



УКРАЇНА

(19) UA «., 12648

(5i)5 A 61 K 9/20

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

1

(20)96240076, 28.10.93

(21)4355988/511 (22)

17.06.88 (24) 28.02.97

(31)P3720493.9

(32) 20.06.87

(33) DE

(46)28.02.97. Бюл. ГФ-1

(56) Фармация, М<sub>м</sub> Мед., №4, 1981, с. 65-66  
(прототип).

(72) Акселе Ремер (DE), Юргсн Зайдель (DE)

(73) А.Наттерманн Унд Ко. ГМБХРЕ)

(57) 1. Способ получения твердой лекарственной формы путем измельчения лекарственного средства, смешивание с наполнителями и формование смеси в готовую форму, отличающийся тем, что 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-она, используемое соединение измельчают или просеивают до среднего размера частиц менее 10 микрон.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используемое соединение измельчают путем размола или рассева до частиц размером от 0,5 до 10 микрон.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается получения твердой лекарственной формы.

Целью изобретения является повышение биодоступности труднорастворимого в воде соединения 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-она (EBSELEN).

EBSELEN является известным веществом и может изготавливаться по способу Р.Вебера и М.Рспсона (P.Veber und M.Renson, Bulletin de la Soc. Chfm. de France, (7.6) 1124-1126) посредством обмена 2-метилселено-М-фенилбензамида с пятихлористым фосфором и последующим гидролизом. EBSELEN-препараты могут использоваться для лечения многих заболеваний, как, например, для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, для терапии злокачественных опухолей, для стимуляции иммунной системы или при болезнях недостаточности селена. Следует отметить антиартериосклеротические и уменьшающие интенсивность воспаления свойства для ле-

чения ревматических заболеваний. Кроме того, EBSELEN пригоден для лечения заболеваний, которые вызываются повреждением клетки по причине повышенного образования активных кислородных метаболитов, как, например, повреждения печени, инфаркт миокарда, псориаз и лучевые поражения.

Широкому спектру действия препятствует незначительная водорастворимость EBSELEN вследствие этого неблагоприятная биодоступность.

Задачей настоящего изобретения является создание твердых лекарственных форм EBSELEN, обладающих улучшенной биологической усвояемостью.

Твердые лекарственные формы EBSELEN, согласно настоящему изобретению, характеризуются тем, что они содержат EBSELEN в микронизированной форме со средним диаметром частиц EBSELEN - частиц менее 10  $\mu$ m предпочтительно между 10 и 0,5  $\mu$ m.

УС

Ю  
4  
СО

О

Биодоступность характеризуется прежде всего количеством активного вещества, попавшего после применения лекарственной формы в кровообращение. Для проверки биодоступности используются в целом кривые уровня содержания в крови. Предпосылкой для этого является то, что лекарственное вещество или релевантные метаболиты в крови обнаруживаются химико-аналитическим способом, и что уровень в крови и терапевтическая эффективность лекарственного вещества находится в определенном отношении.

Сравниваются площади под кривыми зависимости изменения концентрации в (плазме) крови во времени (AVC = arc under curve). Площадь под кривой соответствует количеству лекарственного вещества, которое достигает системной циркуляции, в зависимости от объема, в котором оно распределяется, и константы скорости выведения (метаболизм и выделение).

Для характеристики биодоступности привлекаются следующие параметры:

- площадь под кривой изменения уровня в крови (AVC); - максимальный уровень в крови, C<sub>max</sub>;

- время достижения максимального уровня в крови, T<sub>max</sub>.

При исследованиях уровня в крови при одинаковых дозировках на свинках оказалось, что микронизированный EBSELEN способствует поразительному росту биодоступности.

Получающийся при синтезе и применяющийся до настоящего времени кристаллический EBSELEN со средней крупностью частиц 70  $\mu\text{m}$  сравнивался с микронизированным EBSELEN со средней крупностью частиц менее 10  $\mu\text{m}$ , в частности, 2  $\mu\text{m}$ . EBSELEN давался натошак свинкам в твердоджелатиновых капсулах в микронизированной (2  $\mu\text{m}$ ) и кристаллической (70  $\mu\text{m}$ ) форме в дозировке 50 мг/кг веса тела.

Полученные таким образом кривые изменения концентрации в плазме в зависимости от времени изображены на рисунке 1 и при сходном ходе показывают четкие различия в своих C значениях, а, следовательно, и в AVC-значениях.

С помощью микронизированной формы между первым и четвертым часом после приема уровень в плазме достиг 4,5-5,5 мг Se/л. При EBSELEN со средней крупностью частиц 70  $\mu\text{m}$  концентрация в плазме была значительно ниже и колебалась при сходном T<sub>max</sub> между 1,5 и 2,5 мг Se/л.

Через 48 часов уровни в плазме достигли 0 в обоих случаях исходной величины.

Средние AVC-значения (0-48 ч) обеих формулировок составили

41 мг х ч/л 70  $\mu\text{m}$  - формы 61

мг х ч/л для 2  $\mu\text{m}$  - формы

5 Среднее кумулятивное выделение с мочой - в % дозировки - составило через 48 ч 28 для 70  $\mu\text{m}$  - формы и 59 для 2  $\mu\text{m}$  - формы.

Средний уровень в плазме повышен на фактор 2, также выделение с мочой, AVC-значение увеличено приблизительно на 50%.

Новая микронизированная форма EBSELEN показывает повышенную биодоступность и может применяться с большими шансами на успех для лечения многих заболеваний, как, например, для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, для стимулирования иммунной системы или при болезнях недостаточности селена.

Новая микронизированная форма отличается, в частности, антиартериосклеротическими и уменьшающими интенсивность воспаления свойствами. Поэтому она пригодна в особенности для терапии ревматических заболеваний, как, например,

25 артрозов или хронического полиартрита, для терапии печени, для лечения кожных заболеваний, таких как псориаз. Новые формулировки отличаются очень хорошей переносимостью, так как они нетоксичны и в

30 противоположность известным уменьшающим интенсивность воспаления терапиям не показывают никакого образования язвы или желудочно-кишечных раздражений. Настоящее изобретение относится так-

35 же к способу получения твердых лекарственных форм, содержащих EBSELEN кристаллы со средним диаметром менее 10  $\mu\text{m}$  в частности, 0,5-10  $\mu\text{m}$ , например, 2  $\mu\text{m}$ .

Получение применяемых согласно изобретению EBSELEN кристаллов со средним диаметром 2  $\mu\text{m}$  происходит путем измельчения кристаллов, полученных синтезом EBSELEN. Помол может производиться, например, с помощью центробежных или молот-

45 ковых мельниц. Путем изменения скорости вращения мельницы, подаваемого количества продукта и/или продолжительности помола можно получить EBSELEN с желаемой крупностью частиц. Особенно предпочтителен

50 помол с помощью струйных мельниц. Изготовление лекарственных форм согласно изобретению происходит обычными способами, когда микронизированные кристаллы смешивают с пригодными вспомогательны-

55 ми материалами или гранулируют и из смесей или гранулятов обычными способами изготавливают твердые лекарственные формы.

В качестве твердых лекарственных форм можно предпочтительно назвать: таблетки, пилюли, драже и капсулы.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим препаратам, содержащим микронизированные EBSELEN. В случае фармацевтических препаратов согласно изобретению речь идет о таких препаратах для кишечного, как орального или ректального, а также парентерального введения, которые содержат само фармацевтическое активное вещество или вместе с обычным, фармацевтическим применяемым веществом-носителем. Преимущественно фармацевтическое приготовление активного вещества существует в форме разовых доз, согласованных с желаемым применением, и как, например, таблетки, драже, капсулы, свечи или грануляты. Дозировка активного вещества составляет обычно 10-2000 мг в 20 день, преимущественно 30-300 мг в день и может применяться в одной дозе или нескольких частичных дозах, преимущественно в 2-3 частичных дозах в день.

Получение лекарственных форм согласно изобретению подробно поясняется следующими примерами.

Пример 1. Таблетка.

Микронизированный EBSELEN со средним диаметром частиц 0,5 $\mu m$	250 мг
Лактоза	160 мг
Коллидон 25	10 мг
Кукурузный крахмал	52 мг
Тальк	12 мг

Указанные вещества смешиваются и прессуются обычными способами. Таблетки могут также покрываться пленкой.

Пример 2. Капсула.

Микронизированный EBSELEN средним диаметром частиц 2 $\mu m$	100 мг
Тальк	10 мг
Аэросид 200	20 мг.

Указанные вещества смешиваются, гранулируются и разливаются в твердо-желатиновые капсулы обычными способами.

25

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор М. Керецман

Замовлення 4076

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

