

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 776**

51 Int. Cl.:

A61K 31/59 (2006.01)
A23D 9/007 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61J 7/00 (2006.01)
A61J 17/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2007 E 07719767 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2068885**

54 Título: **Composiciones de vitamina D y método de administración a un ser humano**

30 Prioridad:

14.09.2006 CA 2558202
16.02.2007 CA 2578881

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2014

73 Titular/es:

VIETH, REINHOLD W. (50.0%)
27 Chester Hill Road
Toronto, ON M4K 1X4 , CA y
VIETH, ELAINE (50.0%)

72 Inventor/es:

VIETH, REINHOLD W. y
VIETH, ELAINE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 524 776 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de vitamina D y método de administración a un ser humano

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con composiciones que comprenden vitamina D en un medio de triglicéridos de cadena media y el uso de estas para los seres humanos, particularmente, niños lactantes.

10 Antecedentes de la invención

Un nivel equilibrado de vitamina D ha sido prolongadamente reconocido como esencial para la salud. La vitamina D parece aumentar la eficiencia de los intestinos para absorber el calcio y también moviliza el calcio a partir del tejido óseo cuando es necesario. Una deficiencia de vitamina D conduce a raquitismo, una enfermedad ósea debilitante, mientras que la ingesta excesiva de vitamina D es tóxica.

15

La piel es el principal sitio de producción de colesterol y los humanos adquieren la vitamina D a través de la acción natural de la luz ultravioleta sobre la piel. El 7-deshidrocolesterol, que es inestable a la luz ultravioleta, normalmente es un precursor de colesterol. Sin embargo, la luz ultravioleta rompe el anillo B de la molécula 7-deshidrocolesterol para generar previtamina D3, que se isomeriza espontáneamente en horas y días en vitamina D3, que también se conoce como colecalciferol. Una proporción desconocida de la vitamina D de la piel se absorbe en la circulación. La vitamina D3 no es soluble en agua, y en la circulación, hay una proteína que se une específicamente y porta a la vitamina D y sus metabolitos. La ventaja de la exposición ultravioleta es que es natural, y no tiene toxicidad de vitamina D asociada con ella. La desventaja es que la disponibilidad de la luz ultravioleta no es confiable, y demasiado de ella provoca quemaduras de sol o cáncer de piel. En las latitudes del norte frecuentemente no hay suficiente intensidad de la luz ultravioleta al aire libre para generar previtamina D.

20

25

Para la actividad biológica, la vitamina D tiene que pasar a través de dos pasos metabólicos. La vitamina D se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que se mide en el suero para reflejar el estado nutricional de vitamina D. La 25-hidroxivitamina D en sí tiene poca actividad biológica. El riñón metaboliza la 25-hidroxivitamina D en la hormona activa, 1, 25-dihidroxivitamina D, que afecta el transporte de calcio a través de las membranas celulares. El cuerpo, de acuerdo con sus necesidades de minerales, regula cuidadosamente la producción y descomposición de la 1,25-dihidroxivitamina D para regular las concentraciones de calcio plasmático. Muy pocos alimentos contienen de forma natural la vitamina D. Mellanby, J Physiol (London) volumen 52:lIII (1919), instituyó la idea de que un suplemento artificial, el aceite de hígado de bacalao, contenía un agente que previene el raquitismo; el agente se hizo conocido como vitamina D. La mayoría de la vitamina D en los alimentos es material complementario, sintético, que está ya sea en forma de vitamina D3, la forma producida de forma natural en los animales, o puede ser la vitamina D2, que se deriva de un esteroide de plantas. El término, vitamina D, se refiere a cualquiera de las formas vitamina D2 o vitamina D3.

30

35

Asociaciones pediátricas en Canadá y en los Estados Unidos ahora animan fuertemente a iniciar la administración de suplementos de vitamina D a partir del nacimiento en adelante (Health Canada, Administración de suplementos de vitamina D para niños lactantes). La lactancia materna resulta en un menor número de infecciones y alergias durante el primer año de vida en comparación con los niños alimentados con fórmula. La leche materna proporciona una nutrición óptima para recién nacidos; sin embargo, proporciona poca vitamina D. La vitamina D tiene efectos bien reconocidos sobre el hueso, pero más allá de eso, una mejor nutrición de vitamina D durante la infancia se asocia con un menor riesgo de otras enfermedades que se desarrollan más tarde en la vida. Estas reducciones de enfermedades incluyen un menor riesgo de diabetes juvenil, y esquizofrenia (Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., y Virtanen, S. M. (2001) Lancet 358, 1500-1503) (McGrath, J., Saari, K., Hakko, H., Jokelainen, J., Jones, P., Jarvelin, M. R., Chant, D., y Isohanni, M. (2004) Schizophr. Res. 67, 237-245). Sin embargo, debido a que se obtiene normalmente a través de la exposición al sol en lugar de por vía oral, la vitamina D es el nutriente que más a menudo es deficiente en la leche materna (Centers for Disease Control, Vitamin D Expert Panel Meeting, Octubre 11 - 12, 2001 Atlanta, Georgia Final Report).

40

45

50

En 2005, la Academia Americana de Pediatría publicó una nueva declaración de política relativa a la lactancia materna (American Academy Of Pediatrics Policy Statement 2005; Pediatrics 115:496-506). Un cambio importante fue que todos los niños lactantes deben recibir 200 IU (5 mcg) de vitamina D por vía oral en gotas diariamente, comenzando durante los primeros 2 meses de vida. La recomendación más antigua había sido que la administración de suplementos de vitamina D debe comenzar alrededor de los 2 meses de vida. La última recomendación de la Academia Americana de Pediatría sigue lo que Health Canada ha estado asesorando, que la administración de suplementos de vitamina D debe ser desde el

55

nacimiento, con 400 IU (10 mcg) de vitamina D al día (Pediatrics 2005;115;496-506). Por otra parte, Health Canada recomienda que los niños en el norte reciban 800 IU (20 mcg) de vitamina D por día.

5 La necesidad de proporcionar vitamina D a una edad más temprana hace que el problema de proporcionar una nutrición de vitamina D sea más complicado. Los niños más pequeños son más difíciles de manejar. Además, las madres que amamantan pueden no querer dar a sus niños líquidos extraños o compuestos que no son naturales para ser tomados por ellos. Lo que hace que el problema empeore, es que las recomendaciones de las sociedades pediátricas y organismos gubernamentales no proporcionan ningún detalle o algún método para cómo dar la vitamina D al niño lactante exactamente. Ellos simplemente aconsejan que los padres deben administrar vitamina D.

10 Los productos existentes, aprobados en Canadá y los Estados Unidos con el propósito de la nutrición de vitamina D infantil requieren el uso de un medio a un mL de una emulsión acuosa líquida solubilizada por detergente. El líquido se da ya sea directamente en la boca, o se mezcla a la leche u otros alimentos consumidos por el niño. Las instrucciones para la administración de gotas de vitamina D implican típicamente insertar el gotero que contiene el producto líquido directamente en la boca del niño.

15 Los padres de los niños expresan gran frustración acerca de los productos y métodos existentes para administrar a los niños la vitamina D, especialmente sobre el sabor y el hecho de que los niños a menudo escupen al menos algo del líquido. La administración directa de los preparados de vitamina D líquidos se hace comúnmente con un cuentagotas, y con el niño acostado sobre su espalda. Uno de los riesgos asociados con la administración directa de soluciones de vitamina D en la boca es que los niños pueden atragantarse, o inhalar algo del líquido.

20 Las gotas líquidas de vitamina D generalmente contienen otras vitaminas también. Un mililitro de estos productos contiene 400 IU (10 mcg) de vitamina D. Las gotas acuosas de vitamina D sólo tienen una vida útil de 50 días una vez que se abrió la botella. Contienen ingredientes ajenos a la nutrición infantil, y hay muchas quejas sobre el sabor. Un problema importante es que los niños escupen 1 mL de gotas de vitamina líquida. Esto crea un desastre y la dosis administrada al niño es poco fiable. Para cualquier protocolo terapéutico, inconvenientes, riesgos y dificultades con la administración resultan en tasas de cumplimiento más bajas. El pobre cumplimiento resulta en baja dosificación, y tratamiento ineficaz. Estos factores también disminuyen la suplementación de nutrientes con vitamina D.

25 Existen gotas de vitamina D disponibles en aceite, a 400 IU por gota en los Estados Unidos (naturalhealthsupply.com). La vitamina D para esto se disuelve en aceite de oliva y/o aceite de maíz y/o de sésamo o aceite de semillas de lino. El problema con éstos es que los aceites se componen de triglicéridos de ácidos grasos insaturados de cadena larga que se volverán rancios con la repetida apertura del recipiente, tienen sabor, y tienen una sensación grasienta en el chupete. Por otra parte, ningún producto como este se aconseja para, ni se defiende, ni se utiliza de ninguna manera para la nutrición del niño lactante.

30 Un producto de prescripción contiene vitamina D en un aceite no especificado, (20,000 IU (500 mcg) por mL de aceite). El método para su uso implica mezclar dos gotas en dos gotas de la leche o puré. Esto no es una forma práctica para proporcionar la vitamina D para niños lactantes menores de dos meses de edad, ya que supone que la nutrición es proporcionada por algunos medios distintos de la leche materna. Además, este método no es diferente de lo que se hace en América del Norte donde se administra 1 mL por gotas de vitaminas líquidas al día a los niños mezclado con la leche o los alimentos por el mismo método.

35 Más comúnmente, la vitamina D se fortifica en la fórmula infantil. Por ejemplo, se describe una fórmula infantil comercializada como Similac Special Care (TM), entre cuyos diversos ingredientes se incluyen la vitamina D y los triglicéridos de cadena media, que se administra a los niños mediante una sonda intermitente o succionado a través del orificio en el pezón o tetina de un biberón para la fórmula del niño (Greer F.R., Steichen J.J, Tsang R.C. "Effects of increased calcium, phosphorus, and vitamin D intake on bone mineralization in very low-birth-weight infants fed formulas with Polycose and medium-chain triglycerides", The Journal of Pediatrics 1982; 100:951-955).

40 La patente de Estados Unidos núm. 5,532,229, concedida el 2 de julio de 1996 a Vieth, Reinhold W., y la patente canadiense núm. 2,122,431, concedida el 10 de octubre de 2006 a Vieth, Reinhold W., describen un método para suministrar la vitamina D a la sangre de un mamífero mediante la administración tópica a la piel del mamífero, de la vitamina D en solución. En principio, este método podría ser utilizado para proporcionar la vitamina D a los niños, a través de la piel, que es una ruta segura y natural de entrada para este nutriente. Por ejemplo, una loción para la piel que contiene la vitamina D puede ser absorbida en el tiempo a través de la piel del niño. Por ejemplo, los triglicéridos de cadena media son útiles como una loción para la piel, y al mismo tiempo pueden funcionar como un disolvente para proporcionar la vitamina D. Sin

embargo, la eficacia de la entrega de la vitamina D es problemático con este enfoque, porque la vitamina D podría ser limpiada fácilmente de la piel antes de que pudiera ser absorbida en el cuerpo.

5 La patente de Estados Unidos núm. 4,248,867, concedida a Ikushima y otros el 3 de febrero de 1981 describe un método para preparar una preparación oleosa que comprende la irradiación de un triglicérido ácido graso de cadena media saturado(s) con la luz más larga que 290 nm. Este proceso altera el aceite para ser un disolvente en el que una selección de las vitaminas alfa 1-hidroxi-D en el triglicérido tratado pueda disolverse y permanecer estable. Estas 1-hidroxi vitamina D son compuestos de diol o de triol que son fundamentalmente diferentes de la vitamina D₂ y de la vitamina D₃.

10 La solicitud de patente de Estados Unidos 2003/192093 (Chen) revisa asimismo la idoneidad de diversas preparaciones de formas 1-hidroxiladas de la vitamina D. En ese documento, muestran que el compuesto de vitamina D activo seleccionado era estable bajo condiciones controladas, en muchas preparaciones líquidas diferentes, entre las que se incluyó triglicérido de ácido graso de cadena media saturado(s).

15 El informe final de Scanlon K. S., de una conferencia del Panel de Expertos en Vitamina D en Atlanta, Georgia, Estados Unidos, octubre 11-12, 2001, analiza el uso de la vitamina D nutricional, no terapéutica, para la prevención del raquitismo. El informe destacó que debido a que la leche materna es una fuente pobre de vitamina D, y porque los médicos "pensaron que es no es ético exponer a los niños a la luz del sol sin protector solar", hay una gran necesidad, ya sea para la fortificación (adición de vitamina D a los alimentos o suplementos infantiles) o para la administración de suplementos (provisión de una preparación única de vitamina D). La dosis sugerida para la prevención del raquitismo osciló entre 200-400 unidades internacionales (5-10 microgramos) por día. Mientras que una estrategia sugerida era colocar la vitamina D en el pezón de la madre antes de la lactancia materna, no se proporcionaron detalles adicionales, y ninguna orientación se dan en este, o cualquier discusión posterior, en cualquier estudio de la validación de este método, o los detalles de cómo poner esta idea en práctica.

25 Adicionalmente, US5620462 (Valenti), describe un gotero o dosificador con la forma de un chupete. Sin embargo, este enfoque utiliza un líquido dentro de una cámara que pasa a través de un orificio pequeño cuando es succionado, en lugar de proporcionar un enfoque en donde una gota de un líquido es succionada fuera de la superficie exterior de un chupete, o similares.

30 A pesar de las anteriores enseñanzas de la industria anterior, sigue existiendo una necesidad de un método seguro, conveniente y eficaz de administración de cantidades nutricionales o terapéuticas de la vitamina D a un ser humano, particularmente, un niño lactante. Existe además una utilidad para que los adultos sean capaces de suministrar eficientemente una dosis de vitamina D por la succión de un suplemento de vitamina de una superficie, en lugar de colocar directamente el suplemento directamente en la boca.

RESUMEN DE LA INVENCION

40 En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, el compuesto "vitamina D" significa (5Z-7E)-(3S)-9,10-seco-5,7,10(19)-colestatrien-3-ol que también tienen los nombres triviales colecalciferol o calciol (D3); y ergocalciferol (D2).

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método mejorado, adecuado, seguro y eficiente de proporcionar una cantidad de vitamina D con efecto nutricional o terapéutico a un ser humano, particularmente, un niño lactante.

45 Es un objeto adicional proporcionar composiciones de vitamina D para su uso en dicho método.

Una composición y un método han sido desarrollados que implican la aplicación de una composición de vitamina D a un ser humano a partir de la superficie de un objeto que es un método adecuado y eficaz de administración de una cantidad deseada de vitamina D al ser humano.

50 El ser humano puede ser un adulto o un niño. El término "niño" en esta descripción incluye los niños y los niños pequeños, y el término "adulto" incluye los niños no pequeños.

55 En el caso de la administración de las composiciones de acuerdo con la invención a un niño, el método comprende la aplicación de, preferiblemente, una gota de una solución de vitamina D en un portador de aceite adecuado, biológicamente aceptable en el caso de un niño en el pezón de la madre o en un chupete, y colocándolo en la boca de un niño para, preferiblemente, al menos 30 segundos, para succionar la composición de vitamina D de la tetina o chupete, para consumir

de ese modo la vitamina D. En el caso de un adulto, una o más gotas se pueden aplicar a la piel de un brazo o un nudillo de la mano del adulto que luego se lama o succione la composición de la piel.

5 Hemos encontrado que las dificultades con las formas anteriores mencionadas de proporcionar vitamina D a un niño se pueden superar mediante el proceso de aplicación de la vitamina D en una sola gota (aproximadamente 33 microlitros) volumen de aceite de triglicéridos de cadena media en un chupete o el pezón y en la boca de un niño lactante. Este proceso de aplicación en pezón o chupete elimina la necesidad de correr el riesgo de sobre-exposición del niño a la luz ultravioleta con el fin de adquirir vitamina D in vivo. Además, el proceso de aplicación en pezón o chupete elimina que tenga que administrarse la vitamina D directamente en la boca con un gotero, o en un volumen mayor que los niños suelen escupir, 10 atragantarse, o tienen que tomar con los alimentos.

15 El proceso de la presente invención puede mejorar el cumplimiento por los padres de las recomendaciones del gobierno y de los médicos para administrar suplementos de vitamina D a sus hijos. La aplicación de la invención para mejorar la administración de suplementos de vitamina D puede reducir el riesgo de enfermedad para el niño, que, en una escala más amplia, debería beneficiar a la salud pública.

20 Es muy deseable, aunque no una consideración esencial, que los triglicéridos de cadena media sean un componente natural de la leche materna ya que tal uso de aceite no introduce un compuesto ajeno a la lactancia materna. Además, los triglicéridos de cadena media están naturalmente presentes en la grasa de leche y son hidrolizados por la lipasa presente en la saliva del niño. Los ácidos grasos libres de cadena media y monoglicéridos liberados por la acción de la lipasa en la saliva del niño proporcionan el beneficio adicional de una acción antimicrobiana, y juegan un papel en la resistencia a las enfermedades infecciosas (M. K. M. Nair 2005 J. Dairy Sci. 88:3488-3495)(CQ Sun 2002 Chemico-Biological Interactions 140: 185-198)(AC Pedersen, A Bardow, SB Jensen, B Nauntofte 2002. Oral Diseases 8:117-129).

25 Se ha encontrado que el método de la invención de la aplicación indirecta de la vitamina D a un chupete o pezón, o nudillos puede proporcionar la nutrición de vitamina D a un ser humano con una eficiencia del suministro de vitamina D por succión que está en el rango aceptable de precisión de una dosis de producto suplemento marcada, con aproximadamente el 4% de pérdida residual como vitamina D que queda en el pezón o chupete, en comparación con la colocación directa de la vitamina D en la boca.

30 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para uso como un medicamento para la administración de suplementos de vitamina D, proporcionando una cantidad eficaz nutricional o terapéutica de la vitamina D en un ser humano, cuya composición consta de vitamina D a un nivel de 150-450 mcg/mL, en un triglicérido líquido de longitud de cadena media de 6 a 12 carbonos, en donde dicha composición se aplica a la superficie de un objeto, y dicho ser humano succione dicha composición de dicha superficie de un objeto.

35 La composición es útil para que los pediatras lo puedan utilizar para proporcionar vitamina D como una dosis de una sola gota en cada visita mensual neonatal. Así, la madre, por ella misma, no tendría que hacer frente a la aplicación de vitamina D.

40 Los triglicéridos de cadena media de uso en la práctica de la invención tienen longitudes de cadena de carbono de 6 - 12 y, preferentemente, el medio de composición comprende al menos 95% de triglicéridos que tienen una longitud de cadenas de carbono seleccionada a partir de 8 - 10.

45 Los triglicéridos de cadena media se obtienen a partir del aceite extraído de la fracción dura, seca del endospermo de *Cocos nucifera* L. o del endospermo seco de *Elaeis guineensis* Jacq. Se componen de una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico ($C_8H_{16}O_2$) y de ácido caprílico ($C_{10}H_{20}O_2$). Estos contienen no menos de 95 por ciento de ácidos grasos saturados que tienen de 8 a 10 átomos de carbono. La sustancia es una solución clara.

50 En una modalidad más importante, la invención proporciona una composición como se ha definido anteriormente para su uso en la entrega de una cantidad nutricional o terapéutica de dicha vitamina D directamente en la boca de un niño a partir de la superficie de un objeto que tiene dicha composición sobre dicha superficie sea succionado desde dicha superficie por dicho niño.

55 Composición de ácidos grasos - La fracción de ácidos grasos de los triglicéridos de cadena media presenta la siguiente composición, según lo determinado en la sección *Fatty Acid Composition*.

Se tuvo en cuenta cualquier pico con un área de menos de 0.05% del área total.

5

10

15

Longitud de la cadena de carbono	Número de Enlaces dobles	Porcentaje (%)
6	0	≤2.0
8	0	50.0 –0.8
10	0	20.0 – 50.0
12	0	≤3.0
14	0	≤1.0

20

Para ser útil en la práctica de la presente invención, el medio que contiene la vitamina D, tiene que cumplir con muchos de los criterios mencionados. Sorprendentemente, se ha descubierto que los triglicéridos de cadena media satisfacen estos criterios.

25

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de una composición como se definió anteriormente para el uso en la entrega de una cantidad nutricional o terapéutica de la vitamina D directamente desde la superficie de un objeto que tiene la composición al respecto para ser lamido o succionado del mismo por un ser humano, particularmente, un niño.

30

En una modalidad particular, la invención proporciona un método de utilización de una composición tal como se ha definido anteriormente que comprende (i) aplicar dicha composición a una superficie de un objeto; y (ii) la inserción de dicho objeto en la boca de un niño para permitir que dicho niño succione dicha composición de dicha superficie de un objeto.

Con la máxima preferencia, en el caso de un niño, el objeto es el pezón de una mujer o un chupete.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

35

Con el fin de que la invención se pueda entender mejor, las modalidades preferidas se describirán ahora en forma de ejemplo solamente.

EJEMPLO 1

40

Los triglicéridos de cadena media de uso en esta invención son líquidos que son suficientemente viscosos para que una gota no gotee inmediatamente o rueda lejos de la parte del pezón o chupete que entra en la boca de un niño. El líquido no cubre ni se adhiere al chupete como para evitar la eliminación eficaz de la vitamina D del pezón o chupete a través de la succión. El líquido tiene efectos sensoriales mínimos, es decir, que tiene olor mínimo, sabor o textura es decir, sin sensación oleosa. El líquido es biológicamente natural en el contexto de la lactancia materna, y es seguro para el consumo infantil. El líquido per se no está sujeto a volverse rancio u oxidarse durante la vida útil de la composición. Más aún, es un medio en el que la vitamina D no se degrada y, por tanto, permite una larga vida útil para la vitamina D.

45

Este experimento implicó el estudio de una serie de líquidos para determinar su eficiencia en la práctica de la invención.

50

Una gota de cada líquido se aplicó sobre un pezón para determinar si se adherirá suficientemente bien como para que ninguna porción de ella goteara en un periodo de tiempo de 10 segundos. Los resultados de estas observaciones experimentales se presentan en la Tabla 1 junto con consideraciones adicionales en relación con los parámetros deseados para esta invención.

55

TABLA 1

Tabla 1 Observación Experimental de líquidos potenciales para idoneidad de vitamina D en el pezón							
Vehículo para vitamina D	Experimento del comportamiento gota en el pezón [#]	sabor [#]	sensación bucal [#]	sabor [#]	Estabilidad de la vitamina D en el vehículo	Estabilidad del solvente con almacenamiento [#]	presente en la leche materna
Agua	Goteo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Pobre [#]	Estable	Sí
Emulsión basada en agua (D-vi-sol)	Goteo	Sí	sin sensación	sabor fuerte	50-días a la abertura*	Estable	No
Etanol	Goteo	Sí	sin sensación	sabor fuerte	Concentración del solvente [#]	Se evapora	No
Aceite de canola	Adhiere	suave	Oleoso	suave	Estable	Se oxidiza/rancidez	No
Aceite de oliva	Adhiere	Sí	Oleoso	suave	Estable	Se oxidiza/rancidez	No
Aceite de sésamo	Adhiere	Sí	Oleoso	sabor fuerte	Estable	Se oxidiza/rancidez	No
Aceite de acetato de Vitamina E	Adhiere	Ninguno	Oleoso	Ninguno	Incierto	Estable	No
Triglicérido de cadena media	Adhiere	Ninguno	ligeramente oleoso	Ninguno	Estable>3yr [#]	Estable	Sí
[#] Observación experimental directa.							
*Mead-Johnson publicó declaración de estabilidad para D-vi-sol.							

Preparados a base de agua y alcohol no se adhirieron al pezón. Todos los vehículos aceitosos se adhirieron al pezón lo suficientemente bien como para que sean adecuados para el manejo durante la lactancia materna o para el uso de un chupete. Sin embargo, la sensación oleosa residual sobre el chupete fue interpretado como una señal de captación incompleta de la gota con su dosis a partir del chupete. Se encontró que el aceite de triglicéridos de cadena media era particularmente deseable.

Ejemplo 2

Este experimento fue para determinar la eficacia de la absorción de la vitamina D en la composición y el método a través de la boca por succión y dentro del cuerpo.

Un problema adicional que había que abordar era la cuestión de si la vitamina D disuelta en un vehículo líquido se elimina por succión y entra en el cuerpo del ser humano de una manera eficaz. Para esto, se aplicó la vitamina D en una solución de triglicérido de cadena media, **como un ejemplo compativo** a los chupetes. Una gota de un volumen aproximado de 33 microlitros se aplicó sobre chupetes, Gerber Nuk™ tamaños 1 (pequeño, para los recién nacidos) y 3 (para los niños de más edad). Como medida del 100% de la recuperación, 33 microlitros de la vitamina D en triglicéridos de cadena media (60,000 IU/33 microlitros) se añadieron a 50 mL de etanol directamente, o se colocaron en un chupete, que se colocó en etanol. Para estimar la eficiencia de la remoción de la vitamina D, los chupetes fueron succionados por seres humanos durante 30 segundos, y luego el chupete se colocó completamente en un vaso de precipitados de 80 mL que contenía 50 mL de etanol para extraer la vitamina D restante. Es importante señalar que la extracción de vitamina D restante a partir del chupete en el

etanol no fue inmediata. Los chupetes se extrajeron durante 30 min, de lo contrario la medición de la vitamina D restante habría sido subestimada, con sobreestimación de la eficiencia de la entrega en la boca. La cromatografía líquida de alta presión con detección de absorbancia a 265 nm de 100 microlitros de los extractos de etanol de cada uno de estos siete experimentos mostró que la vitamina D que queda en el chupete comprendía una media de 4% +/- 2%SD de la vitamina D aplicada en el chupete. Por lo tanto, la entrega de la vitamina D aplicada a un chupete o un pezón y recogida en la boca en menos de medio minuto es lo suficientemente reproducible y completa para permitir una dosis impresa en la etiqueta de un producto de suplemento de vitamina para ser reivindicada como exacta. Las regulaciones gubernamentales exigen que los suplementos de vitaminas para los seres humanos deben proporcionar entre el 90% y el 120% de las dosis marcadas. La pérdida de dosificación con el método de acuerdo con la invención, está comprendido dentro de ese rango aceptable, de modo que la dosis que dice en la etiqueta que está presente en una gota de producto es una medida apropiada de la dosis administrada en un ser humano.

Ejemplo 3

Este experimento **comparativo** muestra que si la invención realmente funcionó como estaba previsto, el suero 25-hidroxitamina D [25(OH)D] debe aumentar en respuesta a la ingesta de vitamina D.

La vitamina D₃ se añadió al aceite de triglicérido de cadena media a una concentración de 0.4 g por 10 mL. Una gota de esto tenía un volumen de 33 microlitros, y contenía 1500 mcg de vitamina D₃. Esta es una dosis relativamente alta que se utilizó para provocar una rápida respuesta 25 (OH) D que no podía atribuirse a otros factores. Tres seres humanos, que no habían tomado suplementos de vitamina D durante el mes anterior cada uno succionó en un chupete durante 30 segundos, chupetes de la marca Gerber Nuk™, a los que se había aplicado una gota de solución de vitamina D₃ en aceite de triglicérido de cadena media. Se tomaron muestras de sangre antes del experimento, y 48 h después de tomar la dosis de vitamina D de acuerdo con la presente invención. Sin la vitamina D, podría no haber habido ningún cambio detectable en el suero de la concentración de 25(OH)D en el corto periodo de tiempo de 48 h. Se encontró que el suero 25(OH)D incrementó en cada ser humano. En los tres seres humanos, el aumento medio a partir de la línea base fue de 12 nmol/L (los aumentos individuales en suero 25(OH)D fueron 5, 10 y 20 nmol/L). Los resultados fueron consistentes con la absorción de la vitamina D a partir del chupete en el cuerpo humano. Este experimento confirmó la eficacia del método de la presente invención.

Ejemplo 4

La vitamina D₃ (colecalfiferol, Grado Farmacopea de Estados Unidos) se disolvió en aceite de triglicérido de cadena media (grado Farmacopea de Estados Unidos), para hacer una solución, según la invención, que contiene 300 mcg de vitamina D por un mL de aceite. Esta composición se envasa en un recipiente de vidrio cerrado con un tapón de Eurodropper, con una abertura diseñada para dispensar 30 gotas por cada mL de aceite. Una madre que amamanta aplica una gota de la solución al pezón justo antes de ofrecer el pecho a su niño a succionar. Para garantizar la entrega de la dosis completa, el niño succiona durante 30 segundos.

Ejemplo 5

La vitamina D₃ cristalina (colecalfiferol, Grado Farmacopea de Estados Unidos) se disolvió en aceite de triglicérido de cadena media (Grado Farmacopea de Estados Unidos), para hacer una solución, según la invención, que contiene 300 mcg de vitamina D por un mL de aceite. Esta composición se envasó en un recipiente de plástico con una abertura cuentagotas para dispensar una gota de aceite. Una madre aplicó una gota de la solución a un chupete o la tetina de un biberón justo antes de ponerla en la boca de su niño para succionar. Para garantizar la entrega de la dosis completa, el niño succiona durante 30 segundos.

Ejemplo 6

La vitamina D₃ cristalina (colecalfiferol Grado Farmacopea de Estados Unidos) se disolvió en un aceite de triglicérido de cadena media (Grado Farmacopea de Estados Unidos), para hacer una solución según la invención, que contiene 300 mcg de vitamina D por un mL de aceite. Esta composición se envasó en un recipiente de vidrio cerrado con un tapón de Eurodropper, con una abertura diseñada para dispensar 30 gotas por cada mL de aceite. El ser humano aplica una gota de la solución a un nudillo de una mano a partir de la cual la vitamina D fue succionada hacia adentro de la boca. Para garantizar la entrega de la dosis completa, el humano succiona durante 30 segundos.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición para usar como un medicamento para la administración de suplementos de vitamina D, proporcionando una cantidad eficaz nutricional o terapéutica de la vitamina D en un ser humano, cuya composición consta de vitamina D a un nivel de 150 a 450 mcg/mL, en un triglicérido líquido de longitud media de cadena de 6 a 12 carbonos, en donde dicha composición se aplica a la superficie de un objeto, y dicho ser humano succiona dicha composición de dicha superficie de un objeto.
- 10 2. Una composición para usar como se reivindica en la reivindicación 1 que consiste en vitamina D3 cristalina disuelta en aceite de triglicérido de cadena media que tiene una longitud de cadena de carbono de 6-12 para preparar una solución que contiene 300 mcg vitamina D por un ml de aceite.
3. Una composición para usar como se reivindica en la reivindicación 1 en donde dicho objeto es el pezón de una mujer.
- 15 4. Una composición para usar como se reivindica en la reivindicación 1 en donde dicho objeto es un chupete.
5. Una composición para usar como se reivindica en la reivindicación 2, en donde dicha composición se aplica como una sola gota al pezón de una madre que amamanta, a un chupete o una tetina de un biberón.