



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98094763, 09.09.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2002

(46) Дата публикации: 15.05.2002

(19) **UA** (11) **31 464** (13) **C2**

(51)МПК ⁷ **A 61K 31/00 A, A 61K 31/51 B,
A 61K 31/525 B, A 61K 33/00 B, A
61K 33/26 B, A 61K 33/30 B, A
61K 33/32 B, A 61K 33/34 B**

(72) Изобретатель:

Григорьева Анна Саввична, UA,
Конахович Наталья Филимоновна, UA,
Киричок Лора Михайловна, UA,
Мохорт Николай Антонович, UA,
Стефанов Александр Викторович, UA,
Штейнгарт Марк Владимирович, UA,
Гончаров Николай Иванович, UA,
Скакун Нонна Николаевна, UA,
Даневич Александр Ильич, UA,
Бородин Лариса Александровна, UA,
Кожачина Инга Петровна, UA,
Бакал Лариса Викторовна, UA,
Кирей Зоя Николаевна, UA

(73) Патентовладелец:

Институт фармакологии и токсикологии
Академии медицинских наук Украины, UA

(54) МИКРОЭЛЕМЕНТНО-ВИТАМИННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ИМЕЮЩАЯ АНТИСТРЕССОРНУЮ АКТИВНОСТЬ И ПОВЫШАЮЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

(57) Реферат:

Изобретение относится к микроэлементно-витаминной композиции, имеющей антистрессорную активность и способной повышать резистентность организма. Композиция содержит ионы микроэлементов (Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Cr(III)) и N-2,3-диметилфенилантраниловой кислоты в виде их комплексов, а также витаминов группы В (В₁ - тиамин хлорид, В₂ - рибофлавин, В₃ - никотинамин, В₅ - кальция

пантотенат, В₆ - пиридоксин гидрохлорид) в присутствии двух хорошо известных вспомогательных веществ.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** (11) **31 464** (13) **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/00 A, A 61K 31/51
B, A 61K 31/525 B, A 61K 33/00
B, A 61K 33/26 B, A 61K 33/30 B,
A 61K 33/32 B, A 61K 33/34 B**

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98094763, 09.09.1998

(24) Effective date for property rights: 15.05.2002

(46) Publication date: 15.05.2002

(72) Inventor:

Hryhorieva Hanna Savivna, UA,
Konakhovych Natalia Fylymonivna, UA,
Kyeychok Lora Mykhailivna, UA,
Mokhort Mykola Antonovych, UA,
Stefanov Oleksandr Viktorovych, UA,
Steinhard Mark Volodymyrovych, UA,
Honcharov Mykola Ivanovych, UA,
Skakun Nonna Mykolaivna, UA,
Danevich Oleksandr Illich, UA,
Borodyna Larysa Oleksandrivna, UA,
Kozhakina Inha Petrivna, UA,
Bakal Larysa Viktorivna, UA,
Kyrei Zoia Mykolaivna, UA

(73) Proprietor:

Institute of Pharmacology and Toxicology
Academy of Medical Sciences of Ukraine, UA

(54) **COMPOSITION CONSISTING OF TRACE ELEMENTS AND VITAMINS POSSESSING ANTISTRESS
ACTIVITY AND INCREASING RESISTANCE OF THE BODY**

(57) Abstract:

The invention relates to the composition containing trace elements and vitamins possessing antistress activity and increasing resistance of the body. The composition consists of the ions of Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Cr(III) and N-2,3-dimethylphenylanthranilic acid in the form of the corresponding complexes. It also contains the vitamins of B group (B₁ – thiamine chloride, B₂ – riboflavin, B₃ – nicotinamine, B₅ –

calcium pantothenate, B₆ – pyridoxine hydrochloride) in the presence of two well-known adjuvant substances.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 5, 15.05.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(19) **UA** (11) **31 464** (13) **C2**

(51)МПК ⁷ **A 61K 31/00 A, A 61K 31/51 B,
A 61K 31/525 B, A 61K 33/00 B, A
61K 33/26 B, A 61K 33/30 B, A
61K 33/32 B, A 61K 33/34 B**

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98094763, 09.09.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2002

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2002

(72) Винахідник(и):

Григор'єва Ганна Савівна, UA,
Конахович Наталія Филімонівна, UA,
Киричок Лора Михайлівна, UA,
Мохорт Микола Антонович, UA,
Стефанов Олександр Вікторович, UA,
Штейнгарт Марк Володимирович, UA,
Гончаров Микола Іванович, UA,
Скакун Нонна Миколаївна, UA,
Даневич Олександр Ілліч, UA,
Бородин Лариса Олександрівна, UA,
Кожакіна Інга Петрівна, UA,
Бакал Лариса Вікторівна, UA,
Кирей Зоя Миколаївна, UA

(73) Власник(и):

Інститут фармакології та токсикології
Академії медичних наук України, UA

(54) МІКРОЕЛЕМЕНТНО-ВІТАМІННА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МАЄ АНТИСТРЕСОРНУ АКТИВНІСТЬ ТА
ЗДАТНІСТЬ ДО ПІДВИЩЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ

(57) Реферат:

Винахід стосується мікроелементно-вітамінної композиції, яка має антистресорну активність та здатність до підвищення резистентності організму. Композиція містить іони металів мікроелементів (Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II),

Cr(III)) і N-2,3-диметилфенілантранілової кислоти у вигляді їх комплексів, а також вітамінів групи В (В₁ - тіаміну хлорид, В₂ - рибофлавін, В₃ - нікотинамін, В₅ - кальцію пантотенат, В₆ - піридоксину гідрохлорид) в присутності відомих допоміжних речовин.

Опис винаходу

Винахід стосується нового лікарського засобу, а саме - композиції певних співвідношень іонів металів мікроелементів (Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Cr(III)) і N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти у вигляді їх комплексів, а також вітамінів групи В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆) у присутності відомих допоміжних речовин, яка має антистресорну активність та здатність до підвищення резистентності організму, і призначений для використання у фармації й медицині.

Доцільність створення нових засобів фармакологічної корекції реакцій організму на стреси та перенавантаження обумовлена актуальністю проблеми спрямованої регуляції наслідків таких реакцій та підвищення "якості життя" в умовах реального впливу негативних факторів середовища існування людини (психо-фізичних, екологічних, дієтичних, катастрофальних та ін.).

Відповідно до обґрунтування значущості металів-мікроелементів і вітамінів в регуляції гомеостазу, запропоновано застосування для корекції порушень останнього при стрес-реакціях мікроелементно-вітамінних композицій, як основи низки фармакологічних агентів. Серед таких включені до фармакопей та реєстрів лікарських засобів різних країн відомі об'єкти фармацевтичного ринку: колекції Юнікап (Upjohn, США), Таксофіт (Klosterfrau, Німеччина), Енізіл, Малтіньютріент (Prescribing Biochem. Ltd, Австралія), Аминовіт, Максавіт, Мегавіт (Dali Pharm., Австралія), Мульгатол, Біовітал (Rhone-Poulenc, Франція), Супраділ (La Roche, Швейцарія), Мульти-табс (Ferrospan, Данія), Комплівіт (Уфімський вітамінний завод, Росія).

Разом з тим, відомі мікроелементно-вітамінні засоби не обумовлюють нормалізацію діапазону показників гомеостазу, які є патологічно зміненими при стресах різної етнології. Ці агенти дозволяють часткову компенсацію мінерально-вітамінної недостатності, але мало відповідають регуляції тонких механізмів наслідку стресу, коли реакція організму впливає вже як патогенний фактор.

Недоліки відомих мікроелементно-вітамінних агентів, поруч із інколи невинновато розширеним компонентним складом (що підвищує складність їх одержання), пов'язані, в першу чергу, із невідповідною фармакологічною якістю внаслідок традиційного введення мікроелементів у вигляді тривіальних простих солей або оксидів. Тим самим, склад відомих композицій не враховує характерні для останніх сполук негативні фізико-хімічні та фізіологічні прояви (ліпофобність та низька проникливість крізь мембрани, прооксидантні прояви, висока токсичність, нераціональна біодоступність - до 20% від введеної кількості та ін.)

За прототип цього винаходу обрано мікроелементно-полівітамінний засіб "Комплівіт", склад якого відповідає наступному співвідношенню компонентів (мас.ч.):

Ретинола ацетат	1,135 - 1,476
Кальцію пантотенат	5,0 - 6,5
Кислота аскорбінова	50 - 55
Кислота ліпоева	2,0 - 2,4
Кислота фолієва	0,1 - 0,12
Нікотинамід	7,5 - 8,25
Піридоксину гідрохлорид	5,0 - 5,5
Рібофлавін мононуклеотид	1,27 - 1,40
Рутин	25,0 - 27,5
Тіаміну хлорид	1,0 - 1,3
α-токоферолу ацетат	10 - 11
Ціанокобаламін	0,0125 - 0,0163
Іон заліза(II) (за рахунок заліза сірчаноокислого семиводного)	5,0 - 5,5 (24,89 - 27,40)
Іон цинку (II) (за рахунок цинку сірчаноокислого семиводного)	2,0 - 2,2 (8,795 - 9,676)
Іон марганцю (II) (за рахунок марганцю сірчаноокислого п'ятиводного)	2,5 - 2,75 (10,96 - 12,06)
Іон міді (II) (за рахунок міді сірчаноокислої п'ятиводної)	0,75 - 0,825 (2,946 - 3,241)
Іон кобальту(II) (за рахунок кобальту сірчаноокислого семиводного)	0,1 - 0,11 (0,477 - 0,5247)
Кальцію фосфат	217,0 - 238,7
Магній фосфорнокислий двоаміщений	117,6 - 129,4
Магнію карбонат основний	72,2 - 79,42

Комплівіт зареєстрований як лікарський засіб (ТФС 42 1673-86), який має здатність до компенсації мінерально-вітамінної недостатності та підвищення резистентності організму, і обраний прототипом заявляемого об'єкту як найбільш близький його аналог за сумою ознак, а саме:

суттєвою близькістю природи Іонно-мікроелементної компоненти (заліза, цинку, марганцю, міді);
близькістю якісного складу за певними вітамінними інгредієнтами (кальцію пантотенат, нікотинамід, піридоксину гідрохлорид, рібофлавін, тіаміну и хлорид);
специфікою фармакологічної активності.

Фармакологічна активність прототипу - Комплівіта забезпечується включенням до його складу надзвичайно широкого числа інгредієнтів: 12-и вітамінів, 2-х солей магнію й кальцію, 5-й солей мікроелементів. В такому

складі відбувається дублювання деяких діючих елементів: магнію - в фосфаті й основному карбонаті; кобальту - у складі вітаміну B₁₂ та сульфата. Останній факт відображає неоптимальну біодоступність мікроелементів у вигляді простих солей. Цей недолік поширюється й на інші метали, наслідком чого є завищений вміст їх іонів у складі прототипу, а також пов'язана з нефективним метаболізмом мікроелементів потреба в підвищеному вмісті вітамінів.

Відзначений розширений склад та високий кількісний вміст інгредієнтів Комплівіту здатні обумовити також відносно зниження його нешкідливості з точки зору вимог до сучасних антистресорних засобів. Перш за все, це пов'язане з невідповідністю складу прототипу принципу мінімізації вмісту заліза в зв'язку із відомою кардіотоксичністю надлишку заліза, а саме - накопиченням заліза в м'язових волокнах міокарда, детермінованим стресом (т.з. гістохімічна реакція Перлса). Досить високий вміст заліза в Комплівіті обмежує його відповідність фізіологічним наслідкам стресу, коли априорно необхідне тривале вживання лікарського агента створює додатковий "залізообумовлений" серцевий дискомфорт. Ці фактори обмежують контингент споживачів препарату.

Відзначені недоліки знижують ефективність композиції препарату за прототипом, маючи на увазі рівень його активності як фармакологічного, в першу чергу - антистресорного, агента та ареал його лікувально-профілактичної застосовності.

Задачею винаходу є підвищення рівня антистресорної активності та здатності до підвищення резистентності організму мікроелементно-вітамшним засобом. який виявляє ці ефекти та має високу нешкідливість.

Реалізація цієї задачі досягається запропонованою композицією, яка містить 5 вітамінів - B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, а також іони металів мікроелементів (Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Cr(III)) і N-2,3-діметилфенілантранилової кислоти у вигляді комплексів останньої із введеними металами. Включення мікроелементної компоненти композиції в комплекси з N-2,3-діметилфенілантраниловою кислотою (субстанція препарату "мефенамінова кислота", далі HL), є фактором, що може забезпечити вирішення задачі винаходу.

В літературі не відомі засоби на основі композиції вітамінів, іонів мікроелементів і N-2,3-діметилфенілантранилової кислоти. Відповідно, немає відомостей про фармакологічні властивості таких композицій та їх можливі переваги в плані антистресорно-прорезистентних ефектів.

Для коректної оцінки рівня фармакологічної активності заявляємо!" композиції відповідно сучасному рівню в цій галузі як аналог (об'єкт порівняння), поруч з прототипом, використаний лікарський засіб "Юнікап-М" - усталений об'єкт фармацевтичного ринку (Pharmacia & Upjohn, США) - комбінований препарат, який містить наступні кількості вітамінів, макро- й мікроелементів (мас.ч.):

ретинола ацетат	1,5
кальцію пантотенат	5
кислота аскорбінова	50
нікотинамід	20
піридоксину гідрохлорид	0,5
рібофлавін	2,5
тіаміну хлорид	2,5
ціанокобаламш	0,002
залізо (у формі фумарата)	10
кальцій (у формі карбоната)	3,5
магній (у формі оксиду)	6
марганець (у формі сульфата)	1
мідь (у формі сульфата)	1
йод (у формі калію йодиду)	0,15

Далі наводимо конкретні приклади створення композиції, що пропонується, та композиції-прототипу.

Приклад 1. Заявляємий об'єкт. В кристалізатор вміщують точну наважку 16,5г N-2,3-діметилфенілантранилової кислоти (0,067г-екв мефенаміно-вої кислоти фармакопейної), додають 90 мл водного розчину гідроксиду натрію, який містить 2,61г 98% NaOH (0,064г-екв) і перемішують до практично повного розчинення кислоти HL (в розчині може бути слабка опалесценція). До одержаного розчину одномоментно додають суміш 0,5M водних розчинів хлоридів металів: 20,7мл FeCl₃(на 0,1 NHCl) (або 0,58г Fe³⁺); 20,9мл ZnCl₂(на 0,02 NHCl) (або 0,68г Zn²⁺); 5,8мл MnCl₂ (або 0,16г Mn²⁺); 4,7мл CuCl₂ (або 0,15г Cu²⁺); 0,47мл CoCl₂ (або 0,014г Co²⁺) та 0,47мл CrCl₃ (або 0,012г Cr³⁺). Суміш перемішують протягом 20(±5)хв, після чого додають 25г крохмалю картопляного, знову перемішують до гомогенного стану. Одержану масу висушують при кімнатній температурі або в сушильній шафі при 80(±10)С° до остаточної вологості 5(±2)% і гранулюють просіюванням на ситі з діаметром отворів 1мм.

В просіяну суміш безпосередньо вносять точні кількості вітамінів: B₁ (тіаміну хлорид) - 2,0г; B₂ (рібофлавін) - 1,0г; B₃ (нікотинамід) - 8,03г; B₅ (кальцію пантотенат) - 8,0; B₆ (піридоксину гідрохлорид) - 1,0г, а також допоміжні речовини: крохмаль картопляний - 29,5г; кальцій стеарат - 8,0г; лактоза (цукор молочний) - 1,0г; полівінілпірролідон - 0,2г; тальк - 2,0г.

Інгредієнти перемішують протягом 10(+2)хв та просіюють крізь сито з діаметром отворів 1 - 2мм.

Приклад 2. Заявляємий об'єкт. Цільовий продукт - композицію, одержану згідно із описом за прикладом №1, відомим способом поміщають в стандартні тверді желатинові капсули по 250мг/капсула (отримують 380 капсул). Відхилення за масою окремих капсул не перевищує ± 10%.

В прикладах 3 - 6 заявляємо композицію одержували, додержуючись методів та прийомів відповідно прикладу № 1, однак змінюючи співвідношення інгредієнтів. Зміни відображено в таблиці 1.

Цільовий продукт, який одержано за способом, що пропонується, є гранульованим порошком світло-сірого з фіолетовим відтінком кольору (з точковими жовтими крапленнями) в розсипу або в твердих желатинових капсулах (приклад № 2). Вихід продукту складає 98% (втрати тільки механічні);

Приклад 7. Прототип у фарфоровій ступці ретельно перемішують точні наважки вітамінів: С (кислота аскорбінова) - 50,0г, В₁ (тіаміну хлорид) - 0,4г, В₆ (піридоксину гідрохлорид) - 2,0г, Р (рутин) - 25,0г та 46,8г фосфата кальцію. Одержану суміш зволожують водним розчином, який містить 2,5% метилцелюлози (МЦ) і 5% полівініл піролідону (ПВП), гранулюють на сітці з діаметром отворів 1 - 2мм та висушують в сушильній шафі при 40 - 50°C до остаточної вологості 1(±0,5)%.

У фарфоровій ступці ретельно перемішують точні наважки вітамінів: В₅ (кальцію пантотенат) - 2,0г, В_с (кислота фолієва) - 0,04г, В₂ (рібофлавін мононуклеотид) - 0,50г, а також ліпоевої кислоти - 0,8г та 40,0г фосфата кальцію. Одержану суміш зволожують тим же водним розчином, 2,5% МЦ і 5% ПВП, до якого попередньо внесено 4,0г вітаміну Е (α-токоферолу ацетат) у вигляді 98% розчину в олії (4,08г розчину). Вологу суміш гранулюють на сітці з діаметром отворів 1 - 2мм та висушують в сушильній шафі при 40 - 50°C до остаточної вологості 1(±0,5)%.

Сірчаноокислі солі металів: заліза (семиводного), цинку (семиводного), марганцю (п'ятиводного), міді (п'ягиводного), кобальту (семиводного) сушать в сушильній шафі при 90°C протягом 30хв та подрібнюють. Точні наважки цих сірчаноокислих солей металів: заліза - 9,956г; цинку -3,518г; марганцю -4,384г; міді -1,178г; кобальту - 0,191г змішують з точною наважкою 47,04г двозаміщеного фосфата магнію та зволожують водним розчином, який містить 10% ПВП та 50% лимонної кислоти. Вологу суміш гранулюють на сітці з діаметром отворів 1 - 2мм та висушують в сушильній шафі при 70°C протягом 20 - 30хв.

Одержані три грануляти об'єднують, додають 0,454г вітаміну А (ретинол ацетат), 0,005г вітаміну В₁₂ тритурацією 1 : 100, крохмаль, тальк та пресують відомим методом таблетки середньої маси 0,57г. Таблетки покривають оболонкою відомим методом, наносячи при покритті 28,88г магнію карбоната основного.

Отримують 400 таблеток засобу Комплівіт - прототипу.

Для створення заявляємої композиції та прототипу використані фармакопейні вітаміни, мефенамінова кислота та допоміжні речовини, солі металів марки "ч.д.а".

Заявляема композиція, в цілому, не розчиняється ні у воді, ні в органічних розчинниках. Окремі ж інгредієнти композиції мають різну природу розчинності: вітаміни екстрагуються водою, а метали у вигляді комплексів з кислотою НL - органічними розчинниками. Тому якісну та кількісну ідентифікацію продукту, який одержано за прикладами № 1-6, проведено на підставі фізико-хімічних характеристик як самої композиції та продуктів її "мокрого озолення", так й її водного та органічного екстрактів, а також твердого залишку після екстрагування.

Для ідентифікації продукт попередньо розтирали у ступці (вміст капсул за прикладом № 2 перед цим вивільняли з оболонок). Вітаміни визначали у профільтованому водному екстракті з точної наважки розтертої композиції методом рідинної хроматографії. Реєстрували час удержання та площини відповідних піків на хроматограммах використовуючи як стандарти порівняння розчини точних концентрацій індивідуальних фармакопейних вітамінів В₁, В₂, В₃, В₅, В₆. Як рухому фазу використовували суміш {(розчин літія хлорнокислого + розчин гептилсульфонату натрію) + метанол}, 9 : 1.

Визначення вмісту іонів металів проведене атомно-адсорбційним методом після "мокрого озолення" цільового продукту, його водних і діоксанових екстрактів та твердого залишку після екстрагування. Атомізація здійснювалась при температурі 2100 - 2500°C, а довжини хвиль детектування складали (нм): 243,3; 307,6; 279,5; 324,7; 240,7 та 357,9 для залізу, цинку, марганцю, міді, кобальту і хрому, відповідно. Для ідентифікації стану мікроелементів у вигляді комплексів з кислотою НL залучено незалежні спектральні методи. Якісний і кількісний аналіз вмісту аніону N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти проведено УФ-спектроскопічним методом за характеристичним поглинанням екстракта цільового продукту у хлороформі при 282нм у порівнянні із стандартним розчином фармакопейної кислоти. Визначення іонів металів проведено на AAC Perkin-Elmer 3110, електронні спектри реєстрували на приладі Specord-Uv-VIS, спектри ЕПР - на приладі Varian-MX, ІЧ спектри - на приладі UR-20 (в -таблетках КВг).

Встановлено (таблиця 2) повний кількісний перехід усіх введених компонентів до цільового продукту при достовірному збереженні їх масового співвідношення відносно вихідного (крім води, що видалається при висушуванні, та механічних втрат). Зберігається нативність вихідних вітамінів. Всі введені метали та аніон N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти кількісно переходять до екстракту в хлороформі (не детектуються у водній витяжці та твердому залишку) без змін вихідного масового співвідношення і ступеню окислення та ідентифікуються у формі їх комплексів незалежними методами. Про існування в продукті таких комплексів свідчать:

стабільний інтенсивний коричнево-червоний колір його екстракту в хлороформі;

положення смуг у ІЧ спектрах композиції ($\nu_{\text{COO}}^{\text{as}} = 1615\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{COO}}^{\text{s}} = 1390\text{cm}^{-1}$) та електронних спектрах (інтенсивна смуга при 565нм з плечем при 660 - 680нм - спектри відбиття композиції; 465нм - спектри поглинання діоксанового екстракту), характерне для індивідуальних комплексів металів з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою та близьке, в цілому, для комплексів d-металів в кисневому оточенні октаедричного типу ;

спектри ЕПР заявляемого продукту й його діоксанового екстракта з g-факторами сигналів, характерними для

парамагнітних октаедричних комплексів Fe(III), Mn(II), Cu(II), Co(II) та Cr(III) (суперпозиція g-факторів 4,0; 2,0; 2,2; 2,6) з кисеньвміщуючими лігандами, в тому числі - для індивідуальних комплексів металів з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою.

Таким чином, заявляємий об'єкт є композицією обраних вітамінів (B₁ - тіаміну хлорид, B₂ - рибофлавін, B₃ - нікотинамід, B₅ - кальцію пантотенат, B₆ - піридоксину гідрохлорид), а також іонів металів Fe(Ш), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Cr(III) та аніону N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти у вигляді його комплексів з введеними металами в присутності відомих допоміжних речовин при масовому вмісті компонентів, яке вказано в таблиці 2.

Деякі фізико-хімічні характеристики продукта, який одержано при вихідних співвідношеннях компонентів, що відрізняються від таких у прикладах 1 - 4, зазнають певних змін. Конкретно, для прикладу №6 характерна присутність слідів металів у водному екстракті з цільового продукта та у твердому залишку після екстрагування з одночасним викривленням спектральних характеристик (уширення смуги 565нм в спектрі відбиття та сигналів в спектрі ЕПР, зменшення короткохвильового зсуву ν_{∞} в ІЧ спектрі), а для прикладу №5 - присутність слідів вільної кислоти HL. Такі зміни дозволяють вважати, що вихід масових співвідношень інгредієнтів за межі параметрів, зазначених прикладами №1 - 4, призводить до існування в кінцевому продукті домішок гідроксисполук металів з "неоктаедричною" будовою координаційної сфери або незв'язаної в комплекс кислоти HL. Вміщення цільового продукту, одержаного у вигляді грануляту в розсипу, до желатинових капсул (порівн. приклади №1 та №2) не викликає будь-яких змін його фізико-хімічних властивостей.

Відповідно до задачі винаходу, оцінка ефективності заявляємої мікроелементно-вітамінної композиції проведена на підставі визначення її антистресорної активності та здатності підвищувати резистентність організму при різних типах подразнювачів в порівнянні з прототипом - полівітамінно-мікроелементним засобом "Комплівіт", а також аналогом - засобом "Юнікап". Визначали вплив введення цих продуктів на макро-характеристики стану організму, показники лейкоцитарної формули периферичної крові та кістково-мозкового кровотворення, а також на вміст заліза як фактор гісто-морфологічної картини міокарду при стресах внаслідок нервово-м'язового подразнення та впливу іонізуючого опромінення.

Конкретно, активність заявляемого об'єкту, прототипу та аналога оцінена за наступними показниками, які різнобічно характеризують їх властивості:

динаміка тривалості плавання після нервово-м'язового стреса;

фактори "якості життя" в умовах пост-радіаційного стресового синдрому;

динаміка вмісту лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів в периферичній крові при нервово-м'язовому та радіаційному стресі;

кількість мієлокаріоцитів, лімфоїдних та еритроїдних клітин в кістковому мозку при радіаційному стресі;

динаміка вмісту заліза в тканині серця при нервово-м'язовому стресі.

Нервово-м'язовий стрес відтворювали в моделі 12-годинного голодування з одночасною іммобілізацією в останні 3 години експерименту (фізичною фіксацією, що виключала можливість рухатись). Радіаційний стрес створювали одноразовим рентгенівським опроміненням тварин в апараті РУМ-37 при стандартних технічних умовах. Доза, яка була поглинена, складала 6Гр для м'яких тканин.

В усіх експериментах піддослідними тваринами були білі щури обох статей масою 180 - 220г. В кожній дослідній групі (контроль - інтакт; тварини, яких піддавали стресу; стресовані тварини, яким вводили, відповідно, цільовий продукт за запропонованим способом, цільовий продукт за способом-прототипом та аналог-Юнікап) було по 11 - 21 тварині.

Досліджені об'єкти вводили перорально в дозах 22,5мг/кг (заявляема KOLV. -позиція), 32мг/кг (прототип) та 25мг/кг (аналог) в крохмальному клейстері: тваринам з нервово-м'язовим стресом - перед голодуванням та перед фіксацією, тваринам з радіаційним стресом - протягом 7 діб перед опроміненням і потім раз на добу протягом 30 днів (або 7-й в експериментах з кістковим мозком) спостереження. Контрольні стресовані тварини (контроль) одержували в ті ж терміни тільки крохмальний клейстер.

Резистентність до навантаження оцінювали за тривалістю плавання після стресу, яку враховували з моменту вміщення тварини у воду (кип'ячену з температурою 28 - 30°C) до повного її знесилення із зануренням на дно. Для стандартизації перед плаванням до проксимальної частини хвосту тварини прикріплювали вантаж (10% від маси тіла).

Всі тварини підлягали систематичному клінічному спостереженню: протягом 1-ї доби після нервово-м'язового стреса, протягом 30 діб - з моменту опромінення при радіаційному стресі. Вплив досліджених засобів на резистентність організму при опроміненні оцінювали за критеріями: 30-добова виживаємість, середня гармонійна тривалість життя, частота розвитку характерних пост-променевих ознак (геморагічні явища, загальний задовільний стан). Контрольовані характеристики крові визначали стандартними методами через 3, 9 й 12 годин (нервово-м'язовий стрес) та на 7,14 й 30 добу (опромінення) після впливу подразнювача. При визначенні показників кістково-мозкового кровотворення тварин декапітували на 7-му добу після опромінення та відмивали кістковий мозок із стегнової кістки фізіологічним розчином.

При гісто-морфологічних дослідженнях серце фіксували в 10% нейтральному формаліні й виготовляли заморожені зрізи, які фарбували за Перлсом. Для визначення вмісту заліза в міокарді тварин декапітували в підгрупах через 15хв, 30хв та 24 години після зняття іммобілізації, здійснювали через аорту перфузію серця фізіологічним розчином до повного знебарвлення промивних вод та витримували 10хв в фізіологічному розчині. Після цього серця сушили на повітрі протягом 24 годин, потім у сушильній шафі при 105°C до втрати маси 75 ($\pm$ 2)% і зважували. Далі проводили кислотний гідроліз гомогенату тканини серця в соляній кислоті (1:1) й фільтрували гідролізат крізь паперовий фільтр, попередньо демінералізований в 1% HCl. Визначення катіону заліза в одержаних розчинах проведено відносно холостої проби атомно-адсорбційним методом на AAC

Perkin-Elmer 3110 при довжині хвилі 248,3нм.

Оцінювали також фармакологічну нешкідливість заявляємої композиції, прототипу й аналога за показником гострої токсичності. Препарати вводили перорально тваринам двох видів (білі миші та щури) в крохмальному клейстері в дозах 1580 - 6300мг/кг, відповідно до методики встановлення середньолетальних доз. Токсичний ефект враховували протягом 5 діб.

Для заявляємої композиції, прототипу й аналога при всіх досліджених дозах не виявлено летальних наслідків, що обумовило неможливість оцінки середньосмертальної дози ЛД₅₀. Навіть у максимальних використаних дозах заявляема композиція та Юнікап не викликали будь-яких симптомів отруєння. Для прототипу - Комплівіта максимальна доза викликала слабкі аномалії поведінкових реакцій тварин, що свідчить про його відносно меншу гостру нешкідливість.

В межах вивчення хронічної токсичності заявляємої композиції не встановлено її негативного впливу на реєстровані в динаміці показники функціонального стану органів та систем організму піддослідних тварин (білі щури та собаки - перорально, щоденно протягом 3 місяців в дозах 22 та 130мг/кг): змін природного статусу маси тіла, функцій печінки та нирок, складу периферичної крові, а також тератогенної, ембріотоксичної, місцевоподразнюючої й алергізуючої дії. Патоморфологічними дослідженнями за результатами хронічного експеримента не виявлено змін внутрішніх органів тварин.

Таким чином, заявляема композиція, для якої за даними гострого та хронічного експерименту встановлено високу нешкідливість, згідно прийнятої класифікації, відноситься до групи практично нетоксичних речовин. Це є вагомим підґрунтям розгляду переваг її специфічної фармакологічної активності відповідно до задачі винаходу.

В таблицях 3 - 8 наведено порівняльні дані з активності заявляємої композиції, протипа та аналога, яка виражена в здатності до нормалізації стрес- та резистентно-компетентних параметрів стану тварин.

Після нервово-м'язового стреса працездатність тварин різко падає (таблиця 3). Лікувально-профілактичне введення всіх досліджених засобів підвищує опірність організму стресованих тварин до навантаження. При цьому переваги здатності заявляємої композиції підвищувати резистентність є чітко вираженими. Це виявляється у (1,8 - 2,2) -кратному підвищенні працездатності, порівняно із контролем, яка одночасно в (1,4 - 1,5) рази перевищує таку для прототипа та аналога.

Ефективність заявляємої композиції в підвищенні резистентності організму особливо виражена в макро-показниках активності в умовах радіаційного стресу (таблиця 4). Пост-променевий синдром характеризується суттєвим погіршенням факторів загального стану (рухомості, апетиту, стану шерстного покриву, зниження маси тіла, виникнення геморагії та ін.) аж до вираженої загибелі. Стосовно цих факторів для заявляемого об'єкту характерно:

підвищення виживаємості тварин в 2,1, 2,3 й 3,6 рази в порівнянні із прототипом, аналогом та стрес-контролем, відповідно;

підвищення середньої гармонійної тривалості життя в 1,3 рази в порівнянні із прототипом та аналогом, в 1,4 рази - із стрес-контролем;

зниження геморагічних проявів в 1,5, 1,6 й 2,5 рази в порівнянні із прототипом, аналогом та стрес-контролем, відповідно;

підвищення загального задовільного стану тварин в 1,4 рази в порівнянні із прототипом та аналогом, в 1,8 - із стрес-контролем.

Ці дані підтверджують переваги заявляємої композиції у здатності підвищувати резистентність організму, як стосовно суттєвого зниження летальності, так і стосовно значного покращення "якості життя" тварин, які вижили.

Із врахуванням специфічності пост-стресових аномалій гемопоезу принципово важливі порівняльні дані впливу досліджених засобів на стан клітинних клонів периферичної крові та кісткового мозку (таблиці 5 - 7).

Вплив нервово-м'язового та радіаційного чинників викликає виражене викривлення лейкоцитарної формули периферичної крові та мієлограми, характерне для наслідків стреса . В периферичній крові виникають нейтрофіліоз, лімфопенія та еозинопенія. В кістковому мозку спостерігаються явища інгібіції проліферації та зміни диференціації клітинних клонів, які обумовлюють вражаюче падіння вмісту мієлокаріоцитів, а також зменшення клітин еритроциту та лімфоцитів.

Лікувально-профілактичне введення всіх досліджених засобів у всі терміни спостереження знижує вираженість стресорних проявів. При цьому антистресорна активність заявляємої композиції:

за усуванням стресового нейтрофіліоза в периферичній крові в 1,3 - 1,8 рази та 1,9 - 3,8 рази вище, ніж у прототипа і аналога, відповідно, при нервово-м'язовому стресі та в 1,2 і в 1,2 - 1,5 рази - при радіаційному стресі;

за усуванням стресової лімфопенії в периферичній крові в 1,1 - 1,3 рази та 1,2 - 1,4 рази вище, ніж у прототипа і аналога, відповідно, при нервово-м'язовому стресі та в 1,1 - 1,6 та в 1,2 - 1,5 рази - при радіаційному стресі;

за усуванням стресової еозинопенії в периферичній крові в 1,1 - 1,3 рази та 1,2 - 1,6 рази вище, ніж у прототипа й аналога, відповідно, при нервово-м'язовому стресі та в 1,3 - 1,8 та в 2,3 - 2,5 рази - при радіаційному стресі;

за попередженням стресового падіння вмісту мієлокаріоцитів в кістковому мозку в 1,8 - 2,0 рази та 2,0 - 2,2 рази вище, ніж у прототипа й аналога, відповідно;

за попередженням стресового зменшення долі клітин еритроциту в мієлограмі кісткового мозку в 1,2 - 1,4 рази вище, ніж у прототипу і аналога;

за попередженням стресової лімфопенії в мієлограмі кісткового мозку в 1,4 - 1,6 рази вище, ніж у прототипу і аналога.

Одержано принципові дані, які доводять позитивну антистресову кардіо-компетентність заявляємої

композиції, у порівнні із об'єктами порівняння.

Внаслідок стресу в м'язових волокнах спостерігається реакція на залізо за Перлсом у вигляді виразних зерен синього кольору, яка повністю відсутня у інтактних нестресованих тварин. Ця реакція є результатом накопичення іонного заліза, має відчутно динамічний характер й на 3 - бгодину спостереження набуває дифузного характеру.

Введення заявляємої композиції обумовлює практичне нівелювання гістохімічних проявів накопичення заліза: в терміні 0 - бгодин після стресу при забарвленні за Перлсом видно лише поодинокі дрібні сині зернята, а на 24годину позитивна реакція на залізо в міокарді відсутня зовсім.

При цьому введення прототипу-Комплівіту та аналога-Юнікапу практично не запобігає накопиченню заліза в міокарді, як показника стрес-реакції: в усі терміни спостереження в міокарді залишаються дрібні сині гранули, а для аналога - навіть зберігається дифузний характер реакції.

Описаній морфологічній картині відповідають й переваги впливу цільового продукту на кількісний вміст заліза в тканині серця (таблиця 8).

Заявляема композиція обумовлює стійкий захист серцевого фону заліза при нормалізуючій його динаміці протягом всього періоду спостереження. В тих же обставинах введення продукту за прототипом (приклад 7) та аналога-Юнікапу залишає вміст заліза в міокарді суттєво підвищеним відносно норми в усі терміни спостереження. На 24годину після стресу цей показник для заявляємої композиції достовірно нормалізується, а для прототипу та аналога - в 1,3 та 1,8 рази перевищує норму і навіть стрес-контроль. Така активність, нехарактерна для прототипу і аналога, може розглядатись як ефект винаходу, що не прогнозувався.

За сумою всіх функціональних показників заявляема композиція має суттєві переваги перед прототипом - засобом "Комплівіт" і препаратом "Юнікап-М" як аналогом. При цьому високий рівень активності заявляемого об'єкту забезпечується відносно звуженим діапазоном та зменшеним вмістом інгредієнтів, ніж в прототипі. Максимальний антистресорний ефект та здатність до підвищення резистентності організму досягається заявляемою композицією за прикладами № 1 - 4, тобто при наступному співвідношенні компонентів (мас. ч.):

Тіаміну хлорид	1,5 - 2,5
Рибофлавін	0,8 - 1,2
Нікотинамід	6,0 - 9,0
Кальцію пантотенат	6,0 - 9,0
Піридоксину гідрохлорид	0,8 - 1,2
Іон заліза(Ш)	0,50 - 0,65
Іон цинку (П)	0,30 - 0,68
Іон марганцю (П)	0,06 - 0,16
Іон міді (П)	0,07 - 0,15
Іон кобальту (П)	0,007 - 0,014
Іон хрому(Ш)	0,006 - 0,012
N-2,3-діметилфенілантранілат іон	11,80 - 16,50

За межами вказаних співвідношень цільова фармакологічна активність композиції дещо знижується (приклад 5) або зберігається на рівні, вже досягнутому при відносно меншому вмісті компонентів (приклад 6). На рівень ефекту композиції не впливає обрана для її застосування лікарська форма: гранульований порошок (приклади 1, 3 та 4) або капсула (приклад 2).

Таким чином, внаслідок створення мікроелементно-вітамінної композиції, яка заявляється, досягається більш високий антистресорний ефект та можливість суттєвого підвищення резистентності організму, ніж у відомих лікарських препаратів, в т.ч. у прототипа - засобу "Комплівіт" та аналога "Юнікап-М", при забезпеченні високої нешкідливості заявляемого об'єкту. Сполучення високої специфічної активності та нешкідливості достеменно обумовлює відповідність заявляємої композиції принципам лікувально-профілактичного застосування з метою попередження наслідків стресів та підвищення резистентності організму людини.

Приклади створення композиції, яка заявляється						
Таблиця 1						
Компонент	№ приклада					
	1	2*	3	4	5	6
Об'єм взятого розчину хлориду металу (0,5М), мл:						
Fe	20,7	20,7	17,9	23,2	17,1	24,0
Zn	20,9	20,9	13,8	9,2	8,6	21,5
Mn	5,8	5,8	3,6	2,2	6,5	1,8
Cu	4,7	4,7	3,1	2,2	1,6	5,3
Co	0,47	0,47	0,34	0,24	0,53	0,17
Cr	0,47	0,47	0,40	0,24	0,20	0,55
Маса (г) взятих:						
- кислоти HL	16,5	16,5	11,9	12,6	12,0	16,9
-NaOH**	2,61	2,61	1,96	2,0	1,76	2,65

Маса (г) взятих вітамінів:						
B1	2,0	2,0	1,5	2,5	2,8	1,3
B2	1,0	1,0	0,8	1,2	1,5	0,7
B3	8,0	8,0	6,0	9,0	9,5	5,5
B5	8,0	8,0	9,0	6,0	5,5	9,5
B6	1,0	1,0	0,8	1,2	1,4	0,7

Примітки:

*) Приклад №2 є композицією, створеною за прикладом №1, яку розфасовано в капсули.

**) Об'єм водного розчину NaOH однаковий для всіх прикладів і складає 90мл.

***) Якісний та кількісний склад допоміжних речовин однаковий для всіх прикладів і аналогічний вказаному в описі прикладу №1.

Визначений вміст компонентів в композиції, яка заявляється (мас.ч.)						
Таблиця 2						
Компонент	№ приклада					
	1	2*	3	4	5	6
Іони металів:						
Fe(III) (± 0,02)	0,58	0,58	0,50	0,65	0,48	0,67
Zn(II) (± 0,02)	0,68	0,68	0,45	0,30	0,28	0,70
Mn(II) (± 0,02)	0,16	0,16	0,10	0,06	0,18	0,15
Si(II) (± 0,005)	0,15	0,15	0,10	0,07	0,05	0,17
Co(II) (± 0,003)	0,014	0,014	0,010	0,007	0,016	0,005
Cr(III) (± 0,003)	0,012	0,012	0,010	0,006	0,005	0,014
Іон кислоти:						
L (± 0,05)	16,46	16,45	11,76	12,55	11,90	16,80
Вітаміни:						
B1 (± 0,1)	2,0	2,0	1,6	2,4	2,9	1,3
B2 (± 0,1)	1,0	1,0	0,9	1,2	1,4	0,6
B3 (± 0,2)	8,0	7,9	6,2	9,1	9,6	5,6
B5 (± 0,2)	7,8	8,0	8,8	5,9	5,5	9,3
B6 (± 0,1)	1,0	0,9	0,8	1,3	1,5	0,6

Примітки:

*) Приклад №2 є композицією, створеною за прикладом №1, яку розфасовано в капсули.

**) Якісний та кількісний склад допоміжних речовин однаковий для всіх прикладів і аналогічний вказаному в описі прикладу №1.

Порівняльна оцінка активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на працездатність в стреса			
Таблиця 3			
Об'єкт за прикладом №	Тривалість плавання:		
	сек (± 15)	% до стрес-контролю	% до такту
Композиція, яка заявляється:			
1	386	214	43
2	386	214	43
3	387	215	43
4	382	212	42
5	327	182	37
6	386	214	43
Прототип за прикладом			
1	265	147	30
Аналог-Юнікап			
	261	145	29
Стрес-контроль			
	180	100	20
Інтакт			
	895	497	100

Порівняльна оцінка активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на резистентність організму в умовах радіаційного стреса			
Таблиця 4			
Об'єкт за прикладом №	Показники резистентності:		
	На 30 добу після стресу, %:		
Композиція, яка заявляється:	Середня гармонійна тривалість життя, діб	Вживаємість	геморагічні прояви
			загальн. задовільний стан

	1	23,6	66	25	90
	2	23,6	66	25	92
	3	23,5	65	25	93
5	4	23,6	66	24	90
	5	23,5	66	27	89
	6	20,0	53	27	80
	Прототип за прикладом 7:	19,0	31	38	65
10	Аналог-Юнікап	19,0	29	40	65
	Контроль-стрес	16,7	18	63	50

Порівняльна оцінка активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на динаміку показників лейкоцитарної формули периферійної крові в умовах нервово-м'язового стресу

Таблиця 5							
Об'єкт за прикладом №		Вміст в крові (% до норми) на годину після стресу:					
		нейтрофіли(± 20)		лімфоцити(± 10)		еозинофіли(± 20)	
		3	12	3	12	3	12
Композиція, яка заявляється:							
20	1	150	100	95	90	90	80
	2	140	100	95	90	90	80
	3	140	100	95	95	90	95
	4	140	100	100	90	90	85
25	5	180	105	90	90	90	75
	6	200	110	90	80	90	80
Прототип за прикладом:							
	7	200	180	90	80	80	70
	Аналог-Юнікап	280	380	90	65	80	60
30	Контроль-стрес	300	450	90	50	80	40
	Норма-інтакт	100		100		100	

Порівняльна оцінка активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на динаміку показників лейкоцитарної формули периферійної крові в умовах радіаційного стресу

Таблиця 6							
Об'єкт за прикладом		Вміст в крові (%) на добу після стресу:					
		нейтрофіли(± 2,5)		лімфоцити(± 2,5)		еозинофіли(± 0,2)	
		7	30	7	30	7	30
Композиція, яка заявляється:							
40	1	51,2	39,2	34,9	44,9	0,8	2,5
	2	51,0	40,0	35,0	45,1	0,8	2,5
	3	50,0	37,6	35,2	45,6	0,9	2,7
	4	50,6	38,8	35,5	44,7	0,8	2,5
45	5	56,3	40,0	29,8	43,5	0,6	2,3
	6	52,4	39,8	31,7	39,8	0,7	2,4
Прототип за прикладом:							
	7	62,0	42,2	22,2	44,0	0,5	2,0
	Аналог-Юнікап	76,7	48,4	17,0	39,1	0,4	1,1
50	Контроль-стрес	89,0	48,5	13,1	33,0	0,2	0,4
	Норма-інтакт	36,3		48,0		3,0	

Порівняльна оцінка антистресорної активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на показники кісткового мозку при стресі

Таблиця 7			
Об'єкт за прикладом №		Вміст в кістковому мозку (на 7 добу після стресу):	
		міелокаріоцити, 10/л	клітини еритроциту, % (± 2,5)
Композиція, яка заявляється			лімфоцити, % (± 2,5)
55	1	259 ± 45	17,2
	2	269 ± 75	18,0
60	3	247 ± 40	17,2
	4	250 ± 60	17,9
	5	240 ± 45	17,0
	6	250 ± 55	17,0
Прототип за прикладом			
65	7	131 ± 45	12,9

Аналог–Юнікап	117 ± 75	14,8	15,9
Стрес–контроль	22 + 3	8,2	8,7
Норма–інтакт	299 ± 75	22,2	18,2

Порівняльна оцінка антистресорної активності заявляємої композиції, прототипу й аналога за впливом на динаміку вміста заліза в тканині серця при стресі

Таблиця 8

Об'єкт за прикладом №	Fe в міокарді, мкг/г (± 2,2) на час після стресу:		
	15хв	30хв	24год
Композиція, яка заявляється			
1	45,5	44,7	46,0
2	45,5	45,0	47,6
3	43,3	44,0	46,6
4	44,0	43,8	45,2
5	43,6	44,6	44,5
6	43,5	44,7	44,7
Прототип за прикладом			
7	49,9	52,3	55,6
Аналог–Юнікап	57,2	73,0	77,1
Стрес–контроль	58,8	65,8	74,5
Норма–інтакт		42,0	

Формула винаходу

Мікроелементно-вітамінна композиція, яка має антистресорну активність та здатність до підвищення резистентності організму, що містить тіаміну хлорид, рибофлавін, нікотинамід, кальцію пантотенат, піридоксину гідрохлорид і іони заліза(III), цинку (II), марганцю (II), міді (II) та кобальту (II) в присутності відомих допоміжних речовин, яка відрізняється тим, що вона додатково містить іон хрому (III) і N-2,3-диметилфенілантранілат іон у вигляді його комплексів з іонами введених металів при наступному співвідношенні компонентів, мас. ч.:

Тіаміну хлорид	1,5-2,5
Рибофлавін	0,8-1,2
Нікотинамід	6,0-9,0
Кальцію пантотенат	6,0-9,0
Піридоксину гідрохлорид	0,8-1,2
Іон заліза(III)	0,50-0,65
Іон цинку (II)	0,30-0,68
Іон марганцю (II)	0,06-0,16
Іон міді (II)	0,07-0,15
Іон кобальту (II)	0,007-0,014
Іон хрому(III)	0,006-0,012
N-2,3-диметилфенілантранілат іон	11,80-16,50.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.