(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 353 865**

(51) Int. Cl.:
A61K 8/49 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03769477 .5**
(96) Fecha de presentación : **30.10.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1562585**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Unidades de dosificación diaria de melatonina.**

(30) Prioridad: **30.10.2002 DE 102 50 646**
18.11.2002 DE 202 17 814 U
29.01.2003 US 353056

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2011

(73) Titular/es:
ASAT AG. Applied Science & Technology
Grienbachstrasse 17
6300 Zug, CH

(72) Inventor/es: **Schmid, Hans, W.**

(74) Agente: **No consta**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Unidades de dosificación diaria de melatonina

La presente invención se refiere a un recipiente desechable para un medicamento o agente cosmético para la aplicación por vía tópica que contiene una dosis individual de melatonina o un derivado de melatonina que corresponde a una dosis localmente eficaz, pero que no provoca efecto sistémico alguno.

Agentes con contenido en melatonina pueden utilizarse para distintos fines médicos y cosméticos. El documento DE 101 10 418.9 da a conocer, por ejemplo, composiciones con contenido en melatonina para una aplicación tópica sobre la piel y el cabello.

El documento EP 0 867 181 A1 da a conocer una composición administrable por vía nasal, la cual comprende melatonina así como un aditivo seleccionado de glicerol, ciclodextrina o mezclas de los mismos y se utiliza para la inducción del sueño. La composición se proporciona en recipientes de varios usos, los cuales pueden contener, por ejemplo, 100 unidades de dosificación de en cada caso 0,2 mg ó 0,4 mg de melatonina, empleándose dosis diarias en un intervalo de 0,05 – 1 mg de melatonina.

El documento US 6.281.241 B1 se refiere al uso de melatonina y composiciones con contenido en melatonina para el tratamiento de la alopecia androgenética de tipo femenino. La composición se proporciona en frascos de aluminio protegidos frente a la luz, que en cada caso incluyen 33 ml de una disolución al 0,1% de melatonina en una mezcla de etanol/agua. La dosis diaria administrada de melatonina se encuentra en el intervalo de 0,001 – 10 mg.

El documento US 4.746.674 describe un procedimiento para el tratamiento tópico de la piel y/o del cuero cabelludo, el cual comprende la administración de una composición con contenido en melatonina, pasando a aplicarse melatonina en una cantidad de 10 - 4 a aproximadamente 1% en peso. La dosis diaria administrada se encuentra, en el caso de una aplicación oral, en el intervalo de 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg.

El documento US 5.985.293 se refiere a una composición cosmética aplicable por vía tópica para mejorar o mantener la imagen de la piel y/o cuero cabelludo, la cual comprende melatonina o un análogo de melatonina en una cantidad de menos de 10^{-4} % en peso, referida al peso total de la composición.

El documento EP 0 150 751 A1 da a conocer un recipiente desechable para la aplicación tópica de un preparado, el cual comprende un cuerpo de recipiente con partes a modo de aletas planas, que se extienden transversalmente y dispuestas de manera enfrentada, así como un cuello que se extiende axialmente, presentando el cuello un punto de rotura nominal para la entrega del preparado contenido en el recipiente desechable.

El documento GB 2 079 238 A se refiere a un dispensador o recipiente para la aplicación tópica de un medicamento, el cual está hecho de un material sintético y contiene una dosis individual de, por ejemplo, 0,5 a 5,0 g del medicamento. El recipiente posee una salida que está cerrada por medio de un cierre que puede ser separado del resto del recipiente a través de un punto de rotura nominal.

El documento AT 367 634 B da a conocer un multienvase consistente en recipientes individuales cerrados por todas sus caras para líquidos y/o sólidos que están dispuestos uno junto a otro en un plano y unidos entre sí, en donde los recipientes individuales están unidos de forma enteriza entre sí en cada caso en un lado estrecho por parte del nervio situado en o paralelo al plano del recipiente, cuya sección transversal está estrechada en los puntos de unión con los recipientes.

El documento DE 200 19 365 U1 da a conocer recipientes desechables para el alojamiento de preparados farmacéuticos líquidos o a modo de gel, que contiene una dosis individual del preparado farmacéutico y que comprenden un cuerpo moldeado, una tapa de cierre que puede ser separada por giro y/o rasgado y/o rotura, así como una banderola, que se encuentra en la cara inferior del cuerpo moldeado, para la aplicación de estampaciones y/o etiquetas. En una forma de realización preferida, los recipientes desechables consistentes en material sintético se proporcionan en bloques a base de 5 – 15 recipientes individuales.

El objeto de la presente invención se refiere a un recipiente desechable para un medicamento o agente cosmético para la aplicación tópica, que contiene una dosis individual de melatonina o un derivado de melatonina que corresponde a una dosis localmente eficaz, pero que no provoca efecto sistémico alguno, ascendiendo la dosis individual a 0,01 hasta 0,2 mg de melatonina o derivado de melatonina y correspondiendo la dosis individual a una dosis diaria.

El recipiente desechable de acuerdo con la invención hace posible la aplicación de una dosis de melatonina o un derivado de melatonina que es localmente eficaz

pero que no provoca variación indeseada del nivel en plasma normal de melatonina. La dosis individual de melatonina o de un derivado de melatonina aplicada de acuerdo con la invención no provoca, por ejemplo, aumento significativo alguno del nivel en plasma de melatonina.

La expresión “melatonina o derivado de melatonina”, tal como se utiliza en el marco de esta solicitud, comprende melatonina y/o derivados de melatonina, así como sales, ésteres o compuestos de complejo de la misma. Derivados de melatonina preferidos comprenden, por ejemplo, 5-metoxitriptamina, 5-metoxitriptófano, 5-metoxitriptofol, ácido 5-metoxiindol-3-acético y 6-hidroximelatonina.

La dosis individual de acuerdo con la invención representa una dosis que hace posible un efecto cosmético y/o terapéutico positivo sin variaciones significativas del nivel en plasma. Conforme a la invención, la dosis individual asciende a aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,2 mg de melatonina. La dosis individual corresponde a una dosis diaria, preferiblemente a una dosis diaria a aplicar por la noche.

El medicamento o agente cosmético se presenta preferiblemente como una formulación líquida. Para una aplicación tópica del agente son adecuadas, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, nanosistemas, cremas, geles, lociones, sprays, espumas, pomadas así como cualquier otra formulación que pueda ser aplicada por vía tópica. De manera particularmente preferida, el agente se presenta en forma de una disolución cosmética.

El medicamento o agente cosmético que está contenido en el recipiente desechable de acuerdo con la invención puede presentar, en función de la finalidad de uso, diferentes concentraciones de melatonina o de un derivado de melatonina. Preferiblemente, el agente contiene una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,01% (en peso), más preferiblemente de aproximadamente 0,003 a 0,004% (en peso) de melatonina o de un derivado de melatonina. Una concentración particularmente preferida asciende a aproximadamente 0,0033% (en peso).

En una forma de realización, el agente terapéutico o cosmético contiene melatonina o un derivado de melatonina como único principio activo. Además de ello, el agente puede contener, sin embargo, adicionalmente uno o varios de otros principios activos tales como, por ejemplo, vitamina A, ácido vitamina A u otros derivados de vitamina A, biotina y/o Gingko Biloba.

En una forma de realización preferida, el medicamento o el agente cosmético contiene una combinación de los principios activos melatonina o derivados de melatonina con biotina y/o Gingko Biloba. Los principios activos en esta forma de realización pueden presentarse en diferentes dosificaciones. Una dosificación particularmente preferida de esta combinación asciende a aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,2 mg, de manera particularmente preferida a aproximadamente 0,1 mg de melatonina o derivado de melatonina, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 mg, de manera particularmente preferida de aproximadamente 0,3 mg de biotina, así como de aproximadamente 1,3 hasta aproximadamente 1,7 mg, de manera particularmente preferida de aproximadamente 1,5 mg de Gingko Biloba. En este caso, Gingko Biloba puede estar contenido, por ejemplo, como extracto, en particular como extracto seco y/o en forma de una o varias sustancias constitutivas.

En otra forma de realización preferida el agente contiene una combinación de los principios activos melatonina o derivado de melatonina y vitamina A, ácido de vitamina A u otro derivado de la vitamina A. En esta combinación de principios activos preferida, la dosificación de melatonina o derivado de melatonina asciende preferiblemente a aproximadamente 0,05 a 0,2 mg, de manera particularmente preferida a aproximadamente 0,1 mg de melatonina.

Además, el medicamento o agente cosmético puede contener uno o varios coadyuvantes o aditivos cosméticos y/o farmacéuticos tales como, por ejemplo, agentes espesantes, sustancias minerales o sustancias aromatizantes.

La composición de acuerdo con la invención puede emplearse para fomentar el crecimiento del pelo, en particular para la prevención y/o el tratamiento de la alopecia en hombres o en mujeres. Indicaciones particularmente preferidas son la alopecia androgenética del tipo masculino, la alopecia androgenética del tipo femenino, la alopecia difusa del tipo masculino y la alopecia difusa del tipo femenino.

El recipiente desechable de acuerdo con la invención puede contener, en función de la aplicación o finalidad de uso pretendida, diferentes volúmenes del medicamento o agente cosmético. En una forma de realización preferida, el recipiente desechable contiene aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 3,5 ml, de preferencia aproximadamente 2,9 hasta aproximadamente 3,2 ml del agente. Un volumen particularmente preferido asciende a aproximadamente 3,0 ml.

El agente terapéutico cosmético puede ser llenado mediante cualquier procedimiento adecuado que es conocido en el estado de la técnica. Preferiblemente, el agente se llena bajo condiciones de GMP. Con ello, se puede garantizar que el agente sea estéril y, con una aplicación del agente, no resulten problemas como, por ejemplo, en relación con una contaminación bacteriana.

El recipiente desechable de acuerdo con la invención puede consistir, en esencia, de cualquier material arbitrario, en particular un material que esté admitido para el envasado de alimentos y productos farmacéuticos. Materiales preferidos son, por ejemplo, materiales sintéticos o mezclas de materiales sintéticos. Materiales sintéticos particularmente preferidos son, por ejemplo, polietileno, poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polipropileno, policicloolefinas o mezclas o copolímeros de los mismos, siendo particularmente preferidos polietileno o policicloolefinas.

El recipiente desechable puede ser, en función de la imagen óptica deseada, transparente, no transparente, incoloro o coloreado. Al material sintético se le pueden añadir por mezcladura, por ejemplo, colorantes arbitrarios, con el fin de obtener un recipiente de color. Un recipiente no transparente se utiliza preferiblemente cuando el agente contiene sustancias sensibles a la luz, dado que mediante un recipiente no transparente se puede alcanzar, además, una protección frente a la luz.

El recipiente desechable de acuerdo con la invención puede presentar una forma esencialmente arbitraria. Ejemplos de recipientes preferidos están representados en las Figuras 1 y 2. Preferiblemente, un recipiente desechable adecuado comprende una parte en la que está contenido el agente, y un cierre de un solo uso que está unido con la parte inferior a través de un punto de rotura nominal.

Ventajosamente, se garantiza una manipulación sencilla y segura al utilizar el recipiente debido a que éste presenta en su parte superior preferiblemente un cierre de un solo uso a abrir mediante giro. Con ello, el recipiente puede ser abierto fácilmente. Además de ello, después de la apertura, el agente solamente puede salir mediante la aplicación de presión. Esta presión puede aplicarse, por ejemplo, al aplicarlo con la mano. Esta propiedad posibilita al usuario colocar de forma deliberada el agente y a dosificarlo bien. Si debe tener lugar una aplicación del agente sobre el cuero cabelludo o los pelos, el recipiente abierto debe conducirse directamente a modo de peine a través de los pelos. Esto posibilita una manipulación fácil y segura del recipiente, así como una dosificación correcta del agente.

En función de la finalidad de uso, el recipiente desechable lleva una inscripción mediante acuñación o estampación y/o está provisto de una etiqueta.

Dos o más recipientes desechables pueden, además, estar unidos entre sí de forma separable. Preferiblemente, 5 ó 10 recipientes están unidos entre sí y forman una disposición. Además, un recipiente o una disposición de recipientes puede estar envasada, preferiblemente en un envase estanco a la luz, de manera particularmente preferida, por ejemplo en una bolsa de aluminio

Con la expresión “bolsa de aluminio”, tal y como se utiliza en esta memoria, quedan comprendidas tanto bolsas de aluminio como también bolsas que estén revestidas con aluminio, por ejemplo en la superficie exterior o interior. Por ejemplo, bolsas a base de una o más capas de material sintético y/o papel pueden estar revestidas con aluminio. Una bolsa preferida comprende, p. ej., una lámina estratificada con contenido en aluminio, la cual comprende, adicionalmente, polietileno, poliéster y/o papel.

Un envase, en particular un envase estanco a la luz, hace posible un almacenamiento a lo largo de un espacio de tiempo prolongado sin pérdida de la actividad del agente. Además, un envase de este tipo puede proporcionar una protección frente a la pérdida de gas.

En función de la finalidad de uso, una bolsa de aluminio en la que están envasados uno o varios recipientes desechables, puede tener inscripción y/o estar provista de una etiqueta.

En otra forma de realización de la invención se proporciona una unidad de envasado que comprende varias disposiciones de recipientes desechables.

La invención se explica, además, mediante las Figuras 1 y 2 adjuntas y los Ejemplos.

Fig. 1 muestra una disposición de 5 recipientes desechables unidos de forma separable, que presentan una configuración preferida.
1 A muestra una vista delantera, **1B** una vista en planta, **1C** una vista lateral y **1D** una vista en perspectiva inclinada desde arriba.

Fig. 2A muestra una vista delantera de un único recipiente desechable con una configuración preferida.
2B muestra una vista delantera de una disposición de 10 recipientes desechables unidos de forma separable, **2C** muestra una vista lateral y

2D una vista en planta de la misma disposición.

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición de una formulación de acuerdo con la invención con los principios activos melatonina, Gingko Biloba y biotina

La composición contiene 0,05% en peso de extracto seco de Gingko Biloba, 0,01% en peso de biotina, 0,033% en peso de melatonina, así como otros aditivos, agua y etanol. El valor del pH de la composición oscila entre 3,5 y 4.

Ejemplo 2: Estudio clínico

La composición descrita en el Ejemplo 1 se sometió a ensayo en un estudio doble ciego aleatorio con control con placebo y con un diseño cruzado en 8 pacientes femeninas sanas. La dosis diaria era de 0,1 mg de melatonina (3 ml de composición) que fue aplicada sobre el cuero cabelludo diariamente durante 14 días antes de dormir.

Se recogieron la orina y la sangre de las pacientes y se las sometió a una determinación de melatonina o del metabolito sulfato de 6-hidroximelatonina.

Se encontró que los perfiles en plasma de melatonina de las pacientes tratadas con melatonina o placebo correspondían a los perfiles de concentración-tiempo descritos en la bibliografía para melatonina endógena. Esto confirma que la aplicación tópica de la composición con contenido en melatonina durante 14 días no modifica la secreción endógena de melatonina.

La administración de la composición durante 14 días no condujo a ningún aumento de la concentración de melatonina en el plasma o de la concentración de sulfato de 6-hidroximelatonina en la orina más allá de concentraciones fisiológicas. La aplicación tópica de la composición con contenido en melatonina no estaba ligada a efectos secundarios. Tampoco se encontraron efectos sobre los tiempos de reacción o los parámetros de excitación corticales.

En conjunto, se puede comprobar que la administración de la composición no induce efectos sistémicos.

REIVINDICACIONES

1.- Recipiente desechable para un medicamento o agente cosmético para la aplicación tópica, que contiene una dosis individual de melatonina o un derivado de melatonina, que corresponde a una dosis localmente eficaz, pero que no provoca efecto sistémico alguno, ascendiendo la dosis individual a 0,01 a 0,2 mg de melatonina o derivado de melatonina y correspondiendo la dosis individual a una dosis diaria.

2.- Recipiente según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente se presenta en forma de formulación líquida.

3.- Recipiente según la reivindicación 2, caracterizado porque la formulación líquida presenta una concentración de 0,001 a 0,01% (en peso) de melatonina.

4.- Recipiente según la reivindicación 3, caracterizado porque la formulación líquida presenta una concentración de 0,003 a 0,004% (en peso) de melatonina.

5.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente contiene como único principio activo melatonina o un derivado de melatonina.

6.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente contiene como principios activos una combinación de melatonina o un derivado de melatonina con biotina y/o Gingko Biloba.

7.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente contiene como principio activo una combinación de melatonina o un derivado de melatonina y vitamina A, ácido de vitamina A u otro derivado de la vitamina A.

8.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene 2,5 a 3,5 ml del agente.

9.- Recipiente según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene 2,9 a 3,2 ml del agente.

10.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente se llena bajo condiciones de buenas prácticas de fabricación.

11.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se compone de un material sintético.

12.- Recipiente según la reivindicación 11, caracterizado porque se compone de polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliestireno o una mezcla de los mismos.

13.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque es incoloro.

14.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque es de color.

15.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque es transparente.

16.- Recipiente según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque no es transparente.

17.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque presenta en su parte superior un cierre de un solo uso a abrir mediante giro.

18.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque después de la apertura el agente sale solamente mediante la aplicación de presión.

19.- Recipiente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene inscripciones mediante estampación o acuñación y/o está provisto de una etiqueta.

20.- Disposición de varios recipientes unidos de manera separable entre sí, según una de las reivindicaciones 1 a 19.

21.- Disposición según la reivindicación 20, caracterizada porque 5 recipientes están unidos entre sí de forma separable.

22.- Disposición según la reivindicación 20, caracterizada porque 10 recipientes están unidos entre sí de forma separable.

23.- Disposición según una de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizada porque está envasada en una bolsa de aluminio.

24.- Disposición según la reivindicación 23, caracterizada porque la bolsa se compone de una lámina estratificada con contenido en aluminio y comprende, adicionalmente, polietileno, poliéster y/o papel.

25.- Disposición según la reivindicación 23 ó 24, caracterizada porque la bolsa de aluminio tiene inscripciones y/o está provista de una etiqueta.

26.- Unidad de envasado que comprende varias disposiciones según una de las reivindicaciones 20 a 25.

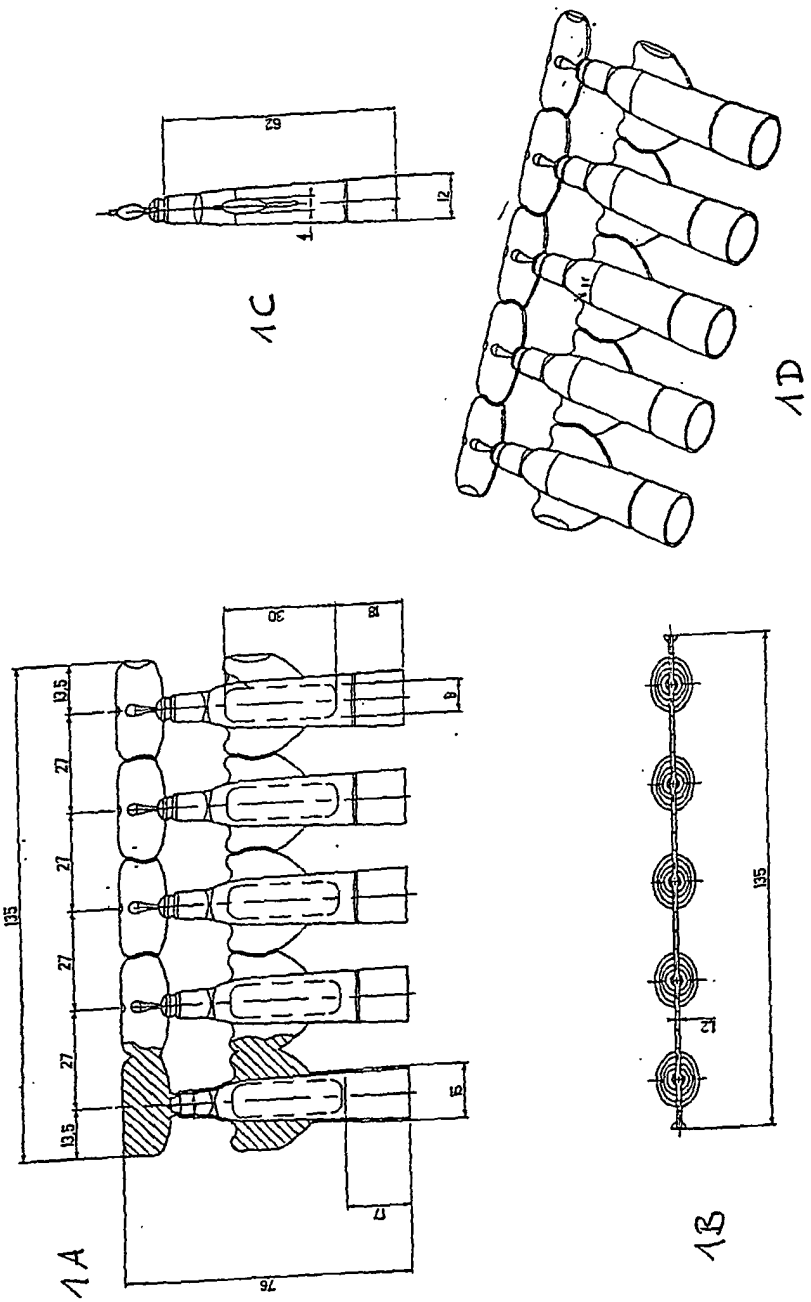


Figura 1

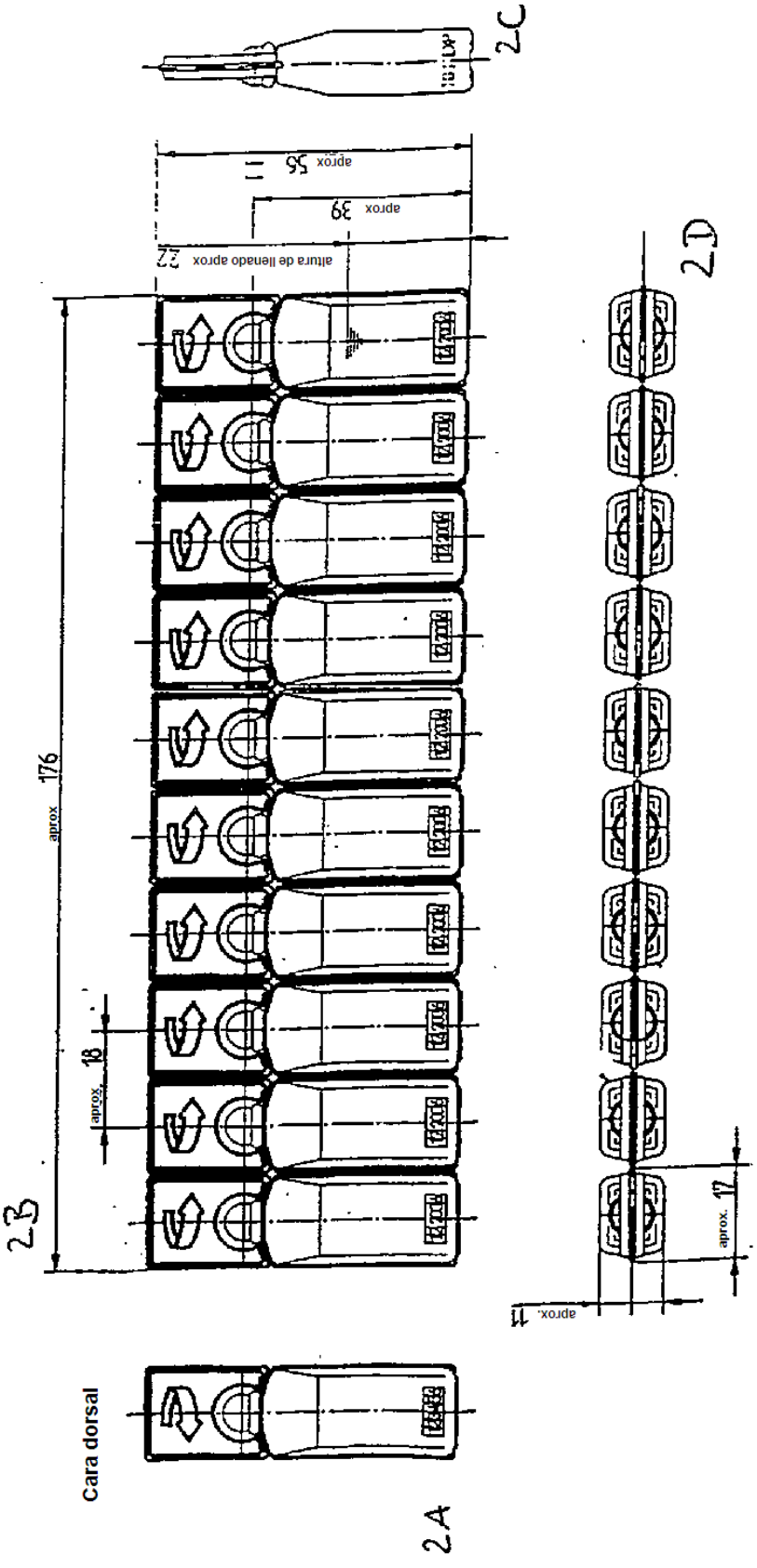

2C
aprox 56
aprox 39
altura de llenado aprox 22
2D
2B
aprox. 176
aprox. 18
aprox. 17
aprox. 11
Cara dorsal
2A

Figura 2