



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83063 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/455

A61K 31/16

A61K 31/4415

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 33/06

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/08

A23L 1/302

A23L 1/305

A23L 1/304

A61P 3/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ АБО ПІДЛІТКІВ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ПОЛІВІТАМІНИ

1

(21) a200602903

(22) 13.08.2004

(86) PCT/EP2004/009121, 13.08.2004

(31) 03018606.8

(32) 19.08.2003

(33) EP

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) КАМПОНОВО ФАБРИЦІО, СН/СН, ДАНІНІ ФА-
БІО, ІТ/ІТ

(73) ФАРМАТОН С.А.

(56) DATABASE WPI Section Ch, Week 198342
Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05,
AN 1983-792822 XP002265768 & RO 76 070 A
(INTR MEDICAMENTE BIOFARM) 30 May 1983
(1983-05-30)

WO A 03/035027 01.05.2003

(57) 1. Живильна композиція у формі водного си-
ропу, 1 мл якої по суті містить: (а) від 0,1 до 0,3 мг
вітаміну В₁, від 0,1 до 0,3 мг вітаміну В₂, від 0,2 до
0,6 мг вітаміну В₆, від 10 до 40 МО вітаміну D₃, від
0,5 до 1,5 мг вітаміну Е, від 0,2 до 1,0 мг декспан-
тенолу та від 0,7 до 2,0 мг нікотинамід, (б) від 20
до 150 мг лактату кальцію, (в) від 5 до 15 мг аргіні-
ну та від 10 до 30 мг гідрохлориду (L)-лізину, (г) від
5 до 15 мг таурину, (д) принаймні один амфіфіль-
ний солюбілізатор, молекула якого має принаймні
одну гідрофобну або одну гідрофільну частину, (е)
принаймні один додатковий агент, вибраний з гру-
пи, яка включає підсолоджувальні речовини, кори-
генти, інтенсифікатори смаку та запаху, консерва-
нти, антиоксиданти, співрозчинники, та (ж) воду.

2

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
солюбілізатор (д) являє собою принаймні один
полісорбат.

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
додатковий агент (е) містить принаймні одну під-
солоджувальну речовину, принаймні один кори-
гент, принаймні один інтенсифікатор смаку і запа-
ху, принаймні один консервант, принаймні один
антиоксидант та принаймні один співрозчинник.

4. Композиція за будь-яким одним з попередніх
пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатковий
агент (е) по суті містить: сахарин натрію, апельси-
нову есенцію, фосфорну кислоту, лимонну кисло-
ту, сорбат калію, бензоат натрію, динатрійедетат,
(L)-аскорбінову кислоту та етанол.

5. Композиція за п.1, 1 мл якої по суті містить: (а)
від 0,1 до 0,3 мг вітаміну В₁, від 0,1 до 0,3 мг віта-
міну В₂, від 0,2 до 0,6 мг вітаміну В₆, від 10 до 40
МО вітаміну D₃, від 0,5 до 1,5 мг вітаміну Е, від 0,2
до 1,0 мг декспантенолу та від 0,7 до 2,0 мг ніко-
тинамід, (б) від 20 до 150 мг лактату кальцію, (в)
від 5 до 15 мг аргініну та від 10 до 30 мг гідрохло-
риду (L)-лізину, (г) від 5 до 15 мг таурину, (д) при-
наймні один полісорбат, (е) сорбіт, сахарин на-
трію, апельсинову есенцію, фосфорну кислоту,
лимонну кислоту, сорбат калію, бензоат натрію,
динатрійедетат, (L)-аскорбінову кислоту та етанол,
та (ж) воду.

6. Композиція за п.1, 1 мл якої містить: (а) від 0,1
до 0,3 мг вітаміну В₁, від 0,1 до 0,3 мг вітаміну В₂,
від 0,2 до 0,6 мг вітаміну В₆, від 10 до 40 МО віта-

(13) C2

(11) 83063

(19) UA

міну D₃, від 0,5 до 1,5 мг вітаміну E, від 0,2 до 1,0 мг декспантенолу та від 0,7 до 2,0 мг нікотинамід, (б) від 20 до 150 мг лактату кальцію, (в) від 5 до 15 мг аргініну та від 10 до 30 мг гідрохлориду (L)-лізину, (г) від 5 до 15 мг таурину, (д) 3,0-25 мг принаймні одного полісорбату; (е) 200-300 мг сорбіту (який не кристалізується), 70%-вий розчин, який містить 10-40 % води, 0,5-1,5 мг сахарину натрію, 0,5-1,5 мг апельсинової есенції, 10-20 мг фосфornoї кислоти (85%-вий концентрат), 0,2-1,5 мг моногідрату лимонної кислоти, 0,5-1,5 мг сорбату калію, 0,8-2,0 мг бензоату натрію, 0,05-0,5 мг динатріюедетату, 0,5-1,5 мг (L)-аскорбінової кислоти та 0,001-0,1 мг етанолу; і (ж) воду.

7. Спосіб поповнення живильних потреб дитини або підлітка, який полягає в тому, що дитині або підлітку вводять кількість живильної композиції за п.1, яка поповнює живильні потреби.

Даний винахід відноситься до поліпшеної фармацевтичної або живильної композиції у формі водного сиропу, яка містить в основному (а) вітаміни, рекомендовані для прийому дітям або підліткам, (б) додатне джерело кальцію, (в) принаймні одну двоосновну амінокислоту, (г) таурин, (д) принаймні один солюбілізатор, (е) принаймні один додатковий агент, вибраний з групи, яка включає підсолоджувальні речовини, коригенти, інтенсифікатори смаку і запаху, консерванти, антиоксиданти, співрозчинники, та (ж) воду.

Препарати, які містять вітаміни і мінерали, як правило, вводять з метою лікування певних медичних станів або як загальні живильні добавки.

Дослідження, проведені останнім часом, виявили важливу фізіологічну роль, яку грають вітаміни і мінерали, і дозволили встановити кореляцію між дефіцитами або надлишками цих живильних речовин та етіологіями певних хворобливих станів у людини (див., наприклад, Diplock "Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview", *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 1991, стор. 189-193; *Documenta Geigy Scientific Tables*, під ред. Diem і Cembuer, 7-е изд., 1975, стор. 457-497).

Крім того, було встановлено, що різні групи населення потребують різні кількості та типи вітамінів і мінералів для попередження або полегшення захворювань, а також для підтримки гарного загального стану здоров'я. Наприклад, відомо, що лізин, який є незамінною амінокислотою, підвищує апетит і в поєднанні з вітаміном D₃ підсилює абсорбцію кальцію. Рівень техніки, який існує, з погляду застосування лізину як живильної добавки можна проілюструвати достатньо повно за допомогою наступних посилань:

У Albanese A.A. та ін., *NY State J. Med.*, 55, 1955, стор. 3453-3456, описано додавання лізину в їжу дитини. У Graham G.G. та ін., *Am. J. Clin. Nutr.*, 22(11), 1969, стор. 1459-1468, описана оцінка впливу збагачення лізином пшеничного борошна на дітей. У Civitelli R. та ін., *Nutrition*, 8(6), 1992, стор. 400-405, описаний метаболізм (L)-лізину та кальцію в організмі людини. У Furst P., *Nutrition*, 9(1), 1993, стор. 71-72, запропоновано використо-

8. Готовий для застосування набір компонентів для приготування живильної композиції за п. 1, який містить два відділення (I) та (II), де відділення (I) містить: (а) від 0,1 до 0,3 мг вітаміну B₁, від 0,1 до 0,3 мг вітаміну B₂, від 0,2 до 0,6 мг вітаміну B₆, від 10 до 40 МО вітаміну D₃, від 0,5 до 1,5 мг вітаміну E, від 0,2 до 1,0 мг декспантенолу та від 0,7 до 2,0 мг нікотинамід, (б) від 20 до 150 мг лактату кальцію, (в) від 5 до 15 мг аргініну та від 10 до 30 мг гідрохлориду (L)-лізину, (г) від 5 до 15 мг таурину, (д) принаймні один амфіфільний солюбілізатор, молекула якого має принаймні одну гідрофобну або одну гідрофільну частину, (е) принаймні один додатковий агент, вибраний з групи, яка включає підсолоджувальні речовини, коригенти, інтенсифікатори смаку та запаху, консерванти, антиоксиданти, співрозчинники; і відділення (II) містить воду.

ування (L)-лізину як живильної добавки для профілактики та лікування остеопорозу. У Flodin N.W., *J. Am. Coll. Nutr.*, 16(1), 1997, стор. 7-21, приведений огляд даних про роль лізину у метаболізмі, про його фармакологію та токсикологію.

В міжнародній заявці на патент WO 03/035027 описана, наприклад, жувальна таблетка для дітей, яка містить композицію полівітамінів, лізин і агент, який маскує неприємний смак.

В RU 2189753 запропонований продукт на основі стерилізованого молока для живлення дітей з моменту народження до 5-ти місячного віку, який містить молоко, концентрат сироваткового білка, масла, цукор, мінерали, водорозчинні вітаміни, жиророзчинні вітаміни, інозит, L-карнітин, таурин та воду.

В німецькій корисній моделі DE 20116346 U1 описаний продукт, який є комбінацією живильних мікроелементів, на основі вітамінів, фолієвої кислоти, магнію, аргініну, кофермента Q10, каротинів та омега-жирних кислот. Проте в цьому документі чітко вказано, що ці компоненти погано змішуються і тому важко одержувати гомогенні композиції, зокрема, у вигляді водних розчинів, оскільки деякі з компонентів можуть ставати частково або повністю нерозчинними або вони слабо поглинаються в організмі. Відповідно до цього в DE 20116346 Ш запропоновано включати різні діючі речовини до складу різних лікарських форм.

Не дивлячись на те, що до теперішнього часу робилися зусилля поліпшити добавки, які містять вітаміни, мінерали та амінокислоти, перш за все для дітей, звичайні добавки мають ряд недоліків. Однією з істотних проблем є те, що внаслідок поганої здатності до змішування і порівняно великої кількості різних вітамінів лікарські форми мають дуже великий об'єм і їх важко проковтувати, особливо дітям.

Отже виникають проблеми, пов'язані із зручністю прийому дітьми різних лікарських форм для того, щоб задовольнити їх потреби в живильних мікроелементах.

Таким чином, існує необхідність в створенні для людей, перш за все для дітей та/або підлітків,

добавок, які містять незамінні амінокислоти та вітаміни.

Крім того, придатні на даний час для дітей препарати, які включають вітаміни та мінерали, не містять достатню кількість діючих речовин для посилення апетиту і росту.

Таким чином, необхідно створити добавку для дітей, яка містить полівітаміни та мінерали, яка дозволяє подолати вказані вище недоліки прототипів.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що фармацевтична або живильна композиція у формі водного сиропу, яка містить в основному (а) вітаміни, рекомендовані для прийому дітям або підліткам, (б) додатне джерело кальцію, (в) принаймні одну двоосновну амінокислоту, (г) таурин, (д) принаймні один солюбілізатор, (е) принаймні один додатковий агент, вибраний з групи, яка включає підсолоджувальні речовини, коригенти, інтенсифікатори смаку та запаху, консерванти, антиоксиданти, співрозчинники, та (ж) воду, є оптимальним препаратом, який містить живильні мікроелементи, вона має високу стабільність і забезпечує велику зручність для дітей.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб поповнення живильних потреб дитини або підлітка, який полягає в тому, що дитині або підлітку вводять таку кількість фармацевтичної або живильної стандартної лікарської форми, яка запропонована у винаході, яка поповнює живильні потреби.

Крім того, винахід відноситься до застосування фармацевтичної або живильної стандартної лікарської форми, яка запропонована у винаході, для приготування фармацевтичної або живильної композиції для поповнення живильних потреб дитини або підлітка.

Крім того, винахід відноситься до фармацевтичного набору для приготування фармацевтичної або живильної стандартної лікарської форми за будь-яким одним з пп. 1-9, який складається з декількох компонентів, який включає два відділення (I) та (II), де відділення (I) містить: (а) вітаміни, рекомендовані для прийому дітям або підліткам, (б) додатне джерело кальцію, (в) принаймні одну двоосновну амінокислоту, (г) таурин, (д) принаймні один солюбілізатор, (е) принаймні один додатковий агент, вибраний з групи, яка включає підсолоджувальні речовини, коригенти, інтенсифікатори смаку і запаху, консерванти, антиоксиданти, співрозчинники; і відділення (II) містить:

(ж) воду і необов'язково рідкі компоненти (д) та (е).

Компоненти (а) - (г) обробляють разом з компонентами (д) - (ж) з отриманням єдиного стабільного препарату. Препарат знаходиться у формі стабільного водного сиропу для орального введення.

Поняття "індивідуум" або "індивідуум, який потребує цього" або "пацієнт", як воно використовується вище і нижче у даному описі, відноситься до здорової дитини або підлітка жіночої або чоловічої статі, яка/який потребує поліпшення свого (її або його) стану живлення. Як правило, такі люди є дітьми і підлітками у віці від 10 місяців до 20 років,

переважно від 1 року до 15 років, середній вік яких складає 8 років.

Поняття "ефективна кількість" в контексті даного опису означає кількість, яка достатня для поліпшення стану живлення, коли компоненти (а)-(г) вводять в поєднанні один з одним у складі єдиної лікарської форми. Як правило, комбінація компонентів (а)-(г) має синергетичну дію, що означає, що її дія на стан живлення перевищує ту, яку можна було б очікувати при простому підсумовуванні дій кожного з компонентів (а)-(г) та/або кожного з компонентів (а), (б), (в) та (г) при індивідуальному застосовуванні.

Поняття „вітамін, рекомендований для прийому дітям або підліткам" відноситься до вітамінів, корисних для молодого організму.

Численні різноманітні вітаміни (а) є безпечними для прийому дітьми. До таких вітамінів відносяться, наприклад вітамін А або бета-каротин, вітамін В₁ (тіамін, або мононітрат тіаміну), вітамін В₂ (рибофлавін), вітамін В₃ (ніацин), вітамін В₆ (піридоксин, або гідрохлорид піридоксину), вітамін В₉ (фолієва кислота), вітамін В₁₂ (ціанокобаламін або гідроксикобаламін), вітамін Н (біотин), вітамін С (аскорбінова кислота), вітамін D, вітамін Е (dl-альфа-ацетат), вітамін К, декспантенол, нікотинамід (ніацинамід), токоферил та їх суміші. Такі вітаміни поступають в продаж від виробників, відомих фахівцям в даній галузі, таких як фірма Hoffmann-LaRoche (Нутлей, шт. Нью-Джерсі).

Переважаючою є лікарська форма, запропонована у винаході, яка містить принаймні один вітамін, вибраний з групи, яка включає β-каротин, вітамін В₆, вітамін В₂, вітамін В₁₂, вітамін С, вітамін D₃, вітамін Е, фолієву кислоту, декспантенол, нікотинамід та біотин, перш за все такі лікарські форми, в яких полівітамінна суміш складається з вітаміну В₁, вітаміну В₂, вітаміну В₆, вітаміну D₃, вітаміну Е, декспантенолу та нікотинамід.

Крім того, переважне джерело кальцію (б) вибирають з лактату кальцію та карбонату кальцію, більш переважним є лактат кальцію.

Переважно двоосновні амінокислоти (в) є сумішшю аргініну і лізину.

Аргінін є частково незамінною амінокислотою, яка, як правило, синтезується в організмі людини, але в кількостях, недостатніх для задоволення потреб молодих індивідуумів, які ростуть. Було встановлено, що аргінін чинить вплив на ендокринну функцію, і відомо, що він стимулює вивільнення катехоламінів, інсуліну, глюкагону, пролактину та гормону росту. Він є також попередником оксиду азоту (NO) і передбачається, що багато клінічних дій аргініну обумовлено його впливом на ендотеліальний фактор, що розслаблює.

Додавання аргініну, мабуть, дозволяє здійснювати підвищуювальну регуляцію імунної функції, і воно обумовлює важливу роль аргініну в живленні імунної системи (під цим розуміється вплив постачання певними живильними речовинами на імунну функцію). Аргінін розглядається як перспективний терапевтичний чинник в педіатричній допомозі, оскільки він є субстратом для NO-синтази, NO грає істотну роль в розслабленні гладких м'язів та кро-

вотоці. Зокрема, деякі автори передбачають важливу роль цієї амінокислоти в попередженні та лікуванні респіраторних захворювань разом із вже відзначеною активністю відносно імунної системи. Аргінін характеризується широким спектром клінічних застосувань. Було наприклад встановлено, що ця амінокислота корисна для індивідумів з ослабленим імунітетом. Оpubліковані також дані про те, що внаслідок NO-стимулюючої дії аргініну цю амінокислоту можна застосовувати для попередження та лікування серцево-судинних захворювань.

Лізін необхідний для ендogenous синтезу карнітину, який поступає екзогенно (ззовні) з молоком і м'ясом, двома компонентами раціону, які часто відсутні в країнах, що розвиваються. Карнітин необхідний для здійснення транспорту жирних кислот з довгим ланцюгом через мітохондріальну мембрану. В мітохондріях відбувається бета-окислення жирних кислот, яке забезпечує надходження енергії протягом періодів голодування або під час тривалих фізичних вправ. Клінічними ознаками дефіциту карнітину є, наприклад, м'язова слабкість, гіпотонія і порушення моторики кишечника. Рис, пшениця, просо, овес та жито мають дуже малий вміст лізину. Для груп населення, для яких головним джерелом білків є зернові культури, рекомендовано приймати живильну добавку, яка містить лізін. Це особливо важливо для немовлят і дітей дошкільного віку, оскільки їх потреби в лізіні не можна задовольнити іншим чином. Було встановлено, що лізін є тією амінокислотою в раціоні дітей дошкільного та шкільного віку, яка має вирішальне значення. В таких випадках порушення амінокислотного балансу може привести до недостатності живлення. Тоді як порушення амінокислотного балансу у здорового населення в промислово розвинутих країнах є маловірогідним, воно є далеко не рідкісним явищем в інших частинах світу. Численні дослідження дозволили встановити, що застосування лізину як добавки до раціону дітей, який складається в основному із зернових культур, призводить до прискореного збільшення ваги. Було встановлено, що лізін є амінокислотою, яка міститься в рисі і пшениці в дуже обмежених кількостях, і було продемонстровано позитивну роль застосування лізину у вигляді живильної добавки до цих двох зернових культур. Останнім часом обговорюється потенційна можливість застосування лізину як для профілактичної, так і для терапевтичної дії при остеопорозі. Клінічні дослідження продемонстрували, що L-лізін може підсилювати абсорбцію кальцію в кишечнику і в той же час покращувати збереження абсорбованого кальцію в нирках. Таким чином, додавання L-лізину в раціон, мабуть, може служити перспективним живильним засобом в профілактиці остеопорозу.

Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) є так званою умовно незамінною амінокислотою. Вона присутня у вільній формі або у складі простих пептидів, але не бере участь в синтезі білка. Дослідження *in vivo* дозволили встановити, що таурин необхідний для багатьох аспектів розвитку ссавця. Крім того, низькі рівні таурину пов'язані з різними

патологічними пошкодженнями, які включають кардіоміопатію, дегенерацію сітківки і уповільнення росту. Відомо, що таурин грає важливу роль в численних фізіологічних функціях, включаючи детоксикацію, стабілізацію мембрани, регуляцію осмотичного тиску та модуляцію рівнів клітинного кальцію. Таурин застосовували також для лікування серцево-судинних захворювань, епілепсії і інших порушень, пов'язаних з випадками, для лікування дегенерації жовтої плями, хвороби Альцгеймера, порушень функції печінки та муковісцидозу. Останні дослідження показали, що таурин грає захисну роль відносно пошкодження лімфоцитів, яке викликається оксидантами, хоча він і не є безпосередньо антиоксидантом.

Дослідження на людях, проведені останнім часом, дали цінну інформацію про можливі терапевтичні застосування таурину для впливу на імунні та гомеостатичні функції, що раніше ґрунтувалося тільки на результатах досліджень на тваринах. Як і для більшості амінокислот, які зустрічаються в природних умовах в організмі людини, підстави для демонстрації важливої ролі таурину в живленні, в основному пов'язані з епідеміологічними даними. Таурин важливий для розвитку центральної нервової системи і додавання його в раціон дітей дитячого віку і більш старшого віку є етапом, який рекомендований для профілактичного живлення. Було встановлено також, що таурин бере участь в модуляції апоптозу деяких типів клітин. Отже можна принаймні постулювати, що таурин грає досить важливу роль в захисті імунної системи. Сприятливі дії таурину були виявлені для численних свідчень, включаючи застійну серцеву недостатність і муковісцидоз.

Для солюбілізації ліпофільних інгредієнтів (тобто вітаміну D, вітаміну E і коригента) необхідний гідрофільно/ліпофільний баланс. Було встановлено, що для солюбілізації вказаних ліпофільних компонентів у водному сирогі, який запропонований у винаході, можна застосовувати визначені солюбілізатори (д). Субстанції, які використовують як солюбілізатори, як правило, є міжфазними поверхнево-активними речовинами. Такі поверхнево-активні речовини є амфифільними (біфункціональними) сполуками, молекули яких мають принаймні одну гідрофобну та одну гідрофільну частини. Гідрофобна група, як правило, є вуглеводневим ланцюгом простого полієфіру, зокрема, поліетиленоксидний ланцюг, прямий ланцюг, якщо це можливо, який містить 8-22 атоми вуглецю. Конкретні солюбілізатори можуть мати також (диметил)сілоксанові ланцюги або перфторировані вуглеводневі ланцюги у якості гідрофобної частини молекули. Гідрофільна група є негативно або позитивно зарядженою (тією, що гідратується) або нейтральною полярною головною групою. Серед солюбілізаторів переважними є неіонні солюбілізатори, зокрема, переважними є поліалкіленгліколи, полівінілпіролідони, поліетиленоксидні алкоксилати, блоксополімери етиленоксиду/пропіленоксиду, поліглюкозоалкоксилати і полісорбати та їх аналогів, включаючи їх різні сополімери, суміші полімерів і модифіковані полімери.

Особливо переважними є полісорбати, які представляють собою ефіри поліоксіетиленсорбітану та жирної кислоти, такі як Tween® 20 або Tween® 80 або їх суміші. Найбільш переважно солюбілізатор (д) є сумішшю, яка містить 20-60 мас.%, зокрема, приблизно 40 мас.% полісорбату 80, і 40-80 мас.%, зокрема приблизно 60 мас.% полісорбату 20.

Поняття "фармацевтична композиція" позначає композицію, яка придатна для лікарських засобів, які відпускаються за рецептом і без рецепту (ОТС) і які можуть бути отримані тільки від лікаря, в магазині хімічних продуктів або в аптеках.

Поняття "живильна добавка" позначає композицію, яка призначена для додавання до регулярної їжі додаткових живильних елементів, яка приймається, з метою поліпшення якості життя, і які можна вільно придбавати без рецепту в магазинах бакалійно-гастрономічних або супермаркетів, а не тільки в аптеках.

Переважно додатковий агент (є) містить принаймні одну підсолоджувальну речовину, принаймні один коригент, принаймні один інтенсифікатор смаку і запаху, принаймні один консервант, принаймні один антиоксидант і принаймні один співрозчинник.

Переважно підсолоджувальну речовину вибирають з групи, яка включає сахаринат натрію або кальцію, цикламат амонію, гліциризинат амонію, аспартам (1-метиловий ефір N-L-α-аспартил-L-фенілаланіну), глюкозу і глюцити, такі як інозит, маніт, ксиліт, сорбіт або дульцит.

Переважно коригент вибирають з групи, яка включає природну цитрусову або апельсинову або мандаринову есенцію і Prosweet®, який є природним коригентом, який поступає в продаж.

В ідеальному варіанті антиоксидант повинен бути розчинним в сиропі і безпечним для застосування в харчових продуктах і фармацевтичних препаратах. Було встановлено, що серед водорозчинних продуктів аскорбінова кислота в концентрації 0,1-1,0 мг/мл достатньою мірою зменшує окислювальне розкладання.

Крім того, було встановлено, що шляхом додавання невеликих кількостей амінополікарбонової кислоти (поняття спеціально включає солі кислоти) можна стабілізувати сиропи відносно розкладання. До придатних амінополікарбонових кислот і їх солей відносяться такі сполуки, які безпечні при їх прийомі всередину і які володіють розчинністю в препаратах у вигляді сиропу, яка достатня для приготування стабільної однофазної композиції. Сполуки, які поступають в продаж, які можна застосовувати, включають іміндіоцтову кислоту, метиліміндіоцтову кислоту, нітрилотріоцтову кислоту, етилендіамінтетраоцтову кислоту ("ЕДТК"), діетилентриамінпентаоцтову кислоту, 1,2-діамінциклогексантетраоцтову кислоту, N-гідроксіетилендіамінтетраоцтову кислоту і споріднені сполуки. Можна застосовувати суміші двох і більш вищезгаданих сполук. В даний час з погляду легкої доступності, безпеки, ефективності і вартості переважною є натрієва сіль ЕДТК, і в решті частини опису акцент зроблений на вказані речовини.

Композиція, яка запропонована у винаході, може містити також додаткові інгредієнти, такі як співрозчинники, включаючи диметилізосорбід, олії, включаючи соєву олію, і спирти, такі як етанол. На частку співрозчинника може доводитися від 0 до приблизно 2 мас.% при перерахунку на масу композиції, запропонованої у винаході, і більш переважно від приблизно 0,0005 до приблизно 0,5 мас.% при перерахунку на масу розчину, запропонованого у винаході. Найбільш переважно співрозчинник є етанолом і на його частку доводиться від приблизно 0,0005 до приблизно 0,005 мас.% при перерахунку на масу розчину, запропонованого у винаході. Олії можуть входити в кількості від 0 до приблизно 2 мас.% при перерахунку на масу розчину, запропонованого у винаході, і більш переважно від 0 до приблизно 1 мас.% при перерахунку на масу розчину, запропонованого у винаході.

Значення рН композиції можна регулювати шляхом додавання невеликих кількостей неорганічних та/або органічних кислот, зокрема, фосфорної та/або лимонної кислоти, як правило, не більше ніж приблизно 1-2 мас.% при перерахунку на масу композиції.

Зокрема, додатковий агент (є) містить перш за все сорбіт, сахарин натрію, апельсинову есенцію, фосфорну кислоту, лимонну кислоту, сорбат калію, бензоат натрію, динатрійедетат, (L)-аскорбінову кислоту і етанол.

В переважному варіанті здійснення винаходу композиція, яка запропонована у винаході, складається перш за все з:

- (а) вітаміну В₁ вітаміну В₂, вітаміну В₆, вітаміну D₃, вітаміну Е, декспантенолу та нікотинаміді;
- (б) лактату кальцію;
- (в) аргініну та гідрохлориду (L)-лізину;
- (г) таурину;
- (д) принаймні одного полісорбату;
- (е) сорбіту, сахарину натрію, апельсинової есенції, фосфорної кислоти, лимонної кислоти, сорбату калію, бензоату натрію, динатрійедетату, (L)-аскорбінової кислоти та етанолу; і
- (ж) води.

Найбільш переважно в 1 мл фармацевтичній композиції або живильної добавки міститься перш за все:

- (а) 0,1-0,3 мг вітаміну В₁ 0,1-0,3 мг вітаміну В₂, 0,2-0,6 мг вітаміну В₆, 10- 40 МО вітаміну D₃, 0,5-1,5 мг вітаміну Е, 0,2-1,0 мг декспантенолу та 0,7-2,0 мг нікотинаміді;
- (б) 20-150 мг лактату кальцію;
- (в) 5-15 мг аргініну та 10-30 мг гідрохлориду (L)-лізину;
- (г) 5-15 мг таурину;
- (д) 3,0-25 мг принаймні одного полісорбату;
- (е) 200-300 мг сорбіту (який не кристалізується), 70%-вий розчин, який містить 10-40% води, 0,5-1,5 мг сахарину натрію, 0,5-1,5 мг апельсинової есенції, 10-20 мг фосфорної кислоти (85%-вий концентрат), 0,2-1,5 мг моногідрату лимонної кислоти, 0,5-1,5 мг сорбату калію, 0,8-2,0 мг бензоату натрію, 0,05-0,5 мг динатрійедетату, 0,5-1,5 мг (L)-аскорбінової кислоти та 0,001-0,1 мг етанолу; і
- (ж) вода.

Для реалізації переваг винаходу компоненти повинні залишатися в розчині і розчин повинен зберігати стабільність протягом такого періоду часу і при таких умовах, які, як правило, мають місце при застосуванні споживачем. При проведенні численних тестів було встановлено, що розчин, запропонований в даному винаході, зберігає стабільність і не втрачає своїх властивостей. Наприклад, розчин зберігали ("поміщали на полку") при кімнатній температурі протягом тривалих періодів часу, при цьому він залишався прозорим і стабільним і не відбувалося осадження діючих речовин. Крім того, розчин піддавали дії змін температурних умов (від охолодження в холодильнику до кімнатної температури), при цьому діючі речовини не кристалізувалися і розчин залишався стабільним і прозорим.

Розчин, запропонований у винаході, можна приготувати шляхом змішування інгредієнтів. Це змішування переважно здійснюють при підвищеній температурі з додаванням зсувного зусилля. Хоча прикладене зсувне зусилля не обов'язково сприяє кращій розчинності будь-якого інгредієнта, воно, мабуть, забезпечує більш високу стабільність розчину при його обробці та зберіганні. Потім переважно суміш діючих речовин та ексципієнтів додають до води. Процес можна здійснювати повністю або

частково в атмосфері азоту, якщо присутність кисню може привести до зміни забарвлення або іншої несприятливої дії на будь-який інгредієнт в розчині.

Набір компонентів, як правило, складається з флакона, який містить воду (ж) і необов'язково інші рідкі ексципієнти, такі як співрозчинник, і кришку флакона, яка є захисною оболонкою, в якій знаходяться діючі речовини (а)-(г) та тверді компоненти ексципієнтів (д) та (є). Перед тим, як відкрити флакон, компоненти, які містяться в кришці, вивільняють і змішують з рідкими компонентами, що містяться в корпусі флакона. Такі флакони описані, наприклад, в європейських заявках на патент EP 0093090, EP 0344849, EP 0577200 і EP 0599189 та в німецькій заявці на патент DE 10245172.9, повний вміст яких включений в даний опис як посилання.

Нижче композиція, яка запропонована у винаході, пояснена на прикладі. Він приведений тільки для ілюстрації можливого варіанту здійснення винаходу і не направлений на обмеження його об'єму.

Приклад 1

Сироп, який містить полівітаміни, готують з використанням наступних компонентів:

Компоненти	Необхідна кількість (мг/мл)	Функція
Діючі речовини		
лактат кальцію-5H ₂ O, який відповідає кількості кальцію:	66,66 мг	діюча речовина
гідрохлорид тіаміну, вітамін B ₁	8,67 мг	діюча речовина
рибофлавін-5'-Na-фосфат-2H ₂ O, вітамін B ₂	0,20 мг	діюча речовина
гідрохлорид піридоксину, вітамін B ₆	0,23 мг	діюча речовина
холекальциферол, вітамін D ₃	0,40 мг	діюча речовина
ацетат d,l-α-токоферолу	0,67 мкг	діюча речовина
нікотинамід, вітамін PP	26,67 МО	діюча речовина
D-пантенол, декспантенол	1,00мг	діюча речовина
Таурин	1,33 мг	діюча речовина
Аргінін	0,67 мг	діюча речовина
гідрохлорид L-лізину	10 мг	діюча речовина
ексципієнти	10 мг	діюча речовина
апельсинова есенція	20 мг	коригент
сорбіт 70%-вий розчин (який не кристалізується)	1,00 мг	розчинник, підсолоджувальна речовина
натрійкарбоксиметилцелюлоза (кармелоза натрію)	240,00 мг	агент, який суспендує
полісорбат 80	6,86 мг	солубілізатор
полісорбат 20	5,00 мг	солубілізатор
сахарин натрію-2H ₂ O	7,50 мг	підсолоджувальна речовина
фосфорна кислота конц. (85 мас.%)	1,00 мг	підкислювач та інтенсифікатор смаку та запаху
сорбат калію	14,70 мг	консервант
бензоат натрію	1,18 мг	консервант
лимонна кислота-H ₂ O	1,34 мг	інтенсифікатор смаку та запаху
	0,67 мг	

Компоненти	Необхідна кількість (мг/мл)	Функція
етилендіамінотетраацетат·2H ₂ O, динатрієва сіль (динатрійедетат)	0,10 мг	стабілізатор
L-аскорбінова кислота	1,00 мг	антиоксидант
етанол, 96%-вий	0,02 мг	розчинник
очищена вода	q.s. до 1 мл	розчинник

Діючі речовини та ексципієнти змішують і розчиняють у воді.