



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0716108-5 B1



(22) Data do Depósito: 14/05/2007

(45) Data de Concessão: 03/09/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/59; A23D 9/007; A61K 47/14; A61K 9/08; A61P 3/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2006 CA 2,558,202; 16/02/2007 CA 2,578,881.

(73) Titular(es): REINHOLD W. VIETH; ELAINE VIETH.

(72) Inventor(es): REINHOLD W. VIETH; ELAINE VIETH.

(86) Pedido PCT: PCT CA2007000844 de 14/05/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/031188 de 20/03/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/03/2009

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE USO E PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO. Composições de vitamina D em triglicerídeos de cadeia média e uso das mesmas na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de vitamina D para um ser humano, particularmente, um bebê. As composições são aplicadas em um objeto, tal como a pele ou no caso de um bebê no mamilo de uma mulher ou bico artificial a partir do qual o bebê suga a composição. O método provê um meio mais apropriado, seguro e eficiente de prover o ser humano com vitamina D. As composições compreendem ainda um ácido graxo livre e/ou monoglicerídeo, um conservante oxidante e, opcionalmente, outras vitaminas.

“COMPOSIÇÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a composições compreendendo
5 vitamina D em um meio de triglicerídeos de cadeia média e uso das mesmas em seres humanos, particularmente, bebês em amamentação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um nível de vitamina D equilibrado tem sido a muito tempo reconhecido como essencial para saúde. A vitamina D aparece para aumentar
10 a eficiência dos intestinos para absorver cálcio e também mobiliza cálcio a partir do tecido dos ossos quando exigido. Uma deficiência em vitamina D leva ao raquitismo, uma doença de debilitação dos ossos enquanto ingestões excessivas de vitamina D são tóxicas.

A pele é o maior local de produção de colesterol e humanos
15 adquirem vitamina D através da ação natural da luz ultravioleta na pele. 7-Desidrocolesterol, que é instável com luz ultravioleta, é normalmente um precursor para colesterol. Entretanto, a luz ultravioleta rompe abrindo o anel-B da molécula de 7-desidrocolesterol para gerar pré-vitamina D₃, que espontaneamente se isomeriza durante horas e dias em vitamina D₃, que é
20 também conhecida como colecalciferol. Uma proporção desconhecida de vitamina D da pele é absorvida na circulação. Vitamina D₃ não é solúvel em água, e na circulação, existe uma proteína que especificamente se liga e carrega vitamina D e seus metabólitos. A vantagem da exposição a ultravioleta é que ela é natural, e não existe nenhuma toxicidade de vitamina D
25 associada a ela. A desvantagem é que a disponibilidade de luz ultravioleta é inconstante e muita exposição a mesma causa queimaduras de sol e câncer de pele. Nas latitudes a norte frequentemente não existe intensidade suficiente de luz ultravioleta ao ar livre para gerar pré-vitamina D.

Para atividade biológica, a vitamina D deve passar por duas

etapas metabólicas. A vitamina D é metabolizada pelo fígado em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que é medida no soro para refletir a condição nutricional de vitamina D. 25-hidroxivitamina D por si tem pouca atividade biológica. Os rins metabolizam 25-hidroxivitamina D dentro do hormônio ativo, 1, da 25-hidroxivitamina D, que afeta o transporte de cálcio através das membranas da célula. O corpo, de acordo com suas exigências minerais, regula cuidadosamente a produção e a interrupção de 1,25-di-hidroxivitamina D para regular as concentrações de cálcio no plasma. Muito poucos alimentos contêm naturalmente vitamina D. Mellanby, J Physiol (Londres) volume 52:1
 5
 10 iii (1919), instituiu a idéia de um suplemento artificial, óleo de fígado de bacalhau, contendo um agente que prevenisse o raquitismo; o agente se tornou conhecido como vitamina D. A maior parte de vitamina D em nossa alimentação é suplementar, material sintético, que ou pode estar na forma de vitamina D3, a forma naturalmente produzida em animais, ou pode ser
 15 vitamina D2, que é derivada de um esteróide de planta. O termo, vitamina D, refere-se tanto as formas ou de vitamina D2 ou de vitamina D3.

As associações pediátricas do Canadá e Estados Unidos encorajam agora fortemente que se inicie a suplementação de vitamina D desde o nascimento (Health Canada, Vitamin D supplementation for breastfed
 20 infants). A amamentação resulta em menos alergias e infecções durante o primeiro ano de vida quando comparado com bebês alimentados com a fórmula. A amamentação com leite materno provê uma nutrição quase perfeita para recém nascidos; entretanto ela provê pouca vitamina D. A vitamina D tem efeitos bem reconhecidos para os ossos, mas além disso, uma
 25 nutrição melhor de vitamina D durante a infância é associada com menos riscos de outras doenças que se desenvolvem mais tarde na vida. Estas reduções de doenças incluem menos risco de diabetes juvenil, e esquizofrenia (Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., e Virtanen, S. M. (2001) Lancet 358, 1500 -1503) (McGrath, J., Saari, K., Hakko, H., Jokelaine,

J., Jones, P., Jarvelin, M. R., Chant, D., e Isohanni, M. (2004) *Schizophr. Res.* 67, 237 – 245). Entretanto, porque ela é obtida normalmente através da exposição ao sol em vez de oralmente, a vitamina D é o único nutriente que é mais frequentemente deficiente no leite materno (Centers for Disease Control, Vitamin D Expert Panel Meeting, 11-12 outubro, 2001 Atlanta, Geórgia Final Report).

Em 2005, a American Academy of Pediatrics expediu um documento com novas diretrizes com relação à amamentação no peito (American Academy Of Pediatrics Policy Statement 2005; *Pediatrics* 115; 496 – 506). Uma das maiores mudanças foi que todos os bebês amamentados no peito deveriam receber 200 IU (5 mcg) de gotas de vitamina D via oral diariamente, começando durante os primeiros dois meses de vida. A recomendação mais antiga tinha sido que a suplementação de vitamina D deveria ser iniciada em torno dos dois meses de vida. A última recomendação da American Academy of Pediatrics segue o que a Health Canada vem recomendando, que a suplementação de vitamina D deveria ser a partir do nascimento, com 400 IU (10 mcg) de vitamina D por dia (*Pediatrics* 2005; 115; 496 – 506). Além disso, a Health Canada recomenda que seja dado para bebês do norte 800 IU (20 mcg) de vitamina D por dia.

A necessidade de prover vitamina D desde o nascimento torna o problema de prover nutrição de vitamina D mais complicado. Bebês menores são mais difíceis de lidar. Além disso, mães amamentando podem não querer dar a seus filhos líquidos estranhos ou compostos que não são naturais para serem ingeridos por eles. O que torna o problema pior, é que as recomendações das sociedades pediátricas e corpos do governo não provêem nenhum detalhe ou qualquer método para como exatamente prover vitamina D para um bebê em amamentação. Eles simplesmente avisam que os pais deveriam dar vitamina D.

Produtos existentes aprovados no Canadá e Estados Unidos

com o propósito de nutrição de vitamina D para bebês exigem o uso de meio a 1 ml de uma emulsão líquida aquosa solubilizada em detergente. O líquido ou é colocado diretamente dentro da boca, ou misturado dentro do leite ou em outro alimento consumido pelo bebê. Instruções para a administração de gotas de vitamina D tipicamente envolvem a inserção de um conta-gotas contendo o produto líquido diretamente dentro da boca do bebê.

Os pais dos bebês expressam uma grande frustração a cerca dos produtos e métodos existentes para prover vitamina D para os bebês, especialmente a cerca do sabor e do fato de que os bebês frequentemente cospem pelo menos uma parte do líquido. A administração direta de preparações de vitamina D líquida é comumente feita com um gotejador, e com o bebê deitado de costas. Um risco associado com a administração direta de soluções de vitamina D dentro da boca dos bebês é que os bebês podem sentir náuseas ou inalar algum líquido.

Gotas de vitamina D líquida frequentemente contêm outras vitaminas também. Um mililitro destes produtos contém 400 IU (10 mcg) de vitamina D. As gotas de vitamina D aquosa têm somente uma vida útil de 50 dias uma vez que o vidro é aberto. Elas contêm ingredientes estranhos para a nutrição do bebê, e existem muitas reclamações a cerca do sabor. O problema principal é que os bebês cospem 1 ml de gotas de vitamina D. Isto cria uma dificuldade e a dose distribuída para o bebê é duvidosa. Para qualquer protocolo terapêutico, inconveniência, risco e dificuldade com a administração resultam em taxas de aceitação menores. Uma aceitação pobre resulta em subdosagem, e tratamento ineficiente. Estes fatores também diminuem a suplementação de nutriente com vitamina D.

Existem gotas de vitamina D disponíveis em óleo, com 400 IU por gota nos Estados Unidos (naturalhealthsupply.com). A vitamina D para isto é dissolvida em óleo de oliva e/ou óleo de milho e/ou óleo de gergelim ou óleo de semente de linho. O problema com estes óleos é que eles

compreendem triglicerídeos de ácidos graxos não saturados de cadeia longa que irão se tornar rançosos com a abertura repetida do recipiente, eles carregam um aroma, e eles têm uma sensação gordurosa no bico artificial. Além disso, nenhum produto como este é planejado para, nem defendido, nem
5 usado em qualquer forma para a nutrição de bebês em amamentação.

Uma prescrição do produto contém vitamina D em um óleo não especificado (20.000 IU (500 mcg) por ml de óleo). O método para uso envolve misturar duas gotas em duas gotas no leite ou purê. Esta não é uma forma prática de prover vitamina D para bebês em amamentação com menos
10 de dois meses de idade, porque se presume que a nutrição é provida por alguns meios outros que não o peito. Além disso, este método não é diferente do que é praticado na América do Norte com 1 ml por dia de gotas de vitamina D líquida que são administradas para bebês através da mistura no leite ou alimento através do mesmo método.

15 A Patente Americana nº 5.532.229, publicada em 2 de julho de 1996, para Vieth, Reinhold W., e Patente Canadense nº 2.122.431, publicada em 10 de outubro de 2006, para Vieth, Reinhold W., descreve um método de distribuição de vitamina D para o sangue de um mamífero através da administração tópica para a pele do mamífero, de uma solução de vitamina D.
20 A princípio este método poderia ser usado para prover vitamina D para bebês, através da pele, que é uma via natural e segura de entrada para este nutriente. Por exemplo, uma loção para pele que contenha vitamina D pode ser absorvida durante um tempo pela pele do bebê. Por exemplo, triglicerídeos de cadeia média são utilizáveis como uma loção para pele, e ao mesmo tempo
25 eles podem funcionar como um solvente para distribuir vitamina D. Entretanto, a eficácia de distribuição de vitamina D é problemática com esta via, porque a vitamina D poderia ser facilmente removida da pele antes que ela pudesse ser absorvida pelo corpo.

A Patente Americana nº 4.248.867, publicada para Ikushima et

al em 3 de fevereiro de 1981, descreve um método para fabricação de uma preparação oleosa que compreende irradiar um triglicerídeo de ácido(s) graxo(s) saturado(s) de cadeia média com luz mais longa do que 290 nm. Este processo altera o óleo para ser um solvente em que a seleção de vitamina D de 1-alfa-hidróxi no triglicerídeo tratado pode ser dissolvida e permanecer estável. Estas vitaminas D de 1-hidróxi são ou compostos de diol ou triol que são fundamentalmente diferentes da vitamina D₂ e vitamina D₃.

Apesar dos ensinamentos acima da arte antecedente, ainda permanece uma necessidade para um método conveniente, eficaz e seguro de administrar quantidades nutricionais ou terapêuticas de vitamina D para um ser humano, particularmente, um bebê que se amamenta no peito. Existe também uma utilidade para adultos por serem capazes de distribuir uma dose de vitamina D eficientemente sugando um suplemento de vitamina a partir de uma superfície, em vez de colocar diretamente o suplemento dentro da boca.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Neste relatório descritivo e reivindicações o composto “vitamina D” significa (5Z-7E)-(3S)-9,10-seco-5,7,10(19)colestatrieno-3-ol tendo também os nomes triviais de colecalciferol ou calciol (D₃); e ergocalciferol (D₂).

É um objetivo da presente invenção prover um método melhorado, apropriado, seguro e eficiente de prover uma quantidade de efeito nutricional ou terapêutico de vitamina D para um ser humano, particularmente um bebê que se amamenta no peito.

É ainda um objetivo prover composições de vitamina D para uso no referido método.

Uma composição e método têm sido desenvolvidos os quais envolvem a aplicação de uma composição de uma vitamina D para um ser humano a partir da superfície de um objeto que é um método apropriado e eficiente de administração de uma quantidade desejada de vitamina D para o

ser humano.

O ser humano pode ser um adulto ou um bebê. O termo “bebê” neste relatório descritivo inclui bebês e bebês pequenas, e o termo “adulto” inclui crianças não pequenas.

5 No caso da administração das composições de acordo com a invenção para um bebê, o método compreende a aplicação de, preferivelmente, uma gota de uma solução de vitamina D em um veículo apropriado oleoso aceitável biologicamente no caso de um bebê que se amamenta no mamilo da mãe ou em um bico artificial, e colocando-o dentro
10 da boca de um bebê por, preferivelmente, pelo menos 30 segundos, para sugar a composição de vitamina D do mamilo ou bico artificial, para assim consumir a vitamina D. No caso de um adulto, uma ou mais gotas podem ser aplicadas na pele de um braço ou nos nós dos dedos das mãos do adulto que então lambe ou suga a composição da pele.

15 Verificou-se que as dificuldades com os meios previamente acima mencionados de prover vitamina D para um bebê podem ser superadas pelo processo de aplicação de vitamina D em um volume de uma única gota (cerca de 33 microlitros) de óleo de triglicerídeo de cadeia média em um bico artificial ou mamilo e dentro da boca de um bebê em amamentação. Este
20 processo de aplicação no mamilo ou bico artificial elimina a necessidade de arriscar uma super exposição do bebê à luz ultravioleta a fim de adquirir vitamina D in vivo. Além disso, o processo de aplicação no mamilo ou bico artificial elimina a necessidade de administrar vitamina D diretamente na boca com um conta-gotas, ou em um volume maior que os bebês comumente
25 cospem ou sentem náuseas, ou tem que ingerir com alimentos.

O processo da presente invenção pode melhorar a aceitação dos pais com relação as recomendações do governo e médicas para suplementar seus bebês com vitamina D. A implementação da invenção para melhorar a suplementação de vitamina D pode diminuir o risco de doenças

para os bebês, o que, numa escala mais ampla poderia beneficiar a saúde pública.

É altamente desejável, embora não uma consideração essencial, que o triglicerídeo de cadeia média seja um constituinte natural do leite materno já que o uso de tal óleo não introduz um composto estranho para a amamentação. Além disso, triglicerídeos de cadeia média estão presentes naturalmente na gordura do leite e são hidrolisados pela lipase presente na saliva do bebê. Os ácidos graxos livres de cadeia média e monoglicerídeos liberados pela ação da lipase na saliva do bebê provêm o benefício adicional de uma ação antimicrobiana, e tem um papel importante na resistência a doenças 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).

Consequentemente, em um aspecto preferido, as composições da presente invenção podem ainda compreender os referidos ácidos graxos livres, particularmente compostos da cadeia de carbono $C_6 - C_{12}$, para prover um efeito antimicrobiano.

Verificou-se que o método inventivo de aplicação indireta de vitamina D em um bico artificial ou mamilo, ou nós dos dedos pode prover nutrição de vitamina D para um humano com uma eficiência de distribuição de vitamina D através de sucção que está numa faixa aceitável para precisão de uma dose rotulada de produto de suplemento, com cerca de 4% de perda como vitamina D residual restante no mamilo ou bico artificial, comparada com a colocação direta de vitamina D dentro da boca.

As composições de vitamina D de uso na invenção podem ainda compreender um antioxidante para servir como um conservante para a vitamina D, ou para prover nutrição adicional. Exemplos de tais nutrientes solúveis em gordura são vitamina E, vitamina A, vitamina K, ou caroteno.

A quantidade de vitamina D na composição de uso na prática

da invenção pode ser prontamente selecionada para ser aquela quantidade que provê efeitos apropriados na concentração circulante de 25-hidroxivitamina D. Por exemplo, uma dose única diária no mamilo ou bico artificial pode conter de 2-300 mcg por gota (equivalente a 60 mcg/ml a 9.000 mcg/ml de
5 óleo), preferivelmente de 5 a 20 mcg por gota (150 mcg/ml a 600 mcg por ml). As composições mais fortes são utilizáveis para pediatras que poderiam usá-las para prover vitamina D como uma dose de gota única a cada visita neonatal mensal. Desse modo, a mãe, ela mesma, poderia não ter que lidar com a aplicação de vitamina D.

10 Consequentemente, em um aspecto a invenção provê uma composição compreendendo vitamina D em um líquido, triglicerídeos de média de comprimentos de cadeia de 6 a 12 carbonos para uso na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica da referida vitamina D para um ser humano a partir da superfície de um objeto tendo a referida composição na
15 referida superfície para ser sugada da referida superfície pelo referido ser humano.

Preferivelmente, a composição compreende de 9 a 9.000 mcg/ml de vitamina D e, mais preferivelmente, de 150 a 450 mcg/ml de vitamina D.

20 Triglicerídeos de cadeia média de uso na prática da invenção têm comprimentos de cadeia de carbono de 6 – 12 e, preferivelmente, o meio da composição compreende pelo menos 95% de triglicerídeos tendo um comprimento de cadeia de carbono selecionado dentre 8 – 10.

Triglicerídeos de cadeia média são obtidos a partir do óleo
25 extraído da fração dura e seca do endosperma de *Cococ nucifera* L. ou a partir do endosperma seco de *Elaeis guineensis* Jacq. Eles consistem de uma mistura de triglicerídeos de ácidos graxos saturados, principalmente de ácido caprílico ($C_8H_{16}O_2$) e ácido cáprico ($C_{10}H_{20}O_2$). Eles contêm não menos do que 95 por cento de ácidos graxos saturados tendo de 8 a 10 átomos de

carbono. A substância é uma solução clara.

Em uma forma de realização mais importante, a invenção provê uma composição como definida aqui acima para uso na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica da referida vitamina D dentro da boca de um bebê a partir da superfície de um objeto tendo a referida composição na referida superfície para ser sugada da referida superfície pelo referido bebê.

Composição de ácido graxo – A fração de ácido graxo de triglicerídeos de cadeia média exhibe a seguinte composição, como determinado na seção *Composição de ácido graxo*. Qualquer pico com uma área menor do que 0,05% da área total, foi desconsiderado.

<u>Comprimento da cadeia de carbono</u>	<u>Número de ligações duplas</u>	<u>Porcentagem %</u>
6	0	≤ 2,0
8	0	50,0 – 8,0
10	0	20,0 – 50,0
12	0	≤ 3,0
14	0	≤ 1,0

Para ser utilizável na prática da presente invenção, o meio contendo vitamina D precisa satisfazer muitos dos critérios acima mencionados. Surpreendentemente os requerentes descobriram que os triglicerídeos de cadeia média satisfazem estes critérios.

Em formas de realizações preferidas, a invenção provê uma composição como aqui acima definido compreendendo ainda um composto selecionado dentre o grupo consistindo de um ácido graxo livre e um monoglicerídeo, preferivelmente, uma composição em que o composto é selecionado dentre o grupo consistindo de ácido caprílico, monoglicerídeo caprílico e monocaprilina, com uma concentração selecionada meio entre 0,1 a 20% peso/peso, preferivelmente, meio entre 1 a 10% peso/peso.

Em ainda outras formas de realizações preferidas, a invenção provê um conservante oxidante, e/ou uma quantidade efetiva nutricionalmente de uma vitamina solúvel em gordura selecionada dentre o grupo alfa-tocofenol (vitamina E), vitamina A, vitamina K, e B-caroteno.

Em um outro aspecto, a invenção provê o uso de uma composição como aqui acima definido para o uso na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de vitamina D diretamente a partir da superfície de um objeto tendo a composição no mesmo para ser lambido ou sugado do mesmo por um ser humano, particularmente, um bebê.

Em um aspecto em particular, a invenção provê um método de uso da composição como aqui acima definido compreendendo (i) aplicar a referida composição na superfície de um objeto; e (ii) inserir o referido objeto dentro da boca de um bebê a fim de permitir que o referido bebê sugue a referida composição da referida superfície do objeto.

Mais preferivelmente, no caso de um bebê, o objeto é o mamilo de uma mulher ou um bico artificial.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÕES PREFERIDAS

A fim de que a invenção possa ser mais bem entendida, as formas de realizações preferidas serão agora descritas somente como formas de exemplo.

Exemplo 1

Os triglicerídeos de cadeia média de uso nesta invenção são líquidos que são viscosos suficientemente de forma que uma gota não escorra imediatamente ou role afastada da parte do mamilo ou bico artificial que entra na boca do bebê. O líquido não cobre ou adere o bico artificial a fim de prevenir a remoção eficiente da vitamina D do mamilo ou bico artificial durante a amamentação. O líquido tem efeitos sensoriais mínimos, isto é, ele tem cheiro, sabor, ou textura mínima, isto é, nenhuma sensação oleosa. O líquido é biologicamente natural no contexto da amamentação, e o consumo para bebês é seguro. O líquido por si não é submetido a rancidez ou oxidação durante a vida útil da composição. Além disso, ele é um meio em que a vitamina D não se degrada e, conseqüentemente, permite uma vida útil longa

para a vitamina D.

Este experimento envolveu o estudo de diversos líquidos para determinar a sua eficiência na prática da invenção.

5 Uma gota de cada líquido foi aplicada em um mamilo para determinar se ela iria aderir bem o suficiente de modo que nenhuma porção da mesma escorresse em um tempo de 10 segundos. Os resultados destas observações experimentais são apresentados na Tabela 1 junto com outras considerações com relação a parâmetros desejados para esta invenção.

TABELA 1

10 **Tabela 1.** Observação experimental dos líquidos em potencial para apropriabilidade para colocação da vitamina D no mamilo.

Veículo para vitamina D	Comportamento da gota do experimento no mamilo*	Sabor*	Sensação na boca*	sabor*	Estabilidade da vitamina D no veículo	Estabilidade do solvente com armazenamento	Presente no leite materno
Água	escorre	nenhum	nenhuma	nenhum	Pobre*	Estável	Sim
Emulsão a base de água (D-vi-sol)	escorre	Sim	Nenhuma sensação	Sabor forte	Abertura de 50 dias	Estável	Não
Etanol	escorre	Sim	Nenhuma sensação	Sabor forte	Concentração de solvente*	Evapora	Não
Óleo de canola	Adere	Suave	Oleosa	suave	Estável	Se oxida/ fica rançoso	Não
Óleo de oliva	Adere	Sim	Oleosa	suave	Estável	Se oxida/ fica rançoso	Não
Óleo de gergelim	Adere	Sim	Oleosa	Sabor forte	Estável	Se oxida/ fica rançoso	Não
Óleo de acetato de vitamina E	Adere	Nenhum	Oleosa	nenhum	Incerta	Estável	Não
Triglicerídeo de cadeia média	Adere	Nenhum	Levemente oleosa	nenhum	Estável>3yr*	Estável	Sim

* Observação experimental direta.

* Declaração de estabilidade publicada por Mead-Johnson para D-vi-sol.

15 Preparações com base em água e álcool não aderem ao mamilo. Todos os veículos com óleo aderiram ao mamilo bem o suficiente para torná-los apropriados para manipulação durante a amamentação ou para uso em um bico artificial. Entretanto, a sensação oleosa residual no bico artificial foi interpretada como um sinal de absorção incompleta da gota com sua dose no bico artificial. Verificou-se que óleo de triglicerídeos de cadeia
20 média foi particularmente desejável.

Exemplo 2

Este experimento foi feito para determinar a eficácia de absorção de vitamina D no método e composição através da boca por sucção e para dentro do corpo.

5 Um problema adicional que precisa ser mencionado foi o problema de se a vitamina dissolvida em um veículo líquido poderia ser removida através de sucção e entrar no corpo de um humano de uma maneira eficiente. Para isso, vitamina D em uma solução de triglicerídeos de cadeia média foi aplicada de acordo com a invenção, em bicos artificiais. Uma gota
10 com um volume de aproximadamente 33 microlitros foi aplicada em bicos artificiais, Gerber NukTM tamanhos 1 (pequena, para recém nascidos) e 3 (para crianças mais velhas). Como a medida de recuperação de 100%, 33 microlitros de vitamina D em triglicerídeos de cadeia média (60.000 IU/33 microlitros) foram adicionados a 50 ml de etanol diretamente, ou colocados
15 em um bico artificial, que foi colocado em etanol. Para estimar a eficiência da remoção de vitamina D, as bicos artificiais foram sugadas por humanos por 30 segundos, e o bico artificial foi então completamente colocado dentro de um béquer de 80 ml contendo 50 ml de etanol para extrair o restante de vitamina D. É importante se notar que a extração do restante de vitamina D no
20 bico artificial em etanol não foi imediata. As bicos artificiais foram extraídas durante 3 minutos, de outra forma a medida de vitamina D restante poderia ter sido subestimada, com avaliação excessiva da eficiência da distribuição na boca. A cromatografia líquida de alta pressão com detecção de absorvência a 265 nm de 100 microlitros dos extratos de etanol de cada um dentre sete de
25 tais experimentos mostrou que a vitamina D restante no bico artificial compreendia uma média de 4% +/- 2% SD de vitamina D aplicada no bico artificial. Consequentemente, a distribuição de vitamina D aplicada em um bico artificial ou em um mamilo e a absorção dentro da boca dentro de meio minuto é suficientemente reproduzível e completa a fim de permitir uma dose

impressa no rótulo de um produto com suplemento de vitamina para ser reivindicada como sendo exata. As regulamentações do governo mandam que suplementos de vitaminas para humanos devam prover entre 90% e 120% das doses rotuladas. A perda de dosagem com o método de acordo com a invenção, é acomodada dentro daquela faixa aceitável, de modo que a dose que o rótulo declara estar presente em uma gota do produto é uma medida apropriada da dose distribuída para um humano.

Exemplo 3

Este experimento mostra que se a invenção funcionasse verdadeiramente como planejada, 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] no soro deveria aumentar em resposta a ingestão de vitamina D de acordo com esta invenção.

Vitamina D₃, foi adicionada a um óleo de triglicerídeos de cadeia média com uma concentração de 0,4 g per 10 ml. Uma gota disto tinha um volume de 33 microlitros, e continha 1500 mcg de vitamina D₃. Isto é uma dose relativamente alta que foi usada para eliciar uma resposta rápida de 25(OH)D que não poderia ser atribuída a outros fatores. Três humanos, que não tinham tomado suplementos de vitamina D durante o mês anterior, sugaram cada um em um bico artificial por 30 segundos, bicos artificiais da marca Gerber NukTM, nas quais uma gota de solução de vitamina D₃ em óleo de triglicerídeos de cadeia média tinha sido aplicada. Amostras de sangue tinham sido tiradas antes do experimento, e 48 h depois de tomar a dose de vitamina D de acordo com a presente invenção. Sem a vitamina D, poderia não ter havido uma mudança detectável na concentração de 25(OH)D no soro no período curto de tempo de 48 h. Verificou-se que 25(OH)D no soro aumentou em cada humano. Nos três humanos, o aumento médio a partir da linha base foi 12 nmol/L (os aumentos individuais de 25(OH)D no soro foram 5, 10 e 20 nmol/L). Os resultados foram consistentes com a absorção de vitamina D a partir do bico artificial dentro do corpo humano. Este

experimento confirmou a eficácia do método da presente invenção.

Exemplo 4

Vitamina D₃ Cristalina (colecalfiferol da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) foi dissolvida em óleo de triglicerídeo de cadeia média (da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) para fabricar uma solução de acordo com a invenção, contendo 300 mcg de vitamina D por 1 ml de óleo. Esta composição foi engarrafada em um recipiente de vidro fechado com uma tampa tipo Eurodropper, com uma abertura planejada para distribuir 30 gotas por 1 ml de óleo. Uma mãe amamentando aplicou uma gota da solução no mamilo logo antes de oferecer seu seio para que seu bebê sugasse. Para assegurar a completa distribuição da dose, o bebê sugou por 30 segundos.

Exemplo 5

Vitamina D₃ Cristalina (colecalfiferol da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) foi dissolvida em óleo de triglicerídeo de cadeia média (da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) para fabricar uma solução de acordo com a invenção, contendo 300 mcg de vitamina D por um ml de óleo. Esta composição foi engarrafada em um recipiente plástico com uma abertura no conta-gotas para distribuir uma gota de óleo. A mãe aplicou uma gota da solução em um bico artificial ou no bico de uma mamadeira logo antes de colocá-lo na boca do seu bebê para que sugasse. Para assegurar a completa distribuição da dose, o bebê sugou por 30 segundos.

Exemplo 6

Vitamina D₃ Cristalina (colecalfiferol da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) foi dissolvida em óleo de triglicerídeo de cadeia média (da grade Farmacopéia dos Estados Unidos) para fabricar uma solução contendo 300 mcg de vitamina D por um ml de óleo. Isto foi engarrafado em um recipiente de vidro fechado com uma tampa tipo Eurodropper, com uma abertura planejada para distribuir 30 gotas por um ml de óleo. O ser humano aplicou uma gota da solução nos nós dos dedos de uma mão a partir do qual a

vitamina D foi sugada para boca. Para assegurar a distribuição completa da dose, o humano sugou por 30 segundos.

5 Embora esta descrição tenha ilustrado e descrito formas de realizações preferidas da invenção, é para ser entendido que a invenção não está restrita aquelas formas de realização em particular. Em vez disso, a invenção inclui todas as formas de realização que são equivalentes funcionais ou mecânicos das formas de realizações e características específicas que tenham sido descritas e ilustradas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para uso na manufatura de um medicamento para a suplementação de vitamina D provendo uma quantidade nutricional ou terapêutica eficaz de vitamina D a um ser humano, caracterizada pelo fato de que a referida composição compreende vitamina D, a um nível de 150 a 450 mcg/mL, em um triglicerídeo líquido de média de comprimento de cadeia de 6 a 12 carbonos, em que a referida composição é aplicada a uma superfície do objeto, e tendo o referido ser humano sugado a referida composição a partir da referida superfície do objeto.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda ácido caprílico, monoglicerídeo caprílico ou monocaprilina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um conservante anti-oxidante.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende ainda uma quantidade efetiva nutricionalmente de uma vitamina solúvel em gordura selecionada dentre o grupo consistindo de alfa-tocofenol (vitamina E), vitamina A, vitamina K e B-caroteno.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido objeto é o mamilo de uma mulher.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que em que o referido objeto é um bico artificial.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a referida composição é aplicada como uma gota única ao mamilo de uma mãe amamentando, a um bico artificial, ou a um bico de uma mamadeira.

8. Uso de uma composição compreendendo vitamina D, a um

nível de 150 a 450 mcg/mL, em um triglicerídeo líquido de média de comprimentos de cadeia de 6 a 12 carbonos na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de vitamina D, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para ser aplicado diretamente na superfície de um objeto, em que as quantidades nutricional ou terapêutica de vitamina D são diretamente sugadas da dita superfície por um ser humano.

9. Uso de uma composição compreendendo vitamina D como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de vitamina D, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para ser aplicado diretamente na superfície de um objeto, em que as quantidades nutricional ou terapêutica de vitamina D são diretamente sugadas da dita superfície por um ser humano.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que o referido objeto é o mamilo de uma mulher ou um bico artificial.

11. Uso de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de ser o referido objeto é um bico artificial.

12. Método para fabricação de uma composição compreendendo vitamina D, a um nível de 150 a 450 mcg/mL, em um triglicerídeo líquido de média de comprimentos de cadeia de 6 a 12 carbonos para uso na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de referida vitamina D a um ser humano da superfície de um objeto tendo referida composição em referida superfície para ser sugada da referida superfície pelo referido ser humano, caracterizado pelo fato de que referida vitamina D é misturada com referidos triglicerídeos de comprimentos de cadeia de 6 a 12 carbonos.

13. Método para fabricação de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para uso na distribuição de uma quantidade nutricional ou terapêutica de referida vitamina D, a um nível de

150 a 450 mcg/mL, a um ser humano da superfície de um objeto tendo referida composição em referida superfície para ser sugada da referida superfície pelo referido ser humano, caracterizado pelo fato de que referida vitamina D é misturada com referidos triglicerídeos de comprimentos de cadeia de 6 a 12 carbonos.

5