



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713722-2 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4045
A61K 31/7008
A61K 31/726
A61K 38/39
A61K 31/7076
A61P 19/02
A61P 25/20

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES E KITS
COMPREENDENDO UM COMPONENTE DE
MELATONINA E UM COMPONENTE
CONDROPROTETOR

(30) **Prioridade Unionista:** 23/06/2006 US 60/816074

(73) **Titular(es):** The Procter & Gamble Company

(72) **Inventor(es):** Amy Violet Trejo, James Patrick Ebel, Jesus
Velazquez

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007052437 de 22/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/148307de
27/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES E KITS COMPREENDENDO UM
COMPONENTE DE MELATONINA E UM COMPONENTE
CONDROPROTETOR. A presente invenção refere-se a composições
e kits, sendo que cada composição compreende um componente de
melatonina, um componente condroprotetor ou ambos, e sendo que
cada kit compreende um componente de melatonina e um componente
condroprotetor. As composições e os kits são úteis para a restauração
da função do sono e para a restauração da estrutura das articulações,
ou restauração da função das articulações. Também são apresentados
na presente invenção os métodos para uso das composições e kits.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES E KITS COMPREENDENDO UM COMPONENTE DE MELATONINA E UM COMPONENTE CONDROPROTETOR**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a composições e kits, sendo que cada composição compreende um componente de melatonina, um componente condroprotetor ou ambos, e sendo que cada kit compreende um componente de melatonina e um componente condroprotetor. As composições e os kits são úteis para a restauração da função do sono e para a restauração da estrutura das articulações, ou restauração da função das articulações. A invenção refere-se, ainda, a métodos para uso das composições e kits.

Antecedentes da Invenção

15 Uma das funções do sono é a manutenção, a restauração e o reparo do corpo. O sono é geralmente caracterizado por atividade anabólica (inclusive construção e remodelagem) em tecidos musculares, ósseos e conjuntivos, na pele e nos principais órgãos, inclusive no cérebro. Um resultado dessa atividade é a restauração de funções, inclusive do desempenho físico e mental, como disposição, energia e vigilância mental.

20 Estão disponíveis comercialmente suplementos, alimentos, medicamentos e outros produtos que são usados para induzir e otimizar o sono, no que se refere a sua duração e qualidade. São exemplos os suplementos como melatonina, valeriana e lúpulo, medicamentos de venda liberada como difenidramina e doxilamina, e medicamentos de venda com receita médica como AMBIEN® e LUNESTA®.

25 No entanto, esses produtos deixam de proporcionar quaisquer benefícios adicionais além da indução e da otimização do sono, e os benefícios indiretos derivados das mesmas. Seria benéfico usar o ciclo de sono para induzir mais diretamente esses benefícios, quando o corpo está suscetível às atividades de construção e remodelagem, de modo que os benefícios sejam obtidos em um nível ainda maior do que seria, de outro modo, possível.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a composições e kits úteis para

restauração da função do sono e restauração da estrutura das articulações, ou restauração da função das articulações.

Em particular, a invenção refere-se a uma composição compreendendo:

- 5 (a) um componente de melatonina; e
- (b) um componente condroprotetor.

A invenção refere-se, ainda, a um kit compreendendo:

- (a) uma composição compreendendo um componente de melatonina; e
- 10 (b) uma composição compreendendo um componente condroprotetor.

A invenção refere-se, ainda, a métodos para uso das composições e kits.

Descrição Detalhada da Invenção

- 15 A presente invenção refere-se a combinações de um componente de melatonina e um componente condroprotetor, quer esses componentes estejam combinados em uma única composição ou em composições distintas dentro de um kit. As composições e kits, bem como os métodos de uso dos mesmos, são úteis para induzir mais diretamente os benefícios do sono
- 20 restaurador, particularmente na otimização da estrutura e da função das articulações.

Vários documentos incluindo, por exemplo, publicações e patentes, são citadas por toda esta descrição. Todos os tais documentos estão aqui incorporados, por referência.

- 25 Nomes comerciais de produtos ou componentes incluindo vários ingredientes podem ser mencionados aqui. Os inventores da presente invenção não têm o propósito de limitar materiais sob certos nomes comerciais.

- Na descrição da invenção, são apresentadas várias modalidades ou características individuais. Ficará aparente para o elemento versado na
- 30 técnica, que todas as combinações de tais modalidades e características são possíveis e podem resultar em realizações preferenciais da presente invenção.

As composições da presente invenção podem incluir, consistir essencialmente em, ou consistir em qualquer dos elementos aqui descritos.

Muito embora várias modalidades e características individuais da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem que se desvie do caráter e âmbito da invenção. Ficará aparente também, que todas as combinações de tais modalidades e características instruídas na descrição anteriormente mencionada são possíveis e podem resultar em realizações preferenciais da presente invenção.

Em relação às preferências de dosagem, os teores de dosagem são desenvolvidos com base em seres humanos típicos (*por exemplo*, um indivíduo de 65 kg). Nos casos em que a presente composição é usada em outros mamíferos, ou em vários seres humanos, pode ser necessário modificar a dosagem. A modificação das dosagens com base nas necessidades do indivíduo está no âmbito da prática do versado na técnica. Deve-se, portanto, compreender que essas faixas de dosagem são apresentadas unicamente como exemplo, e que a administração diária pode ser ajustada dependendo de diversos fatores. A dosagem específica de composto a ser administrada, bem como a duração do tratamento, são interdependentes. O regime de dosagem e tratamento dependerá, também, de fatores como o composto específico usado, a indicação de tratamento, a eficácia do composto, os atributos pessoais do indivíduo (como peso, idade, gênero e condição médica), e a adesão ao regime de tratamento.

A presente invenção refere-se a composições e kits, sendo que cada composição compreende um componente de melatonina, um componente condroprotetor ou ambos, e sendo que cada kit compreende um componente de melatonina e um componente condroprotetor. As composições e os kits são úteis para a restauração da função do sono e para a restauração da estrutura ou da função das articulações.

O componente de melatonina e o componente condroprotetor são descritos conforme exposto a seguir. Esses compostos podem ser usados juntos em uma composição, ou podem ser fornecidos em composições

separadas, como parte de um kit. Em particular, a conveniência de dosagem pode ser oferecida em algumas modalidades nas quais cada um desses compostos está presente em uma composição, enquanto a conveniência e uma maior flexibilidade de dosagem podem ser oferecidas nos casos em que cada um desses compostos está presente em composições separadas, como parte do kit. Por exemplo, o usuário do kit pode estar precisando somente de um dentre o componente de melatonina e o componente condroprotetor em um determinado dia e, portanto, pode-se evitar o excesso de dosagem de compostos desnecessários durante a administração.

O componente de melatonina e o componente condroprotetor são descritos conforme exposto a seguir. Além do mais, é fornecida orientação quanto a dosagem opcional, bem como compostos auxiliares e formas de dosagem opcionais.

O componente de melatonina

Os kits e composições da presente invenção compreendem um componente de melatonina. Para uso na presente invenção, o componente de melatonina inclui melatonina, precursores de melatonina, agonistas de melatonina e compostos que elevam os níveis de melatonina endógena, bem como misturas dos mesmos. Vide, por exemplo, a publicação de Patente U.S. nº 2004/0044064.

Os componentes de melatonina, inclusive a própria melatonina, estão disponíveis comercialmente. Alguns exemplos não-limitadores de precursores de melatonina, agonistas de melatonina e outros compostos do tipo, que mimetizam a atividade da melatonina, incluem o N-acetil-5-hidróxi triptamina. Por exemplo, estes podem incluir compostos que competem com a melatonina no receptor de melatonina, e compostos que estimulam os receptores de melatonina a terem um efeito oposto àquele da melatonina (agonistas inversos da melatonina), em adição a fármacos (bloqueadores da melatonina ou estimulantes da melatonina) e intervenções (como exposição à luz ou à escuridão) que diminuem ou aumentam, respectivamente, os níveis de melatonina endógena.

Em uma modalidade da presente invenção, o componente de

melatonina é melatonina.

Em uma modalidade da presente invenção, uma composição compreendendo um componente de melatonina compreende uma dosagem de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg, alternativamente de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg e, alternativamente, de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 mg do componente de melatonina. O versado na técnica ajustará a dose para obter a alteração desejada na fase do ritmo circadiano da produção de melatonina endógena.

Como os componentes de melatonina, particularmente a melatonina, podem ser absorvidos através de quase todos os tecidos, são possíveis muitas rotas de administração. Estes incluem, mas não se limitam a, rotas de administração submucosa, sublingual, intranasal, via saco ocular, retal, transdérmica, bucal, intravenosa, intramuscular e subcutânea. São úteis vários meios de administração, incluindo, mas não se limitando a cápsulas, comprimidos, supositórios ou qualquer reservatório capaz de conter e dispensar melatonina. Em uma modalidade preferencial na presente invenção, a composição compreendendo o componente de melatonina é administrada por via oral.

Tipicamente, a composição compreendendo o componente de melatonina é administrada de maneira proporcional ao início desejado para o sono. Em uma modalidade, a composição compreendendo o componente de melatonina é administrada no intervalo de 1 hora antes do horário de dormir desejado, pelo menos cerca de 1 hora antes do horário de dormir desejado, pelo menos cerca de 4 horas antes do horário de dormir desejado, ou pelo menos cerca de 8 horas antes do horário de dormir desejado. As composições em forma de liberação prolongada ou retardada podem, tipicamente, ser administradas pelo menos cerca de 4 horas, ou pelo menos cerca de 8 horas, antes do horário de dormir desejado. Em uma modalidade, a administração segue, de preferência, as descrições demonstradas nos documentos mencionados a seguir: Patentes U.S. nº 5.242.941, 5.420.152, 5.591.768, 5.707.652, 5.716.978, 6.069.164, 6.423.738, 6.638.963 e 6.794.407, e publicações de Patente U.S. nº 2004/0044064 e 2003/0008912.

O componente condroprotetor

O componente condroprotetor usado na presente invenção pode ser qualquer composto que proporcione saúde das articulações, saúde óssea e/ou ação anti-inflamatória, conforme descrito acima. Os componentes condroprotetores são bem conhecidos, e o versado na técnica tem a capacidade de escolher qualquer composto desse tipo para uso na presente invenção.

Sem se ater à teoria, o componente condroprotetor é importante para otimizar a função das articulações, já que o dito componente auxilia no estímulo à produção *in vivo* de proteoglicano e colágeno. O proteoglicano fornece ao tecido conjuntivo, por exemplo, colágeno, o qual é necessário para a saúde das articulações. De fato, o proteoglicano é compreendido por glicosamino glicanos (freqüentemente denominados "GAGs"), os quais consistem em cadeias longas de açúcares modificados. Os amino açúcares e o metil sulfonil metano são úteis para a síntese de glicosamino glicanos e proteoglicano.

Alguns exemplos não-limitadores de componentes condroprotetores que são úteis na presente invenção incluem gelatina, cartilagem, amino açúcares, glicosamino glicanos, metil sulfonil metano, precursores de metil sulfonil metano, S-adenosil metionina, sais dos mesmos e misturas dos mesmos. De preferência, o componente condroprotetor é selecionado de gelatina, cartilagem, amino açúcares, glicosamino glicanos, S-adenosil metionina, sais dos mesmos e misturas dos mesmos. Com mais preferência, o componente condroprotetor é selecionado de amino açúcares, glicosamino glicanos, S-adenosil metionina, sais dos mesmos e misturas dos mesmos. Com mais preferência ainda, o componente condroprotetor é selecionado de amino açúcares, glicosamino glicanos, sais dos mesmos e misturas dos mesmos. Com a máxima preferência, o componente condroprotetor é um sal de um amino açúcar, particularmente se o amino açúcar for glicosamina.

Exemplos desses componentes condroprotetores, bem como de modalidades preferenciais dos mesmos, são descritos a seguir com mais detalhes.

Gelatina

Como se sabe, a gelatina é uma proteína obtida a partir da hidrólise parcial do colágeno, o qual é o principal tecido protéico estrutural e conjuntivo em mamíferos. A gelatina contém, tipicamente, de cerca de 84% a cerca de 90% de proteína, de cerca de 1% a cerca de 2% de sais minerais, e de cerca de 8% a cerca de 15% de água (estas são aproximações não-limitadoras). A gelatina contém, tipicamente, quantidades específicas de 18 diferentes aminoácidos, os quais estão unidos um ao outro para formar cadeias de polipeptídeo com aproximadamente 1.000 resíduos de aminoácido por cadeia.

Tipicamente, o colágeno obtido para a produção de gelatina provém de ossos e peles de animais, por exemplo de vacas e porcos. A produção de gelatina envolve, tipicamente, submeter o material colagenoso a pré-tratamento alcalino, seguido de extração em água quente (resultando em gelatina com um ponto isoelétrico de cerca de 5). Um pré-tratamento ácido também pode ser utilizado (resultando em gelatina com um ponto isoelétrico de cerca de 7 a 9).

De acordo com a presente invenção, quando a gelatina está incluída em uma das presentes composições, uma dose única de gelatina na composição é, de preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 2.000 mg, com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 700 mg, com mais preferência ainda de cerca de 150 mg a cerca de 600 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 200 mg a cerca de 400 mg. Tipicamente, a composição compreendendo a gelatina poderia ser dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia e, com a máxima preferência, uma vez por dia.

Cartilagem

A cartilagem pode ser escolhida como o componente condroprotetor nas presentes composições. Como é de conhecimento comum na técnica, a cartilagem é um tecido elástico e resistente que está presente nas articulações (bem como em outros locais) dos corpos de vários mamíferos. A cartilagem é compreendida por pelo menos um dentre cálcio, proteínas, car-

boidratos, mucopolissacarídeos (por exemplo, condroitina) e colágeno.

São particularmente preferenciais, para uso na presente invenção, a cartilagem bovina e a cartilagem de tubarão. A cartilagem bovina é derivada principalmente da traquéia de vacas (também conhecida como cartilagem traqueal de bovinos, ou BTC). Esta é similar, em estrutura, à cartilagem de tubarão. A cartilagem de tubarão é uma fonte de cartilagem amplamente usada, já que os esqueletos de tubarões são compostos principalmente por cartilagem, em vez de ossos.

De acordo com a presente invenção, quando a cartilagem está incluída em uma das presentes composições, uma dose única de cartilagem na composição é, de preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 2.000 mg, com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 700 mg, com mais preferência ainda de cerca de 150 mg a cerca de 600 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 200 mg a cerca de 400 mg. Tipicamente, a composição compreendendo a cartilagem é dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia e, com a máxima preferência, uma vez por dia.

Amino açúcares

Um ou mais amino açúcares podem ser escolhidos como o componente condroprotetor na presente invenção. Os amino açúcares são componentes monossacarídeos (*isto é*, hexoses) que são modificados com uma funcionalidade amina. A funcionalidade amina pode ser uma porção de amina livre ou uma porção amina protegida (*por exemplo*, N-acetil amina). De preferência, o amino açúcar é um precursor de glicosamino glicano, o qual é importante para a construção de constituintes de articulações (*por exemplo*, colágeno). Adicionalmente, determinados amino açúcares podem servir para inibir a atividade de enzimas implicadas na decomposição de cartilagens em casos de osteoartrite (*por exemplo*, manosamina, que foi descoberta como inibidora da agrecanase). Os amino açúcares são bem conhecidos na técnica, e muitos amino açúcares são de ocorrência natural.

Os amino açúcares particularmente preferenciais incluem glicosamina, sais de glicosamina, galactosamina, sais de galactosamina, mano-

samina, sais de manosamina, e os derivados N-acetila dos mesmos, inclusive N-acetil glicosamina e N-acetil galactosamina. Com mais preferência, os amino açúcares incluem glicosamina e sais de glicosamina, com a máxima preferência sais de glicosamina. Os sais de glicosamina particularmente preferenciais incluem sulfato de glicosamina e cloridrato de glicosamina. Os sais de glicosamina são particularmente preferenciais para conferir biodisponibilidade ao amino açúcar, em adição ao benefício de biodisponibilidade obtido pelo segundo componente (conforme descrito mais adiante neste documento).

Como exemplo, a glicosamina fornece as unidades estruturais necessárias para a produção *in vivo* de glicosamino glicano, o qual é encontrado em cartilagens. Dessa forma, a glicosamina e outros amino açúcares funciona não só no alívio de sintomas de dor nas articulações como também inibe, interrompe e/ou reverte o processo degenerativo.

A dosagem única típica para os amino açúcares é, de preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 5.000 mg, com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 3.600 mg, com mais preferência ainda de cerca de 150 mg a cerca de 2.200 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 250 mg a cerca de 1.900 mg, com base no peso molecular do cloridrato de glicosamina. Por exemplo, uma dosagem particularmente preferencial de cloridrato de glicosamina é de cerca de 1.800 mg, o que corresponde a cerca de 1.480 mg de glicosamina. Todos os outros amino açúcares podem ser dosados de maneira similar, com base no peso molecular do cloridrato de glicosamina. Tipicamente, a composição compreendendo o amino açúcar é dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia e, com a máxima preferência, uma vez por dia.

Glicosamino glicanos

Um ou mais glicosamino glicanos pode ser usado como o componente condroprotetor na presente invenção. Os glicosamino glicanos são comumente conhecidos como GAGs, e são precursores de estruturas das articulações, por exemplo o colágeno. Os glicosamino glicanos podem, tam-

bém, ser importantes para a cura de ossos.

Os glicosamino glicanos adequados são bem conhecidos pelo versado na técnica. Os glicosamino glicanos preferenciais incluem condroitina, ácido hialurônico, queratano, heparina e dermatina, bem como sais dos mesmos. Por exemplo, o sulfato de condroitina é um sal de condroitina particularmente preferencial. Conforme ocorre com os amino açúcares, os sais dos glicosamino glicanos são particularmente preferenciais para uso na presente invenção.

Por exemplo, a condroitina oferece a estrutura e permite que várias moléculas se transportem através da cartilagem (o que é importante, já que não há suprimento de sangue à cartilagem). A condroitina é um constituinte principal da cartilagem, e contém cadeias de repetição de mucopolissacarídeos.

A dosagem única típica para os glicosamino glicanos é, de preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 10.000 mg, com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 5.000 mg, com mais preferência ainda de cerca de 150 mg a cerca de 1.000 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 250 mg a cerca de 800 mg, com base no peso molecular da condroitina. Todos os outros glicosamino glicanos podem ser dosados de maneira similar, com base no peso molecular da condroitina. Tipicamente, a composição compreendendo o glicosamino glicano é dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia e, com a máxima preferência, uma vez por dia.

Metil sulfonil metano e precursores do mesmo

O componente condroprotetor da presente invenção pode, também, ser o metil sufonil metano ou um precursor do mesmo. Para uso na presente invenção, o termo "precursor do mesmo" significa um composto que, em sistemas de mamíferos, é convertido *in vivo* em metil sulfonil metano. O metil sulfonil metano e os e precursores do mesmo são ingredientes de uso comum encontrados *in vivo* e na natureza, por exemplo, em alimentos não-processados. Sem se ater à teoria, acredita-se que a porção enxofre presente no metil sulfonil metano e seus precursores ofereça a formação de

pontes dissulfeto (também comumente conhecidas como "barras de ligação" ou "reticulações") necessárias para manter unido o tecido conjuntivo nas articulações.

Embora alimentos não-processados conttenham metil sulfonil metano e os precursores do mesmo, o processamento e preparo convencional de alimentos causa a perda desses compostos. Portanto, alimentos comumente ingeridos podem se tornar deficientes quanto a esses compostos. Nesse aspecto, o metil sulfonil metano é similar a vitaminas e minerais que tipicamente, se perdem parcial ou totalmente durante o processamento e a preparação normais dos alimentos. É, portanto, uma modalidade importante desta invenção a inclusão de metil sulfonil metano ou um precursor do mesmo nas presentes composições.

Alguns exemplos não-limitadores de precursores de metil sulfonil metano incluem metionina e sulfeto de metila. Vide, por exemplo, a Patente U.S. nº 4.863.748 de Herschler *et al.*, concedida em 5 de setembro de 1989. Os precursores de metil sulfonil metano são associados a vários benefícios de saúde, inclusive benefícios às articulações (como alívio de osteoartrite e artrite reumatóide), bem como ação anti-inflamatória.

De acordo com a presente invenção, quando o metanossulfonil metano está incluído em uma das presentes composições, uma dose única de metanossulfonil metano na composição é, de preferência, de cerca de 0,01 mg a cerca de 2.000 mg, com mais preferência de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg, com mais preferência ainda de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg. Os precursores de metanossulfonil metano podem ser dosados de maneira similar, com base nos pesos moleculares dos precursores em relação ao metanossulfonil metano. Tipicamente, a composição compreendendo metil sulfonil metano ou um precursor do mesmo é dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia, com a máxima preferência uma vez por dia.

S-adenosil metionina

A S-adenosil metionina, que é comumente conhecida como

SAM-e, consiste em um composto que é encontrado na maioria, senão em todas, as células vivas. Sem se ater à teoria, a SAM-e é produzida mediante a reação do aminoácido essencial metionina com a molécula de energia conhecida como adenosina trifosfato (comumente conhecida como ATP). A SAM-e produz os componentes de cartilagem, e repara, restaura e mantém a função das articulações. A SAM-e é produzida *in vivo* a partir do aminoácido metionina, sendo encontrada em fontes dietárias comuns como carnes, feijão soja, ovos, sementes e lentilhas.

De acordo com a presente invenção, quando a SAM-e está incluída em uma das presentes composições, uma dose única de SAM-e na composição é, de preferência, de cerca de 1 mg a cerca de 2.000 mg, com mais preferência de cerca de 100 mg a cerca de 700 mg, com mais preferência ainda de cerca de 150 mg a cerca de 600 mg e, com a máxima preferência, de cerca de 200 mg a cerca de 400 mg. Tipicamente, a composição compreendendo a SAM-e é dosada de cerca de uma vez a cerca de cinco vezes por dia, de preferência de cerca de uma vez a cerca de três vezes por dia e, com a máxima preferência, uma vez por dia.

Kits da presente invenção

Em uma modalidade da presente invenção, os kits compreendem uma composição compreendendo o componente de melatonina e uma composição compreendendo o componente condroprotetor. Nesta modalidade, os kits compreendem pelo menos duas composições distintas, isto é, pelo menos duas composições que são composicionalmente distintas.

Nesta modalidade, os kits são particularmente vantajosos para diferentes necessidades quanto ao horário de dosagem das composições. Por exemplo, pode ser vantajoso administrar a composição compreendendo melatonina em um horário relativo ao horário de dormir desejado para o mamífero, por exemplo na faixa de cerca de 1 hora, pelo menos cerca de 1 hora, pelo menos cerca de 4 horas ou pelo menos cerca de 8 horas antes do horário de dormir desejado. Esse horário de administração pode depender de vários fatores, como o fato de a composição ser formulada sob a forma de uma formulação de liberação imediata, prolongada ou retardada, ou de-

pendar das necessidades específicas de sono restaurador do mamífero. Por outro lado, o horário de administração da composição compreendendo o componente condroprotetor pode não ser tão importante e, portanto, essa composição pode ser, por exemplo, administrada em qualquer horário que
5 seja conveniente para o mamífero. É claro que a invenção contempla totalmente a administração simultânea de ambas as composições, o que pode ser particularmente conveniente para o mamífero, porém o kit permite fácil flexibilização e, portanto, maior oportunidade para adesão intensificada a um regime de tratamento.

10 Os kits da presente invenção podem ser embalados de qualquer modo, como qualquer modo que seja, basicamente, conveniente para o mamífero. Por exemplo, o kit pode oferecer uma pluralidade de embalagens blister, cada uma das quais contém uma dose diária da composição compreendendo o componente de melatonina e da composição compreendendo
15 o componente condroprotetor. Neste exemplo, as composições podem ser formuladas como cápsulas ou comprimidos, e cada embalagem blister pode conter um ou mais de cada tipo de composição, dependendo da frequência da dose diária. Podem ser fornecidos kits semanais, mensais ou de outros tipos, oferecendo múltiplas doses das composições distintas.

20 Métodos de Uso

Os métodos da presente invenção compreendem a administração oral (isto é, mediante ingestão) de uma composição da presente invenção a um mamífero, de preferência um ser humano, para a obtenção de vários benefícios de saúde, inclusive a indução da restauração da função do
25 sono, indução da restauração da função das articulações, indução da restauração da estrutura das articulações e combinações das mesmas. As composições da presente invenção são, com a máxima preferência, ingeridas pelos consumidores que desejem principalmente restauração da função do sono e que, além disso, desejem complementar esse benefício com a indução de
30 restauração da função ou da estrutura das articulações, ao mesmo tempo em que se tira proveito das ações restauradoras do corpo do mamífero durante o sono repousante. As composições também são, de preferência, inge-

ridas por consumidores que sofrem de disfunção em articulações e/ou ossos, ou aqueles que desejem manter a função atual das articulações e/ou dos ossos (*isto é*, uso profilático). As composições desta invenção podem, também, ser ingeridas sob a forma de um suplemento às exigências dietéticas normais. A frequência de administração não é limitada, porém essa administração se dá, tipicamente, pelo menos uma vez por semana, com mais preferência pelo menos 3 vezes por semana e, com a máxima preferência, pelo menos uma vez por dia. A extensão da necessidade por restauração da função do sono pode ditar a administração de pelo menos uma composição compreendendo o componente de melatonina.

Para uso na presente invenção, o termo "restauração da função do sono" refere-se ao alívio dos efeitos de deslocamento de fase do ritmo circadiano, síndrome de mudança rápida de fuso horário (jet lag), depressão de inverno (transtorno afetivo sazonal), dessincronizações relacionadas ao trabalho em turnos, transtornos de fase do sono, e outros transtornos do sono, aprimoramento na qualidade do sono, otimização da duração do período de sono, e combinações dos mesmos.

Para uso na presente invenção, o termo "restauração da função das articulações" refere-se ao alívio de quaisquer condições associadas às articulações, como dor, rigidez e similares. Para uso na presente invenção, o termo "restauração da estrutura das articulações" refere-se a reparos ou manutenção das articulações ou das estruturas circundantes, como cartilagem ou tecidos colagenosos.

Para uso na presente invenção, o termo "administração oral", no que se refere ao mamífero (de preferência, ser humano), significa que o mamífero ingere ou é instruído a ingerir (de preferência, com o propósito de obter um ou mais dos benefícios de saúde aqui descritos) uma ou mais composições da presente invenção. Em uma modalidade, a composição é formulada sob a forma de comprimido, cápsula, alimento ou bebida. Nos casos em que o mamífero é orientado a ingerir uma ou mais das composições, essa orientação pode ser tal que instrua e/ou informe o usuário de que o uso da composição poderá propiciar e/ou propiciará um ou mais benefícios de

saúde e/ou fisiológicos gerais incluindo, mas não se limitando a, restauração da função do sono, indução da restauração da função das articulações, indução da restauração da estrutura das articulações e combinações dos mesmos. Essa orientação pode incluir, por exemplo, orientação oral (*por exemplo*, por meio de instrução verbal de, por exemplo, um médico, profissional de saúde, profissional ou organização de vendas, e/ou um meio de comunicação por rádio ou televisão (*isto é*, anúncios), ou orientação escrita (*por exemplo*, por meio de orientação escrita de, por exemplo, um médico ou outro profissional de saúde (*por exemplo*, receitas), um profissional ou uma organização de vendas (*por exemplo*, por meio de brochuras de marketing, panfletos ou outros materiais educativos), meios de comunicação escrita (*por exemplo*, Internet, correio eletrônico ou outros meios relacionados a computadores), e/ou por meio da embalagem associada à composição (*por exemplo*, um rótulo presente em um pacote contendo a composição). Para uso na presente invenção, o termo "escrito" significa através de palavras, imagens, símbolos e/ou outros descritores visíveis. Essas orientações não precisam utilizar exatamente as mesmas palavras usadas no presente documento, como "sono", "restaurador", "articulação", "osso", "ser humano" ou "mamífero", estando contemplado no escopo desta invenção o uso de palavras, imagens, símbolos e similares que transmitam um significado igual ou similar.

Como a melatonina parece ser absorvida através de quase todos os tecidos, são possíveis muitas rotas de administração. Estes incluem, mas não se limitam a, rotas de administração submucosa, sublingual, intranasal, via saco ocular, retal, transdérmica, bucal, intravenosa, intramuscular e subcutânea. São úteis vários meios de administração, incluindo, mas não se limitando a cápsulas, comprimidos, supositórios ou qualquer reservatório capaz de conter e dispensar melatonina. Em uma modalidade preferencial na presente invenção, a melatonina é administrada por via oral.

As composições da presente invenção podem ser, por exemplo, formuladas como uma formulação com liberação imediata ou prolongada. Em uma modalidade, uma composição contendo melatonina está sob uma

forma com liberação imediata. Em outra modalidade, uma composição contendo melatonina está sob uma forma com liberação prolongada (como quando a melatonina é liberada de maneira contínua ao longo de um período de tempo definido). Em ainda outra modalidade, uma composição contendo
5 melatonina está sob uma forma com liberação retardada (como quando a melatonina é liberada algum tempo após a administração). Nos casos em que a invenção é apresentada sob a forma de um kit, a composição contendo o componente condroprotetor pode ser formulada, por exemplo, como uma composição com liberação imediata, mesmo quando a composição contendo a melatonina é formulada como uma formulação com liberação pro-
10 longada ou liberação retardada.

Além disso, os métodos da invenção referem-se ao horário da administração da dosagem de melatonina ao mamífero. O horário de administração da melatonina ao mamífero, conforme descrito, resulta em um deslocamento de fase específico (adiantamento ou atraso da fase) nos ritmos
15 circadianos do dito mamífero.

Exemplos

A seguir encontram-se alguns exemplos das presentes composições os quais podem ser preparados utilizando métodos convencionais. Esses exemplos são fornecidos para ilustrar a invenção, e não se destinam a
20 limitar, em nenhum aspecto, o escopo da mesma.

Exemplo 1

É preparado um kit compreendendo uma embalagem blister destinada ao uso durante sete dias. A embalagem blister contém sete composições compreendendo um componente de melatonina e sete composições
25 compreendendo um componente condroprotetor. Todas as composições estão sob a forma de comprimido.

As composições compreendendo o componente de melatonina estão sob uma forma com liberação prolongada e contêm os seguintes ingredientes, nas quantidades indicadas:
30

Componente	(%, em peso, aproximada)
Melatonina	0,5
Lactose	59
Hidróxi metil celulose	30
Celulose microcristalina	10
Estearato de magnésio	0,5

As composições compreendendo o componente condroprotetor contêm:

Componente	Peso
Cloridrato de glicosamina	1.500 mg

A cada dia, ao longo de um período de sete dias, um ser humano que necessite de restauração da função do sono e que tenha dores nas articulações ingere um comprimido da composição compreendendo o componente de melatonina e um comprimido da composição compreendendo o componente condroprotetor. O ser humano ingere a composição compreendendo o componente de melatonina cerca de 4 horas antes das 11:00 PM, que é o horário de dormir desejado desse ser humano em particular. O ser humano ingere a composição compreendendo o componente condroprotetor durante qualquer horário conveniente do dia, o qual é flexível durante todo o regime de dosagem. O ser humano obtém kits adicionais e administra as composições diariamente ao longo de um período indefinido de tempo.

Exemplo 2

É preparado um kit como no Exemplo 1, exceto pelo fato de que a composição compreendendo o componente de melatonina é uma formulação com liberação retardada. A composição compreendendo o componente de melatonina está sob a forma de um comprimido, o qual é entericamente revestido com uma mistura de copolímero de ácido metacrílico e simeticona.

O revestimento tem a seguinte fórmula aproximada:

Componente	(%, em peso, aproximada)
Copolímero de ácido metacrílico	99,85
Simeticona	0,15

A cada dia, ao longo de um período de sete dias, um ser humano que necessite de restauração da função do sono e que tenha dores nas articulações ingere um comprimido da composição compreendendo o componente de melatonina e um comprimido da composição compreendendo o componente condroprotetor. O ser humano ingere a composição compreendendo o componente de melatonina cerca de 8 horas antes das 11:00 PM, que é o horário de dormir desejado desse ser humano em particular. O ser humano ingere a composição compreendendo o componente condroprotetor durante qualquer horário conveniente do dia, o qual é flexível durante todo o regime de dosagem. O ser humano obtém kits adicionais e administra as composições diariamente ao longo de um período indefinido de tempo.

As dimensões e valores apresentados na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto onde especificado o contrário, cada uma dessas dimensões se destina a significar tanto o valor mencionado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão apresentada como "40 mm" destina-se a significar "cerca de 40 mm".

Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção são, em sua parte relevante, aqui incorporadas por referência, e a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Se algum significado ou definição de um termo deste documento escrito entrar em conflito com algum significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuída ao termo neste documento escrito terá precedência.

Embora tenham sido descritas modalidades específicas adequadas ao uso no método da presente invenção, ficará óbvio aos versados na técnica que diversas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de compreender:

(a) um componente de melatonina; e

(b) um componente condroprotetor.

5

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente de melatonina é melatonina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o componente condroprotetor é selecionado do grupo consistindo em gelatina, cartilagem, amino açúcares, glicosamino glicanos, metil sulfonil metano, precursores de metil sulfonil metano, S-adenosil metionina, sais dos mesmos e misturas dos mesmos.

10

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o componente condroprotetor é selecionado do grupo consistindo em glicosamina, sais da mesma e misturas da mesma.

15

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de compreender de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg de melatonina.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de compreender de cerca de 1 mg a cerca de 5.000 mg do componente condroprotetor.

20

7. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de ser selecionada do grupo consistindo em comprimidos e cápsulas.

8. Kit caracterizado pelo fato de compreender:

25

(a) uma composição compreendendo um componente de melatonina; e

(b) uma composição compreendendo um componente condroprotetor.

30

9. Kit de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o componente de melatonina é melatonina.

10. Kit de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o componente condroprotetor é selecionado do grupo consistindo em

gelatina, cartilagem, amino açúcares, glicosamino glicanos, metil sulfonil metano, precursores de metil sulfonil metano, S-adenosil metionina, sais dos mesmos e misturas dos mesmos.

5 11. Kit de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o componente condroprotetor é selecionado do grupo consistindo em glicosamina, sais da mesma e misturas da mesma.

12. Kit de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o componente de melatonina compreende de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg de melatonina.

10 13. Kit de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o componente condroprotetor compreende de cerca de 1 mg a cerca de 5.000 mg do mesmo.

14. Kit de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que cada composição é, independentemente, selecionada do grupo consistindo em comprimidos e cápsulas.

15 15. Método selecionado dentre indução da restauração da função do sono, indução da restauração da função das articulações, indução da restauração da estrutura das articulações e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um mamífero que necessite de tal tratamento da composição como definido na reivindicação 1.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a administração se dá por via oral.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada pelo menos cerca de 4 horas antes do horário de dormir desejado para o mamífero.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a composição está sob uma forma com liberação prolongada.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada pelo menos cerca de 8 horas antes do horário de dormir desejado para o mamífero.

20. Método selecionado dentre indução da indução da restauração da função do sono, indução da restauração da função das articulações,

indução da restauração da estrutura das articulações e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um mamífero que necessite de tal tratamento, da composição compreendendo o componente de melatonina e da composição compreendendo o componente condroprotetor.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a administração é via oral.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo melatonina é administrada pelo menos cerca de 4 horas antes do horário de dormir desejado para o mamífero.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o componente de melatonina está sob uma forma com liberação prolongada.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o componente de melatonina é administrada pelo menos cerca de 8 horas antes do horário de dormir desejado para o mamífero.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES E KITS COMPREENDENDO UM COMPONENTE DE MELATONINA E UM COMPONENTE CONDROPROTETOR**".

5 A presente invenção refere-se a composições e kits, sendo que cada composição compreende um componente de melatonina, um componente condroprotetor ou ambos, e sendo que cada kit compreende um componente de melatonina e um componente condroprotetor. As composições e os kits são úteis para a restauração da função do sono e para a restauração da estrutura das articulações, ou restauração da função das articulações.

10 Também são apresentados na presente invenção os métodos para uso das composições e kits.