



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 292**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04776913 .8**

86 Fecha de presentación : **14.06.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1633334**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Administración tópica de compuestos de vitamina B3 vasoactivos para favorecer el sueño.**

30 Prioridad: **13.06.2003 US 461701**

73 Titular/es: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

72 Inventor/es: **Ebel, James, Patrick**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración tópica de compuestos de vitamina B3 vasoactivos para favorecer el sueño.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la promoción del sueño utilizando compuestos de vitamina B3 que se aplican de forma tópica. En particular, la presente invención se refiere a proporcionar ventajas de sueño mediante la administración tópica de composiciones que comprenden compuestos de vitamina B3 vasoactivos no hipnóticos.

10 **Antecedentes de la invención**

La descripción de trastornos del sueño puede implicar síntomas de la incapacidad de quedarse dormido, sueño interrumpido, insomnio, falta de descanso, despertares frecuentes y la sensación de cansancio, debilidad o agotamiento debida a sueño deficiente y/o falta de sueño. Para aliviar los síntomas relacionados con trastornos del sueño, existen productos tales como pastillas para dormir y formulaciones líquidas que comprenden un agente del sueño. Se ha demostrado que las pastillas para dormir y las formulaciones líquidas para dormir proporcionan algunas ventajas que mejoran la calidad de los patrones normales de sueño.

Aunque se ha comprobado que el uso de pastillas para dormir y formulaciones líquidas para dormir es beneficioso para aliviar trastornos del sueño, algunas pastillas para dormir y formulaciones líquidas para dormir pueden dar lugar a sensaciones de somnolencia residual, letargo, resaca, cansancio, debilidad y/o agotamiento durante las horas de vigilia. Se cree que los agentes narcóticos y/o hipnóticos del sueño contenidos en las pastillas para dormir o formulaciones líquidas para dormir contribuyen a estas sensaciones posteriores al sueño o de las horas de vigilia. Se ha demostrado que la incorporación de agentes narcóticos y/o hipnóticos del sueño puede dar lugar a hábito, dependencia o adicción, además de los síntomas de tolerancia o abstinencia que se pueden asociar a las pastillas para dormir o formulaciones líquidas para dormir que contienen tales agentes del sueño.

Por ejemplo, se ha demostrado que una pastilla para dormir conocida tal como melatonina proporciona patrones de sueño normales. La melatonina se puede administrar por vía oral, intranasal y/o tópica para tratar síntomas de trastornos del sueño. La melatonina, no obstante, se puede clasificar como un coadyuvante hipnótico del sueño, pues la administración de melatonina puede dar lugar a efectos no deseados de sensación de cansancio o debilidad durante las horas de vigilia.

Otro ejemplo de coadyuvantes del sueño que pueden proporcionar ventajas de sueño incluyen agentes tales como difenhidramina y los benzodiacepinas. Sin embargo, la difenhidramina se conoce como un sedante que ha demostrado proporcionar un tratamiento eficaz de síntomas relacionados con el sueño, aunque la administración de difenhidramina también puede dar lugar a una sensación de cansancio o debilidad durante las horas de vigilia. Se ha demostrado que las benzodiacepinas producen dependencia y adicción.

Por tanto, se hace necesario promover el sueño mediante la administración de un coadyuvante del sueño que sea no hipnótico y que proporcione comportamientos de sueño de alta calidad. Se ha comprobado que se pueden administrar compuestos de vitamina B3 para proporcionar patrones de sueño de calidad percibiéndose mínimos efectos no deseados durante las horas de vigilia.

Se conoce la incorporación de compuestos de vitamina B3 no hipnóticos, de los que un ejemplo específico incluye los nicotinatos, en composiciones farmacéuticas y cosméticas. Sin embargo, no se ha demostrado que los compuestos de vitaminas B3 se puedan aplicar de forma tópica para proporcionar ventajas de sueño de calidad.

De hecho, la aplicación tópica de agentes del sueño identificada en descripciones anteriores incluye la aplicación tópica de compuestos narcóticos e hipnóticos. Por ejemplo, la patente US-5.508.039 describe la administración percutánea de melatonina. El documento WO 97/12612 describe la administración de melatonina junto con agentes analgésicos para aliviar el dolor e inducir el sueño. Las patentes US-4.968.684 y EP 285.219 describen un método para tratar trastornos del sueño utilizando derivados de N-aril-piperazinalcanamida.

La patente GB 1 510 583 dice que los antagonistas de metilxantina, administrados oralmente, pueden antagonizar las características perturbadoras del sueño de las metilxantinas, tales como cafeína.

Se ha comprobado que la administración tópica de composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3 es muy eficaz para favorecer sueño de calidad. La administración tópica de compuestos de vitamina B3 puede dar lugar a la dilatación de los vasos sanguíneos, creando un fenómeno que se denomina vasodilatación. Por tanto, la promoción del sueño mediante administración tópica de composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3 que ocasiona dilatación de los vasos sanguíneos (es decir, vasodilatación) es beneficiosa para mejorar la calidad del sueño.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la promoción del sueño aplicando de forma tópica a la piel de mamíferos una composición que comprende un compuesto de vitamina B3 vasoactivo no hipnótico.

Se ha comprobado que la calidad del sueño se puede mejorar aplicando de forma tópica composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3 no hipnótico en las que el compuesto de vitamina B3 proporciona dilatación de los vasos sanguíneos para dar lugar a patrones de sueño normales. La aplicación incluye aplicación tópica de las composiciones a cualquier zona de la piel incluyendo cabeza, cara, brazos, antebrazos, codos, manos, estómago, nalgas, piernas, rodillas, tobillos y pies.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la promoción del sueño mediante la aplicación tópica de composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3. El compuesto de vitamina B3 provoca la dilatación de los vasos sanguíneos y da lugar a una mejor calidad del sueño.

La expresión “trastornos del sueño” en la presente memoria se refiere a la presentación, duración y/o efecto posterior de la falta de sueño. En otras palabras, los “trastornos del sueño” se refieren a la falta de capacidad para quedarse dormido, sueño interrumpido, insomnio, falta de descanso, despertares frecuentes y a la sensación de cansancio, debilidad o agotamiento debida a la falta de sueño. El término “sueño” se refiere de forma típica al estado de descanso que se produce de forma periódica y que se caracteriza por una relativa inactividad nerviosa física, menor capacidad de respuesta, inconsciencia y patrones de ondas cerebrales típicos según se miden utilizando electroencefalografía.

El término “hipnótico” en la presente memoria se refiere a sustancias activas y fármacos que inducen el sueño a través depresión directa del sistema nervioso central (SNC) u otra actividad relacionada con el SNC. Los ejemplos de hipnóticos incluyen las imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, benzodiacepinas, barbituratos, fármacos antiansiedad, opioides, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, tranquilizantes, ansiolíticos y antidepresivos. El término “no hipnótico” en la presente memoria se refiere a sustancias, compuestos y materiales que no tienen efectos depresores directos del SNC u otra actividad relacionada con el SNC.

El término “vasoactivo” en la presente memoria se refiere a compuestos y materiales que pueden ocasionar una dilatación de vasos sanguíneos. Se entiende que el término “vasoactivo” incluye constricción y dilatación de vasos sanguíneos, pero en la presente invención el término “vasoactivo” se refiere a la dilatación de los vasos sanguíneos.

La presente invención incluye la aplicación tópica de composiciones que pueden comprender, consistir o consistir prácticamente en los elementos descritos en la presente memoria y en cualquiera de los ingredientes o componentes adicionales u opcionales descritos en la presente memoria.

Compuesto de vitamina B3 vasoactivo

La presente invención se refiere a la promoción del sueño mediante la aplicación tópica de composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3. El compuesto de vitamina B3 es no hipnótico y proporciona dilatación de los vasos sanguíneos para dar lugar a una mejor calidad del sueño sin percibir ninguna sensación negativa de sedación, somnolencia, letargo, resaca, cansancio y/o agotamiento después del sueño. El compuesto de vitamina B3 vasoactivo no hipnótico también proporciona composiciones que potencialmente no son adictivas, de baja tolerancia, dependientes o pueden ocasionar síntomas de rechazo.

El compuesto de vitamina B3 se puede incluir en las composiciones como un compuesto de vitamina B3 individual o como una combinación de compuestos de vitamina B3 en donde la concentración total del compuesto de vitamina B3 se encuentra de forma típica en el intervalo de 0,001% a 25%, preferiblemente de 0,01% a 10%, más preferiblemente de 0,05% a 5%, en peso de la composición.

Los compuestos de vitamina B3 específicos que son adecuados para su uso como compuesto de vitamina B3 preferido en la presente invención incluyen los nicotinatos. Los nicotinatos específicos incluyen nicotinato de bencilo, hexanicotinato de inositol, ácido nicotínico, alcohol nicotínico, nicotinato de xantina, nicotinato de metilo, nicotinato de etilo, nicotinato de propilo, nicotinato de isopropilo, nicotinato de butilo, nicotinato de isoamilo, nicotinato de hexilo, nicotinato de fenilo, nicotinato de guayacilo, nicotinato de cafeína, nicotinato de xantanol, citrato de nicametato, nicotinamida, ácido nicotínico, hidroxamato de nicotinilo, nicotinato de tocoferilo y mezclas de los mismos.

Composiciones

El uso de la presente invención incluye la aplicación tópica del compuesto de vitamina B3 descrito anteriormente en la presente memoria. El compuesto de vitamina B3 se incorpora de forma típica en composiciones que se pueden aplicar de forma tópica. Las composiciones incluyen cualquier composición conocida o de otro modo eficaz que se pueda aplicar de forma tópica a la piel de mamíferos. Los términos “aplicación tópica” y “aplicación de forma tópica” se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a la aplicación sobre la capa exterior de piel de mamíferos, lo que incluye aplicación mediante frotación sobre la piel, cepillado, pintado, untado y fricción.

Los ejemplos de composiciones que se pueden aplicar de forma tópica incluyen aquellas composiciones conocidas o de otro modo eficaces adecuadas para su uso en tecnologías de belleza, farmacéutica, cosmética y del cuidado de la piel. Los ejemplos específicos de tales composiciones incluyen hidratantes, lociones, astringentes, limpiadores faciales y cutáneos, aceites corporales, ungüentos, geles y cremas. Estas composiciones comprenden de forma típica un sistema de vehículo que contiene el compuesto de vitamina B3.

El sistema de vehículo de las composiciones definidas en la presente invención incluyen sistemas acuosos, sistemas no acuosos, sistemas de tipo emulsión y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos de disolventes que se pueden incluir en estos sistemas de vehículo incluyen aceites, alcoholes, siliconas, glicoles y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos de sistemas de tipo emulsión adecuados incluyen emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua en silicona y mezclas de los mismos.

Las composiciones comprenden de forma típica el sistema de vehículo en concentraciones que oscilan de 75% a 99,999%, preferiblemente de 90% a 99,99%, más preferiblemente de 95% a 99,95%, en peso de la composición.

Además del sistema de vehículo, las composiciones pueden comprender componentes opcionales que son conocidos o de otro modo eficaces para su uso en composiciones de belleza, farmacéuticas, cosméticas y del cuidado de la piel, siempre que los componentes opcionales sean compatibles física y químicamente con el compuesto de vitamina B3 definido en la presente invención o no perjudiquen de otro modo excesivamente la estabilidad, estética o rendimiento del producto. Los componentes opcionales adecuados para su uso en la presente invención incluyen materiales tales como reguladores del pH, conservantes, humectantes, hidratantes, fragancias, tensioactivos, promotores de la penetración en la piel y así sucesivamente. Los componentes opcionales se incluyen de forma típica en concentraciones que oscilan de 0,01% a 50%, preferiblemente de 0,1% a 10%, en peso de la composición.

25 *Uso*

La presente invención se refiere a la promoción del sueño mediante la aplicación tópica sobre la piel de mamíferos de composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3 definido en la presente memoria. De forma típica, se ha de aplicar una cantidad segura y eficaz de la composición sobre la piel. En este contexto, la expresión “cantidad segura y eficaz” se refiere a una cantidad que proporciona una ventaja terapéutica con reacciones adversas mínimas o sin reacciones adversas.

Según se ha indicado en la presente memoria, la promoción del sueño incluye cualquier forma conocida o de otro modo eficaz de promover patrones y comportamientos de sueño que garanticen la presentación y/o duración del sueño, lo que incluye los patrones y comportamientos que se presentan antes de quedarse dormido. Los ejemplos de tales patrones y comportamientos incluyen la sensación de calma y/o relajación anterior a quedarse dormido, sueño ininterrumpido, sueño reparador, somnolencia, sueño latente, cabecear, dormir y mezclas de los mismos.

Para favorecer el sueño, las composiciones que comprenden un compuesto de vitamina B3 definido en la presente invención se han de aplicar de forma tópica sobre la piel de mamíferos. En general, se ha de aplicar de forma tópica de 0,1 miligramos de composición/cm² de piel (mg/cm²) a 10 mg/cm², para obtener una aplicación de 0,1 mg a 100 mg, preferiblemente de 1 mg a 10 mg, de compuesto de vitamina B3 sobre la piel.

Las composiciones se pueden aplicar de forma tópica a cualquier zona de piel de mamífero, incluyendo áreas de la cabeza, cara, brazos, antebrazos, codos, manos, estómago, nalgas, piernas, rodillas, pies y mezclas de los mismos. Se puede aplicar la misma cantidad o cantidades diferentes de la composición, siempre que la cantidad total de composición que se aplique sobre la piel no exceda de 10 mg/cm² para un proceso único de aplicación en donde un proceso único de aplicación incluye una o más aplicaciones sobre una o más zonas de piel del mamífero.

Las composiciones se pueden aplicar utilizando procesos de una única aplicación o de aplicaciones múltiples antes de quedarse dormido para mejorar la calidad del sueño. Los procesos de aplicación pueden variar según el zona de la piel sobre la que se aplique la composición, por ejemplo un proceso de aplicación puede implicar la aplicación de una composición sobre el brazo una o más veces para dar lugar a una mejor calidad del sueño o, de forma alternativa, uno o más procesos de aplicación pueden implicar la aplicación sobre las manos y/o las piernas una o más veces para mejorar la calidad del sueño. Se cree que el zona de piel sobre la cual se aplica una composición influirá en la cantidad de cambio de temperatura corporal de la piel y/o núcleo para dar lugar a una mayor o menor propensión a quedarse dormido además de a patrones de sueño mejorados.

Las composiciones se pueden aplicar sobre la piel utilizando cualquier técnica de aplicación conocida o de otro modo eficaz incluyendo las técnicas de frotar, cepillar, pintar, untar y friccionar una composición sobre la piel. Se ha desarrollado un método muy eficaz de promover el sueño aplicando una composición sobre la piel una o más veces antes de la hora de acostarse, en donde la composición comprende un compuesto de vitamina B3.

65 **Ejemplos**

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones en el ámbito de la presente invención. Los ejemplos tienen solamente propósito ilustrativo. Todas las concentraciones ilustradas se expresan en porcentaje peso-peso, salvo que se indique lo contrario.

ES 2 277 292 T3

A continuación se ilustran composiciones que se pueden aplicar de forma tópica sobre la piel para mejorar la calidad del sueño. Las composiciones comprenden un compuesto de vitamina B3 que es muy eficaz para obtener ventajas de sueño mejorado. Las composiciones se pueden aplicar sobre una o más zonas de la piel una o más veces antes de la hora de acostarse para dar lugar a una mejor calidad del sueño.

Ejemplo 1

A continuación hay un ejemplo de una composición en gel adecuada para su uso en la presente invención. La composición en gel se conforma combinando y mezclando los ingredientes mediante el uso de procesos de conformación de gel convencionales conocidos. El gel se ha de aplicar sobre la superficie exterior de la piel de manos y pies antes de la hora de acostarse.

Ingrediente	Peso (%)
Nicotinato de metilo	0,10
Alcohol SD 40	20,0
Carbopol ETD 2001	1,00
Hidróxido de sodio, 50%	0,60
Agua desionizada	c.s.p. 100

Ejemplo 2

A continuación hay un ejemplo de una crema cutánea adecuada para su uso en la presente invención. La crema cutánea se conforma combinando y mezclando los ingredientes mediante el uso de procesos convencionales conocidos para formular cremas cutáneas. La crema cutánea se ha de aplicar sobre zonas de piel de las pantorrillas y pies antes de la hora de acostarse.

Ingrediente	Peso (%)
Nicotinato de bencilo	0,20
Carbopol 980	0,50
Hidroxietilcelulosa	0,50
Alcohol SD 40	20,0
Fluido de silicona DC 556	2,00
Destilado de hamamelis	0,20
Hidróxido de sodio, 50%	1,00
Fragancia	0,10
Agua desionizada	c.s.p. 100

ES 2 277 292 T3

Ejemplo 3

A continuación hay un ejemplo de una crema cutánea adecuada para su uso en la presente invención. La crema cutánea se conforma combinando y mezclando los ingredientes mediante el uso de procesos convencionales conocidos para formular cremas cutáneas. La crema cutánea se ha de aplicar a zonas de piel de los antebrazos y manos antes de la hora de acostarse.

	Ingrediente	Peso (%)
10	Hexanicotinato de inositol	0,50
15	Glicerina	7,00
	Isododecano	3,00
20	Poliacrilamida, Isoparafina C13-C14, Laureto-7	2,50
	Dimeticona, Dimeticonol	2,00
	Isostearato de isopropilo	1,33
25	Monoestearato de sorbitán, Sucrocoato	1,00
	Alcohol cetílico	0,72
30	Acetato de tocoferol	0,50
	Pantenol	0,50
	Alcohol estearílico	0,50
35	Agua desionizada	c.s.p. 100

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de vitamina B3 en la fabricación de un medicamento para favorecer el sueño mediante aplicación tópica del medicamento sobre piel de mamíferos.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de vitamina B3 se selecciona del grupo que consiste en nicotinato de bencilo, hexanicotinato de inositol, ácido nicotínico, alcohol nicotínico, nicotinato de xantina, nicotinato de metilo, nicotinato de etilo, nicotinato de propilo, nicotinato de isopropilo, nicotinato de butilo, nicotinato de isoamilo, nicotinato de hexilo, nicotinato de fenilo, nicotinato de guayacilo, nicotinato de cafeína, nicotinato de xantanol, citrato de nicametato, nicotinamida, ácido nicotinúrico, hidroxamato de nicotinilo, nicotinato de tocoferilo o mezclas de los mismos.

3. El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que se ha de aplicar de forma tópica de 0,1 mg/cm² a 10 mg/cm² del medicamento sobre la piel de mamíferos.

4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento se ha de aplicar a zonas de la piel de mamíferos seleccionadas del grupo que consiste en cabeza, cara, brazos, antebrazos, codos, manos, estómago, nalgas, piernas, rodillas, tobillos, pies o mezclas de los mismos.