

一种中药组合物及其制剂在制备预防和/或治疗新型冠状病毒肺炎药物中的应用

技术领域

本发明涉及一种医药领域，具体而言，本发明涉及一种中药组合物及其制剂在制备预防和/或治疗新型冠状病毒肺炎药物中的应用。

背景技术

新型冠状病毒肺炎，国际病毒分类委员会将这种新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。而世界卫生组织 (WHO) 同日宣布，由这一病毒导致的疾病的正式名称为COVID-19 (coronavirus disease 2019)，该病毒传播迅速。

基于目前的流行病学调查，COVID-19患者临床症状以发热、乏力、干咳为主，少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状。约半数患者在1周后会出现呼吸困难和/或低氧血症，严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒、血黏度上升和出凝血功能障碍。COVID-19 低氧血症的治疗十分关键，确诊的重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症，临床上需要给予呼吸支持和循环支持，并在对症治疗的基础上，积极防治并发症，治疗基础疾病，预防继发感染。相比于轻症患者，重症患者双肺间质改变明显，多发磨玻璃影、浸润影，出现肺实变；同时体内Th1 反应增强、促炎因子释放增多，炎症侵犯肺泡壁和临近的肺泡腔，进行性造成肺泡间隔增厚和肺纤维化，伴有肺功能障碍和进行性呼吸困难，肺泡不能实现气体交换过程，氧合功能减弱进一步导致血液中的氧含量下降出现低氧血症，严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。此外，据报道，持续的氧合指数下降可作为重型和危重型预警因素之一，病情加重的患者都曾有超过12 h 氧合指标只有100~150mmHg，这类患者因为缺氧有可能会诱发细胞因子风暴(CSS)，CSS 将导致肺部大量炎症因子释放，促进肺部纤维化等炎症损伤。因此，在COVID-19的治疗过程中，应重点关注患者氧合指数、血氧饱和度等相关指标的变化，防治结合改善低氧血症的发生发展，降低患者转为重型甚至危重型的几率，显得尤为重要。

3~7 版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行）》根据患者临床表现特别提出了中医治疗原则和辨证论治方案。针对新冠肺炎低氧血症的治疗，在2020年2月18日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》中首次提及“对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者……”。

复方丹参微滴丸 (T89) 为天士力公司开发的活血化瘀、理气止痛的中药，用于胸中憋闷、心绞痛，其主要成分为丹参、三七和冰片。具有治疗急性心肌梗塞和急性心肌缺血作用。

T89 是从天然中提取制备的药物。目前在美国 FDA 申报临床研究，编号为 T89。该产品在中国国

内具有 25 年以上的使用历史，具有很好的安全性。新冠肺炎的患者由于 covid-19 病毒的入侵，患者的心肌酶升高伴有全身炎症反应，甚至引起多器官的衰竭和中枢神经损伤。造成这样的原因是病毒侵袭后的引起的系统性血栓、微循环障碍、炎症因子风暴、ROS 侵袭和低血氧等等。这些疾病会导致患者死亡率升高，特别是针对患有心血管疾病、高血压和糖尿病等基础疾病的患者尤甚。截至目前，未见 COVID-19 低氧血症的推荐用药。

发明内容

为了解决上述技术问题，本发明提供一种中药组合物在制备新型冠状病毒肺炎药物中的应用，所述中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 50.0%~99.9%和冰片 0.1%~50.0%组成的，其中，所述丹参三七提取物含有以下组分，各组分的重量比为：

丹参素:丹酚酸 T:原儿茶醛:丹酚酸 D:迷迭香酸:丹酚酸 B:丹酚酸 A:

三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:

二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=

(2~6) : (0.5~2) : (1~3) : (0.2~1) : (0.2~1) : (0.5~2) : (0.5~2) :

(0.2~1) : (1~4) : (0.1~0.5) : (1~4) : (0.1~1) :

(0.01~0.05) : (0.05~0.1) : (0.02~0.1) : (0.1~0.5)。

新冠肺炎的患者由于 covid-19 病毒的入侵，患者的心肌酶升高伴有全身炎症反应，甚至引起多器官的衰竭和中枢神经损伤。造成这样的原因是病毒侵袭后的引起的系统性血栓、微循环障碍、炎症因子风暴、ROS 侵袭等症状。本发明的中药组合物可以有效改善新型冠状病毒肺炎患者的临床症状，改善患者的微循环障碍，降低肺血栓的形成，抑制弥散性血管内凝血（DIC），从而降低了中重度新型冠状病毒肺炎患者的死亡率。

进一步的，本发明中药组合物能够预防或减少新型冠状病毒肺炎患者血栓的形成，降低肺泡腔内浆液、纤维蛋白性渗出液及透明膜的形成。减少肺泡隔血管充血、水肿、降低单核和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓的形成。能够抑制血小板聚集和粘附，因此预防全身血栓形成。

进一步的，本发明所述中药组合物能够通过调节血管舒缩状态，改变血管功能和改善微循环血流灌注，改善心脏，肺和其他器官中的氧气和营养物质交换，从而改善新型冠状病毒肺炎患者的微循环障碍。

进一步的，本发明中药组合物能够抑制新型冠状病毒肺炎患者的弥散性血管内凝血（DIC），降低死亡率。

进一步的，根据临床分型症状：轻型（临床症状轻微，影像学未见肺炎表现）；普通型（发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现的）；重型（呼吸窘迫，RR≥30 次/分；静息状态下，指氧饱和度≤93%；动脉血氧分压（PaO₂）/吸氧浓度（FiO₂）≤300mmHg）和危重型（出现呼吸衰竭，且需要机械通气；出现休克；合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。）本发明所述中药组合物治疗普通、中重度肺炎。

本发明所述的中药组合物，其中，所述中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 75.0%~99.9%和冰片 0.1%~25.0%组成的。

本发明所述中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 90.0%~99.9%和冰片 0.1%~10.0%组成的。

本发明所述的中药组合物，其中，所述丹参三七提取物含有以下组分，各组分的重量比为：

丹参素:丹酚酸 T:原儿茶醛:丹酚酸 D:迷迭香酸:丹酚酸 B:丹酚酸 A:

三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:

二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=

(3~4):(0.9~1.2):(1.4~2.0):(0.5~0.7):(0.5~0.9):(1~1.6):(0.7~1.2):
(0.5~0.9):(1.8~2.8):(0.2~0.4):(1.7~2.2):(0.2~0.6):
(0.03~0.04):(0.07~0.08):(0.05~0.06):(0.26~0.28)。

进一步优选中药组合物，其中，所述丹参三七提取物含有以下组分，各组分的重量比为：

丹参素:丹酚酸 T:原儿茶醛:丹酚酸 D:迷迭香酸:丹酚酸 B:丹酚酸 A:

三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:

二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=

3.6:1.1:1.7:0.6:0.7:1.3:0.9:0.7:2.4:0.3:1.8:0.4:0.03:0.07:0.06:0.27。

本发明所述的中药组合物，其中，所述丹参三七提取物是由原材料按以下重量份制备得到的：丹参 75~90 份、三七 10~25 份。

本发明所述的中药组合物，其中，所述丹参三七提取物是由原材料按以下重量份制备得到的：丹参 82~84 份、三七 16~17 份。

本发明所述的中药组合物可以制成各种制剂，例如：注射剂、片剂、胶囊剂、滴丸/微滴丸及微滴丸胶囊等，优选微滴丸剂。所述“微滴丸”是指和现有的滴丸相比，体积更小的滴丸。具体而言，是指粒径为 0.2mm~4mm 的滴丸，特别是指粒径为 0.2mm~2mm、优选粒径为 1mm~2mm 的滴丸。

本发明所述微滴丸剂是由中药组合物与滴丸基质按照重量比 1:5~5:1 制成的。

本发明所述微滴丸剂的制备方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 化料步骤：将药物与滴丸基质投入均质机中，以 1000~5000rpm 均质混合，时间 1~200min，然后，以 3000~10000rpm 均质化料，时间 1~100min，在化料过程中，温度保持在 60~100℃，得熔融药液，所述药物与所述滴丸基质的重量比为 1:5~5:1；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 70~300℃、滴制振动频率 2~2000Hz、滴制压力 0.5~4.0Bar、加速度 1~20G 的条件下，经滴头振动滴制，滴制速度与步骤 (1) 化料速度匹配；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 0.2mm~4.0mm 固态滴丸，所述冷却气体的温度为 0℃ 以下。

上述步骤(1)中,所述滴丸基质包括PEG类、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糖、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸、糊精、环糊精、琼脂、乳糖中的一种或多种组合;优选的滴丸基质为固体PEG,例如PEG-1000、PEG-2000、PEG-3000、PEG-4000、PEG-5000、PEG-6000、PEG-7000、PEG-8000,进一步优选PEG-1000、PEG-2000、PEG-3000、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000中的一种或多种组合,最优选为PEG-6000、PEG-4000或PEG-4000和PEG-6000的组合。

进一步优选所述的制备方法,其中,所述方法包括如下步骤:

(1)化料步骤:将药物与滴丸基质投入均质机中,以1000~5000rpm均质混合,然后,以3000~10000rpm均质化料,时间20~80min,在化料过程中,温度保持在80~100℃,得熔融药液,所述药物与所述滴丸基质的重量比为1:3~3:1;

(2)滴制步骤:将上述熔融药液输送至滴头,在滴头温度70~200℃、滴制振动频率20~300Hz、滴制压力0.5~4.0Bar、加速度1~15G的条件下,经滴头振动滴制,滴制速度与步骤(1)化料速度匹配;

(3)冷凝步骤:滴出的药滴在冷却气体中快速冷却,凝固成粒径为0.2mm~4.0mm固态滴丸,所述冷却气体的温度为0℃以下。

上述步骤(1)中,所述药物与所述滴丸基质的重量比为1:3~3:1,以3000~5000rpm均质混合,时间10~60min,然后,以4000~9000rpm均质化料,时间5~30min,在化料过程中,温度保持在70~90℃;优选所述药物与所述滴丸基质的重量比为1:(1~3),以3000~4000rpm均质混合,时间10~30min,然后,以4000~6000rpm均质化料,时间6~30min,在化料过程中,温度保持在75~85℃。

上述步骤(2)中,滴头温度为70~100℃、优选75~85℃;滴制振动频率为50~300Hz、优选100~200Hz、更优选90~200Hz、更优选130~140Hz、最优选137Hz;加速度3.5~4.5G、优选4.0G;滴制压力为1.0~3.0Bar、优选1.8Bar;滴制速度为10~40kg/h,优选12~30kg/h,进一步优选15~25kg/h。

上述步骤(3)中,所述气体为空气、氮气、惰性气体;冷却温度为0~-150℃、优选-60~-140℃、更优选-80~-120℃;所述滴丸的直径为1.0mm~2.0mm。

本发明所述制备方法还包括作为步骤(4)的干燥步骤,采用流化干燥设备干燥,在-20~100℃、优选-20~90℃干燥1~4h,得素丸。

进一步优选,所述步骤(4)采用梯度升温干燥法:于-20~30℃形成流化态,于15~35℃干燥10~120min,于35~55℃干燥10~60min,于55~100℃干燥0~60min;优选地,所述梯度升温干燥法如下进行:于0~20℃形成流化态,于25℃干燥60min,于45℃干燥30min,于55℃干燥0~30min。

本发明所述制备方法还包括作为步骤(5)的包衣步骤,所述步骤是在所述步骤(4)得到的素丸处于流化状态下,在30~65℃温度下对所述素丸进行包衣;包衣液浓度为5~25wt%,优选18~20wt%,其中,包衣材料选自:虫胶、苯二甲酸醋酸纤维素、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯

或欧巴代；所述包衣材料与素丸的重量比为 1:50~1:10、优选 1:50~1:25。

本发明所述制备方法在步骤（1）前，还可以具有物料预混步骤，将所述药物浸膏或粉末加水后，于 30~80℃搅拌 10min 以上，得到药物预混料。

为了更好的证明本发明的有益效果，通过下述试验来说明。

具体实施方式

在一个实施方式中，本发明提供一种中药组合物。所述中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 50.0%~99.9%、冰片 0.1%~50.0%组成的，其中，所述丹参三七提取物含有（重量份）：

丹参素:丹酚酸T:原儿茶醛:丹酚酸D:迷迭香酸:丹酚酸B:丹酚酸A:三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=（2~6）:（0.5~2）:（1~3）:（0.2~1）:（0.2~1）:（0.5~2）:（0.5~2）:（0.2~1）:（1~4）:（0.1~0.5）:（1~4）:（0.1~1）:（0.01~0.05）:（0.05~0.1）:（0.02~0.1）:（0.1~0.5）。

本发明优选的中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 75.0%~99.9%、冰片 0.1%~25.0%组成的。

本发明进一步优选的中药组合物是由以重量百分比计的丹参三七提取物 90.0%~99.9%、冰片 0.1%~10.0%组成的。

在上述中药组合物中，所述丹参三七提取物优选含有（重量份）：

丹参素:丹酚酸T:原儿茶醛:丹酚酸D:迷迭香酸:丹酚酸B:丹酚酸A:三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=（3~4）:（0.9~1.2）:（1.4~2.0）:（0.5~0.7）:（0.5~0.9）:（1~1.6）:（0.7~1.2）:（0.5~0.9）:（1.8~2.8）:（0.2~0.4）:（1.7~2.2）:（0.2~0.6）:（0.03~0.04）:（0.07~0.08）:（0.05~0.06）:（0.26~0.28）。

在上述中药组合物中，所述丹参三七提取物更优选含有（重量份）：

丹参素:丹酚酸T:原儿茶醛:丹酚酸D:迷迭香酸:丹酚酸B:丹酚酸A:三七皂苷 R1:人参皂苷 Rg1:人参皂苷 Re:人参皂苷 Rb1:人参皂苷 Rd:二氢丹参酮 I:丹参酮 I:隐丹参酮:丹参酮 IIA=3.6 : 1.1 : 1.7 : 0.6 : 0.7 : 1.3 : 0.9 : 0.7 : 2.4 : 0.3 : 1.8 : 0.4 : 0.03 : 0.07 : 0.06 : 0.27。

上述中药组合物可以通过对丹参和三七进行提取加工得到提取物，再加入冰片进行混合而制备得到。

本发明的中药组合物优选通过下述方法制备：

（1）丹参、三七药材在碱性条件下，用水煎煮，煎煮液过滤，滤液浓缩醇沉，取上清液滤过，回收乙醇得浸膏（或进一步将浸膏干燥），即为丹参三七提取物；

（2）向丹参三七提取物中加入冰片，进行混匀，

其中，丹参和三七可以在相同碱性条件下的水中分别进行煎煮；或在同一碱性条件下的水中煎煮。

优选地，所述丹参三七提取物可以通过下述方法制备：

步骤（1）：将丹参三七在碱性下水溶液中煎煮 1~3 次，每次 1~3 小时，过滤，得滤液 I；

步骤（2）：将药渣加水煎煮 1~3 次，每次 1~3 小时，滤过，滤液 II；

步骤（3）：将滤液 I、II 合并浓缩，浓缩液醇沉，静置，取上清液，过滤，回收乙醇，浓缩得浸膏，或将浸膏干燥，即得丹参三七提取物。

其中，步骤（1）中的碱性水溶液包括，但不限于碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁水溶液中的一种或几种，pH 为 7.5~9.0，上述碱性水溶液中的碱的加入量为药材量的 1~4.5 重量%、优选 2.25~3 重量%，以保证丹参素钠和丹酚酸 T 提取完全。

步骤（3）中优选加入 50%~100% 的乙醇、优选 95% 的乙醇进行醇沉，优选醇沉至乙醇的浓度为 60%~75%。

更优选地，本发明的丹参三七提取物通过下述方法制备：

步骤（1）将丹参药材切成 5cm 以下、优选 1-2cm 的段，将三七药材粉碎成 1cm 的颗粒，称取占总药材量 2.25~3 重量%的碳酸氢钠，将称量好的丹参、三七、碳酸氢钠投入提取罐中，每罐加 5 倍量工艺用水，加热煮沸，保持沸腾 2h±20min，过滤，

步骤（2）将药渣进行第二次提取，加入 4 倍量水，加热煮沸，保持沸腾 1h±15min，过滤，药渣弃去；

步骤（3）提取液减压浓缩至相对密度为 1.16~1.20（80±5℃）或相应 48%~52% 的糖度，得浓缩液，将浓缩液打入醇沉罐中，加入适量乙醇调至含醇量为 65%~70%，静置 12~24 小时，至沉淀完全，分离上清液，弃去沉淀，将上清液浓缩得浸膏，或将浸膏干燥，即得丹参三七提取物。

其中，步骤（1）中的 5 倍量是指药材总重量的 5 倍量，同样地，步骤（2）中的 4 倍量是指药渣总重量的 4 倍量。

本发明中的中药组合物是由原药材按重量份丹参 75~90 份、三七 10~25 份和冰片 0.1~4 份制成的。

优选的中药组合物由原药材按重量份丹参 80~86 份、三七 15~18 份和冰片 0.2~2 份制成。

最优选的中药组合物由原药材按重量份丹参 82~84 份、三七 16~17 份和冰片 0.4~1.2 份制成。

本发明的中药组合物可以是浸膏也可以是粉末。

在一个实施方式中，本发明提供了所述中药组合物的药物制剂，所述药物制剂包含本发明的中药组合物和一种或多种药学上可接受的载体。本发明的中药组合物在其制剂中所占重量百分比可以为 0.1%~99.9%，其余为药学上可接受的载体。

本发明所述的药物制剂为单位剂量药物制剂形式，所述单位剂量是指制剂的单位，如片剂的每片、胶囊的每粒胶囊、口服液的每瓶、颗粒剂的每袋等，并且可以通过用药学领域熟知的任一种方法制备。所有方法包括使本发明的中药组合物与载体结合的步骤，该载体构成一种或多种辅助成分。一般来说，该制剂的制备过程如下：使本发明的中药组合物与液体载体、或微细粉碎的固体载体、或二者的结合均匀而紧密的结合，然后，如果必要的话，使产物成型为所必须的制剂。

通常可使用标准的制药技术，即可将本发明的中药组合物、和药用载体制得本发明的药物制剂，这些方法包括混合、制粒和压制。本领域技术人员所熟知的是，可药用载体或稀释剂的形式和特性取决于与其混合的活性成分的量、给药途径和其它已知因素。

其药物制剂形式可以是任何可药用的剂型，这些剂型包括：片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂。本发明的制剂，优选的是口服剂型，如：胶囊剂、片剂、口服液、颗粒剂、丸剂、散剂、丹剂、膏剂等。

其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂，诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂，必要时可对片剂进行包衣。

适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似的填充剂。适宜的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉衍生物，例如羟基乙酸淀粉钠。适宜的润滑剂包括，例如硬脂酸镁。适宜的药物可接受的湿润剂包括十二烷基硫酸钠。

可通过混合、填充、压片等常用的方法制备固体口服组合物。进行反复混合可使活性物质分布在整个使用大量填充剂的那些组合物中。

口服液体制剂的形式例如可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆剂或酏剂，或者可以是一种在使用前可用水或其它适宜的载体复配的干燥产品。这种液体制剂可含有常规的添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪，乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯或阿拉伯胶；非水性载体（它们可以包括食用油），例如杏仁油、分馏椰子油、诸如甘油的酯的油性酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酸酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸，并且如果需要，可含有常规的香味剂或着色剂。

对于注射剂，制备的液体单位剂型含有本发明的活性物质和无菌载体。根据载体和浓度，可以将此化合物悬浮或者溶解。溶液的制备通常是通过将活性物质溶解在一种载体中，在将其装入一种适宜的小瓶或安瓿前过滤消毒，然后密封。辅料例如一种局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可以溶解在这种载体中。为了提高其稳定性，可在装入小瓶以后将这种组合物冰冻，并在真空下将水除去。

在制备成药剂时可选择性的加入适合的药学上可接受的载体，所述药学上可接受的载体选自：甘露醇、山梨醇、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、盐酸半胱氨酸、巯基乙酸、蛋氨酸、维生素 C、EDTA 二钠、EDTA 钙钠，一价碱金属的碳酸盐、醋酸盐、磷酸盐或其水溶液、盐酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化钠、氯化钾、乳酸钠、木糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素及其衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、吐温 80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊精、 β -环糊精、磷脂类材料、高岭土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。

本发明优选将中药组合物制成滴丸制剂，更优选微滴丸制剂。

在另一个实施方式中,本发明提供一种复方丹参微滴丸,所述的复方丹参微滴丸是由重量比为 1:5~5:1 的中药组合物与滴丸基质制成;优选地,本发明的复方丹参微滴丸是由重量比为 1:3~3:1 的中药组合物与滴丸基质制成;最优选地,本发明的复方丹参微滴丸是由重量比为 1:(1~3) 的中药组合物与滴丸基质组成。

本发明的复方丹参微滴丸的制备方法包括如下步骤:

(1) 化料步骤:将药物与滴丸基质投入均质机中,以 1000~5000rpm 均质混合,时间 1~200min,然后,以 3000~10000rpm 均质化料,时间 1~100min,在化料过程中,温度保持在 60~100℃,得熔融药液,所述药物与所述滴丸基质的重量比为 1:5~5:1;

(2) 滴制步骤:将上述熔融药液输送至滴头,在滴头温度 70~300℃、滴制振动频率 2~2000Hz、滴制压力 0.5~4.0Bar、加速度 1-20G 的条件下,经滴头振动滴制,滴制速度与步骤(1) 化料速度匹配;

(3) 冷凝步骤:滴出的药滴在冷却气体中快速冷却,凝固成粒径为 0.2mm~4.0mm 固态滴丸,所述冷却气体的温度为 0℃ 以下。

优选地,本发明的复方丹参微滴丸的制备方法包括如下步骤:

(1) 化料步骤:将药物与滴丸基质投入均质机中,以 1000~5000rpm 均质混合,时间 1~200min,然后,以 3000~10000rpm 均质化料,时间 1~100min,在化料过程中,温度保持在 80~100℃,得熔融药液,所述药物与所述滴丸基质的重量比为 1:3~3:1;

(2) 滴制步骤:将上述熔融药液输送至滴头,在滴头温度 70~200℃、滴制振动频率 20~300Hz、滴制压力 0.5~4.0Bar、加速度 1-15G 的条件下,经滴头振动滴制,滴制速度与步骤(1) 化料速度匹配;

(3) 冷凝步骤:滴出的药滴在冷却气体中快速冷却,凝固成粒径为 0.2mm~4.0mm 固态滴丸,所述冷却气体的温度为 0℃ 以下。

其中,上述步骤(1)中,所述滴丸基质包括 PEG 类、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糖、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸、糊精、环糊精、琼脂、乳糖中的一种或多种组合;优选的滴丸基质为固体 PEG,例如 PEG-1000、PEG-2000、PEG-3000、PEG-4000、PEG-5000、PEG-6000、PEG-7000、PEG-8000,进一步优选 PEG-1000、PEG-2000、PEG-3000、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000 中的一种或多种组合,最优选为 PEG-6000、PEG-4000 或 PEG-4000 和 PEG-6000 的组合。步骤(1) 的均质化可以提高含量均匀性,使含量均匀性由原来的 RSD=10%,提高至 7%。

优选地,上述步骤(1)中,所述药物与所述滴丸基质的重量比为 1:3~3:1,以 3000~5000rpm 均质混合,时间 10~60min,然后,以 4000~9000rpm 均质化料,时间 5~30min,在化料过程中,温度保持在 70~90℃;最优选地,所述药物与所述滴丸基质的重量比为 1:(1~3),以 3000~4000rpm 均质混合,时间 10~30min,然后,以 4000~6000rpm 均质化料,时间 6~30min,在化料过程中,温度保持在 75~85℃。

其中,优选地,上述步骤(2)中,滴头温度为 70~100℃、优选 75~85℃;滴制振动频率为

50~300 Hz、优选 100~200 Hz、更优选 90~200 Hz、更优选 130~140 Hz、最优选 137Hz；加速度 3.5~4.5 G、优选 4.0G；滴制压力为 1.0~3.0Bar、优选 1.8Bar；滴制速度为 10~40 kg/h，优选 12~30 kg/h，进一步优选 15~25 kg/h。

上述步骤（3）中，气体冷却是指利用低温冷阱对下落药滴快速冷却，使其凝固成形。冷却气体的温度范围为 0℃ 以下，优选 0~-150℃、优选 -60℃~-140℃、更优选 -80℃~-120℃，优选冷却气体为空气、氮气、惰性气体。所得微滴丸的粒径优选 1.0mm~2.0mm。

进一步地，本发明的微滴丸的制备方法还包括作为步骤（4）的干燥步骤，优选采用流化干燥设备干燥，在 -20~100℃、优选 -20~90℃ 干燥 1~4h，得素丸。具体而言，经步骤（3）完成滴制后的低温滴丸，经过温度 40~150℃、优选温度 40~60℃ 的流化床干燥，干燥时间 1~4h、优选 1~3h、最优选为 2h，得素丸。

上述步骤（4）中，优选如下的梯度升温干燥法：于 -20~30℃ 形成流化态，于 15~35℃ 干燥 10~120min，于 35~55℃ 干燥 10~60min，于 55~100℃ 干燥 0~60min；进一步优选如下的梯度升温干燥法：于 0~20℃ 形成流化态，于 25℃ 干燥 60min，于 45℃ 干燥 30min，于 55℃ 干燥 0~30min。该步骤保持滴丸处于流化状态，解决了滴丸粘连的问题，还提高了效率，产能可达 30kg/h。

进一步地，本发明的微滴丸的制备方法还包括作为步骤（5）的包衣步骤。该步骤是在所述步骤（4）得到的素丸处于流化状态下，在 30~65℃ 温度下对所述素丸进行包衣；包衣液浓度为 5~25wt%、优选 18~20wt%，其中，包衣材料选自：虫胶、苯二甲酸醋酸纤维素、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯或欧巴代。所述包衣材料与素丸的重量比为 1:50~1:10、优选 1:50~1:25。

为了更好地实施本发明的微滴丸的制备方法，优选在步骤（1）前，还可以具有物料预混步骤，将药物浸膏或粉末加水后，于 30~80℃ 搅拌 10min 以上，得到药物预混料，以保证水分均一。该步骤可以弥补干粉投料的缺点。

由本发明的方法制得的滴丸可以直接包装，也可以装入胶囊壳后制成胶囊剂。在制成胶囊剂后，还可增加逐粒胶囊称重的步骤，灌装后的胶囊在包装之前进行高速逐粒称重，以剔除可能存在的不合格胶囊。

实施例

以下通过实施例对本发明的工艺进一步加以详细说明。该实施例仅用于说明本发明，而没有意图对本发明构成限制。

丹参三七提取物各组分的含量测定方法

在以下实施例中，各中药组合物的各组分：丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rd 的含量按照下述方法进行测定。

酚酸类和丹参酮类组分的检测：

对照品及供试品溶液的配制

对照品溶液：精密称取一定量对照品丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA 置于 10ml 量瓶中，用甲醇溶解后稀释至刻度，根据需要进行稀释、摇匀，分别制成以下浓度的溶液：丹参素 0.0315mg/ml、

丹酚酸 T 0.04596mg/ml、原儿茶醛 0.07556mg/ml、丹酚酸 D 0.04385mg/ml、迷迭香酸 0.04263mg/ml、丹酚酸 B 0.04248mg/ml、丹酚酸 A 0.1118mg/ml、二氢丹参酮 I 0.02098mg/ml、丹参酮 I 0.02085mg/ml、隐丹参酮 0.02442mg/ml、丹参酮 IIA 0.01992mg/ml，经 0.22 μ m 膜过滤，即得对照品溶液。

供试品溶液：精密称取 0.1g 丹参三七提取物样品放置于 10ml 量瓶中，用纯水溶解后，稀释至刻度，然后经 0.22 μ m 膜过滤，即得供试品溶液。

测定方法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入超高效液相色谱仪，测定。

色谱柱：Agilent Zorbax SB C18（4.6 $\times$ 250mm，5 μ m）

流 速：0.5 mL/min

柱 温：30 $^{\circ}$ C

检测波长：281nm，洗脱条件如下表 1：

表 1

时间（min）	A（%）	B（%）
	水（0.02%甲酸）	乙腈（0.02%甲酸）
0	90	10
15	80	20
25	75	25
30	74	26
45	54	46
50	48	52
62	28	72
70	0	100
76	0	100

皂苷类组分的检测：

对照品溶液的制备：取三七皂苷 R1 对照品、人参皂苷 Rg1 对照品、人参皂苷 Rb1 对照品、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd 对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml 分别含 0.5mg、2.0mg、1.0mg、0.5mg、0.5mg、0.5mg、1.0mg 的溶液，即得。

供试品溶液的制备：精密称定 0.1g 样品，加 4%的氨水溶液 10ml 溶解，通过 D101 型大孔吸附树脂柱（内径为 0.7cm，柱高为 5cm），用 30ml 水洗脱，然后用 30ml 的 30%的甲醇洗脱，再用 10ml 甲醇洗脱，收集甲醇溶液至 10ml 量瓶中，摇匀，即得。

色谱条件与系统适用性试验：以十八烷基硅烷键合的硅胶为填充剂；乙腈为流动相 A，水为流动相 B，按照下表 2 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1.0ml；检测波长为 203nm；柱温 30 $^{\circ}$ C；记录时间为 75 分钟。

表 2 流动相梯度洗脱参照表

时间（分钟）	流动相 A	流动相 B
0	20	80
25	25	75
60	40	60
70	70	30
75	20	80
80	20	80

测定：分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各 10μl，注入液相色谱仪。

本发明中药组合物的制备

实施例 1

取丹参药材 820g 切成 1-2cm 的小段，将三七药材 160g 粉碎成 0.18cm 颗粒；称取药材量 2.25% 的碳酸氢钠；将称量好的丹参、三七、碳酸氢钠投入提取罐中，每罐加 5 倍量工艺用水，加热煮沸，保持沸腾约 2h，过滤，药渣进行第二次提取，加入 4 倍量水，加热煮沸，保持沸腾约 1h，过滤，药渣弃去；将提取液减压浓缩至相对密度为 1.16-1.20（80±5℃）或相应 48-52% 糖度，得浓缩液；浓缩液打入醇沉罐中，加入适量乙醇调至含醇量为 65%-70%，静置 12 小时，至沉淀完全，分离上清液，沉淀弃去；上清液浓缩即得浸膏，浸膏干燥即得丹参三七提取物。

丹参三七提取物按上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中含有丹参素 36mg/g、丹酚酸 T 11mg/g、原儿茶醛 17mg/g、丹酚酸 D 6mg/g、迷迭香酸 7 mg/g、丹酚酸 B 13mg/g、丹酚酸 A 9mg/g、三七皂苷 R 17mg/g、人参皂苷 Rg1 24mg/g、人参皂苷 Re 3mg/g、人参皂苷 Rb1 18mg/g、人参皂苷 Rd 4mg/g、二氢丹参酮 I 0.3mg/g、丹参酮 I 0.7mg/g、隐丹参酮 0.6mg/g、丹参酮 IIA 2.7mg/g。

取丹参三七提取物 90g、冰片 9g 混合均匀，即得中药组合物。

实施例 2

取实施例 1 中制备的丹参三七提取物 75g、冰片 25g，混合均匀，既得中药组合物。

实施例 3

将丹参 800.0g、三七 150.0g 在碱性条件下（pH=9）的水中煎煮 3 次，每次煎煮 1 小时，过滤，得滤液 I，药渣加水煎煮 3 次，每次 1 小时，滤过，得滤液 II，将滤液 I、II 合并浓缩，浓缩液加入乙醇到醇浓度 70%，静置，取上清液，过滤，回收乙醇，浓缩干燥得丹参三七提取物。

丹参三七提取物按上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中包括丹参素 40mg/g、丹酚酸 T 12mg/g、原儿茶醛 20mg/g、丹酚酸 D 7mg/g、迷迭香酸 9mg/g、丹酚酸 B 16mg/g、丹酚酸 A 12mg/g、三七皂苷 R1 9mg/g、人参皂苷 Rg1 28mg/g、人参皂苷 Re 4mg/g、人参皂苷 Rb1 22mg/g、人参皂苷 Rd 6mg/g、二氢丹参酮 I 0.4mg/g、丹参酮 I 0.8mg/g、隐丹参酮 0.6mg/g、丹参酮 IIA 2.8mg/g。

取丹参三七提取物 99.9g、冰片 0.1g 混合均匀，即得中药组合物。

实施例 4

取实施例 3 制备的丹参三七提取物 90g、冰片 10g，混合均匀，既得中药组合物。

实施例 5

丹参 750g、三七 250g 在碱性条件下 (pH=7.5) 的水中煎煮 2 次，每次煎煮 2 小时，过滤，得滤液 I，药渣加水煎煮 2 次，每次 2 小时，过滤，得滤液 II，将滤液 I、II 合并浓缩，向浓缩液中加入乙醇至醇浓度 70%，静置，取上清液，过滤，回收乙醇，浓缩干燥得丹参三七提取物。

丹参三七提取物按上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中含有的丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rd、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA 的含量分别为 30mg/g、9mg/g、14mg/g、5mg/g、5mg/g、10mg/g、7mg/g、5mg/g、18mg/g、2mg/g、17mg/g、2mg/g、0.3mg/g、0.7mg/g、0.5mg/g、2.6mg/g。

取丹参三七提取物 50g、冰片 50g 混合均匀，即得中药组合物。

实施例 6

取实施例 5 制备的丹参三七提取物 99g、冰片 1g，混合均匀，既得中药组合物。

实施例 7

丹参 83 份、三七 17 份在碱性条件下 (pH=7.5) 的水中煎煮 2 次，每次煎煮 2 小时，过滤，得滤液 I；药渣加水煎煮 2 次，每次 2 小时，过滤，得滤液 II；将滤液 I、II 合并浓缩，浓缩液加入乙醇至醇浓度 70%，静置，取上清液，过滤，回收乙醇，浓缩干燥得丹参三七提取物；加入冰片 1 份混合均匀，既得中药组合物。冰片从市场上购买得到。

按上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中含有的丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rd、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA 的含量分别为 40mg/g、12mg/g、20mg/g、7mg/g、9mg/g、16mg/g、12mg/g、9mg/g、28mg/g、4mg/g、22mg/g、6mg/g、0.4mg/g、0.8mg/g、0.6mg/g、2.8mg/g。

实施例 8

取丹参药材 400g 切成 1-2cm 段，将三七药材 80g 粉碎成颗粒；称取药材量 3% 的碳酸氢钠，将称量好的丹参、三七、碳酸氢钠投入提取罐中，每罐加 5 倍量工艺用水，加热煮沸，保持沸腾约 $2h \pm 20min$ ，过滤，药渣进行第二次提取，加入 4 倍量水，加热煮沸，保持沸腾约 $1h \pm 15min$ ，过滤，药渣弃去；提取液减压浓缩至相对密度为 1.16-1.20 ($80 \pm 5^\circ C$) 或相应 50% 糖度，得浓缩液；浓缩液打入醇沉罐中，加入适量乙醇调至含醇量为 68%，静置 20 小时，至沉淀完全，分离上清液，沉淀弃去；上清液浓缩即得浸膏，浸膏干燥即得丹参三七提取物。

按照上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中含有丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rd、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA 含量分别为 20mg/g、5mg/g、10mg/g、2mg/g、0.2mg/g、5mg/g、5mg/g、2mg/g、1mg/g、1mg/g、10mg/g、1mg/g、0.1mg/g、0.5mg/g、0.2mg/g、1mg/g。

取丹参三七提取物 90g、冰片 10g 混合均匀，即得中药组合物，

实施例 9

取丹参药材 500g 切 1-2cm 段，将三七药材 102g 粉碎成颗粒，称取药材量 2.5% 的碳酸氢钠，将称量好的丹参、三七、碳酸氢钠投入提取罐中，每罐加 6 倍量工艺用水，加热煮沸，保持沸腾约 2h，过滤，药渣进行第二次提取，加入 6 倍量水，加热煮沸，保持沸腾约 1h，过滤，药渣弃去；提取液减压浓缩至相对密度为 1.16-1.20 ($80 \pm 5^\circ\text{C}$) 或相应 48% 糖度，得浓缩液；浓缩液打入醇沉罐中，加入适量乙醇调至含醇量为 65%，静置 24 小时，至沉淀完全，分离上清液，沉淀弃去；上清液浓缩即得浸膏，浸膏干燥即得丹参三七提取物。

按照上述测定方法进行测定，其中，丹参三七提取物中含有的丹参素、丹酚酸 T、原儿茶醛、丹酚酸 D、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rd、二氢丹参酮 I、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 IIA 的含量分别为 60mg/g、20mg/g、30mg/g、10mg/g、10mg/g、20mg/g、20mg/g、10mg/g、40mg/g、5mg/g、40mg/g、10mg/g、0.5mg/g、1mg/g、1mg/g、5mg/g。

取丹参三七提取物 99.9g、冰片 0.1g 混合均匀，即得中药组合物。

本发明药物制剂的制备

实施例 10

取实施例 1-9 任意一项所述的中药组合物 0.5g 与 PEG-6000 10.5g 混合均匀，加热熔融，化料后移至滴丸滴灌中，药液滴至 6~8℃ 液体石蜡中，除油，制得滴丸 400 粒。

实施例 11

取实施例 1-9 任意一项所述的中药组合物 0.5g、葡萄糖 4.5g、硫代硫酸钠 0.9g 和蒸馏水 1ml，上述组分混合均匀后，冷冻干燥，分装 500 支，即得。

实施例 12

取实施例 1-9 任意一项所述的中药组合物 0.5g、甘露醇 5.5g、依地酸钙钠 0.9g 和蒸馏水 2ml，上述组分混匀后，冷冻干燥，分装 300 支，即得。

实施例 13

取实施例 1-9 任意一项所述的中药组合物 0.5g、淀粉 50g、蔗糖 50g，上述组分混匀后，制粒，压片即得片剂。

实施例 14

取实施例 1-9 任意一项所述的中药组合物 0.5g、淀粉 50g、蔗糖 50g，上述组分混匀后，制粒，装胶囊即得胶囊剂。

本发明复方丹参微滴丸的制备

实施例 15

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g、PEG-6000 165g。

(1) 预混步骤：将中药组合物加水预混， $40 \pm 10^\circ\text{C}$ 保温罐内搅拌 60min 以上，使中药组合

物的含水量为 13.0wt%，得到中药组合物预混料，备用；

(2) 化料步骤：先将 PEG-6000 加入化料罐中，加热至 90℃，预先熔融，再加入中药组合物预混料，采用低速均质（3200rpm）混合物料，混合完成后，提高均质速度至 5000rpm 进行化料，时间 6min，在化料过程中，物料的温度保持在 80±5℃。由此，得到熔融药液。

(3) 滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，调节滴头的振动频率为 137Hz，滴头温度控制在 80℃，药液通过加压方式（滴制压力 1.8Bar）流入滴头，并从滴头底部振动滴出，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

(4) 冷凝步骤：滴出的药滴到冷却管道中，采用低温惰性气体冷却，冷却温度 -115±5℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(5) 干燥步骤：将所述滴丸进行流化干燥，待物料在床体内形成较好的流态后，升温至 25℃干燥 60min，再升温至 45℃干燥 30min，继续升温至 55℃干燥 30min，然后降温至 30℃以下出料。将滴丸水分控制在 3.0~7.0wt%，得到中间体素丸；

(6) 包衣步骤：按照包衣投料量和处方计算包衣粉用量，取素丸重量的 4% 的欧巴代配制浓度为 18wt% 的包衣液，搅拌 45min。设定进风温度为 25℃，将合格素丸投入流化床后，提高设定进风温度至 48℃，待物料温度达到 38℃后，开始包衣。包衣过程中物料温度控制在 35~45℃，包衣完成后降温至 30℃以下出料，筛丸，得到中间体包衣丸。将中间体包衣丸的增重控制在 3.3±0.7wt%，水分控制在 3.0~7.0wt%；

(7) 制胶囊、包装步骤：将制成粒径为 1.0mm~2.0mm 滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100% 在线检重，然后包装成最终产品。

其中，滴制过程中，滴丸成形情况通过频闪照射加目测，可进行实时在线监控及调整；在载药包衣后，为提高滴丸粒径均匀度及圆整度，还可加入筛丸整粒步骤。

实施例 16

除所述中药组合物与 PEG-6000 的重量比为 1:5 外，其它与实施例 15 相同，制备复方丹参微滴丸。

实施例 17

除所述中药组合物与 PEG-6000 的重量比为 5:1 外，其它与实施例 15 相同，制备复方丹参微滴丸。

实施例 18

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g，环糊精和琼脂 1:1 的混合物 165g，制备成微滴丸，制备方法如下：

(1) 化料步骤：将中药组合物与作为滴丸基质的环糊精和琼脂 1:1 的混合物投入到均质机中，以 1000rpm 均质混合，时间 1min，然后，以 3000rpm 均质化料，时间 1min，在化料过程中，物料的温度保持在 60℃，由此得到熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 70℃、滴制振动频率 50Hz、滴

制压力为 0.5Bar 的条件下，经滴头振动滴制，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 0.2mm 的滴丸素丸，所述冷却气体的温度为 0℃。

实施例 19

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g，阿拉伯胶和乳糖=1:1 的混合物 165g，制备成复方丹参微滴丸，制备方法如下：

（1）化料步骤：将中药组合物与作为滴丸基质的阿拉伯胶和乳糖 1:1 的混合物投入到均质机中，以 5000rpm 均质混合，时间 200min，然后，以 10000rpm 均质化料，时间 100min，在化料过程中，物料的温度保持在 100℃，由此得到熔融药液；

（2）滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 300℃、滴制振动频率为 300Hz、滴制压力为 4.0Bar 的条件下，经滴头振动滴制，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 4.0mm 的滴丸素丸，所述冷却气体的温度为-150℃。

实施例 20

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g，乳糖醇 165g，制备成复方丹参微滴丸，制备方法如下：

（1）化料步骤：将中药组合物与作为滴丸基质的乳糖醇投入到均质机中，以 2500rpm 均质混合，时间 100min，然后，以 6000rpm 均质化料，时间 50min，在化料过程中，物料的温度保持在 80℃，由此得到熔融药液；

（2）滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 150℃、滴制振动频率 150Hz、滴制压力为 2Bar 的条件下，经滴头振动滴制，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 2mm 的滴丸素丸，所述冷却气体的温度为-100℃。

（4）干燥步骤：将所述滴丸采用流化干燥设备进行流化干燥，于 50℃干燥 2h，得干燥滴丸素丸。

（5）包衣步骤：所述干燥滴丸素丸在流化床中包衣，包衣材料与素丸重量比为 1:25，包衣液浓度为 10wt%，于温度 40℃进行包衣，得包衣滴丸，包衣材料为欧巴代。

实施例 21

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g，PEG8000 165g，制备成复方丹参微滴丸，制备方法如下：

将上述中药组合物粉末加水后，于 60℃搅拌 10min 以上，得到中药组合物预混料。

（1）化料步骤：将上述中药组合物预混料与 PEG-8000 投入到均质机中，以 2500rpm 均质混合，时间 100min，然后，以 6000rpm 均质化料，时间 50min，在化料过程中，物料的温度保持在 80℃，得熔融药液；

（2）滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 150℃、滴制振动频率 150Hz、

滴制压力为 2Bar 的条件下，经滴头振动滴制，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 2mm 的滴丸素丸，所述冷却气体的温度为-100℃。

（4）干燥步骤：将所述滴丸采用流化干燥设备进行流化干燥，于 50℃干燥 2h，得干燥滴丸素丸。

（5）包衣步骤：所述干燥滴丸素丸在流化床中包衣，包衣材料与素丸重量比为 1:25，包衣液浓度为 10wt%，于温度 40℃进行包衣，得包衣滴丸，包衣材料虫胶。

实施例 22

取实施例 1 制得的中药组合物 92g、PEG-1000 270g，制备成复方丹参微滴丸，制备方法如下：

将中药组合物粉末加水后，于 30℃搅拌 10min 以上，得到药物预混料。

（1）化料步骤：将上述中药组合物与 PEG-1000 投入到均质机中，以 2500rpm 均质混合，时间 100min，然后，以 6000rpm 均质化料，时间 20min，在化料过程中，物料的温度保持在 100℃，得熔融药液；

（2）滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 70℃、滴制振动频率 100Hz、滴制压力为 1.0Bar、加速度 1G，滴制速度 10Kg/h 的条件下，经滴头振动滴制，上述滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 2mm 的滴丸素丸，所述冷却气体的温度为-80℃。

（4）干燥步骤：将所述滴丸采用梯度升温干燥法干燥，-20℃形成流化态，于 15℃干燥 10min，于 35℃干燥 10min，于 55℃干燥 30min，得干燥滴丸素丸。

（5）包衣步骤：所述干燥滴丸素丸在流化床中包衣，包衣材料与素丸重量比为 1:25，包衣液浓度为 10wt%，于温度 40℃进行包衣，得包衣滴丸，包衣材料为苯二甲酸醋酸纤维素。

实施例 23

取实施例 1 制得的中药组合物 105g、PEG-4000 和 PEG-6000 1:1 的组合 35g，制备成复方丹参微滴丸，制备方法如下：

将中药组合物粉末加水后，于 80℃搅拌 10min 以上，得到中药组合物预混料。

（1）化料步骤：将中药组合物预混料与 PEG-4000 和 PEG-6000 1:1 的组合投入到均质机中，以 2500rpm 均质混合，时间 100min，然后，以 6000rpm 均质化料，时间 80min，在化料过程中，物料的温度保持在 80℃，得熔融药液；

（2）滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，在滴头温度 100℃、滴制振动频率 200Hz、滴制压力为 3.0Bar、加速度 20G、滴制速度 40Kg/h 的条件下，经滴头振动滴制，上述滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

（3）冷凝步骤：滴出的药滴在冷却气体中快速冷却，凝固成粒径为 2mm 的滴丸素丸，所述

冷却气体的温度为-120℃。

(4)干燥步骤:将所述滴丸采用梯度升温干燥法干燥,30℃形成流化态,于35℃干燥120min,于55℃干燥60min,于100℃干燥60min,得干燥滴丸素丸。

(5)包衣步骤:所述干燥滴丸素丸在流化床中包衣,包衣材料与素丸重量比为1:25,包衣液浓度为10wt%,于温度35℃进行包衣,得包衣滴丸,包衣材料是丙烯酸甲酯。

实施例 24

取实施例1制得的中药组合物600g、冰片5g以及滴丸基质木糖醇600g。

(1)化料步骤:先将木糖醇加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入中药组合物,混合均匀成熔融药液;

(2)滴制步骤:将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头,滴头采用蒸汽夹套保温,在滴头温度为40℃、滴制振动频率为50Hz的条件下,使所述熔融药液流入滴头,并从滴头底部滴出;

(3)冷凝步骤:滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸;

(4)干燥、包衣步骤:将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75℃,制成粒径为0.2mm~1.0mm的包衣微滴丸;

(5)包装步骤:将所述包衣微滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品,滴丸粒径0.2~1.0mm。

其中,在滴制过程中,滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸的粒径均匀度及圆整度,还可加入筛丸整粒步骤。

实施例 25

取实施例1制得的中药组合物600g、冰片5g以及PEG-6000和PEG-4000滴丸基质3000g。

(1)化料步骤:先将PEG-6000和PEG-4000加入化料罐中,加热至120℃,预先熔融,再加入中药组合物,混合均匀成熔融药液;

(2)滴制步骤:将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头,滴头采用蒸汽夹套保温,在滴头温度为80℃、滴制振动频率为20Hz的条件下,使所述熔融药液流入滴头,并从滴头底部滴出;

(3)冷凝步骤:滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却,冷却温度-80℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸;

(4)干燥、包衣步骤:将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为150℃,制成粒径为0.5mm~1.0mm的包衣微滴丸;

(5)包装步骤:将所述包衣微滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

其中,在滴制过程中,滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸的粒径均匀度及圆整度,还可加入筛丸整粒步骤。

实施例 26

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-1000 滴丸基质 120g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-1000 加入化料罐中，加热至 40℃，预先熔融，再加入中药组合物，混合均匀成熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴头温度为 40~60℃，滴制振动频率为 200Hz 的条件下，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度-100℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥、包衣步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣，20℃形成流化态，25℃干燥 60min，45℃干燥 30min，55℃干燥 30min，制成粒径为 3.0mm~4.0mm 的包衣微滴丸；

(5) 包装步骤：将所述包衣微滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100%在线检重，然后包装成最终产品。

其中，在滴制过程中，滴丸成形情况通过频闪照射加目测，可进行实时在线监控及调整；在载药包衣后，为提高滴丸的粒径均匀度及圆整度，还可加入筛丸整粒步骤。

实施例 27

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-6000、PEG-4000 滴丸基质 3000g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-6000 和 PEG-4000 加入化料罐中，加热至 120℃，预先熔融，再加入中药组合物，投入均质机中，以 1000rpm 均质混合，时间 1min，然后，以 3000rpm 均质化料，时间 1min，在化料过程中，物料的温度保持在 60℃，得熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴头温度为 70℃，滴制振动频率为 50Hz、滴制压力为 0.5Bar 的条件下，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度 0℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥、包衣步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣，干燥温度为 150℃，制成粒径为 0.2mm 的包衣微滴丸；

(5) 包装步骤：将所述包衣微滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100%在线检重，然后包装成最终产品。

实施例 28

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-6000 滴丸基质 1800g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-6000 加入化料罐中，加热至 120℃，预先熔融，再加入中药组合物，投入均质机中，以 5000rpm 均质混合，时间 200min，然后，以 10000rpm 均质化料，时间 1min，在化料过程中，物料的温度保持在 100℃，得熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴

头温度为 300℃，滴制振动频率为 300Hz、滴制压力为 4.0Bar 的条件下，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度-150℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥、包衣步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣，干燥温度为 150℃，制成粒径为 4.0mm 的包衣微滴丸；

(5) 包装步骤：将所述包衣微滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100%在线检重，然后包装成最终产品。

实施例 29

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-4000 滴丸基质 2400g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-4000 加入化料罐中，加热至 120℃，预先熔融，再加入中药组合物，以 3000rpm 均质混合，时间 10min，然后，以 4000rpm 均质化料，时间 5min，在化料过程中，物料的温度保持在 70~90℃，得熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴头温度为 70℃，滴制振动频率为 90Hz、滴制压力为 1.0Bar 的条件下，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度-140℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥，干燥温度为 150℃，制成粒径为 1.0mm 的微滴丸素丸。

实施例 30

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-4000 滴丸基质 2400g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-4000 加入化料罐中，加热至 120℃，预先熔融，再加入中药组合物，以 4000rpm 均质混合，时间 60min，然后，以 9000rpm 均质化料，时间 30min，在化料过程中，物料的温度保持在 90℃，得熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴头温度为 100℃，滴制振动频率为 200Hz、滴制压力为 3.0Bar 的条件下，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度-140℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥，干燥温度为 150℃，制成粒径为 2.0mm 的微滴丸素丸。

实施例 31

取实施例 1 制得的中药组合物 600g、冰片 5g 以及 PEG-6000 滴丸基质 2000g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-6000 加入化料罐中，加热至 90℃，预先熔融，再加入中药组合物，混合均匀成熔融药液；

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液通过加压方式输送到滴头，滴头采用蒸汽夹套保温，在滴头温度为 80℃，滴制振动频率为 50Hz，使所述熔融药液流入滴头，并从滴头底部滴出；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴在冷却管道内采用低温惰性气体进行冷却，冷却温度-20℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥、包衣步骤：将冷却后的固态滴丸进行流化干燥及载药包衣，干燥温度为 75℃，制成粒径为 1.0~2.0mm 的包衣微滴丸；

(5) 包装步骤：将所述包衣微滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100%在线检重，然后包装成最终产品。

其中，在滴制过程中，滴丸成形情况通过频闪照射加目测，可进行实时在线监控及调整；在载药包衣后，为提高滴丸的粒径均匀度及圆整度，还可加入筛丸整粒步骤。

实施例 32

取实施例 1 制得的中药组合物 82.5g、PEG-6000 165g。

(1) 化料步骤：先将 PEG-6000 加入化料罐中，加热至 90℃，预先熔融，再加入中药组合物，采用低速均质（3200rpm）混合物料，混合完成后，提高均质速度至 5000rpm 进行化料，时间 6min，在化料过程中，物料的温度保持在 80±5℃。由此，得到熔融药液。

(2) 滴制步骤：将上述熔融药液输送至滴头，调节滴头的振动频率为 137Hz，滴头温度控制在 80℃，药液通过加压方式（滴制压力 1.8Bar）流入滴头，并从滴头底部振动滴出，滴制速度与步骤（1）化料速度匹配；

(3) 冷凝步骤：滴出的药滴到冷却管道中，采用低温惰性气体冷却，冷却温度-115±5℃，使滴出的药液冷却成固态滴丸；

(4) 干燥步骤：将所述滴丸进行流化干燥，待物料在床体内形成较好的流态后，升温至 25℃干燥 60min，再升温至 45℃干燥 30min，继续升温至 55℃干燥 30min，然后降温至 30℃以下出料。将滴丸水分控制在 3.0~7.0wt%，得到中间体素丸；

(5) 包衣步骤：按照包衣投料量和处方计算包衣粉用量，取素丸重量的 4%的欧巴代配制成浓度为 18wt%的包衣液，搅拌 45min。设定进风温度为 25℃，将合格素丸投入流化床后，提高设定进风温度至 48℃，待物料温度达到 38℃后，开始包衣。包衣过程中物料温度控制在 35~45℃，包衣完成后降温至 30℃以下出料，筛丸，得到中间体包衣丸。将中间体包衣丸的增重控制在 3.3±0.7wt%，水分控制在 3.0~7.0wt%；

(6) 制胶囊、包装步骤：将制成粒径为 1.0mm~2.0mm 滴丸进行胶囊装填，并通过胶囊检重机完成 100%在线检重，然后包装成最终产品。

其中，滴制过程中，滴丸成形情况通过频闪照射加目测，可进行实时在线监控及调整；在载药包衣后，为提高滴丸粒径均匀度及圆整度，还可加入筛丸整粒步骤。

经过发明人的研究和药效试验发现,比现有复方丹参滴丸产品而言,实施例 15-32 得到的微滴丸同样具有疗效好、生物利用度高、患者服用药物剂量小、依从性好等类似的有益效果。

药效例

药效例 01 实施例 32 产品对 LPS 诱导 DIC 模型大鼠死亡率的影响

1 实验材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠, SPF 级, 雄性, 220-250 克。动物合格证编号: 110011200105605444。

1.2 受试物

依照实施例 32 得到的产品(以下简称微滴丸)

1.3 剂量设计

本实验大鼠给药剂量为 837mg 微滴丸/kg

1.4 实验方法

药品配置方法: 准确称取微滴丸 837mg, 置于容器中, 加入适量纯水超声至完全溶解后, 定容至 10ml。

实验方法: 参考文献以及前期实验研究, 取大鼠 14 只 (n=7), 随机分为模型组、微滴丸组。各组实验动物称重后, 根据体重尾静脉注射 30mg/kg LPS 复制 DIC 模型。模型组尾静脉注 30mg/kg LPS, 微滴丸组于复制模型后 20min, 根据每只大鼠体重进行灌胃给药, 给药剂量为给药剂量 837mg/kg, 给药体积为 10ml/kg。观察各组实验动物死亡率至复制模型后 72h。

2 实验结果

微滴丸对 LPS 诱导 DIC 模型大鼠死亡率的影响

实验结果显示, 观察至复制模型后 72h, 尾静脉 30mg/kg LPS, 模型组死亡率为 57.1%, 口服给予微滴丸 837mg 微滴丸/kg, 死亡率为 14.3%。

表 3 微滴丸对 LPS 诱导 DIC 模型大鼠死亡率的影响

组别	动物数	观察时间(复制模型后)				
		6h	24h	48h	72h	死亡率
模型组	7	1	3	-	-	57.1%
微滴丸	7	-	1	-	-	14.3%

3 结论

本实验条件下, 复制模型后单次口服给予本发明的微滴丸能明显提高 LPS 诱导 SD 大鼠生存率。

药效例 02 实施例 32 的产品对 LPS 诱导 DIC 模型小鼠死亡率的影响

1 实验材料与方法

1.1 实验动物

昆明小鼠，SPF 级，雄性，18-22 克。动物合格证编号：110011200107075313。

1.2 受试物

依照实施例 32 得到的产品（以下简称微滴丸）

1.3 剂量设计

本实验小鼠给药剂量为 1660.5 mg 微滴丸/kg

1.4 实验方法

药品配置方法：准确称取微滴丸 1660.5mg，置于容器中，加入适量纯水超声至完全溶解后，定容至 10ml。

实验方法：取昆明小鼠 16 只（n=8），随机分为模型组、微滴丸组。各组实验动物称重后，根据体重腹腔注射 35mg/kg LPS 复制 DIC 模型。模型组腹腔注射 35mg/kg LPS，微滴丸组于复制模型后 20min，根据每只小鼠体重进行灌胃给药，给药剂量为给药剂量 1660.5 mg 微滴丸/kg，给药体积为 10ml/kg。观察各组实验动物死亡率至复制模型后 72h。

2 实验结果

微滴丸对 LPS 诱导 DIC 模型小鼠死亡率的影响

实验结果显示，观察至复制模型后 72h，腹腔注射 35mg/kg LPS，模型组死亡率为 87.5%，口服给予微滴丸 1660.5mg 微滴丸/kg，死亡率为 12.5%

表 4 微滴丸对 LPS 诱导 DIC 模型小鼠死亡率的影响

组别	动物数	观察时间（复制模型后）				死亡率
		6h	24h	48h	72h	
模型组	8	-	4	3	-	87.5%
微滴丸	8	-	-	1	-	12.5%

3 结论

本实验条件下，复制模型后单次口服给予本发明的微滴丸能明显提高 LPS 诱导昆明小鼠生存率。

药效例 03 实施例 32 的产品对 LPS 诱导 DIC 模型大鼠凝血酶原时间（PT）的影响

1 实验材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠，SPF 级，雄性，220-250 克。动物合格证编号：110011200105605444。

1.2 受试物

依照实施例 32 制备得到的产品（以下简称微滴丸）

1.3 剂量设计

本实验大鼠给药剂量为 837mg 微滴丸/kg

1.4 实验方法

药品配置方法：准确称取微滴丸 837mg，置于容器中，加入适量纯水超声至完全溶解后，定容至 10ml。

实验方法：取大鼠 9 只（n=3），随机分为正常组、模型组、微滴丸组。各组实验动物称重后，根据体重尾静脉注射 5mg/kg LPS 复制 DIC 模型。模型组尾静脉注 5mg/kg LPS，微滴丸组于复制模型后 20min，根据每只大鼠体重进行灌胃给药，给药剂量为给药剂量 837mg 微滴丸/kg，给药体积为 10ml/kg。各组实验动物于复制模型后 4h 取血浆进行 PT 检测。

2 实验结果

微滴丸对 LPS 诱导 DIC 模型大鼠凝血酶原时间（PT）的影响

实验结果显示，尾静脉注射 5mg/kg LPS，4h 后模型大鼠 PT 值较正常组延长，口服给予 837 微滴丸 mg/kg 微滴丸能明显改善 LPS 所致 PT 时间延长。

表 5 微滴丸对高剂量 LPS 诱导 DIC 模型大鼠 PT 的影响

组别	PT 值（s）
正常组	13.33±1.31
模型组	30.35±1.58**
微滴丸组	17.35±0.35##

**：与正常组比较，P<0.01；##：与模型组比较，P<0.01

3 结论

本实验条件下，模型大鼠 PT 值较正常组延长，口服给予 837mg 微滴丸/kg 本发明的微滴丸能明显改善 LPS 所致 PT 时间延长。

药效例 04 实施例 32 的产品对严重新冠肺炎病人全身弥漫性凝血指数（D-Dimer）的影响

下述药效实验是在美国 FDA 的临床批件允许条件下，以人道主义精神开展的临床实验。入组标准，主要是严重新冠肺炎住院病人，并且有显著的全身血液循环障碍和弥漫性凝血状态的病人。在病人保持必要的医疗条件的情况下，加服依据实施例 32 制备得到的产品，300 毫克/次，每天 3 次，同时观察住院病人住院时间的改善以及全身弥漫性凝血指数 D-Dimer 的下降来反映本发明治疗新冠肺炎的医疗价值。

表 6 D-Dimer 变化表

对象	1	2	3	4	5
第 1 天	-	1.4	0.93	1.21	1.36
第 2 天	0.79	1.02	0.97	0.56	1.15
第 3 天	0.79	停药	0.81	0.59	*
第 4 天	0.52		0.52	*	
第 5 天				*	
第 6 天					

*表示无法获得线上数据

本实验中没有病人加重病情或被转入 ICU(通常比例为 4%);

本实验中没有病人死亡(通常比例为 2%);

本实验平均住院时间为 2.1 天(通常为 7 天)。

综上, 本实验入组病人除一位病人脱落外, 其他病人的平均住院时间由同时期对照治疗组的 7 天下降到两天, 生物化学指标 D-Dimer 均有明显下降, 并且全身弥漫性凝血现象获得改善。至今没有一例病人恶化、进入紧急治疗病房、或死亡, 显示了本发明治疗新冠肺炎的临床价值。