



ОПИСАНИЕ КЪМ СВИДЕТЕЛСТВО
ЗА РЕГИСТРАЦИЯ
НА ПОЛЕЗЕН МОДЕЛ

(51) Int.Cl.
A 61 K 9/20
A 61 K 31/592
A 61 K 31/593
A 61 K 31/122

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 5167
(22) Заявено на 16.11.2020
(24) Начало на действие
на регистрацията от: 16.11.2020

Приоритетни данни

(45) Отпечатано на 15.04.2021
(46) Публикувано в
бюлетин № 202104.1 на 15.04.2021
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №
(66) Трансформирано от:
(67) Паралелно на:

(73) Притежатели (и):

**"ЕНДЕКТОВЕТ" ЕООД, 4000 ПЛОВДИВ,
УЛ. "ВАРШАВА" 29, АП. 31**

(72) Изобретател(и):

Зоя Иванова Памихова

(74) Представител по индустриална собственост:

**Здравка Димитрова Костадинова-Вълчева,
6000 Стара Загора, ул. "Хаджи Димитър Асенов" 119,
офис 11**

(86) № на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

**(54) СТАБИЛИЗИРАНА ТАБЛЕТКА,
СЪДЪРЖАЩА ВИТАМИНЕН КОМПЛЕКС**

(57) Полезният модел се отнася до състав на стабилизирана таблетка, съдържаща витамин К, витамин D и метални соли - калциеви и магнезиеви, който намира приложение във фармацевтичната практика за хуманно приложение. Стабилизираната таблетка, обект на настоящия полезен модел притежава добри физически, органолептични и терапевтични качества, освобождава бързо активното вещество в организма и е стабилна при съхраняването. Този ефект е постигнат чрез двойно коатираните компоненти на витаминния комплекс, витамин К и витамин D, които са вложени в таблетката в количествени съотношения помежду си в тегл. %: витамин К и витамин D от 16 до 24, ексципиенти 76-84. Ексципиентите са:

разреждащи вещества - калциев карбонат, лактоза монохидрат, прежелатинизирано царевично нишесте; хлъзгащи вещества - магнезиев стеарат и магнезиев оксид; абсорбиращи вещества - колоидален силициев диоксид; антиоксиданти - бутилхидрокситолуен и разпадащи вещества - микрористална целулоза. Наличието на витаминен комплекс, коатиран с два слоя от хидрофобен материал ефективно защитава витаминния комплекс от непосредствен досег до металните йони, проникване на влага и кислород от околната среда, условия, които осигуряват повишената защита на комплекса при таблетичане и съхранение, както и при условия на повишена температура до 70 градуса по време на таблетичането.

3 претенции

(54) СТАБИЛИЗИРАНА ТАБЛЕТКА, СЪДЪРЖАЩА ВИТАМИНЕН КОМПЛЕКС

Област на техниката

Полезният модел се отнася до състава на стабилизирана таблетка, съдържащ витамин К, витамин D и метални соли, като калциеви и магнезиеви, който намира приложение във фармацевтичната практика за хуманно приложение.

Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че витамин К активира няколко протеина в човешкото тяло като насочва калцият към костите и зъбите, където е нормално да се натрупва калция, а витамин D помага за абсорбиране на калция. При липса на витамин К калцият се натрупва в меките тъкани, което е свързано със съдова калцификация и камъни в бъбреците. Друго неправилно натрупване на калций са така наречените шипове - калциеви отлагания върху костите. Доказано е, че витамин К е много полезен за предотвратяване и лечение на остеопороза, сърдечносъдови заболявания и бъбречни камъни. Витамин D и витамин К работят комплексно. Витамин D подпомага получаването на калций, витамин К го "изпраща" към костите. И двете вещества са важни и полезни за здравето на костите и сърцето. От друга страна, организма се нуждае и от магнезий или калций. Това определя необходимостта от създаване на витаминен комплекс, съдържащ витамин К, витамин D и соли. Известни са различни формулировки за осигуряване на подобрена стабилност на витамините при влагане в таблетите за крайна употреба. Необходимо е да се осигури достатъчна защита на витамините и другите компоненти така, че те да не се дезактивират по време на процеса на таблетизиране от една страна, а от друга - формулировката трябва да осигурява висока бионаличност, т. е. усвояване на активната съставка, като се поддържа оптималната дозировка.

При създаване на състав за таблетите, съдържащ в достатъчно количество витамин К, витамин D, калциеви и магнезиеви соли, възможното взаимодействие между тях трябва да бъде избегнато. Съществуват редица патенти, при които активната съставка се обвива (коатила) с предпазен слой.

В патент BG 105203 А изобретението се отнася до ентерично покрит фармацевтичен състав, включващ ядро под формата на таблетка и притежаващ ентерично покритие, обвиващо ядрото, което съдържа лабилно на киселина лекарство, диданозин, свързващо вещество или пълнител, дезинтегратор и смазващо вещество. Ентеричното покритие включва съполимер на метакрилова киселина и пластификатор и придава защита на ядрото, така че ядрото е защитено в среда с ниско рН 3 или по-ниско, като е в състояние да освобождава лекарството при рН 4.5 или по-високо, при което ентеричното покритие се получава чрез повишаване на рН на суспензията на ентеричното покритие с алкализиращо средство под точката, при която ентеричната цялостност на съполимера на метакриловата киселина може да се загуби.

В патент BG 107147 А лекарствената форма е представена като подходяща за равномерно освобождаване на активен фармацевтичен ингредиент последователно в тънките черва и в дебелото черво. Тя включва най-малко две форми на пелети А и Б, които съдържат активен фармацевтичен ингредиент в сърцевината и имат различни полимерни покрития. Те определят освобождаването на активния ингредиент

при различни стойности на рН. Пелетната форма А има вътрешно полимерно покритие, осигуряващо продължително освобождаване на активния ингредиент, и външно ентерично покритие, което бързо се разтваря при рН приблизително над 5,5. Пелетната форма Б е с вътрешно полимерно покритие, което при USP теста за освобождаване отделя по-малко от 20% от активния ингредиент при рН 6,8 в продължение на 6 h и освобождава повече от 50% от активния ингредиент при рН 7,2 в продължение на други 6 h.

AU 2007280471 А Това изобретение се отнася до орално разпадаща се многослойна таблетка, характеризираща се с това, че съдържа поне два отделни слоя, единият от които съдържа поне един активен агент, който подпомага окисляването на опиоидите, за предпочитане ацетаминофен, а другият съдържа гранули, включително инертна сърцевина, която е покрита с поне един опиоид и поне едно свързващо вещество, при което споменатото опиоидно покритие е с подслой, съдържащ съединение, разтворимо в стомашни течности, като споменатият подслой е покрит с маскиращо вкуса вещество, съдържащо полимер или съполимер, съдържащ диалкиламиноалкил (мет) акрилатни единици и по избор порообразуващ агент.

Патент US 2017/0056339 A1 описва микрокапсулна композиция само на витамин К, провитамина и пролекарствени аналози от тях. Тези композиции могат да бъдат използвани в мултиминерални компоненти, като подобряващи хранителни добавки или единични самостоятелни добавки, или във фармацията за третиране при различни условия. В частност микрокапсулирането и коатирането на витамин К и провитамина води до стабилизирането им, където е известно, че комбинацията на витамин К и метални соли води до деградирането на витамина. Изследването показва по-добра съхраняемост на активната субстанция при таблетки, получени с коатиран състав на витамин К, отколкото при некоатиран. Доказано е, че при завишена температура на съхранение за една година, загубите на активния компонент са значителни, като при състави, съдържащи магнезиев окис е показана почти изцяло загуба на активност.

Задача на настоящия полезен модел е създаване на стабилизирана таблетка, съдържаща витаминен комплекс, която да притежава добри физически, органолептични и терапевтични качества; да освобождава бързо активното вещество в организма и да бъде стабилна при съхраняването.

Техническа същност на полезния модел

Задачата се решава чрез състава на таблетката, състояща се от сърцевина, която включва двойно коатиран витаминен комплекс (витамин К и витамин D) и ексципиенти: антиоксиданти - бутал хидрокситолуен; разреждащи вещества, като лактоза монохидрат, прежелатинизирано нишесте, калциев карбонат, изпълняващ едновременно с разреждащите си функции и качеството на метални йони, необходими за потенциращото взаимодействие с витамините; опудрящи вещества - магнезиев стеарат и колоиден силициев диоксид; разпадащо вещество - магнезиев оксид, изпълняващ функциите, подобно на калциевите йони. Стабилизирането на таблетката се постига чрез коатиране на сърцевината.

Наличието на витаминен комплекс коатиран с два слоя от хидрофобен материал ефективно защитава витаминния комплекс от непосредствен досег до металните йони, проникване на влага и кислород от околната среда, условия, които осигуряват повишената защита на комплекса при таблетичане и съхранение, както и при условия на повишена температура до 70°C по време на таблетичането.

Предложеният състав се характеризира със следните съставки и съответни количества:

Наименование	Функция	Количество в една таблетка от 500 мг, мг	Количество, тегл. %
Коатиран витаминен комплекс (витамини К и D)	Активно вещество	80.00-120.00	16,00-24,00
Бутилхидрокситолуен или Бутилхидроксанизол	Антиоксидант	0.02-0.08	0.004-0.016
Калциев карбонат Калциев лактат Калциев хидроген фосфат	Разреждащи	220.0 -175.0	44.0 - 35.0
Магнезиев оксид	Хлъзгащо	100.00-50.00	20.00-10.00
Лактоза монохидрат	Разреждащо	30.98– 51.92	6.196- 10.384
Прежелатинизирано нишесте царевично, пшенично	Разреждащо	40.00 -45.00	8.00 – 9.00
Микрокристална целулоза	Разпадащо	25.00-50.00	5.00-10.00
Магнезиев стеарат	Хлъзгащо	2.50 -5.00	0.50-1.00
Колоидален силициев диоксид	абсорбентно	1.50-3.00	0.30-0.60

Количествата на ексципиентите калциев карбонат и магнезиев оксид са изчислени и вложени на максимални количества така, че да се достигне количеството на теглото на таблетката до 500 mg (100%).

Примери за изпълнение на полезния модел

Същността на полезния модел е илюстрирана в следващите примери, като е взет стабилизирания състав за таблетирание, характеризиращ се с наличието на гранулирано и коатирано ядро (витаминен комплекс), съдържащо витамин К и витамин D, което се влага в състава за таблетирание, съдържащ калциеви или магнезиеви соли, защитено от реагирането му с тях при термичното въздействие на таблетиранията, наличието на кислород и влага.

Пример 1.

Процесът протича на три етапа:

1. Получаване на коатирано и прекоатирано стабилизирано ядро (витаминен комплекс) на витамините К и D.

1.1. Получаване на сферонизиран състав, съдържащ витамин К и витамин D.

Използван е витаминен концентрат, получен чрез дълбочинна ферментация, непосредствена екстракция с етилацетат и концентрация до пълното му отстраняване. Получен е маслообразен концентрат със съдържание 8 mg/ml. Към концентрата е добавен кристален витамин D - 100 %. Получени са микрогранули, съдържащи витамин К и D на пилотен екструдер от типа с двоен шнек и охлаждаща камера, оборудван със сферонизатор, който има следния състав т/т %.

№	компонент	Съдържание, %
1	Маслен концентрат със съдържание на витамин К 8mg/g	25,000
2	Витамин D кристален	0,044
3	Царевично нишесте	50,956
4	Микрокристална целулоза	21,000
5	Хидрокси пропилметил целулоза	3,00

Полученият състав е подсушен до влага 5 % на вакуум сушилня с активност 2 mg/g витамин К и 0,4 mg/g витамин D.

1.2. Получаване на коатирано и прекоатирано ядро (комплекс), съдържащо витамин К и витамин D.

Получените гранули се зареждат в смесител - коататор от затворен тип оборудван с плугово разбъркване. В отделен съд се приготвя първия коатиращ агент, съдържащ моноглицериди с температура на топене до 52°C. Сместа се впръсква при температура 55°C на стопилката в коататора в продължение на 15 min. Нанесеното количество представлява 15 % от теглото на гранулите. Получените едностранно коатирани гранули се охлаждат бързо до температура под 25°C с впръскване на течен азот. В отделен съд се приготвя смес хидрогенирано палмово масло и моноглицерид в отношение 6:1 с температура на топене 65°C. Впръскването се осъществява при 66-68°C на стопилката в коататора в продължение на 15 min. Нанесеното количество представлява 15% от теглото на гранулите. Получените прекоатирани гранули се охлаждат до 25°C с помощта на течен азот. В резултат на двойното коатиране при изготвянето на новото ядро в състава за

таблетиране се избягва непосредствения досег между металните соли и витаминния комплекс и има следния състав:

No	компонент	Съдържание, %
1	Маслен концентрат със съдържание на витамин К 8mg/g	19.23
2	Витамин D кристален	0.034
3	Царевично нишесте	39.206
4	Микрокристална целулоза	16.15
5	Хидрокси пропилметил целулоза	2.30
6	Дестилирани моноглицериди	11.54
7	Палмово масло	11.54

Така защитеният комплекс на витамините К и D е част от състава за получаване на таблетки, предпазен от вредното влияние на реакцията на витаминния комплекс с металните соли, кислорода, влагата и отделената топлина в резултат на таблетирането, водещи до сумарен отрицателен ефект.

1.3. Получаване на стабилизирани състав за таблетирание, съдържащ витаминен комплекс

Получен е състав, съдържащ витаминен комплекс от витамин К над 0,1% и витамин D над 0,02%, и съдържание:

Наименование	Функция	Количество в една таблетка от 500 мг, мг	Количество, Тегл. %
Коатиран витамин VitK ₂ и Vit D	Активновещество (витаминен комплекс)	120.0	24.00
Бутилхидрокситолуен	Антиоксидант	0.08	0.016
Калциев карбонат	Разреждащо	175,00	35.00
Магнезиев оксид	Хлъзгащо	50,00	10.00
Лактоза монохидрат	Разреждащо	51,92	10.384
Прежелатинизирано нишесте	Разреждащо	45.00	9.00
Микрокристална целулоза	Разпадащо	50.00	10.00
Магнезиев стеарат	Хлъзгащо	5.00	1.00
Колоидален силициев диоксид	Абсорбентно	3,00	0.60

Пример 2.

Стабилизиран състав на витаминен комплекс витамин К, витамин D и соли

Използван е описаният в т. 1.1 и 1.2 витаминен комплекс за илюстриране на пример 2 и състав за таблетване:

Наименование	Функция	Количество веднатаблеткао т 500 мг, мг	Количество, %
Коатиран витаминен комплекс (витамини К и D)	Активно вещество (вит.комплекс)	80.00	16.00
Бутилхидрокситолуен	Антиоксидант	0.02	0.004
Калциевкарбонат	Разреждащи	220.00	44.00
Магнезиев оксид	Хлъзгащо	100.00	20.00
Лактоза монохидрат	Разреждащо	30,98	6.196
Прежелатинизирано нишесте, царевично	Разреждащо	40,00	8.00
Микрокристална целулоза	Разпадащо	25.00	5.00
Магнезиев стеарат	Хлъзгащо	2,50	0.50
Колоидален силициев диоксид	Абсорбентно	1,50	0.30

Проведените тестове за стабилност показват по-добра стабилност при съставите, в които са включени двойно коатирани гранули на активното вещество на таблетката.

Претенции

1. Стабилизирана таблетка, съдържаща витаминен комплекс, състоящ се от сърцевина, съдържаща маслен концентрат витамин К и витамин D и ексципиенти, характеризираща се с това, че витамин К и витамин D са двойно коатирани, а компонентите на таблетката са в количествени съотношения помежду си в тегл. % витаминен комплекс от 16 % до 24 %, ексципиенти от 76 - 84 %.

2. Стабилизирана таблетка, съдържаща витаминен комплекс съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че разреждащите вещества са калциев карбонат, лактоза монохидрат, прежелатинизирано царевично нишесте; хлъзгащи вещества - магнезиев стеарат и магнезиев оксид; абсорбиращи вещества - колоиден силициев диоксид; антиоксиданти - бутилхидрокситолуен и разпадащи вещества - микрокристална целулоза.

3. Стабилизирана таблетка, съдържаща витаминен комплекс съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че първият коатиращ слой е с температура на топене от 50°C до 65°C и вторият слой е с температура на топене над 65°C, като разликата между температурата на слоевете е не по-малко от 5 градуса.

Литература

1. BG 105203 A.
2. BG 107147 A.
3. AU 2007280471 A.
4. US 2017/0056339 A1.