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 обертів за хвилину протягом 1-200 хв, потім гомогенне плавлення при 3000-10000 обертів за хвилину протягом 1-100 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру підтримують на рівні 60-100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом в крапельницю та одержання крапель лікарського препарату шляхом вібраційного краплинного виливання при частоті вібрації 50-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температура крапельниці складає 70°C - 200°C; швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадію конденсації: швидке охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання краплинних пігулок без покриття, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4 мм; при цьому температура охолоджувального газу складає від 0°C до -150°C.

Після стадії (2) та стадії (3) вага пігулки зменшується з 23,5-27,5 мг у звичайній краплинній пігулці до 3-4 мг, що можна завантажити в капсули; додатково, проблему, пов'язану із залишковим охолоджувачем, таким як парафінове масло, у краплинних пігулках, які одержують у даний час, можна вирішити шляхом застосування охолодження газом.

З метою кращого обґрунтування переваг краплинних мікропігулок згідно з даним винаходом провели випробування, описане далі.

ПРИКЛАД ВИПРОБУВАННЯ 1. Порівняльне дослідження впливу двох видів CSDP на гострий інфаркт міокарда у щурів

#### 1. Тварини

Самців щурів SD, вагою 340-360 г, придбали у Beijing Weitonglihua Experimental Animal Co., Ltd із сертифікаційним №: SCXK (Jing) 2007-0001.

#### 2. Лікарські засоби, реактиви та обладнання

CSMDP за даним винаходом одержували за допомогою способу з Прикладу одержання 1 для CSMDP.

CSDP, яку застосовували в якості лікарського засобу для порівняння, була комерційно доступною у Китаї, виготовленою Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd.

Для анестезії застосовували хлоралгідрат та трифенілтетразолію хлорид (TTC).

Обладнання: система збору-обробки біосигналів MedLab-U/8с, яку придбали у Nanjin Meiyi Inc.

#### 3. Експериментальні способи

Розподіл на групи: щурів у випадковому порядку розділяли на групи згідно з їхньою масою тіла: група S (група тварин з імітацією операції), група M (модельна група), група Y (група позитивного контролю, метопрололу тартрат, партія № 1201039), група F (CSMDP за даним винаходом) та група G (CSDP, доступна в Китаї, партія № 2011L16); 10 щурів у кожній групі.

Моделювання та спосіб введення

- Після розподілу на групи тваринам внутрішньошлунково вводили протягом 7 днів те, що показано в таблиці 3. На 8-й день щурів анестезували внутрішньочеревинно за допомогою 10 % хлоралгідрату (3 мл/кг) та фіксували на невеликій дерев'яній пластині в положенні на спині. Голчаті електроди вводили під шкіру передньої правої кінцівки та обох задніх кінцівок, а потім щурів приєднували до системи збору-обробки біосигналів MedLab-U/8с для запису ЕКГ щурів. Шерсть на передній стінці лівої сторони грудної клітини вистригали. Вводили оральну трахеальну канюлю та підключали апарат штучної вентиляції легень для тварин з частотою дихальних рухів 80 вдихів/хв, дихальним об'ємом 3 мл/100 г та I:E=1:1. Грудну клітку на лівій передній грудній боковій стороні розсікали з вирізанням 3-го ребра та перикард обережно піднімали пінцетом для того, щоб розірвати. У більшості щурів спостерігали основний стовбур лівої коронарної вени, що проходить між нижнім краєм вушка лівого передсердя та конусом легеневої артерії, у супроводі лівої передньої спадної гілки (LAD). Медичний шовний матеріал (4-0) застосовували для перев'язки LAD та невеликої кількості тканини міокарда на відстані приблизно 1-2 мм від нижнього краю вушка лівого передсердя та всередині міжшлуночкової борозни поблизу від основного стовбура лівої коронарної вени. Спостереження у щурів елевачії точки J на 0,1 мВ на ЕКГ та блідій LVAW (передньої стінки лівого шлуночка) свідчило про успішне моделювання. Грудну клітку пошарово закривали. Трахеальну трубку не видаляли до тих пір, поки у щурів не відновлювалося самостійне дихання. ЕКГ реєстрували безперервно протягом 4 годин. Щурів анестезували, їхні серця вирізали, робили зрізи та фарбували для розрахунку ступеня інфаркту міокарда (MIR). Сироватку збирали для подальшого використання.
- $MIR (\%) = \text{вага у вологому стані зони інфаркту} / \text{вага у вологому стані цілого серця} \times 100 \%$

Таблиця 3

## Розподіл на групи та введення

Групи	Дозування (мг/кг)	Доза	Час попереднього введення
група S (група тварин з імітацією операції)	110	1 мл/100 г	7 днів
група M (модельна група)	223	1 мл/100 г	7 днів
група Y (група позитивного контролю, метопрололу тартрат)	4,5	1 мл/100 г	7 днів
група G (CSDP, доступна в Китаї)	115	1 мл/100 г	7 днів
група F (CSMDP за даним винаходом)	84	1 мл/100 г	7 днів

## 4. Результати

## 25 4.1. Вплив на MIR

- Результати представлені в таблиці 4. Як показано в таблиці 4, через 7 днів після попереднього введення значення MIR у групі M (модельній групі) значно перевищувало такий у групі S (групі тварин з імітацією операції), що свідчило про успішне моделювання. Значення MIR у групі G та групі F складали, відповідно, 3,38 % та 3,32 %, що значущо нижче, ніж у групі M (5,07 %) зі статистично значущою різницею ( $p < 0,01$ ). Було відзначено, що обидва зразки справляли певний вплив щодо гострого інфаркту міокарда. Тим не менш, статистично значуща різниця ( $p > 0,05$ ) між групою G та групою F була відсутня.

Таблиця 4

## Вплив CSDP у кожній групі на MIR

Групи	Кількість	Середня вага у вологому стані цілого серця (г)	Середня вага у вологому стані зони інфаркту (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 (модельною групою), \*:  $p < 0,01$ ; порівняно з групою Y (групою позитивного контролю), #:  $p < 0,01$ .

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

- Як показано в таблиці 5, частоту серцевих скорочень в порядку спадання спостерігали в групі F, групі G, групі M, групі Y та групі S протягом періоду спостереження та 0-1 години після лікування. Через 1 годину частота серцевих скорочень у кожній групі знижувалась. Протягом періоду спостереження зміна частоти серцевих скорочень у групі Y та групі S залишалася відносно стабільною. Значуща різниця за частотою серцевих скорочень у щурів між цими групами не спостерігалася.

Таблиця 5

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

Групи	Кількість	0 с	5 с	10 с	5 хв	10 хв	30 хв	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.
група S	8	390±50	390±52	400±51	407±43	401±57	386±69	394±58	417±44	364±42	358±36
група M	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. Висновки

- Було доведено, що при дозі, встановленій у випробуванні, лікарські препарати в кожній групі справляли певний вплив щодо інфаркту міокарда у щурів з лігатурою коронарної артерії; особливо CSMDP за даним винаходом при дозі 84 мг/кг характеризувалася значенням MIR  $3,38 \pm 0,49$  %, при цьому мала ефективність щодо значення MIR ( $3,32 \pm 0,59$  %), подібну до продукту CSDP, комерційно доступного в Китаї, при дозі 115 мг/кг. Очевидно, що із застосуванням CSMDP при дозі 84 мг/кг досягали такого ж ефекту, як із застосуванням продукту CSDP, комерційно доступного в Китаї, при дозі 115 мг/кг. CSMDP характеризувалася кращою ефективністю, ніж CSDP, яка існує в даний час, причому вона характеризувалася такими перевагами, як висока біодоступність, знижена доза для введення та гарне дотримання пацієнтами режиму терапії тощо.

## ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 75 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеолу та 165 г PEG-6000.

- (1) Стадія попереднього змішування: до API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* додавали воду для попереднього змішування, перемішували в резервуарі з теплоізоляцією при  $40 \pm 10^\circ\text{C}$  протягом 60 хв або довше з одержанням вмісту води в API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* на рівні 13,0 ваг. %, з одержанням попередньо змішаного матеріалу API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* для подальшого застосування;

- (2) стадія плавлення матеріалу: спочатку PEG-6000 додавали в плавильний резервуар, попередньо плавляли шляхом нагрівання до  $90^\circ\text{C}$ , до нього додавали попередньо змішаний матеріал API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та одержаний матеріал перемішували за допомогою низькошвидкісної гомогенізації (3200 оборотів за хвилину); після перемішування швидкість гомогенізації підвищували до 5000 оборотів за хвилину для плавлення матеріалу протягом 6 хв; в процесі плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні  $80 \pm 5^\circ\text{C}$  з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

- (3) стадія краплинного виливання: вищезгадану рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю, частоту вібрації крапельниці доводили до 137 Гц та температуру крапельниці доводили до  $80^\circ\text{C}$ ; рідину з лікарським препаратом вливали під тиском (1,8 бар) у крапельницю, з нижньої частини якої рідина з лікарським препаратом виливалася по краплях під впливом вібрації; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

(4) стадія конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували в охолоджувальному каналі за допомогою низькотемпературного інертного газу при  $-115 \pm 5^\circ\text{C}$  для охолодження рідких крапель з утворенням твердих краплинних пігулок;

- (5) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані; при цьому доти, доки краплинні пігулки не досягали кращого псевдозрідженого стану в шарі псевдозрідженого шару, температуру підвищували до  $25^\circ\text{C}$  для сушіння протягом 60 хв, додатково підвищували до  $45^\circ\text{C}$  для сушіння протягом 30 хв, безперервно підвищували до  $55^\circ\text{C}$  для сушіння протягом 30 хв та знижували до  $30^\circ\text{C}$  або нижче для вивантаження краплинних пігулок. Вміст води в краплинних пігулках підтримували в діапазоні 3,0-7,0 ваг. % з одержанням



краплинних пігулок без покриття як проміжного продукту;

(6) стадія нанесення покриття: кількість порошку для нанесення покриття розраховували виходячи з продуктивності за вихідним матеріалом для нанесення покриття та його складом; при цьому опадрай, який складає 4 ваг. % від ваги краплинних пігулок без покриття, застосовували для одержання 18 ваг. % розчину для нанесення покриття та перемішували протягом 45 хв; температуру повітря, що надходить, спочатку встановлювали на 25°C; після завантаження придатних краплинних пігулок без покриття в псевдозріджений шар температуру повітря, що надходить, підвищували до 48°C; перш ніж температура матеріалів досягала 38°C, починали нанесення покриття; температуру матеріалу підтримували на рівні 35-45°C під час нанесення покриття та знижували до 30°C або нижче після нанесення покриття; краплинні пігулки вивантажували, сортували з одержанням краплинних пігулок з покриттям як проміжного продукту, при цьому вагу покриття краплинних пігулок з покриттям підтримували в діапазоні 3,3±0,7 ваг. % та вміст води підтримували в діапазоні 3,0-7,0 ваг. %;

(7) стадія завантаження в капсули та пакування: одержані краплинні мікропігулки з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул, причому пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадії сортування та упорядкування краплинних пігулок.

При цьому API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержували наступним способом:

(1) 83,0 кг *Salvia Miltiorrhiza* та 16,0 кг *Panax Notoginseng* відварювали у воді в лужному середовищі з одержанням відвару; відвар фільтрували, концентрували та осаджували етанолом з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували, витягували етанол та сушили з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*; та

(2) 0,8 кг борнеолу додавали до вищезгаданого екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* та добре перемішували з одержанням API.

При цьому на стадії (1) в лужному середовищі (pH 8,0), *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварювали 2 рази, протягом 2 години кожного разу, та фільтрували з одержанням фільтрату I для подальшого застосування; осад відвару додатково відварювали у воді 2 рази, протягом 2 годин кожного разу, фільтрували з одержанням фільтрату II для подальшого застосування; фільтрат I та фільтрат II об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини, до якої додавали етанол з одержанням кінцевого вмісту етанолу 70 % (об'єм/об'єм) та залишали відстоюватися з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину відбирали, фільтрували, етанол з неї витягували, концентрували та сушили з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*.

Крім того, борнеол був комерційно доступним.

#### ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Крім того, екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Miltiorrhiza* 75 частин, *Panax Notoginseng* 10 частин, борнеол 0,1 частини, та при цьому співвідношення API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та PEG-6000 складало 1:5 за вагою, причому CSMDP одержували за допомогою такого ж способу, що і у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 3 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Крім того, екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Miltiorrhiza* 90 частин, *Panax Notoginseng* 25 частин, борнеол 4 частини, та при цьому співвідношення API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та PEG-6000 складало 5:1 за вагою, причому CSMDP одержували за допомогою такого ж способу, що і у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 4 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 75 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеолу та 165 г суміші циклодекстрину та агару (1:1). CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: суміш циклодекстрину та агару (1:1) застосовували в якості матриці, завантажували в гомогенізатор з API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* для гомогенізації при 1000 обертів за хвилину протягом 1 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавили при 3000 обертів за хвилину протягом 1 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 60°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях шляхом вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 70°C та частоті вібрації 50 Гц при тиску краплинного виливання 0,5 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 0,2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала 0°C.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 5 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 75 г екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеолу та 165 г суміші аравійської камеді та лактози (1:1). CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: суміш аравійської камеді та лактози (1:1) застосовували в якості матриці, завантажували в гомогенізатор з API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* для гомогенізації при 5000 обертів за хвилину протягом 200 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавили при 10000 обертів за хвилину протягом 100 хв; під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях шляхом вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 300°C та частоті вібрації 300 Гц при тиску краплинного виливання 4,0 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -150°C.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 6 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 75 г екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 7,5 г борнеолу та 165 г лактиту. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: лактит застосовували в якості матриці, завантажували в гомогенізатор з API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавили при 6000 обертів за хвилину протягом 50 хв; під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях шляхом вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 150°C та частоті вібрації 150 Гц при тиску краплинного виливання 2 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням краплинних пігулок без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -100°C;

(4) стадії сушіння: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані шляхом застосування пристрою для сушіння в псевдозрідженому шарі при 50°C протягом 2 годин з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

(5) стадії нанесення покриття: на одержані висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 40°C в псевдозрідженому шарі з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття та краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, та матеріал для нанесення покриття являв собою опадрай.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 7 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: порошок API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* (що включає 75 г екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* та 7,5 г борнеолу) та 165 г PEG-8000. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій.

До порошку API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* додавали воду та перемішували при 60°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного API суміші на основі *Salvia Militorrhiza*.

(1) Стадія плавлення матеріалу: PEG-8000 та попередньо змішаний API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 6000 обертів за хвилину протягом 50 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 150°C та частоті вібрації 150 Гц при тиску краплинного виливання 2 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -100°C;

(4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані при 50°C протягом 2 годин з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 40°C в псевдозрідженому шарі з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушених краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. % та матеріал для нанесення покриття являв собою шелак.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 8 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: порошок API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* (що включає 90 г екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* та 2 г борнеолу) та 270 г PEG-1000. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій.

До порошку API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* додавали воду та перемішували при 30°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного API суміші на основі *Salvia Militorrhiza*.

(1) Стадія плавлення матеріалу: PEG-1000 та попередньо змішаний API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 6000 обертів за хвилину протягом 20 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 70°C та частоті вібрації 100 Гц при тиску краплинного виливання 1,0 бар, та прискоренні 1g, та швидкості краплинного виливання 10 кг/год.; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -80°C;

(4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили за допомогою способу сушіння з градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при -20°C, сушили при 15°C протягом 10 хв, додатково сушили при 35°C протягом 10 хв та додатково сушили при 55°C протягом 30 хв з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

(5) стадія нанесення покриття: на одержані висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 40°C в псевдозрідженому шарі з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття та висушених краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 10 ваг. %, та матеріал для нанесення покриття являв собою ацетатфталат целюлози (CAP).

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 9 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: порошок API суміші на основі *Salvia Militorrhiza* (що включає 100 г екстракту *Salvia Militorrhiza* та *Panax Notoginseng* та 5 г борнеолу) та 35 г суміші

PEG-4000:PEG-6000 (1:1). CSMDP одержували за допомогою наступних стадій.

До порошку API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* додавали воду та перемішували при 80°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza*.

5 (1) Стадія плавлення матеріалу: суміш PEG-4000: PEG-6000 (1:1) та попередньо змішаний API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 6000 обертів за хвилину протягом 80 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

10 (2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях шляхом вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 100°C та частоті вібрації 200 Гц при тиску краплинного виливання 3,0 бар, та прискоренні 20g, та швидкості краплинного виливання 40 кг/год.; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

15 (3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -120°C;

20 (4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили за допомогою способу сушіння з градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при 30°C, сушили при 35°C протягом 120 хв, при 55°C протягом 60 хв та при 100°C протягом 60 хв з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

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

Спосіб одержання екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

30 ПРИКЛАД 10 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 600 г ксиліту в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

35 (1) стадії плавлення матеріалу: ксиліт спочатку завантажували в плавильний резервуар та нагрівали до 90°C з одержанням попереднього розплаву, в який завантажували API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та добре перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

40 (2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 40°C та частоті вібрації для краплинного виливання 50 Гц рідину з розплавленим лікарським препаратом виливали в крапельницю та одержували краплі з нижньої частини крапельниці;

45 (3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували в охолоджувальному каналі за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -20°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних мікропігулок з покриттям з розміром частинки 0,2 мм - 1,0 мм; при цьому температура сушіння складала 75°C; та

50 (5) стадії пакування: краплинні мікропігулки з покриттям з розміром частинки 0,2 мм - 1,0 мм завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

55 При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. Після нанесення покриття на лікарський засіб, що міститься, з метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадії сортування та упорядкування краплинних пігулок.

60 ПРИКЛАД 11 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 3000 г суміші PEG-6000 та PEG-4000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: суміш PEG-6000 та PEG-4000 спочатку завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 120°C, туди ж завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та добре перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 80°C та частоті вібрації для краплинного виливання 20 Гц рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -80°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних мікропігулок з покриттям з розміром частинки 0,5 мм - 1,0 мм; при цьому температура сушіння складала 150°C; та

(5) стадії пакування: краплинні мікропігулки завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. Після нанесення покриття на лікарський засіб, що міститься, з метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування краплинних пігулок.

#### ПРИКЛАД 12 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 120 г PEG-1000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: PEG-1000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 40°C, туди ж завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та добре перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 40-60°C та частоті вібрації для краплинного виливання 200 Гц рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -100°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, псевдозріджували при 20°C, сушили при 25°C протягом 60 хв, додатково сушили при 45°C протягом 30 хв та при 55°C протягом 30 хв з одержанням краплинної мікропігулки з покриттям з розміром частинки 3,0 мм - 4,0 мм; та

(5) стадії пакування: краплинні мікропігулки завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування краплинних пігулок.

#### ПРИКЛАД 13 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 3000 г суміші PEG-6000 та PEG-4000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: суміш PEG-6000 та PEG-4000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 120°C, туди ж в гомогенізатор завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* для гомогенізації при 1000 обертів за хвилину протягом 1 хв та гомогенно плавили при 3000 обертів за хвилину протягом 1 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 60°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 70°C, частоті вібрації для краплинного виливання 50 Гц та тиску краплинного виливання 0,5 бар рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала 0°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних мікропігулок з покриттям з розміром частинки 0,2 мм; при цьому температура сушіння складала 150°C; та

(5) стадії пакування: краплинні мікропігулки завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 14 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 1800 г PEG-6000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: PEG-6000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 120°C, туди ж в гомогенізатор завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* для гомогенізації при 5000 обертів за хвилину протягом 200 хв та гомогенно плавили при 10000 обертів за хвилину протягом 1 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 300°C, частоті вібрації 300 Гц та тиску краплинного виливання 4,0 бар рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

(3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -150°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних мікропігулок з покриттям з розміром частинки 4,0 мм; при цьому температура сушіння складала 150°C; та

(5) стадії пакування: краплинні мікропігулки завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 15 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 2400 г PEG-4000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

(1) стадії плавлення матеріалу: PEG-4000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 120°C, туди ж завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza*, гомогенізували при 3000 обертів за хвилину протягом 10 хв та

гомогенно плавили при 4000 обертів за хвилину протягом 5 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 70-90°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

5 (2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 70°C, частоті вібрації для краплинного виливання 90 Гц та тиску краплинного виливання 1,0 бар рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

10 (3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -140°C; та

(4) стадії сушіння: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані з одержанням краплинних мікропігулок без покриття з розміром частинки 1,0 мм; при цьому температура сушіння складала 150°C.

15 Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### ПРИКЛАД 16 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 2400 г PEG-4000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

20 (1) стадії плавлення матеріалу: PEG-4000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 120°C, туди ж завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza*, гомогенізували при 4000 обертів за хвилину протягом 60 хв та гомогенно плавили при 9000 обертів за хвилину протягом 30 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 90°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

25 (2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 100°C, частоті вібрації для краплинного виливання 200 Гц та тиску краплинного виливання 3,0 бар рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

30 (3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -140°C; та

35 (4) стадії сушіння: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані з одержанням краплинних мікропігулок без покриття з розміром частинки 2,0 мм; при цьому температура сушіння складала 150°C.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

#### 40 ПРИКЛАД 17 ОДЕРЖАННЯ CSMDP

Одержували наступні матеріали: 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г борнеолу та 2000 г PEG-6000 в якості матриці краплинної пігулки. CSMDP одержували за допомогою наступних стадій:

45 (1) стадії плавлення матеріалу: PEG-6000 спочатку завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 90°C, туди ж завантажували API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та добре перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

50 (2) стадії краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки; при температурі крапельниці 80°C та частоті вібрації для краплинного виливання 50 Гц рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю та одержували краплі лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;

55 (3) стадії конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу для конденсації з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому температура охолодження складала -20°C;

(4) стадії сушіння та нанесення покриття: одержані тверді краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних мікропігулок з покриттям з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм; при цьому температура сушіння складала 75°C; та

60 (5) стадії пакування: краплинні мікропігулки з покриттям завантажували в капсули;

проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул та пакували з одержанням кінцевого продукту.

Спосіб одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* був таким же, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ CSMDP.

5 При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування краплинних пігулок.

10 Як виявлено за допомогою дослідження, здійсненого авторами даного винаходу, порівняно з CSMP, що існують в даний час, CSMDP, одержані за допомогою способів, розкритих у ПРИКЛАДАХ 2-17 ОДЕРЖАННЯ CSMDP, характеризувалися аналогічними перевагами, такими як висока біодоступність, знижена доза для введення та гарне дотримання пацієнтами режиму терапії. У той же час, CSMDP, одержані за допомогою способів, розкритих у ПРИКЛАДАХ 2-17 ОДЕРЖАННЯ CSMDP, характеризувалися такими ж перевагами, які перераховані в таблиці 2.

15 ПРИКЛАД 2 QMDP (краплинна мікропігулка Qishenyiqi)

Краплинні пігулки Qishenyiqi являють собою препарат TCM, що одержаний з *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng* та ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. Він спроможний значно полегшити такі симптоми, як ушкодження міокарда та дисфункція серця, що застосовується в клінічній практиці для лікування таких захворювань, як  
20 хронічна серцева недостатність, міокардит та його наслідки, стадія одужання після інфаркту міокарда та фіброз міокарда. Краплинні пігулки Qishenyiqi, що існують у даний час, мають такі переваги, як невелика доза, зручний спосіб введення, швидке розчинення, безпосереднє всмоктування в кров через слизову оболонку, висока біодоступність та висока ефективність без стимуляції шлунково-кишкового тракту та без очевидних токсичних та побічних ефектів.

25 Спосіб одержання QMDP, відомий з рівня техніки, головним чином, включає наступні стадії: по-перше, одержували наступну лікарську сировину: *Astragalus membranaceus*, *Salvia Militiorrhiza*, *Panax Notoginseng*, ефірна олія з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* та PEG-6000; при цьому *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварювали у воді та осаджували етанолом; витягували етанол та концентрували з одержанням екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax*  
30 *Notoginseng*; *Astragalus membranaceus* відварювали у воді та осаджували етанолом з одержанням осаду *Astragalus membranaceus*; *Lignum Dalbergiae Odoriferae* екстрагували водою з одержанням ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*; екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, осад *Astragalus membranaceus* та PEG-6000 повністю розплавляли на водяній бані з подальшим додаванням ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, та добре перемішували,  
35 та подавали в пристрій для краплинного виливання для одержання краплинних пігулок. Хоча спосіб одержання краплинних пігулок Qishenyiqi був досить розвиненим у відомому рівні техніки, все ще залишалися проблеми, з якими зіштовхувалися в ході процесу одержання, наприклад, велика кількість матриці та невеликий питомий рівень вмісту лікарського засобу.

У даному винаході краплинні мікропігулки Qishenyiqi одержували за допомогою API та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою. API одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

100-200 частин *Astragalus membranaceus*;

50-100 частин *Salvia Militiorrhiza*;

10-20 частин *Panax Notoginseng* та

45 0,5-2 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Переважно, API одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

150-180 частин *Astragalus membranaceus*;

75-85 частин *Salvia Militiorrhiza*;

50 13-18 частин *Panax Notoginseng* та

0,5-1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Найбільш переважно, API одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах:

150 частин *Astragalus membranaceus*;

55 75 частин *Salvia Militiorrhiza*;

15 частин *Panax Notoginseng* та

1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

Переважно, краплинні мікропігулки одержували за допомогою API та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою, найбільш переважно 1: (1-3) за вагою.

60 У даному винаході API краплинних мікропігулок Qishenyiqi застосовували в якості активного



фармацевтичного інгредієнта, який одержували за допомогою наступних стадій: одержували екстракт *Astragalus membranaceus*, *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* та потім додавали ефірну олію з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. Одержання API відноситься до відомого рівня техніки, та API можна одержувати звичайними способами із застосуванням лікарської сировини у співвідношеннях за даним винаходом, або із застосуванням комерційно доступного екстракту *Astragalus membranaceus*, екстракту *Salvia Miltiorrhiza*, екстракту *Panax Notoginseng* та ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*. З метою більш ефективного здійснення даного винаходу API переважно одержували наступним способом.

(1) Відварювання *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* у воді в лужному середовищі з одержанням відвару, фільтрація відвару, концентрування та осадження фільтрату етанолом з одержанням надосадової рідини, фільтрація надосадової рідини, витягування етанолу та концентрування з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*;

(2) відварювання *Astragalus membranaceus* в лужному середовищі з одержанням відвару, фільтрування відвару, концентрування та осадження фільтрату етанолом, фільтрація надосадової рідини, витягування етанолу та концентрування з одержанням екстракту *Astragalus membranaceus*;

(3) змішування екстракту *Astragalus membranaceus* та екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* та потім додавання ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* з одержанням API.

Переважно, на стадії (1) в лужному середовищі *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварювали у воді 1-3 рази, протягом 1-3 годин кожного разу, з одержанням відвару, та відвар фільтрували з одержанням фільтрату; фільтрат концентрували з одержанням концентрованої рідини, до якої додавали 70-100 % (об'єм/об'єм) етанолу з одержанням кінцевої концентрації етанолу 50-70 % (об'єм/об'єм) та відстоювали з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину збирали, фільтрували, витягували етанол та концентрували з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*. Найбільш переважно, *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварювали у воді та відповідній кількості луку 2 рази, протягом 2 годин кожного разу, та фільтрували з одержанням фільтрату кожного відвару; фільтрати об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,13-1,23 (80°C), до якої додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 65-70 % (об'єм/об'єм) та відстоювали протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували, витягували етанол та концентрували з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* з відносною густиною 1,30-1,38 (80°C).

На стадії (2) *Astragalus membranaceus* відварювали в лужному водному розчині 1-3 рази, протягом 1-3 годин кожного разу, з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату I; осад відвару додатково відварювали у воді 1-3 рази, протягом 1-3 годин кожного разу, з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату II; фільтрат I та фільтрат II об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини, до якої додавали 50-100 % (об'єм/об'єм) етанолу для здійснення осадження етанолом 1-3 рази з одержанням кінцевої концентрації етанолу 60-80 % (об'єм/об'єм) та залишали для відстоювання з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували з одержанням фільтрату III; фільтрат III витягували та концентрували етанолом з одержанням екстракту *Astragalus membranaceus*.

Найбільш переважно, на стадії (2) *Astragalus membranaceus* відварювали у воді та відповідній кількості бікарбонату натрію протягом 2 годин з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату I; осад відвару додатково відварювали у воді протягом 1 години з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату II; фільтрат I та фільтрат II об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,05-1,20 (75±5°C), до концентрованої рідини додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 60±1 % (об'єм/об'єм) та відстоювали протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини, надосадову рідину фільтрували та витягували етанол при зниженому тиску з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,18-1,30 (60±5°C), до якої додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 80±1 % (об'єм/об'єм) та відстоювали протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували та концентрували шляхом витягування етанолу при зниженому тиску з одержанням екстракту *Astragalus membranaceus* з відносною густиною 1,30-1,38 (70±5°C).

У лужному середовищі значення pH складало 7,5-9,0, а луг вибирали з групи, яка включає, але без обмеження, бікарбонат натрію, карбонат натрію, гідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію та гідроксид магнію.

Спосіб одержання для одержання QMDP включав наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: завантаження API та матриці краплинної пігулки у

співвідношенні 1:5-5:1 за вагою в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 обертів за хвилину протягом 1-200 хв, гомогенне плавлення при 3000-10000 обертів за хвилину протягом 1-100 хв; під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 60-100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

5 (2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом в крапельницю при 70°C - 300°C та одержання крапель лікарського препарату за допомогою вібраційного краплинного виливання при частоті вібрації 50-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

10 (3) стадію конденсації: швидке охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердих краплинних пігулок без покриття, що мають розмір частинки 0,2 мм - 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала від 0°C до -150°C.

15 Після стадії (2) та стадії (3) вага пігулки знижувалася від 23,5-27,5 мг в традиційних краплинних пігулках до 3-5 мг, які можна було завантажувати в капсули; при цьому застосування охолодження газом може вирішити такі проблеми, як залишковий охолоджувач, що являє собою парафінове масло, в краплинних пігулках, що існують у даний час.

#### ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 80 г API QMDP та 165 г PEG-6000.

20 (1) Стадія попереднього змішування: до API QMDP додавали воду для попереднього змішування, перемішували в резервуарі з теплоізоляцією при 40±10°C протягом 60 хв або довше з одержанням вмісту води в API QMDP на рівні 13,0 ваг. %, з одержанням попередньо змішаного API QMDP для подальшого застосування;

25 (2) стадія плавлення матеріалу: PEG-6000 спочатку додавали в плавильний резервуар, попередньо плавив шляхом нагрівання до 90°C, туди ж додавали попередньо змішаний API QMDP, та одержаний матеріал перемішували шляхом низькошвидкісної гомогенізації (3200 оборотів за хвилину); після перемішування швидкість гомогенізації збільшували до 5000 оборотів за хвилину для плавлення протягом 6 хв; при цьому в ході процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80±5°C з одержанням рідини з розплавленим

30 лікарським препаратом;  
(3) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю, частоту вібрації крапельниці доводили до 137 Гц та температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C; рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали в крапельницю під тиском (тиск краплинного виливання складав 0,18 бар) та одержували краплі

35 лікарського препарату з нижньої частини крапельниці;  
(4) стадія конденсації: краплі лікарського препарату охолоджували в охолоджувальному каналі за допомогою низькотемпературного інертного газу при -115±5°C для охолодження рідини з утворенням твердих краплинних пігулок;

40 (5) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані; при цьому доти, доки краплинні пігулки не досягали кращого псевдозрідженого стану в шарі псевдозрідженого шару, при цьому температуру підвищували до 25°C для сушіння протягом 60 хв, додатково підвищували до 45°C для сушіння протягом 30 хв, безперервно підвищували до 55°C для сушіння протягом 30 хв та знижували до 30°C або нижче для вивантаження з одержанням краплинних пігулок без покриття як проміжного продукту, та вміст води в

45 краплинних пігулках без покриття підтримували в діапазоні 3,0-7,0 ваг. %;  
(6) стадія нанесення покриття: кількість порошку для нанесення покриття розраховували виходячи з продуктивності за вихідним матеріалом для нанесення покриття та його складом; при цьому опадрай, який складає 4 ваг. % від ваги краплинних пігулок без покриття, застосовували для одержання 18 ваг. % розчину для нанесення покриття та перемішували

50 протягом 45 хв; температуру повітря, що надходить, спочатку встановлювали на 25°C; після завантаження придатних краплинних пігулок без покриття в псевдозріджений шар температуру повітря, що надходить, підвищували до 48°C; перш ніж температура матеріалів досягала 38°C, починали нанесення покриття; температуру матеріалу підтримували на рівні 35-45°C під час нанесення покриття та знижували до 30°C або нижче після нанесення покриття; краплинні

55 пігулки вивантажували, сортували з одержанням краплинних пігулок з покриттям як проміжного продукту, причому вагу покриття краплинних пігулок з покриттям підтримували в діапазоні 3,3±0,7 % та вміст води підтримували в діапазоні 3,0-7,0 ваг. %; та

(7) стадія завантаження в капсули та пакування: одержані краплинні мікропігулки з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм завантажували в капсули; проводили потокове контрольне зважування

100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул, причому пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому, в ході процесу краплинного виливання, утворення краплинних пігулок визначали візуально за допомогою стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадії сортування та упорядкування краплинних пігулок.

Додатково API QMDP одержували наступним способом:

(1) 75 вагових частин *Salvia Miltiorrhiza* та 15 вагових частин *Panax Notoginseng* відварювали у воді в лужному середовищі з одержанням відвару; відвар фільтрували, концентрували та осаджували етанолом з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували, витягували етанол та концентрували з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*;

(2) 150 вагових частин *Astragalus membranaceus* відварювали в лужному водному розчині з одержанням відвару; відвар фільтрували, концентрували та осаджували етанолом з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували, витягували етанол та концентрували з одержанням екстракту *Astragalus membranaceus*;

(3) екстракт *Astragalus membranaceus* та екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* добре перемішували та додавали 1 вагову частину ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* з одержанням API.

При цьому на стадії (1) *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* відварювали у воді та відповідній кількості луку 2 рази, протягом 2 годин кожного разу, з одержанням відвару та відвар фільтрували з одержанням фільтратів; фільтрати об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,13-1,23 (80°C); до концентрованої рідини додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 65-70 % (об'єм/об'єм) та залишали для відстоювання протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували, та витягували з неї етанол, та концентрували з одержанням екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* з відносною густиною 1,30-1,38 (80°C).

При цьому на стадії (2) *Astragalus membranaceus* відварювали у воді та відповідній кількості бікарбонату натрію протягом 2 годин з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату I; осад відвару додатково відварювали у воді протягом 1 години з одержанням відвару; відвар фільтрували з одержанням фільтрату II; фільтрат I та фільтрат II об'єднували та концентрували з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,05-1,20 (75±5°C), до концентрованої рідини додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 60±1 % (об'єм/об'єм) та відстоювали протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували та витягували етанол при зниженому тиску з одержанням концентрованої рідини з відносною густиною 1,18-1,30 (60±5°C), до якої додавали етанол з одержанням кінцевої концентрації етанолу 80±1 % (об'єм/об'єм) та відстоювали протягом 12 годин або довше з одержанням надосадової рідини; надосадову рідину фільтрували та концентрували шляхом витягування етанолу при зниженому тиску з одержанням екстракту *Astragalus membranaceus* з відносною густиною 1,30-1,38 (70±5°C).

Ефірна олія з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* була комерційно доступною.

#### ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 100 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 200 г екстракту *Astragalus membranaceus*, 10 г ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* та 900 г PEG-6000 в якості матриці краплинної пігулки.

(1) Стадія плавлення матеріалу: PEG-6000 завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавляли шляхом нагрівання до 70-80°C, туди ж додавали однорідну суміш екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng* та екстракту *Astragalus membranaceus*, а також ефірну олію з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, перемішували та гомогенізували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях шляхом вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 80°C та частоті вібрації 50 Гц; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння з одержанням твердих краплинних пігулок; при цьому охолоджувальний газ являв собою низькотемпературний азот з температурою -40°C;

(4) стадія сушіння та нанесення покриття: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, при 150°C, сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту.

## ПРИКЛАД 3 ОДЕРЖАННЯ QMDP

За виключенням того, що API QMDP одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 100 частин *Astragalus membranaceus*, 50 частин *Salvia Miltiorrhiza*, 10 частин *Panax Notoginseng*, 0,5 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, та при цьому співвідношення API QMDP та PEG-6000 складало 1:5 за вагою, краплинні мікропігулки Qishenyiqi одержували таким же способом, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ QMDP.

## ПРИКЛАД 4 ОДЕРЖАННЯ QMDP

За виключенням того, що API QMDP одержували за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 200 частин *Astragalus membranaceus*, 100 частин *Salvia Miltiorrhiza*, 20 частин *Panax Notoginseng*, 2 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, та при цьому співвідношення API QMDP та PEG-6000 складало 5:1 за вагою, причому краплинні мікропігулки Qishenyiqi одержували таким же способом, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ QMDP.

## ПРИКЛАД 5 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 80 г API QMDP, 165 г суміші циклодекстрину та агару (1:1). QMDP одержували наступним способом.

(1) Стадія плавлення матеріалу: суміш циклодекстрину та агару (1:1) завантажували в гомогенізатор з API QMDP для гомогенізації при 1000 обертів за хвилину протягом 1 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 3000 обертів за хвилину протягом 1 хв; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 60°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 70°C та частоті вібрації 50 Гц при тиску краплинного виливання 0,5 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 0,2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала 0°C.

## ПРИКЛАД 6 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 80 г API QMDP, 165 г суміші аравійської камеді та лактози (1:1). QMDP одержували наступним способом.

(1) Стадія плавлення матеріалу: суміш аравійської камеді та лактози (1:1) завантажували в гомогенізатор з API QMDP для гомогенізації при 5000 обертів за хвилину протягом 200 хв з одержанням матеріалу; матеріал гомогенно плавив при 10000 обертів за хвилину протягом 100 хв; причому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 100°C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 300°C та частоті вібрації 300 Гц при тиску краплинного виливання 4,0 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -150°C.

## ПРИКЛАД 7 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 80 г API QMDP та 165 г лактиту. QMDP одержували наступним способом.

(1) Стадія плавлення матеріалу: API QMDP та лактит завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв та гомогенно плавив при 6000 обертів за хвилину протягом 50 хв з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 150°C та частоті вібрації 150 Гц при тиску краплинного виливання 2 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували тверді краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -

100°C;

(4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані за допомогою пристрою для сушіння в псевдозрідженому шарі при 50°C протягом 2 годин з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

5 (5) стадія нанесення покриття: на краплинні пігулки без покриття наносили покриття при 45°C у псевдозрідженому шарі з одержанням краплинних пігулок з покриттям, при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття, що являє собою шелак, та краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою, розчин для нанесення покриття складав 10 ваг. %.

#### ПРИКЛАД 8 ОДЕРЖАННЯ QMDP

10 Одержували наступні матеріали: 80 г порошку API QMDP та 165 г PEG-8000. QMDP одержували наступним способом.

До порошку API QMDP додавали воду та перемішували при 60°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного матеріалу.

15 (1) Стадія плавлення матеріалу: попередньо змішаний матеріал та PEG-8000 завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв та гомогенно плавили при 6000 обертів за хвилину протягом 50 хв з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C;

20 (2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 150°C та частоті вібрації 150 Гц, при тиску краплинного виливання 2 бар; при цьому швидкість краплинного виливання відповідала швидкості плавлення на стадії (1); та

25 (3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -100°C;

(4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили за допомогою пристрою для сушіння в псевдозрідженому шарі при 50°C протягом 2 годин з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

30 (5) стадія нанесення покриття: на висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття в псевдозрідженому шарі з метою нанесення покриття при 35°C з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття, який являє собою CAP, та краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 25 ваг. %.

#### 35 ПРИКЛАД 9 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 90 г порошку API QMDP та 270 г PEG-1000. QMDP одержували наступним способом.

До порошку API QMDP додавали воду та перемішували при 30°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного матеріалу.

40 (1) Стадія плавлення матеріалу: попередньо змішаний матеріал та PEG-1000 завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв та гомогенно плавили при 6000 обертів за хвилину протягом 20 хв з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 100°C;

45 (2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 70°C, частоті вібрації 100 Гц при тиску краплинного виливання 1,0 бар, прискоренні 1g та швидкості краплинного виливання 10 кг/год., що відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

50 (3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинну пігулку без покриття, що має розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -80°C;

55 (4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили за допомогою способу сушіння з градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при -20°C, сушили при 15°C протягом 10 хв, при 35°C протягом 10 хв та при 55°C протягом 30 хв з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

(5) стадія нанесення покриття: на висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття в псевдозрідженому шарі при 40°C з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття, що являє собою опадрай, та

краплинної пігулки без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 20 ваг. %.

#### ПРИКЛАД 10 ОДЕРЖАННЯ QMDP

Одержували наступні матеріали: 105 г порошку API QMDP та 35 г суміші PEG-4000 та PEG-6000 (1:1). QMDP одержували наступним способом.

До порошку API QMDP додавали воду та перемішували при 80°C протягом 10 хв або довше з одержанням попередньо змішаного матеріалу.

(1) Стадія плавлення матеріалу: попередньо змішаний матеріал та суміш PEG-4000 та PEG-6000 (1:1) завантажували в гомогенізатор для гомогенізації при 2500 обертів за хвилину протягом 100 хв та гомогенно плавляли при 6000 обертів за хвилину протягом 80 хв з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому під час процесу плавлення температуру матеріалу підтримували на рівні 80°C;

(2) стадія краплинного виливання: рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали в крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 100°C, частоті вібрації 200 Гц при тиску краплинного виливання 3,0 бар, прискоренні 20g та швидкості краплинного виливання 40 кг/год., що відповідала швидкості плавлення на стадії (1);

(3) стадія конденсації: краплі лікарського препарату швидко охолоджували за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержували краплинні пігулки без покриття, що мають розмір частинки 2 мм; при цьому температура охолоджувального газу складала -120°C;

(4) стадія сушіння: одержані краплинні пігулки сушили за допомогою способу сушіння з градієнтним підвищенням температури, псевдозріджували при 30°C, сушили при 35°C протягом 120 хв, при 55°C протягом 60 хв та при 100°C протягом 60 хв з одержанням висушених краплинних пігулок без покриття; та

(5) стадія нанесення покриття: на висушені краплинні пігулки без покриття наносили покриття в псевдозрідженому шарі при 35°C з одержанням краплинних пігулок з покриттям; при цьому співвідношення матеріалу для нанесення покриття, що являє собою метилакрилат, та краплинних пігулок без покриття складало 1:25 за вагою; концентрація розчину для нанесення покриття складала 5 ваг. %.

Як було виявлено в цьому дослідженні авторами даного винаходу, порівняно з краплинними пігулками Qishenyiqi, що існують у даний час, краплинні мікропігулки Qishenyiqi, одержані за допомогою способів, розкритих у ПРИКЛАДАХ 1-10 ОДЕРЖАННЯ QMDP, характеризувалися такими ж перевагами, які перераховані в таблиці 2.

#### ПРИКЛАД 3. Краплинна мікропігулка *Salvia Militiorrhiza* (SMDP)

##### ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ SMDP

До 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* додавали воду (60 г) та 1500 г PEG-6000, завантажували у плавильний резервуар, та повністю розплавляли, та перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом нагрівання до 90°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 80°C та частоті вібрації 20 Гц, крапельницю нагрівали та підтримували температуру за допомогою інфрачервоного випромінювання. Краплі лікарського препарату охолоджували за допомогою низькотемпературного азоту, та при цьому температура охолодження складала -10°C. Краплинні пігулки сушили та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, у псевдозрідженому шарі, сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт *Salvia Militiorrhiza* може бути або одержаним за допомогою традиційних способів, або комерційно доступним.

##### ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ SMDP

До 600 г екстракту *Salvia Militiorrhiza* додавали воду (60 г) та 600 г PEG-6000, завантажували у плавильний резервуар, та повністю розплавляли, та перемішували з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом нагрівання до 90°C - 100°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом подавали під тиском у крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 80°C - 100°C та частоті вібрації 150 Гц. Краплі охолоджували за допомогою низькотемпературного азоту, та при цьому температура охолодження складала -140°C. Краплинні пігулки сушили у псевдозрідженому шарі при 150°C та наносили на них покриття із застосуванням розчину для нанесення покриття (18-20 ваг. %), сортували, упорядковували та пікували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт *Salvia Militiorrhiza* може бути або одержаним за допомогою традиційних способів, або комерційно доступним.

ПРИКЛАД 4. Краплинна мікропігулка Huoxiangzhengqi (HMDP)

ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ HMDP

Завантажували 200 г екстракту Huoxiangzhengqi, 1 мл олії пачулі, 2 мл олії листя перили та 600 г PEG-6000 у плавильний резервуар та плавили шляхом нагрівання до 65°C - 85°C з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації електронної крапельниці доводили до 200 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували низькотемпературним азотом з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані при 60°C та наносили на них покриття із застосуванням розчину для нанесення покриття (15 ваг. %). Краплинні пігулки сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт Huoxiangzhengqi може бути одержаний за допомогою способів, що розкриті в заявках на видачу патенту Китаю CN 100563635A та CN 1745799A, а олія пачулі та олія листя перили були комерційно доступними.

ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ HMDP

Одержували 200 г екстракту Huoxiangzhengqi, 1 мл олії пачулі, 2 мл олії листя перили та 600 г PEG-6000. Увесь екстракт Huoxiangzhengqi та 550 г PEG-6000 завантажували у 1-й плавильний резервуар та плавили шляхом нагрівання до 65-85°C з одержанням однорідної рідини. 1 мл олії пачулі, 2 мл олії листя перили та 50 г PEG-6000 завантажували у 2-й плавильний резервуар та плавили шляхом нагрівання до 65-85°C з одержанням однорідної рідини. Рідину з 2-го плавильного резервуара подавали у внутрішній шар двошарової крапельниці, та рідину з 1-го плавильного резервуара подавали у зовнішній шар двошарової крапельниці. Частоту вібрації крапельниці доводили до 200 Гц. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях за допомогою вібраційного краплинного виливання при температурі крапельниці 80°C. Краплі охолоджували низькотемпературним повітрям з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -40°C. Із застосуванням такого ж способу, як у ПРИКЛАДІ 1 ОДЕРЖАННЯ HMDP, краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт Huoxiangzhengqi може бути одержаний за допомогою способів, що розкриті в заявках на видачу патенту Китаю CN 100563635A та CN 1745799A, а масло пачулі та масло листя перили були комерційно доступними.

ПРИКЛАД 5. Краплинна мікропігулка андрографоліду (AMDP)

ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ AMDP

Одержували 400 г андрографоліду, 800 г PEG-6000 та 800 г PEG-4000. PEG-6000 та PEG-4000 завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 70-80°C, туди ж додавали андрографолід та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 30 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували низькотемпературним азотом з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили на них покриття із застосуванням розчину для нанесення покриття (25 ваг. %). Краплинні пігулки сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту.

ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ AMDP

Одержували 400 г андрографоліду та 400 г крохмалю. Крохмаль завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 70-80°C, туди ж додавали андрографолід та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 30 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували низькотемпературним азотом з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься. Краплинні пігулки сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту з розміром частинки краплинної

пігулки 0,5 мм - 1 мм.

#### ПРИКЛАД 3 ОДЕРЖАННЯ AMDP

Одержували 1200 г андрографоліду та 400 г карбоксиметилцелюлози (СМС). СМС завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 90-100°C, туди ж додавали андрографолід та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 30 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували низькотемпературним азотом з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься. Краплинні пігулки сортували, упорядковували та пакували з одержанням кінцевого продукту з розміром частинки краплинної пігулки 1,5 мм - 2 мм.

Андрографолід одержували за допомогою способів, що відомі з рівня техніки, або він був комерційно доступним.

#### ПРИКЛАД 6. Краплинна мікропігулка суміші на основі Ginkgo Biloba (CGMDP)

##### ПРИКЛАД 1 ОДЕРЖАННЯ CGMDP

Одержували 600 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Ginkgo Biloba* та 2000 г PEG-6000. PEG-6000 завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 90°C, туди ж додавали екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та гінґо та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 50 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані при 75°C та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних пігулок з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм. Краплинні пігулки завантажували в капсули та проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул, причому пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Ginkgo Biloba* одержували за допомогою способу з патенту Китаю CN 1872099B.

В ході процесу краплинного виливання утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування.

##### ПРИКЛАД 2 ОДЕРЖАННЯ CGMDP

Одержували 600 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Ginkgo Biloba* та 2000 г PEG-6000. PEG-6000 завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 90°C, туди ж додавали екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Ginkgo Biloba* та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 50 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрідженому стані при 75°C та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних пігулок з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм. Краплинні пігулки завантажували в капсули та проводили потокове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул, причому пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт *Salvia Miltiorrhiza* та *Ginkgo Biloba* одержували за допомогою способу з патенту Китаю CN 101015527B.

В ході процесу краплинного виливання утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування.

##### ПРИКЛАД 7. Краплинна мікропігулка *Guanxindanshen* (GMDP)

Одержували 600 г екстракту *Salvia Miltiorrhiza* та *Panax Notoginseng*, 5 г ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* та 2000 г PEG-6000. PEG-6000 завантажували в плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 90°C, туди ж додавали екстракт *Salvia*



Militiorrhiza та Panax Notoginseng та ефірну олію з Lignum Dalbergiae Odoriferae та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 50 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували за допомогою низькотемпературного інертного газу з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрізженому стані при 75°C та наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, з одержанням краплинних пігулок з розміром частинки 1,0 мм - 2,0 мм. Краплинні пігулки завантажували в капсули та проводили поточкове контрольне зважування 100 % капсул за допомогою контрольних ваг для капсул, причому пакували з одержанням кінцевого продукту.

При цьому екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* та ефірна олія з *Lignum Dalbergiae Odoriferae* були комерційно доступними. Також екстракт *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* може бути одержаний за допомогою способу одержання екстракту *Salvia Militiorrhiza* та *Panax Notoginseng* при одержанні CSMDP або QMDP.

У ході процесу краплинного виливання утворення краплинних пігулок визначали візуально шляхом застосування стробоскопічного освітлення для здійснення контролю та коригування в реальному часі. З метою поліпшення однорідності та округлості краплинних пігулок можна додавати стадію сортування та упорядкування.

#### ПРИКЛАД 8. Краплинні мікропігулки Xuesaitong (XMDP)

Одержували 400 г сапонінів *Panax Notoginseng* (PNS) та 400 г крохмалю. Крохмаль завантажували у плавильний резервуар та попередньо плавили шляхом нагрівання до 70-80°C, туди ж додавали PNS та перемішували з одержанням однорідної рідини. Частоту вібрації пневматичної крапельниці доводили до 30 Гц. Температуру крапельниці підтримували на рівні 80°C. Рідину з розплавленим лікарським препаратом вливали під тиском у крапельницю з теплоізоляцією за допомогою парової сорочки та виливали по краплях з нижньої частини крапельниці в охолоджувальний канал. Краплі охолоджували низькотемпературним азотом з одержанням твердих краплинних пігулок. Температура охолодження складала -20°C. Краплинні пігулки сушили в псевдозрізженому стані, наносили покриття на лікарський засіб, що міститься, та пакували з одержанням краплинних пігулок з розміром частинки 0,5 мм - 1 мм.

Як було виявлено в цьому дослідженні авторами даного винаходу, порівняно з краплинними пігулками, що існують у даний час, краплинні мікропігулки, одержані за допомогою способів, що розкриті у ПРИКЛАДАХ 3-8, характеризувалися такими ж перевагами, які перераховані в таблиці 2.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання краплинної мікропігулки, який включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з рідини з розплавленим лікарським препаратом шляхом вібраційного краплинного виливання;

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу з одержанням краплинних мікропігулок; та

(4) стадію сушіння: сушіння краплинних мікропігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрізженому шарі при 40-150 °C протягом 1-4 годин з одержанням краплинних мікропігулок без покриття.

2. Спосіб одержання за п. 1, де спосіб включає наступні стадії:

(1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 40-120 °C, гомогенізація протягом 0,5-4 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, та при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 2-2000 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 40-200 °C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 300-1500 сП;

(3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,2-4 мм, при цьому температура охолоджувального

газу складає 0 °C або нижче; та

(4) стадію сушіння: сушіння краплинних мікропігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрідженому шарі при 40-150 °C протягом 1-4 годин з одержанням краплинних мікропігулок без покриття.

5 3. Спосіб одержання за п. 1 або п. 2, де на стадії (1) матриця краплинної пігулки включає одне або більше, вибране з групи, яка включає різновиди PEG, сорбіт, ксиліт, лактит, мальтозу, крохмаль, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу, аравійську камедь, альгінову кислоту, декстрин, циклодекстрин, агар та лактозу; переважно тверді різновиди PEG, такі як PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, 10 PEG-7000 та PEG-8000; більш переважно одне або більше, вибране з групи, яка включає PEG-1000, PEG-2000, PEG-3000, PEG-4000, PEG-6000 та PEG-8000; найбільш переважно PEG-6000, PEG-4000 або комбінацію PEG-4000 та PEG-6000.

4. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-3, де на стадії (1) температура термічного плавлення складає 60-100 °C, більш переважно 65-90 °C, ще більш переважно 75-85 °C.

15 5. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 2-4, де на стадії (1) час гомогенізації переважно складає 1-3 години, ще більш переважно 2 години.

6. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-5, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою, переважно 1:(1-3) за вагою.

20 7. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-6, де на стадії (2) температура крапельниці складає 60-120 °C, переважно 60-100 °C; частота вібрації для краплинного виливання складає переважно 20-300 Гц, більш переважно 50-300 Гц, більш переважно 20-200 Гц, більш переважно 20-150 Гц, найбільш переважно 50-150 Гц; тип вібрації включає магнітну/електронну вібрацію або пневматичну вібрацію, переважно електронну вібрацію; в'язкість рідини з розплавленим лікарським препаратом складає 500-1000 сП, переважно 700-1000 сП.

25 8. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-7, де на стадії (3) температура охолоджувального газу складає від 0 до -150 °C, переважно від -10 до -140 °C, ще більш переважно від -40 до -140 °C, ще більш переважно від -60 до -140 °C, найбільш переважно від -80 до -120 °C; та охолоджувальний газ являє собою повітря, азот або інертний газ.

30 9. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-8, де на стадії (3) розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1,0-2,0 мм, переважно 0,5-2 мм.

10. Спосіб одержання за п. 2, який включає наступні стадії:

35 (1) стадію плавлення матеріалу: термічне плавлення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки при 60-100 °C, гомогенізація протягом 1-3 годин з одержанням гомогенізованої рідини з розплавленим лікарським препаратом, при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою;

(2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату при частоті вібрації для краплинного виливання 20-200 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар, температурі крапельниці 60-120 °C та в'язкості рідини з розплавленим лікарським препаратом 700-1000 сП;

40 (3) стадію конденсації: охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для надання форми шляхом затвердіння, одержання краплинних мікропігулок, що мають розмір частинки 0,5-2 мм, при цьому температура охолоджувального газу складає від 0 до -150 °C; та

45 (4) стадію сушіння: сушіння краплинних мікропігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрідженому шарі при 40-150 °C протягом 1-4 годин з одержанням краплинних мікропігулок без покриття.

11. Спосіб одержання за п. 2, який включає наступні стадії:

50 (1) стадію плавлення матеріалу: завантаження лікарського препарату та матриці краплинної пігулки в гомогенізатор, гомогенне змішування при 1000-5000 обертів за хвилину протягом 1-200 хв, потім гомогенне плавлення при 3000-10000 обертів за хвилину протягом 1-100 хв; причому під час процесу плавлення температуру підтримують на рівні 60-100 °C з одержанням рідини з розплавленим лікарським препаратом; при цьому співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної мікропігулки складає 1:5-5:1 за вагою;

55 (2) стадію краплинного виливання: подача рідини з розплавленим лікарським препаратом під тиском у крапельницю та одержання крапель лікарського препарату з крапельниці шляхом вібраційного краплинного виливання при частоті вібрації для краплинного виливання 20-300 Гц при тиску краплинного виливання 0,5-4,0 бар та температурі крапельниці 40-200 °C, при цьому швидкість краплинного виливання відповідає швидкості плавлення на стадії (1);

60 (3) стадію конденсації: швидке охолодження крапель лікарського препарату за допомогою охолоджувального газу для затвердіння та одержання твердих краплинних пігулок, що мають

розмір частинки 0,2-4,0 мм; при цьому температура охолоджувального газу складає від 0 до -150 °С; та

(4) стадію сушіння: сушіння краплинних мікропігулок з низькою температурою зі стадії (3) у псевдозрідженому шарі при 40-150 °С протягом 1-4 годин з одержанням краплинних мікропігулок без покриття.

12. Спосіб одержання за п. 11, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:3-3:1 за вагою, причому здійснюють гомогенне змішування при 3000-5000 обертів за хвилину протягом 10-60 хв, потім гомогенне плавлення при 4000-9000 обертів за хвилину протягом 5-30 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру підтримують на рівні 70-90 °С.

13. Спосіб одержання за п. 11, де на стадії (1) співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:(1-3) за вагою, причому здійснюють гомогенне змішування при 3000-4000 обертів за хвилину протягом 10-30 хв, потім гомогенне плавлення при 4000-6000 обертів за хвилину протягом 6-30 хв, при цьому під час процесу плавлення температуру підтримують на рівні 75-85 °С.

14. Спосіб одержання за п. 11, де на стадії (2) температура крапельниці складає 70-100 °С, частота вібрації складає 90-200 Гц, тиск краплинного виливання складає 1,0-3,0 бар; переважно частота вібрації складає 137 Гц, прискорення складає 4g, тиск краплинного виливання складає 1,8 бар, та температура крапельниці складає 75-85 °С.

15. Спосіб одержання за п. 11, де на стадії (2) швидкість краплинного виливання складає 10-40 кг/год., переважно 12-30 кг/год., ще більше переважно 15-25 кг/год.

16. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-15, де на стадії (4) краплинні мікропігулки з низькою температурою зі стадії (3) сушать при 40-60 °С протягом 1-4 годин, переважно 1-3 годин, найбільш переважно 2 годин.

17. Спосіб одержання за п. 16, де на стадії (4) спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури застосовують наступним чином: 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, спосіб сушіння з градієнтним підвищенням температури здійснюють наступним чином: 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.

18. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-17, де спосіб додатково включає стадію нанесення покриття як стадію (5): нанесення покриття на краплинні пігулки без покриття, одержані на стадії (4), у стані псевдозрідження; при цьому концентрація рідини для нанесення покриття складає 15-25 ваг. %, переважно 18-20 ваг. %; матеріал для нанесення покриття вибирають з шелаку, САР, метилакрилату, метилметакрилату або опадраю; співвідношення матеріалу для нанесення покриття та краплинної пігулки без покриття складає 1:50-1:25 за вагою.

19. Спосіб одержання за будь-яким з пп. 1-18, де спосіб додатково включає стадію попереднього змішування перед стадією (1): додавання води до порошку або екстракту лікарського препарату, перемішування протягом 10 хв або довше при 30-80 °С з одержанням попередньо змішаного матеріалу лікарського препарату.

20. Склад ТСМ у формі краплинної мікропігулки, де в краплинній мікропігулці співвідношення лікарського препарату та матриці краплинної пігулки складає 1:5-5:1 за вагою, розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2-4 мм, причому краплинна мікропігулка одержана будь-яким способом за пп. 1-19, та при цьому в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

21. Склад ТСМ у формі краплинної мікропігулки за п. 20, який **відрізняється** тим, що розмір частинки складає 0,2-2 мм.

22. Склад ТСМ у формі краплинної мікропігулки за п. 21, який **відрізняється** тим, що розмір частинки складає 1-2 мм.

23. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza*, де краплинна мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою, причому розмір частинки краплинної мікропігулки суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* складає 0,2-4 мм, API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: *Salvia Miltiorrhiza* - 75,0-90,0 частини, *Panax Notoginseng* - 10,0-25,0 частини та борнеол - 0,1-4,0 частини, та краплинна мікропігулка одержана будь-яким способом за пп. 1-19, та при цьому в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

24. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* за п. 23, де краплинна мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою.

25. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Miltiorrhiza* за п. 24, де краплинна

мікропігулка одержана за допомогою API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:(1-3) за вагою.

26. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* за будь-яким з пп. 23-25, яка **відрізняється** тим, що розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2-2 мм.

5 27. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* за п. 26, яка **відрізняється** тим, що розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1-2 мм.

28. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* за будь-яким з пп. 23-27, де API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 80,0-86,0 частини *Salvia Militiorrhiza*, 15,0-18,0 частини *Panax Notoginseng* та 0,2-2,0 частини борнеолу.

10 29. Краплинна мікропігулка суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* за будь-яким з пп. 23-28, де API суміші на основі *Salvia Militiorrhiza* одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 82,0-84,0 частини *Salvia Militiorrhiza*, 16,0-17,0 частини *Panax Notoginseng* та 0,4-1,2 частини борнеолу.

15 30. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi, яка **відрізняється** тим, що краплинна мікропігулка одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:5-5:1 за вагою, причому розмір частинки краплинної мікропігулки Qishenyiqi складає 0,2-4 мм, API одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 100-200 частин *Astragalus membranaceus*, 50-100 частин *Salvia Militiorrhiza*, 10-20 частин *Panax Notoginseng* та 0,5-2 частини ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*, краплинна мікропігулка одержана будь-яким способом за пп. 1-19, та при цьому в краплинній мікропігулці відсутній залишковий охолоджувач.

31. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за п. 30, де QMDP одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:3-3:1 за вагою.

25 32. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за п. 31, де QMDP одержана за допомогою API з Qishenyiqi та матриці краплинної пігулки у співвідношенні 1:(1-3) за вагою.

33. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за будь-яким з пп. 30-32, де розмір частинки краплинної мікропігулки складає 0,2-2 мм.

30 34. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за п. 33, де розмір частинки краплинної мікропігулки складає 1-2 мм.

35. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за будь-яким з пп. 30-34, де API з Qishenyiqi одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 150-180 частин *Astragalus membranaceus*, 75-85 частин *Salvia Militiorrhiza*, 13-18 частин *Panax Notoginseng* та 0,5-1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.

35 36. Краплинна мікропігулка Qishenyiqi за будь-яким з пп. 30-35, де API з Qishenyiqi одержаний за допомогою наступної лікарської сировини у вагових частинах: 150 частин *Astragalus membranaceus*, 75 частин *Salvia Militiorrhiza*, 15 частин *Panax Notoginseng* та 1 частина ефірної олії з *Lignum Dalbergiae Odoriferae*.