

(11) Número de Publicação: **PT 1569724 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61P 17/14 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61J 1/06 (2006.01) **A61K 8/30** (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) **A61K 31/4045**
(2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) **A61K 31/4188**
(2006.01)
A61K 36/16 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01) **A61M 35/00** (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01) **A61Q 19/00** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2003.10.30**

(30) Prioridade(s): **2002.10.30 DE 10250646**
2002.11.18 DE 20217814 U
2003.01.29 US 353056

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.12.31**
066/2009

(73) Titular(es):

ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECHNOLOGY
GRIENBACHSTRASSE 17 6300 ZUG CH

(72) Inventor(es):

HANS W. SCHMID CH

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES CONTENDO MELATONINA, GINKGO BILOBA E BIOTINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Formulações contendo melatonina, ginkgo biloba e biotina"

O presente invento refere-se a uma composição que contém uma combinação de melatonina, ginkgo biloba e biotina, como substâncias activas. A composição é adequada, especialmente, para a produção de formulações para a aplicação tópica no cabelo.

DESCRIÇÃO

"Formulações contendo melatonina, ginkgo biloba e biotina"

O presente invento refere-se a uma composição que contém uma combinação de melatonina, ginkgo biloba e biotina, como substâncias activas. A composição é adequada, especialmente, para a produção de formulações para a aplicação tópica no cabelo.

Conhece-se a utilização de melatonina para influenciar positivamente o crescimento do cabelo. Devido à sua interacção selectiva com células proliferantes dos folículos pilosos, que regulam o crescimento dos cabelos, a melatonina tem um efeito estimulante no crescimento do cabelo. Este efeito estimulante pode ser observado na utilização de diferentes concentrações de melatonina.

A patente US 5952373 descreve um processo para o tratamento da pele, no qual se aplica uma composição que contém um ou vários flavonóides, como substâncias activas. Aí não se encontra nenhuma referência à utilização da melatonina como substância activa para melhorar o crescimento do cabelo.

O pedido de patente US 2002/0061870 revela uma composição para o alívio da perda da audição ou do *tinnitus*. Esta composição, administrada sob a forma de um comprimido, contém uma multiplicidade de substâncias activas, entre elas também, eventualmente, melatonina, biotina ou gingko biloba. Aí não se encontra nenhuma referência a uma utilização para melhorar o crescimento do cabelo ou a uma aplicação tópica.

Kobayashi et al. descrevem o efeito de um extracto de ginkgo no crescimento do cabelo em ratos (Kobayashi Noboru; Suzuki Ruka; Koide Chiharu; Suzuki Tadashi; Matsuda Hideaki; Kubo Michinori; "Effect of leaves of Ginkgo biloba on hair regrowth in C3H strain mice"; *Yakugaku Zasshi*; 113(10), 718-724; 1993).

A patente US 5750107 descreve um produto tópico para o crescimento do cabelo, contendo um extracto vegetal e biotina.

A patente US 6030948 revela uma composição tópica contendo melatonina, para o tratamento da alopecia.

Inesperadamente verificou-se no âmbito das pesquisas que conduziram ao presente invento, que a adição de ginkgo biloba e biotina, na aplicação simultânea com melatonina, reforça o efeito da melatonina, sendo aumentada a retenção da melatonina na superfície do couro cabeludo.

Um objecto do presente invento é, por conseguinte, uma composição que contém, como ingredientes activos, (a) melatonina ou um derivado da mesma, (b) ginkgo biloba, sob a forma de um extracto ou/e um ou vários dos seus componentes, e (c) biotina. A composição é, de preferência, uma formulação tópica, adequada para aplicações farmacêuticas ou/e cosméticas, especialmente para ser aplicada no couro cabeludo.

A composição de acordo com o invento contém uma combinação de ingredientes activos. O primeiro componente desta combinação é melatonina ou um derivado de melatonina. Os derivados de melatonina são, de preferência, escolhidos de 5-metoxitriptamina, 5-metoxitriptofano, 5-metoxitriptofol, ácido 5-metoxiindol-3-acético e 6-hidroximelatonina. Além destas substâncias podem também ser utilizadas sais, ésteres e compostos complexos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

O segundo componente da composição é ginkgo biloba. O ginkgo biloba tem uma influência positiva em diferentes funções do metabolismo. Uma outra propriedade vantajosa do ginkgo é o reforço do potencial captador de radicais. De preferência utiliza-se ginkgo biloba sob a forma de um extracto, particularmente como extracto seco, ou/e um ou vários dos seus componentes. Particularmente adequados para a utilização da composição de acordo com o invento são extractos secos de folhas de ginkgo.

Um outro componente da composição de acordo com o invento é a biotina. A biotina desenvolve o seu efeito, por exemplo, como coenzima no metabolismo dos ácidos gordos e dos aminoácidos, por exemplo nas reacções de transcarboxilação.

A concentração dos ingredientes activos na composição pode ser variada dentro de amplos limites - conforme a sua aplicação. É conveniente que as concentrações dos ingredientes activos se encontrem, em cada um dos casos independentemente entre si, no intervalo de 0,0001% (em peso) a 1% (em peso), em relação ao peso total da composição. A concentração de melatonina ou de um derivado da melatonina é de preferência 0,001% (em peso) a 0,01% (em peso). A concentração de ginkgo biloba é de preferência 0,01% (em peso) a 0,1% (em peso). A concentração de biotina é de preferência 0,002% (em peso) a 0,05% (em peso).

Por cada aplicação são administrados cerca de 0,001 mg a cerca de 10 mg, de preferência cerca de 0,01 mg a cerca de 1 mg de melatonina ou de um derivado da melatonina.

Os três componentes activos da composição de acordo com o invento desenvolvem um perfil de actividade que estimula o crescimento do cabelo, disponibiliza uma protecção contra o envelhecimento, melhora a espessura do cabelo e/ou reduz a taxa telogénica. Inesperadamente, o efeito da melatonina exercido no folículo piloso é reforçado pela combinação com ginkgo biloba e biotina. Deste modo podem também utilizar-se concentrações muito baixas de melatonina, por exemplo cerca de 0,001-10 mg, de preferência cerca de 0,01-1 mg, por aplicação, com um efeito satisfatório.

A combinação de melatonina, ginkgo biloba e biotina pode ser administrada num sistema de excipiente adequado. De preferência, os ingredientes activos estão dissolvidos ou/e dispersos num sistema de excipiente líquido, semi-sólido ou sólido. Exemplos de sistemas de excipiente adequados são líquidos, como por exemplo água ou soluções tampão aquosas, solventes orgânicos fisiologicamente compatíveis, como por exemplo etanol ou combinações dos mesmos, emulsões de óleo em água, emulsões de água em óleo, gorduras, polietilenoglicóis, propilenoglicóis, glicerina, emulsionantes ou suas combinações, assim como outros veículos ou substâncias auxiliares utilizados em formulações farmacêuticas e cosméticas.

Prefere-se a utilização de um sistema de excipiente aquoso, isto é, de um sistema de excipiente com um teor de água de 50% (em peso) ou mais, em especial de 60% (em peso) ou mais. O valor de pH de um sistema de excipiente aquoso é ajustado de preferência num intervalo entre pH 3 e pH 6, de particular preferência no intervalo de pH 3,5 até pH 4.

Estes sistemas de excipiente tornam, de maneira vantajosa, possível uma entrega planeada de substância activa ao folículo piloso. Desta maneira é optimizada a colocação da substância activa no folículo piloso. Além disso, o sistema de excipiente pode tornar possível uma absorção controlada das substâncias activas melatonina, ginkgo biloba e biotina.

Além disso, a conjunção de melatonina juntamente com ginkgo biloba e biotina em sistemas de excipiente adequados pode conduzir a um impedimento ou retardamento da ressorção de melatonina. Desta maneira, o nível normal no plasma humano não é influenciado. Além disso pode ser obtido um efeito mais prolongado das substâncias activas.

Através da formulação num sistema de excipiente podem ser obtidas formulações estáveis, utilizadas na cosmética, especialmente sob a forma de soluções cosméticas.

Ao serem utilizados sistemas de formulação especiais, como por exemplo lipossomas, nanossomas ou veículos de inclusão sólidos, como por exemplo agarose, podem ser obtidas composições que permitem uma entrega controlada de pelo menos uma das substâncias activas, em especial de todas as substâncias activas.

As composições de acordo com o invento são particularmente adequadas para aplicações farmacêuticas ou/e cosméticas, por exemplo no cabelo. As composições podem existir sob a forma de solução, suspensão, emulsão, microemulsão, nanossistema, creme, gel, loção, spray, espuma ou pomada, ou em qualquer outra forma adequada para aplicações tópicas. Usam-se habitualmente num sistema de embalagem ou de aplicação que é seleccionado de bisnagas, frascos, frascos de spray, emplastros, esponjas e suportes têxteis ou de plástico e outros sistemas adequados para a

aplicação no cabelo. Um sistema de embalagem particularmente preferido são ampolas de dose unitária que disponibilizam uma unidade de dosagem para uma aplicação. As ampolas podem ser feitas de materiais diferentes, por exemplo de vidro ou de plástico. Particularmente preferidas são ampolas de plástico, uma vez que as ampolas de plástico garantem um manuseamento prático e seguro.

Além dos ingredientes activos, as composições de acordo com o invento podem conter uma ou várias substâncias auxiliares ou aditivos cosméticos ou/e farmacêuticos, por exemplo espessantes, substâncias minerais, óleos, vitaminas, por exemplo vitamina A, especialmente sob a forma do ácido retinóico, ou substâncias odoríferas.

Recomenda-se a aplicação das preparações combinadas de acordo com o invento especialmente à noite, de forma a desenvolverem o seu efeito principalmente durante as horas nocturnas. Neste tipo de aplicação, o efeito da composição é particularmente forte. As composições de acordo com o invento são adequadas especialmente para estimular os folículos pilosos e para exercer uma influência positiva no crescimento do cabelo.

O tratamento é realizado principalmente em aplicações tópicas, adequadas para serem utilizadas no cabelo, as quais contêm as concentrações convenientes das substâncias activas, adequadas para a respectiva aplicação prevista.

A composição de acordo com o invento pode ser aplicada para estimular o crescimento do cabelo, especialmente para a prevenção ou/e o tratamento da alopecia nos homens ou nas mulheres. Indicações particularmente preferidas são a alopecia androgénica do tipo masculino, a alopecia androgénica do tipo feminino, a alopecia difusa do tipo masculino e a alopecia difusa do tipo feminino.

O invento é ilustrado, além disso, através do exemplo que se segue.

Exemplo: Composição de formulação de acordo com o invento com as substâncias activas melatonina, ginkgo biloba e biotina

A composição contém 0,05% em peso de extracto seco de ginkgo biloba, 0,01% em peso de biotina, 0,0033% em peso de melatonina, assim como outros aditivos, água e etanol. O valor de pH da composição situa-se entre 3,5 e 4.

Lisboa, 2009-03-26

REIVINDICAÇÕES

1. Composição sob a forma de formulação tópica para ser aplicada no cabelo, caracterizada por conter como ingredientes activos

- (a) melatonina ou um seu derivado,
- (b) ginkgo biloba, e
- (c) biotina,

em que o derivado de melatonina é seleccionado de 5-metoxi-triptamina, 5-metoxitriptofano, 5-metoxitriptofol, ácido 5-metoxiindol-3-acético e 6-hidroximelatonina, assim como seus sais, ésteres e compostos complexos fisiologicamente aceitáveis.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por conter ginkgo biloba sob a forma de um extracto seco ou/e um ou mais seus componentes.

3. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por a concentração dos ingredientes activos se encontrar em cada caso no intervalo entre 0,0001% (em peso) e 1% (em peso), com base no peso total da composição.

4. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por os ingredientes activos estarem presentes sob a forma dissolvida ou/e dispersa num sistema de excipiente líquido, semi-sólido ou sólido.

5. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por permitir uma libertação controlada de pelo menos um dos ingredientes activos.

6. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para aplicações farmacêuticas ou/e cosméticas.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a absorção transdérmica de pelo menos um dos ingredientes activos ser controlada.

8. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, sob a forma de solução, suspensão, emulsão, microemulsão, nanossistema, creme, gel, loção, spray, espuma ou pomada.

9. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, num sistema de embalagem ou de aplicação seleccionado de ampolas de dose unitária feitas de plástico ou de vidro, bisnagas, frascos, frascos de spray, emplastros, esponjas e suportes têxteis ou de plástico.

10. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para o reforço do efeito estimulador da melatonina nos folículos pilosos, através da adição de ginkgo biloba e biotina.

11. Utilização de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para a produção de um produto para a promoção do crescimento do cabelo.

12. Utilização de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para a produção de um produto para a prevenção e/ou o tratamento da alopecia.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, para o tratamento da alopecia em homens.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 12, para o tratamento da alopecia em mulheres.

15. Utilização de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 11 a 14, caracterizada por serem administrados 0,001 mg a 10 mg de melatonina por aplicação.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por serem administrados 0,01 mg a 1 mg de melatonina por aplicação.

Lisboa, 2009-03-26