



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 213 473**

② Número de solicitud: 200203054

⑤ Int. Cl.7: **A61K 31/4045**

A61K 7/16

A61K 38/22

A23K 1/165

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **31.12.2002**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2004**

Fecha de la concesión: **02.08.2005**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.10.2005**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.10.2005

⑰ Titular/es: **Carlos Arana Molina** (Titular al 25%)

c/ Monachil, 4-3-H

18193 Granada, ES

Antonio Cutando Soriano (Titular al 25%);

Gerardo Gómez Moreno (Titular al 25%) **y**

Pablo Antonio Galindo Moreno (Titular al 25%)

⑱ Inventor/es: **Cutando Soriano, Antonio;**

Gómez Moreno, Gerardo;

Villalba Moreno, Juan y

Galindo Moreno, Pablo Antonio

⑳ Agente: **González Crespo, Carmen**

⑤④ Título: **Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo.**

⑤⑦ Resumen:

Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo.

Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, que consiste en la incorporación sobre pastas de dientes, geles, colutorios, membranas de reabsorción ósea y piensos para animales de melatonina en una proporción que oscila entre el 0,1% al 5%, adicionándose un antioxidante activo y a baja concentración con amplio margen de pH soluble en el medio que se utilice e incoloro, así como sustancias con efecto sinérgico y un conservante.

ES 2 213 473 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo.

Objeto de la invención

La presente memoria descriptiva se refiere a una solicitud de una Patente de Invención, correspondiente a utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, cuya evidente finalidad estriba en permitir la regeneración ósea en el ámbito orofacial y del resto el organismo para su uso en forma localizada y generalizada, tanto en el ser humano y animal conteniendo melatonina, aprovechando la actividad de estimulación que posee sobre las fibras de colágeno que participan en la síntesis de células humanas óseas, así como su actividad antiinflamatoria.

En el caso de su aplicación sobre seres humanos, se trataría de desarrollar membranas de regeneración ósea o el transporte a través de elementos odontológicos específicos como pueden ser los implantes odontológicos que permitan dicha regeneración ósea y/o osteointegración, mientras que para uso veterinario dichos efectos de la melatonina se aprovecharían tanto la vía específica orofacial o bien la vía general como en los humanos que permitan la regeneración ósea y el aumento de la resistencia del hueso a través de una remineralización.

Campo de la invención

Esta invención tiene su aplicación dentro de la industria dedicada a la fabricación de productos medicamentosos, especialmente de regeneradores óseos/antiinflamatorio en procedimientos quirúrgicos, traumatismos óseos o procesos regenerativos óseos fisiológicos o no fisiológicos a nivel corporal.

Antecedentes de la invención

La melatonina es un producto secretado en forma nocturna por la glándula pineal jugando un papel importante en la reproducción, en la pubertad, como potente antioxidante, además de propiedades oncostáticas asimismo participa en la hormona del crecimiento, en los niveles plasmáticos de la corticosterona y en el ritmo circadiano que marca el metabolismo osteoblastico en las ratas, evitando la hipocalcemia inducida por fototerapia.

Estas últimas acciones sugieren una importante acción de la melatonina sobre el metabolismo mineral óseo. Hechos que se refuerzan al establecer relaciones entre la secreción de la melatonina y la osteoporosis, la menopausia o el ejercicio.

Estudios "in vitro" realizados sobre líneas celulares humanas con un origen mandibular, han demostrado la acción que la melatonina ejerce sobre las células óseas humanas, las líneas osteoblásticas celulares, así como sobre el efecto osteogénico. Dicha acción consiste en un considerable efecto proliferativo sobre dichas líneas celulares, hecho que queda constatado por el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, así como un aumento en la producción de la síntesis de colágeno tipo I.

Los efectos destructivos producidos sobre los tejidos óseos orales y en el resto del tejido óseo del organismo de los seres vivos por patologías del tipo de las periodontopatias entre otras, o bien como resultado de intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral, o inserción de prótesis ósea restauradoras, crean un problema destructivo-inflamatorio y regenerativo en

mayor o menor grado del tejido óseo. Dichos problemas óseos traen como consecuencia afectación ósea destructiva, que acarrea su desaparición o adelgazamiento y según en que fase de su vida una parcial recuperación o ninguna recuperación.

Los tratamientos actuales que tratan de remediar dicho problema radican en la utilización a nivel de la cavidad oral de membrana de regeneración ósea, utilización de materiales óseos de origen animal, o bien toma e muestras de hueso de otras partes del organismo del paciente afectado, en un intento de regenerar la zona ósea afectada. Asimismo la instauración de prótesis corporales, y sobre todo a nivel oral como son los implantes dentarios y similares tienen como dependencia en su éxito en el hecho de la generación a su alrededor del hueso sano que permita su estabilidad y función, o bien la creación de tejido óseo que sustituye a tejidos fibrosos como consecuencia de procesos infecciosos alrededor del diente como ocurre en las afectaciones pulpares que cursan con granulomas periapicales. En todas estas situaciones, la acción estimuladora que ejerce la melatonina sobre el metabolismo óseo, facilitaría en gran medida la regeneración ósea posextracción, postraumatismo, por periodontopatias, unión de las prótesis al hueso, desaparición de tejidos generados por procesos infecciosos y aparición de tejido sano óseo, así como regeneración ósea general en determinadas edades o situaciones, que cursan con déficit de melatonina.

Dentro de los factores principales que subyacen a las lesiones óseas producidas por el profesional de la salud, como por ejemplo extracciones complejas, simples, aumento de diámetro óseo, inserción de prótesis, etc., se sabe que la producción excesiva de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno están ganando cada día más interés.

Paralelamente se produce una reacción inflamatoria local en la boca, que entre otras cosas, favorece la producción de más radicales libres.

El efecto patológico de dichos radicales libres se debe a que producen destrucción de las macromoléculas de las células, como el ADN y las proteínas, y la oxidación de las membranas celulares.

Como consecuencia se debilita la célula, se altera su función y se muere, y junto a esto la capacidad regenerativa del tejido óseo afectado es de primordial importancia, ya que dicha capacidad se puede alterar en forma importante en determinadas etapas de la vida, y puede verse incrementada notablemente por la acción de la melatonina tanto en su uso local vehiculizada de diferentes formas como por vía sistémica.

Consecuentemente, sería deseable contar con un producto para la regeneración ósea humano y veterinario a base de melatonina como producto activo. Sin embargo, por parte del solicitante se desconoce la existencia en la actualidad de un producto que permita su aplicación como regenerante óseo a base de melatonina.

Descripción de la invención

La utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo que la invención propone, está constituida a partir de la melatonina que es una hormona natural que produce todos los organismos vivos, desde unicelulares al hombre, incluidos los vegetales, y por tanto no se trata de un producto sintético sino natural, aunque no obstante la melatonina en forma pura se

puede adquirir a través de los proveedores normales de productos químicos, que es la forma en la cual se adquiere para investigación.

Como se ha indicado anteriormente, dichas investigaciones han demostrado su capacidad para la regeneración, junto a sus acciones antiinflamatorias, y en base a ello, la intención de esta invención es la utilización de la melatonina en las patologías anteriormente descritas, vehiculizando la melatonina en forma específica al lugar de la agresión ósea.

De forma más concreta, la utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo objeto de la invención, está constituida a partir de vehiculizar la melatonina en forma específica al lugar de la agresión ósea, ya sea impregnado directamente sobre el implante u otro tipo de prótesis con reabsorvibles o no reabsorvibles mezclada con hueso propio, con geles, etc., y además de pasta dentales, colutorios e forma magistral o preparaciones industriales, además de utilizar la vía sistémica.

Esto es extensible a los animales, en los cuales se utilizarán los mismos procedimientos descritos, y también se podría utilizar en su pienso.

Para la preparación de la pasta de dientes se utilizan bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas susceptibles de ser usadas en la preparación de una pasta de dientes, geles, colutorios, membranas de reabsorción ósea, etc.

La melatonina se puede degradar por autooxidación o acción de enzimas microbianos, y para evitar la autooxidación de la melatonina se incluiría en cada una de las preparaciones anteriormente mencionadas el antioxidante más recomendable para cada caso.

El antioxidante será activo a baja concentración y en amplio margen de pH soluble en el medio que se utilice y a ser posible incoloro, termoestable y no tóxico, ni irritante, ni volátil.

Entre los más utilizados están el sulfito, bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E, vitamina A, etc., y su efectividad puede ser aumentada mediante el uso de sustancias con efec-

to sinérgico como los ácidos cítrico, tartático, EDTA, etc.

Para evitar la degradación por contaminación microbiana se debe añadir algún conservante, el cual no será tóxico químicamente estable, y compatible con la melatonina, entre ellos: ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ascórbico, aceites esenciales, etc.

Realización preferente de la invención

La utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo que se preconiza, está constituida a partir de la incorporación de la melatonina en una proporción que oscila del 0,1% al 5% en las pastas de dientes, geles, colutorios, membranas de reabsorción ósea y piensos para animales.

Como se ha dicho anteriormente, la melatonina se puede degradar por autooxidación o acción de enzimas microbianos, y objeto de evitar la autooxidación de la melatonina se incluirá en cada una de las preparaciones configuradas como pastas de dientes, geles, colutorios, membranas de reabsorción ósea y piensos para animales un antioxidante, concretamente un antioxidante convencional que presente las características más apropiadas para cada uno de los casos en los cuales se incorpora.

El antioxidante empleado será activo a baja concentración y en amplio margen de pH soluble en el medio que se utilice y a ser posible incoloro, termoestable y no tóxico, no irritante, ni volátil.

Entre los antioxidantes que pueden ser utilizados se comprenden el sulfito, bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E, vitamina A, etc.

La efectividad del antioxidante puede ser aumentada mediante el uso de sustancias con efecto sinérgico, tal y como pueden ser los ácidos cítrico, tartático, EDTA, etc.

Para evitar la degradación por contaminación microbiana se debe añadir algún conservante, el cual no será tóxico químicamente estable, y compatible con la melatonina, entre ellos: ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ascórbico, aceites esenciales, etc.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, **caracterizada** porque la melatonina se incorpora en pastas de dientes, geles, colutorios, membranas de reabsorción ósea y piensos para animales en una proporción que oscila entre el 0,1% al 5%, adicionándose un antioxidante y un conservante, utilizándose para la preparación de la pasta de dientes bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas susceptibles de ser utilizadas en la preparación de pasta de dientes, geles, colutorios, así como membranas de reabsorción ósea.

2. Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, según la primera reivindicación, **caracterizada** porque para evitar la autooxidación de la melatonina se incluye en cada una de las preparaciones un antioxidante activo a baja concentración y en amplio margen de pH soluble en el medio que se utilice y a ser posible incoloro, termoestable, no tóxico, no

irritante, ni volátil.

3. Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, según la primera reivindicación, **caracterizada** porque el antioxidante puede estar configurado como sulfito, bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E y vitamina A.

4. Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, según la primera y tercera reivindicación, **caracterizada** porque la efectividad del antioxidante puede ser potenciada mediante la utilización de sustancias con efecto sinérgico, tal y como puede ser ácido cítrico, tartárico o EDTA.

5. Utilización de la melatonina para la regeneración ósea de uso humano y veterinario como producto activo, según la primera reivindicación, **caracterizada** porque el conservante evita la degradación por contaminación microbiana, no tóxico y químicamente estable, compatible con la melatonina puede ser ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ascórbico o aceites esenciales.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 213 473

② Nº de solicitud: 200203054

③ Fecha de presentación de la solicitud: 31.12.2002

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: A61K 31/4045, 7/16, 38/22, A23K 1/165

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	JP 61-212512 A (SHISEIDO CO LTD.) 20.09.1986 (resumen) World Patent Index [en línea] [recuperado el 24.02.2004] Recuperado de: WPI EPO Database.	1
A	WO 9805298 A (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 12.02.1998	1
A	ES 2131468 A (UNIVERSIDAD DE OVIEDO) 16.07.1999	1
E	ES 2209649 A (ANTONIO CUTANDO SORIANO et al.) 16.06.2004	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

28.06.2004

Examinador

A. Amaro Roldán

Página

1/1