

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 635**

51 Int. Cl.:

A61K 31/51	(2006.01)	A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/525	(2006.01)	A23L 1/302	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	A23L 1/305	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	A23L 1/304	(2006.01)
A61K 31/4415	(2006.01)	A61P 3/02	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01)		
A61K 31/593	(2006.01)		
A61K 33/06	(2006.01)		
A61K 31/198	(2006.01)		
A61K 31/185	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04764115 .4**
96 Fecha de presentación: **13.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1658079**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Jarabe multivitamínico para niños o adultos jóvenes**

30 Prioridad:
19.08.2003 EP 03018606

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2012

73 Titular/es:
**PHARMATON S.A.
VIA MULINI
6934 BIOGGIO, CH**

72 Inventor/es:
**CAMPONOVO, Fabrizio y
DANINI, Fabio**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 386 635 T3

DESCRIPCIÓN

Jarabe multivitamínico para niños o adultos jóvenes

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere a una composición farmacéutica o dietética mejorada, en forma de un jarabe acuoso, que consta esencialmente de (a) las vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes, (b) una fuente de calcio adecuada, (c) al menos un aminoácido dibásico, (d) taurina, (e) al menos un solubilizante, (f) al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, mejoradores del sabor, conservantes, antioxidantes, co-disolventes, y (g) agua, en donde el aminoácido dibásico (c) es arginina y/o lisina.

15 2. INFORMACIÓN BÁSICA

20 Las preparaciones de vitaminas y minerales se administran comúnmente para tratar enfermedades específicas o como complementos nutricionales generales. Estudios recientes han aclarado las importantes funciones fisiológicas que desempeñan las vitaminas y los minerales, y han establecido una correlación entre las deficiencias o excesos de estos nutrientes y las etiologías de ciertas enfermedades de los seres humanos. Véase, por ejemplo, Diplock, "Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview," Am. J. Clin. Nutr., 53:189-193 (1991); Documenta Geigy Scientific Tables, 457-497, (Diem and Cemtuer eds., 7th ed., 1975).

25 Se ha llegado a reconocer además que diferentes grupos de la población humana requieren diferentes cantidades y tipos de vitaminas y minerales para prevenir o aliviar enfermedades, así como para mantener un buen estado general de salud. Por ejemplo, es sabido que la lisina, como aminoácido esencial, aumenta el apetito y, junto con la Vitamina D3, mejora la absorción del calcio. La técnica anterior que se ocupa de la lisina como complemento nutricional puede ser ilustrada mejor por las siguientes referencias:

30 Albanese A.A. *et al.*, NY State J. Med. 1955; 55, 3453-3456 describen el aporte complementario de lisina en la alimentación de los lactantes. Graham G.G. *et al.*, Am. J. Clin. Nutr. 1969; 22 (11), 1459-1468 describen el efecto del enriquecimiento en lisina de la harina de trigo para la evaluación en los lactantes. Civitelli R. *et al.*, Nutrition 1992; 8 (6), 400-405, describen el metabolismo de (L)-lisina y calcio en los seres humanos. Fürst P., Nutrition 1993; 9 (1), 71-72 propone la (L)-lisina como una herramienta nutricional en la profilaxis y tratamiento de la osteoporosis. Flodin N. W., J. Am. Coll. Nutr. 1997; 16 (1), 7-21, revisa la función metabólica, la farmacología y la toxicología de la lisina.

35 La solicitud de patente internacional WO 03/035027, por ejemplo, describe un comprimido masticable para niños que comprende una composición de multivitaminas, lisina y un agente enmascarador del sabor.

40 La patente rumana RO76070 describe un jarabe multivitamínico que contiene vitaminas B1, B2, B6, C y PP.

45 La patente rusa RU 2 189 753 propone un producto lácteo esterilizado para la nutrición de los lactantes desde el nacimiento hasta los cinco meses, que comprende leche, concentrado de las proteínas del suero, aceites, azúcar, minerales, vitaminas solubles en agua, vitaminas solubles en grasas, inositol, L-carnitina, taurina y agua.

50 El modelo de utilidad alemán DE 201 16 346 U1 describe un producto que es una combinación de micronutrientes, basado en vitaminas, ácido fólico, magnesio, arginina, coenzima Q10, carotenoides y ácidos grasos omega. Sin embargo, este documento indica claramente, que estos componentes tienen una baja miscibilidad y que es difícil obtener composiciones homogéneas, en particular en soluciones acuosas, ya que algunos de los componentes pueden llegar a ser parcial o completamente insolubles o tener una baja absorción en el cuerpo. Por tanto, el documento DE 201 16 346 U1 propone dividir los diferentes ingredientes activos en diferentes formas farmacéuticas.

55 A pesar de los esfuerzos precedentes para mejorar los aportes complementarios de vitaminas, minerales y aminoácidos, en particular para los niños, los complementos convencionales presentan varias deficiencias. Un problema digno de atención es que debido a la mala miscibilidad y a la comparablemente alta cantidad de diferentes vitaminas, las formas de dosificación se hacen muy voluminosas y duras de tragar especialmente para los niños.

60 Surgen por tanto problemas, acerca de la obediencia por parte de los niños para tomar las diferentes formas de dosificación, con el fin de tener una cobertura completa de sus necesidades en materia de micronutrientes.

65 Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar a los seres humanos, en particular a los niños y/o jóvenes, aportes complementarios de aminoácidos esenciales y vitaminas.

Además, las preparaciones de vitaminas y minerales disponibles hasta ahora para los niños no proporcionan suficientes ingredientes activos para mejorar el apetito y el crecimiento.

Sería deseable por tanto, proporcionar un complemento de multi-vitaminas y minerales para niños que resolviera las deficiencias mencionadas de la técnica anterior.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado que una composición farmacéutica o dietética en forma de un jarabe acuoso, que consta esencialmente de (a) las vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes, (b) una fuente de calcio, (c) al menos un aminoácido dibásico seleccionado entre arginina y lisina, (d) taurina, (e) al menos un solubilizante, (f) al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, mejoradores del sabor, conservantes, antioxidantes, co-disolventes, y (g) agua, es un micro-nutriente óptimo para los niños, es altamente estable y suscita una buena obediencia para tomarlo por parte de los niños.

Otro aspecto de la presente invención es un método para complementar las necesidades alimentarias de un niño o de un adulto joven, comprendiendo dicho método administrar a dicho niño o adulto joven una cantidad complementaria de la dieta de la forma de dosificación unitaria farmacéutica o dietética según la invención.

Además, la invención se refiere al uso de una forma de dosificación unitaria farmacéutica o dietética según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica o dietética para complementar las necesidades alimentarias de un niño o de un adulto joven.

Además, la invención se refiere a un kit farmacéutico de piezas, para la preparación de una forma de dosificación unitaria farmacéutica o dietética según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende dos compartimentos (I) y (II), en el que

el compartimento (I) contiene:

(a) las vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes, (b) una fuente de calcio, (c) al menos un aminoácido dibásico, en donde el aminoácido dibásico (c) es arginina y/o lisina, (d) taurina, (e) al menos un solubilizante, y (f) al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, mejoradores del sabor, conservantes, antioxidantes, co-disolventes; y

el compartimento (II) contiene:

(g) agua y opcionalmente los componentes líquidos de (e) y (f).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los componentes (a) a (d) se formulan con los componentes (e) a (g) conjuntamente en una formulación estable. La formulación está en la forma de un jarabe acuoso estable para administración oral.

El término "una persona" o "una persona que lo necesite" o "paciente" como se ha usado aquí anteriormente y como se usa de aquí en adelante, se refiere a un niño o adulto joven, varón o mujer, sano que necesita una mejora de su estado nutricional. Por regla general tales personas son gente joven con una edad entre 10 meses y 20 años, preferiblemente entre 1 y 15 años con una edad media de 8 años.

El término "cantidad efectiva" como se usa aquí, significa una cantidad suficiente para mejorar el estado nutricional cuando los componentes (a) a (d) se administran conjuntamente en una única forma de dosificación. Por regla general la combinación de los componentes (a) a (d) muestra un efecto sinérgico, lo que significa que el efecto sobre el estado nutricional es más alto que el esperado de los meros efectos aditivos de los componentes individuales (a) a (d) y/o de los componentes individuales (a), (b), (c) y (d) solos.

Bajo el término "vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes" se entiende las vitaminas que son beneficiosas para la gente joven.

Una amplia variedad de las vitaminas (a) son seguras para el consumo de niños. Estas vitaminas incluyen Vitamina A o beta-caroteno, Vitamina B₁ (como tiamina o mononitrato de tiamina), Vitamina B₂ (como riboflavina), Vitamina B₃ (como niacina), Vitamina B₆ (como piridoxina o hidrocloreto de piridoxina), Vitamina B₉ (ácido fólico), Vitamina B₁₂ (cianocobalamina o hidroxicobalamina), Vitamina H (biotina), Vitamina C (ácido ascórbico), Vitamina D, Vitamina E (como dl-alfa-acetato), Vitamina K, Dexpantenol, Nicotinamida (niacinamida), Tocoferil, y sus mezclas. Tales vitaminas están comercialmente disponibles de fuentes conocidas por los expertos en la técnica, tales como Hoffmann-LaRoche Inc. (Nutley, N.J.).

Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención contiene al menos una vitamina seleccionada del grupo constituido por β -caroteno, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina B₁₂, Vitamina C, Vitamina D₃, Vitamina E, Ácido fólico, Dexpantenol, Nicotinamida y Biotina, en particular aquellas formas de dosificación, en las que la mezcla multivitamínica consta de Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina D₃, Vitamina E, Dexpantenol y Nicotinamida.

Además la fuente de calcio (b) preferida, se selecciona entre lactato de calcio y carbonato de calcio, y la más preferida es lactato de calcio.

Preferiblemente los aminoácidos dibásicos (c) son una mezcla de arginina y lisina.

Es conocida la arginina como un aminoácido semi-esencial, ya que usualmente se sintetiza en el cuerpo humano pero en cantidades insuficientes para cubrir las necesidades de los sujetos jóvenes, en crecimiento. La arginina ha demostrado efectos sobre la función endocrina y se sabe que estimula la liberación de catecolaminas, insulina, glucagón, prolactina, y hormona del crecimiento. Es también el precursor de óxido nítrico (NO) y se cree que muchas de las acciones clínicas de la arginina están mediadas por su efecto sobre el factor de relajación derivado del endotelio.

El complemento de arginina es aparentemente capaz de regular por incremento la función inmunitaria y desempeña un importante papel de arginina en la inmunonutrición (definida como el efecto de la provisión de nutrientes específicos sobre la función inmunitaria). Se considera la arginina como un factor terapéutico prometedor en pediatría, al ser el sustrato para la NO-sintasa, ya que el NO desempeña un papel esencial en la relajación del músculo liso y en el flujo sanguíneo. Específicamente, algunos autores prevén un claro papel de este aminoácido en la prevención y tratamiento de problemas respiratorios, junto con la actividad ya mencionada en el sistema inmunitario. Las aplicaciones clínicas de la arginina varían ampliamente. Este aminoácido, por ejemplo, ha sido descrito como beneficioso para los individuos con defensas inmunitarias reducidas. Debido a los efectos estimuladores de la arginina sobre el NO, este aminoácido ha sido descrito también como útil en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

La lisina es necesaria para la síntesis endógena de la carnitina, que se proporciona exógenamente por la leche y la carne, dos componentes alimentarios que a menudo faltan en los países en desarrollo. La carnitina es esencial para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial. La beta-oxidación de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias, proporcionando de este modo energía durante los periodos de ayuno o durante el ejercicio físico intenso. Los signos clínicos de la deficiencia de carnitina son, por ejemplo, debilidad muscular, hipotonía y dismotilidad intestinal. El arroz, trigo, mijo, avena y centeno contienen dosis extremadamente bajas de lisina. Para los grupos de población que tienen los cereales como su principal fuente de proteínas, se recomienda un complemento alimentario de lisina. Esto es particularmente necesario en los lactantes y en los niños en edad pre-escolar, porque sus requerimientos de lisina no pueden ser cubiertos adecuadamente de otra manera. Se ha confirmado que la lisina es el aminoácido limitante en la dieta de los niños en edad pre-escolar y escolar. En tales casos, el desequilibrio de aminoácidos puede llevar a la malnutrición. Aunque un desequilibrio de aminoácidos es improbable en las poblaciones sanas de los países industrializados, esto no es, de ningún modo, una cosa rara en otras partes del mundo. Una serie de estudios han demostrado que el uso de la lisina como un complemento en la dieta de los niños que viven principalmente de cereales dio como resultado una aceleración en la ganancia de peso. Se confirmó que la lisina era el aminoácido limitante en el arroz y en el trigo y la utilidad de un complemento alimentario de lisina a estos dos cereales ha sido demostrada ahora. Recientemente, se ha discutido la utilidad potencial de la lisina tanto para intervenciones preventivas como terapéuticas en la osteoporosis. Un estudio clínico ha dado a entender que la L-lisina puede aumentar la absorción del calcio intestinal y al mismo tiempo mejorar la conservación renal del calcio absorbido. Por tanto, parece que el aporte complementario de L-lisina en la dieta es una herramienta nutricional prometedora en el tratamiento profiláctico de la osteoporosis.

La taurina (ácido 2-aminoetanosulfónico) es un aminoácido llamado condicionalmente esencial. Se ha encontrado libre o en péptidos sencillos pero no se utiliza en la síntesis de proteínas. Los estudios *in vivo* han demostrado que la taurina es esencial en una serie de aspectos del desarrollo de los mamíferos. Además, los niveles bajos de taurina se asocian con diferentes lesiones patológicas, incluyendo cardiomiopatía, degeneración retinal, y retraso del crecimiento. Se sabe que la taurina desempeña un importante papel en numerosas funciones fisiológicas, incluyendo la desintoxicación, estabilización de la membrana, osmorregulación, y modulación de los niveles de calcio celular. La taurina ha sido usada también en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, epilepsia y otros trastornos de convulsiones, degeneración macular, enfermedad de Alzheimer, trastornos hepáticos, y fibrosis quística. Una investigación reciente ha demostrado que la taurina desempeña un papel protector frente al daño en los linfocitos inducido por oxidantes, sin ser, sin embargo, directamente un antioxidante. Los estudios basados en humanos han proporcionado recientemente información valiosa sobre las potenciales aplicaciones terapéuticas de la taurina en las funciones inmunitarias y homeostáticas, una característica que previamente sólo se había basado en estudios animales. Como para la mayor parte de los aminoácidos naturales del cuerpo humano, los indicios usados para demostrar la importancia de la taurina en la nutrición están probablemente ligados a las pruebas epidemiológicas. La taurina es importante en el desarrollo del sistema nervioso central y un aporte complementario en la dieta, en la infancia y en las últimas fases, es un paso recomendado en la nutrición preventiva. Se ha demostrado también que la taurina está implicada en la modulación de la apoptosis en varios tipos de células. Por tanto, se puede plantear al menos, un papel bastante importante de la taurina en la protección del sistema inmunitario. Se han demostrado los efectos beneficiosos de la taurina en una serie de indicaciones, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva y la fibrosis quística.

Existe la necesidad de un equilibrio hidrófilo/lipófilo con el fin de solubilizar los ingredientes lipófilos (esto es, la Vitamina D, la Vitamina E y el agente aromatizante). Se ha encontrado que ciertos solubilizantes (e) son adecuados para

solubilizar estos componentes lipófilos en el jarabe acuoso según la invención. Las sustancias usadas como solubilizantes son usualmente tensioactivos activos en la interfase. Estos tensioactivos son compuestos anfífilos (bifuncionales) con al menos una parte de la molécula hidrófoba y una parte hidrófila. El grupo hidrófobo es usualmente una cadena de poliéter-hidrocarburo, en particular una cadena de polietileno, si es posible una cadena lineal, con ocho a 22 átomos de carbono. Los solubilizantes particulares pueden tener también cadenas de (dimetil)-siloxano o cadenas de hidrocarburo perfluorado como la parte hidrófoba de la molécula. El grupo hidrófilo es o bien un grupo cargado negativamente o positivamente (hidratable) o bien un grupo de cabeza polar neutro. Entre los solubilizantes, se prefieren los solubilizantes no iónicos y son particularmente preferidos los polialquilen-glicoles, polivinil-pirrolidonas, polietilenoalcoxilatos, co-polímeros en bloque de etileno / propileno, poliglucosa-alcoxilatos y polisorbatos y sus análogos, incluyendo diferentes copolímeros, mezclas de polímeros y sus polímeros modificados.

Particularmente preferidos son los polisorbatos, y estos son ésteres de polioxietileno-sorbitano y ácido graso tales como Tween® 20 o Tween® 80 o sus mezclas. Muy preferiblemente, el solubilizante (e) es una mezcla constituida por 20 a 60 %, en particular aproximadamente 40 % en peso de polisorbato 80, y 40 a 80 %, en particular aproximadamente 60 % en peso de polisorbato 20.

El término "composición farmacéutica" significa una composición, que es adecuada para medicamentos de prescripción y publicitarios (OTC), y que está disponible a partir de los médicos, solamente en las farmacias o en los drugstores.

El término "complemento dietético" significa una composición, que es para complementar la ingestión regular de alimentos con elementos nutricionales adicionales para mejorar la calidad de vida, y que está libremente disponible sin prescripción en los almacenes o supermercados, pero no solamente en los drugstores.

Preferiblemente el agente adicional (f) comprende al menos un agente edulcorante, al menos un agente aromatizante, al menos un mejorador del sabor, al menos un conservante, al menos un antioxidante, y al menos un co-disolvente.

Preferiblemente el agente edulcorante se selecciona del grupo constituido por sacarinato de sodio o de calcio, ciclamato de amonio, glicirricinato de amonio, aspartamo (N-L- α -aspartil-L-fenilalanina-1-metil-éster), glucosa y glucitoles tales como inositol, manitol, xilitol, sorbitol o dulcitol.

Preferiblemente el agente aromatizante se selecciona del grupo constituido por esencia natural de cítricos o naranja o mandarina y Prosweet®, que es un aromatizante natural comercialmente disponible.

Idealmente, el antioxidante será soluble en el jarabe y es seguro para uso en alimentos y preparaciones farmacéuticas. Entre los materiales solubles en agua, se encontró que el ácido ascórbico de 0,1 a 1,0 mg/ml reduce suficientemente la degradación oxidativa.

Además, se ha encontrado que la adición de pequeñas cantidades de un ácido aminopolicarboxílico, incluyendo específicamente en el término las sales de los ácidos, puede estabilizar a los jarabes frente a la degradación. Los ácidos aminopolicarboxílicos y sus sales son aquellos que son seguros para la ingestión y tienen suficiente solubilidad en las formulaciones de jarabe para hacer una composición estable de una sola fase. Los compuestos comercialmente disponibles que se pueden usar incluyen ácido iminodiacético, ácido metiliminodiacético, ácido nitrilotriacético, ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido dietilentriaminopentaacético, ácido 1,2-diaminociclohexanotetraacético, ácido N-hidroxietilendiaminotriacético y compuestos relacionados. Las mezclas de dos o más de los ácidos anteriores son adecuadas para el uso. Desde el punto de vista de fácil disponibilidad, seguridad, eficacia y coste, la sal de sodio de EDTA es actualmente preferida, y lo que resta de esta descripción se enfocará sobre estos materiales.

La composición de la invención puede contener también ingredientes adicionales tales como codisolventes, incluyendo dimetil-iso-sorbitol, aceites, incluyendo aceite de soja, y alcoholes tales como etanol. El codisolvente puede constituir desde 0 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso de la composición de la invención, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,0005 % en peso hasta aproximadamente 0,5 % en peso de la solución de la invención. Lo más preferiblemente, el codisolvente es etanol y constituye desde aproximadamente 0,0005 % en peso hasta aproximadamente 0,005 % en peso de la solución de la invención. Los aceites pueden constituir de 0 % a aproximadamente 2 % en peso de la solución de la invención, y más preferiblemente de 0 % a aproximadamente 1 % en peso de la solución de la invención.

El pH de la composición se puede ajustar mediante la adición de pequeñas cantidades de ácidos inorgánicos y/o orgánicos, en particular ácido fosfórico y/o ácido cítrico, usualmente no más de aproximadamente 1-2 % en peso de la composición.

En particular, el agente adicional (f) consta esencialmente de sorbitol, sacarina sódica, esencia de naranja, ácido fosfórico, ácido cítrico, sorbitato de potasio, benzoato de sodio, edetato de disodio, ácido (L)-ascórbico y etanol.

En una realización preferida, la composición según la invención consta esencialmente de:

- (a) Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina D₃, Vitamina E, Dexpantenol y Nicotinamida;
- (b) lactato de calcio;
- (c) arginina e hidrocloreuro de (L)-lisina;
- (d) taurina;
- (e) al menos un polisorbato;
- (f) sorbitol, sacarina sódica, esencia de naranja, ácido fosfórico, ácido cítrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, edetato de disodio, ácido (L)-ascórbico y etanol; y
- (g) agua.

Lo más preferiblemente, 1 ml de la composición farmacéutica o complemento dietético consta esencialmente de:

- (a) 0,1 a 0,3 mg de Vitamina B₁, 0,1 a 0,3 mg de Vitamina B₂, 0,2 a 0,6 mg de Vitamina B₆, 10 a 40 U.I. de Vitamina D₃, 0,5 a 1,5 mg de Vitamina E, 0,2 a 1,0 mg de Dexpantenol y 0,7 a 2,0 mg de Nicotinamida;
- (b) 20 a 150 mg de lactato de calcio;
- (c) 5 a 15 mg de arginina y 10 a 30 mg de hidrocloreuro de (L)-lisina;
- (d) 5 a 15 mg de taurina;
- (e) 3,0 a 25 mg de al menos un polisorbato;
- (f) 200 a 300 mg de solución de sorbitol al 70 % (no cristalizable) que contiene 10 a 40 % de agua, 0,5 a 1,5 mg de sacarina sódica, 0,5 a 1,5 mg de esencia de naranja, 10 a 20 mg de ácido fosfórico (concentrado al 85 %), 0,2 a 1,5 mg de ácido cítrico monohidratado, 0,5 a 1,5 mg de sorbato de potasio, 0,8 a 2,0 mg de benzoato de sodio, 0,05 a 0,5 mg de edetato de disodio, 0,5 a 1,5 mg de ácido (L)-ascórbico y 0,001 a 0,1 mg de etanol; y
- (g) agua.

Los componentes deben permanecer en solución para conseguir los beneficios de la invención, y la solución debe permanecer estable a lo largo del tiempo y en las condiciones que normalmente se encuentran en las aplicaciones de consumo. La solución descrita en la presente invención se ha encontrado que es estable y robusta en una serie de ensayos. Por ejemplo, se ha colocado la solución "en la estantería" a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo, y ha permanecido límpida y estable, sin precipitación de los ingredientes activos. Además, se ha sometido la solución a condiciones alternativas de refrigeración y temperatura ambiente, y los ingredientes no han cristalizado, y han permanecido estables y límpidos.

La solución de la invención se puede preparar mezclando los ingredientes. Esta mezcla tiene lugar preferiblemente a una temperatura elevada y con aplicación de cizallamiento. Aunque el cizallamiento aplicado no proporciona necesariamente una mayor solubilidad de cualquier ingrediente, parece que proporciona mejor estabilidad de la solución durante la manipulación y almacenaje. Preferiblemente, se añade entonces al agua, una mezcla de los ingredientes activos y los excipientes. El procedimiento se puede llevar a cabo en todo o en parte en una atmósfera de nitrógeno si la presencia de oxígeno pudiera colorear o dañar de otra manera a cualquier ingrediente de la solución.

El kit de piezas, por regla general, constará de un frasco que contiene agua (g) y opcionalmente los otros excipientes líquidos tales como el codisolvente, y un tapón del frasco que comprende un receptáculo que representa un alojamiento para los ingredientes activos (a) a (d) y los componentes sólidos de los excipientes (e) y (f). Antes de abrir el frasco, los componentes contenidos en el tapón del frasco se liberan y se mezclan con los componentes líquidos contenidos en el cuerpo del frasco. Tales frascos están descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patentes europeas EP 0 093 090, EP 0 344 849, EP 0 577 200 y EP 0 599 189 y en la solicitud de patente alemana DE 102 45 172.9.

El Ejemplo que sigue sirve para ilustrar la formulación según la invención.

Ejemplo 1

Se prepara un jarabe multivitamínico con los siguientes componentes:

Componentes	Cantidad declarada (mg/ml)	Función
<u>Ingredientes activos</u>		
Lactato de calcio 5H ₂ O	66,66 mg	ingrediente activo
Corresponde a: Calcio	8,67 mg	

Hidrocloruro de tiamina <i>Vitamina B1</i>	0,20 mg	ingrediente activo
Riboflavina-5'-fosfato Na·2H ₂ O <i>Vitamina B2</i>	0,23 mg	ingrediente activo
Hidrocloruro de piridoxina <i>Vitamina B6</i>	0,40 mg	ingrediente activo
Colecalciferol <i>Vitamina D3</i>	0,67 µg 26,67 UI	ingrediente activo
Acetato de d,l-α-tocoferol	1,00 mg	ingrediente activo
Nicotinamida <i>Vitamina PP</i>	1,33 mg	ingrediente activo
D-Pantenol <i>Dexpantenol</i>	0,67 mg	ingrediente activo
Taurina	10 mg	ingrediente activo
Arginina	10 mg	ingrediente activo
Hidrocloruro de L-lisina	20 mg	ingrediente activo
<u>Excipientes</u>		
Esencia de naranja	1,00 mg	agente aromatizante
Sol. de sorbitol al 70 % (no cristalizante)	240,00 mg	disolvente, agente edulcorante
Carboximetilcelulosa sódica (Carmelosa sódica)	6,86 mg	agente de suspensión
Polisorbato 80	5,00 mg	solubilizante
Polisorbato 20	7,50 mg	solubilizante
Sal de sacarina sódica ·2H ₂ O	1,00 mg	agente edulcorante
Ácido fosfórico concentrado (85 % p/p)	14,70 mg	Acificador y mejorador del sabor
Sorbato de potasio	1,18 mg	conservante
Benzoato de sodio	1,34 mg	conservante
Ácido cítrico·H ₂ O	0,67 mg	mejorador del sabor
Sal, etilendiaminotetra-acetato de disodio ·2H ₂ O (Edetato de disodio)	0,10 mg	agente estabilizante
Ácido L-ascórbico	1,00 mg	antioxidante

ES 2 386 635 T3

-

Etanol al 96 %	0,02 mg	disolvente
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	disolvente

Los ingrediente activos y los excipientes se mezclan y se disuelven en agua.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o dietética en forma de un jarabe acuoso, que consta esencialmente de (a) las vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes, en donde las vitaminas (a) se seleccionan del grupo que consiste en Vitamina A, beta-caroteno, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₃, Vitamina B₆, Vitamina B₉, Vitamina B₁₂, Vitamina H, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Dexpantenol y Nicotinamida, (b) una fuente de calcio, (c) al menos un aminoácido dibásico, (d) taurina, (e) al menos un solubilizante, (f) al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, mejoradores del sabor, conservantes, antioxidantes, co-disolventes, y (g) agua, cuya mejora consiste en que el aminoácido dibásico (c) es arginina y/o lisina.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que las vitaminas (a) se seleccionan del grupo constituido por Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina D₃, Vitamina E, Dexpantenol y Nicotinamida.
3. Una composición según la reivindicación 1 o 2, en la que la fuente de calcio (b) se selecciona entre lactato de calcio y carbonato de calcio.
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solubilizante (e) es al menos un polisorbato.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente adicional (f) comprende al menos un agente edulcorante, al menos un agente aromatizante, al menos un mejorador del sabor, al menos un conservante, al menos un antioxidante, y al menos un co-disolvente.
6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente adicional (f) consta esencialmente de sorbitol, sacarina sódica, esencia de naranja, ácido fosfórico, ácido cítrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, edetato de disodio, ácido (L)-ascórbico y etanol.
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consta esencialmente de
- (a) Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₆, Vitamina D₃, Vitamina E, Dexpantenol y Nicotinamida;
 - (b) lactato de calcio;
 - (c) arginina e hidrocloreto de (L)-lisina;
 - (d) taurina;
 - (e) al menos un polisorbato;
 - (f) sorbitol, sacarina sódica, esencia de naranja, ácido fosfórico, ácido cítrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, edetato de disodio, ácido (L)-ascórbico y etanol; y
 - (g) agua.
8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que 1 ml de la misma consta de:
- (a) 0,1 a 0,3 mg de Vitamina B₁, 0,1 a 0,3 mg de Vitamina B₂, 0,2 a 0,6 mg de Vitamina B₆, 10 a 40 U.I. de Vitamina D₃, 0,5 a 1,5 mg de Vitamina E, 0,2 a 1,0 mg de Dexpantenol y 0,7 a 2,0 mg de Nicotinamida;
 - (b) 20 a 150 mg de lactato de calcio;
 - (c) 5 a 15 mg de arginina y 10 a 30 mg de hidrocloreto de (L)-lisina;
 - (d) 5 a 15 mg de taurina;
 - (e) 3,0 a 25 mg de al menos un polisorbato;
 - (f) 200 a 300 mg de solución de sorbitol al 70 % (no cristalizante) que contiene 10 a 40 % de agua, 0,5 a 1,5 mg de sacarina sódica, 0,5 a 1,5 mg de esencia de naranja, 10 a 20 mg de ácido fosfórico (concentrado al 85 %), 0,2 a 1,5 mg de ácido cítrico monohidratado, 0,5 a 1,5 mg de sorbato de potasio, 0,8 a 2,0 mg de benzoato de sodio, 0,05 a 0,5 mg de edetato de disodio, 0,5 a 1,5 mg de ácido (L)-ascórbico y 0,001 a 0,1 mg de etanol; y
 - (g) agua.
9. Uso de una forma de dosificación unitaria farmacéutica o dietética según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de una composición farmacéutica o dietética para complementar las necesidades dietéticas de personas con una edad entre 10 meses y 20 años.
10. Un kit farmacéutico de piezas listo para uso, para la preparación de una forma de dosificación unitaria farmacéutica o dietética según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende dos compartimentos (I) y (II), en el que el compartimento (I) contiene
- (a) las vitaminas recomendadas para el consumo de niños o adultos jóvenes, seleccionadas del grupo que consiste en Vitamina A, beta-caroteno, Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₃, Vitamina B₆, Vitamina B₉, Vitamina B₁₂, Vitamina H, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Dexpantenol y Nicotinamida, (b) una fuente de calcio, (c) al menos un aminoácido dibásico, en donde el aminoácido dibásico (c) es arginina y/o lisina, (d) taurina, (e) al menos

un solubilizante, y (f) al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, mejoradores del sabor, conservantes, antioxidantes, co-disolventes; y el compartimento (II) contiene agua.