

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 209 649**

21 Número de solicitud: 200202810

51 Int. Cl.7: **A61K 31/4045**

A61K 7/16

A61K 38/22

A23K 1/165

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **09.12.2002**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

Fecha de la concesión: **02.02.2005**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2005**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2005**

73 Titular/es: **Carlos Arana Molina** (Titular AI 25%)  
**c/ Monachil, 4-3**

**18007 Granada, ES**

**Antonio Cutando Soriano** (Titular AI 25%);

**Darío Acuña Castroviejo** (Titular AI 25%) **y**

**Gerardo Gómez Moreno** (Titular AI 25%)

72 Inventor/es: **Cutando Soriano, Antonio;**  
**Acuña Castroviejo, Darío;**  
**Gómez Moreno, Gerardo y**  
**Villalba Moreno, Juan**

74 Agente: **González Crespo, Carmen**

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

57 Resumen:

Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo.

Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo que consiste en el empleo de bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas, susceptibles de ser utilizadas en la preparación de una pasta de dientes y/o colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, incorporándose la melatonina en una proporción del 0,1% al 5% en las pastas dentífricas y/o colutorios, así como en piensos animales, incluyendo un antioxidante activo a baja concentración y amplio margen de pH para evitar la autooxidación de la melatonina.

ES 2 209 649 B1

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

## DESCRIPCIÓN

Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo.

### 5 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 higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo, que presenta una aplicación sobre humanos o animales, conteniendo melatonina, aprovechando la actividad antioxidante e inmu-  
10 noestimulante de este compuesto.

En el caso de ser aplicado sobre humanos, se configura como una pasta dentífrica o colutorios, mientras que cuando se aplica el producto para su empleo sobre animales, los efectos de la melatonina se aprovecharán incluyendo dicho compuesto en el pienso de alimentación.

### 15 Campo de la invención

Esta invención tiene su aplicación dentro de la industria dedicada a la fabricación de productos de higiene buco-  
20 dental de aplicación humana y veterinaria.

### 20 Antecedentes de la invención

Todos los procesos fisiológicos dependen de la capacidad de las células para recibir nutrientes y eliminar produc-  
25 tos de desecho al compartimento extracelular y durante estos procesos se generan radicales libres, cuya producción aumenta notablemente si además coexiste alguna enfermedad o lesión.

Los radicales libres así formados se clasifican en dos grupos, es decir:

- Radicales libres de oxígeno y
- Radicales libre de nitrógeno.

Los primeros, configurados como radicales libres de oxígeno derivan de la reducción incompleta del oxígeno con el anión superóxido y el altamente tóxico radical hidróxilo.

Entre los segundos, concretamente los radicales libres de nitrógeno, están el óxido nítrico (NO) y los peroxinitritos, muy tóxicos y derivados de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido.

A su vez, el óxido nítrico está producido por el óxido nítrico sintasa (NOS), de la que hay al menos tres isoformas y si bien en condiciones basales hay limitada y controlada del óxido nítrico, bajo los efectos de procesos inflamatorios, aumenta la expresión de la isoforma inducible del óxido nítrico sintasa (NOS), generando cantidades muy altas de óxido nítrico.

En estas condiciones, los niveles de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno están muy elevadas, induciendo  
45 daño y muerte celular y además configurando o consiguiendo un aumento de la producción de radicales libres que generan un aumento de la rigidez de las membranas celulares y tejido conectivo, debido a enlaces cruzados. Esto lleva a una disminución del aporte de sangre a los órganos y tejidos, con la consiguientes disminución de la perfusión tisular y para contrarrestar la acumulación de bioproductos citotóxicos derivados de las reacciones oxidativas necesarias para la vida, los organismos vivos han desarrollado procesos de detoxificación, de reparación del ADN, y antioxidantes naturales, así como depuradores de radicales libres, enzimas y sistemas de degradación proteica.

La actividad depuradora intracelular incluye la producción (probablemente bajo control genético) de varios antio-  
55 xidantes en respuesta a las reacciones oxidativas y en estos sistemas se constata que son suficientes para proporcionar protección celular, pero no para producir efectos tóxicos por su propia actividad antioxidante.

Otra consideración importante es la edad, ya que los procesos degenerativos asociados con la edad son en parte resultado de daño no reparado a macromoléculas, producido por los radicales libres. Un 2-5% del oxígeno inhalado es convertido en radicales de oxígeno tóxicos, lo que significa que cuando un individuo alcanza los 70 años de edad, ha producido más de 900 Kg de radicales de oxígeno, y aunque estos radicales de oxígeno son la base de las alteraciones del envejecimiento, también son utilizados por la célula para procesos fisiológicos, como el caso de los fagocitos acti-  
60 vados que producen O<sub>2</sub> para destruir las bacterias o como mediadores químicos (activación del factor de transcripción (MF-kB)).

Los sistemas antioxidantes del organismo deben permitir esas funciones necesarias de los radicales de oxígeno, pero al mismo tiempo evitar los efectos tóxicos de los mismos.

La producción de radicales está contrarrestada por un sistema antioxidante endógeno que utiliza varios compuestos endógenos y exógenos, y entre ellos la SOD, catalasa, el glutatión y la GSH-PX, así como las vitaminas A, C y E.

## ES 2 209 649 B1

Bajo las condiciones configuradas como una enfermedad bucodental y envejecimiento, la producción de radicales libres frecuentemente excede a la capacidad de neutralizarlos y como consecuencia muchos radicales no son neutralizados y mantienen un bombardeo persistente de moléculas biológicamente importantes, considerándose que al menos son parcialmente responsables del daño en esos procesos.

5

La melatonina es un componente de gran importancia del sistema antioxidante del organismo y puede modificar el estado redox de la célula.

Cuando la melatonina detoxifica OH, se transforma en un radical catión indolil, que tiene muy baja toxicidad y este radical en ese momento depura el anión superóxido, y se convierte en N-acetil-N-formil-5-metoxikinurenamina.

10

Esta serie de reacciones hace a la melatonina un depurador ideal, ya que una molécula de melatonina depura dos de radicales libres y para estas funciones, la melatonina no requiere un receptor específico, actuando directamente en el citosol y la membrana celular, lo que conlleva a que no excluya su acción a través de un receptor nuclear que modula genómicamente algunos enzimas antioxidantes como la poli (ADP-ribosa) polimerasa, encargada de reparar el ADN, la glutatión peroxidasa y reductasa, la iNOS, y otros.

15

Las acciones de la melatonina afectan profundamente a la homeostasis, metabolismo, sistema inmune, mantenimiento del tejido conectivo y mantenimiento de los componentes estructurales y musculares. Estos dos últimos, es decir, los componentes estructurales y musculares son responsables de la elasticidad y rigidez y la melatonina regula directamente y a través de la calmodulina la síntesis de tubulina para formar microtúbulos, la estructura que constituye el citoesqueleto celular, y por tanto, la melatonina participa activamente en el mantenimiento de una correcta estructura celular y, en consecuencia en la elasticidad y/o rigidez celular.

20

En condiciones normales, un tercio de la melatonina que circula por la sangre se excreta por la saliva y a nivel bucal, hay datos que indican que esta excreción salival de melatonina sirve para mantener unos niveles de la hormona adecuados para proteger localmente los tejidos bucales del daño que continuamente están recibiendo a consecuencia o como consecuencia de las funciones fisiológicas de la boca, configurándose consecuentemente que un aporte de melatonina exógeno a la boca será muy útil para prevenir el daño oxidativo y estimular la respuesta inmune local.

25

Si además, se considera que con la edad los niveles de melatonina en sangre disminuyen drásticamente, el aporte continuo de melatonina a la boca en forma de pasta dentífrica y/o colutorio, puede prevenir la aparición de enfermedades bucales, y las mismas apreciaciones son válidas para los animales, y el cuidado bucodental de los mismos mejorará si se hace un aporte extra de melatonina en el pienso.

30

Los efectos destructivos producidos sobre los tejidos orales en los seres vivos por patologías del tipo de las periodontopatías entre otras, o bien como resultado de intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral, son importantes, afectándose a través del proceso inflamatorio pertinente, tanto las mucosas como el tejido óseo, así como otros tejidos adyacentes.

35

En estos procesos destructivos en los cuales están involucrados gérmenes de distinta índole, juega un papel de primer orden el denominado stress oxidativo que es fruto de dicho proceso inflamatorio, jugando los leucocitos un papel de primer orden, en donde se liberan gran cantidad de radicales libres causantes de la destrucción celular.

40

Los tratamientos médicos encaminados a la resolución de dichas patologías, se han centrado en el control de la infección con fármacos antimicrobianos y del proceso inflamatorio con la utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos generalmente.

45

La idea de combatir los radicales libres producidos en la respuesta inflamatoria que disminuya la destrucción celular y permita una mejor regeneración de los tejidos afectados, se une al intento que el organismo ya realiza por sí mismo mediante la producción a nivel oral de determinados antioxidantes del tipo de ácido ascórbico, albúmina y ácido úrico.

50

En tal sentido, se han propuesto la utilización de vitamina A, vitamina E, CoQ, entre otros, como antioxidantes vehiculizados en forma tópica y sistémica.

55

Tanto su capacidad antioxidante, como los resultados obtenidos, son mucho menores que la capacidad que posee la melatonina y sus derivados y actualmente la melatonina, sustancial natural producida por el organismo, hasta ciertas edades, en respuesta a patologías de este tipo, ha demostrado una potencia sensiblemente mayor a la potencia que presentan sustancias que se han comentado anteriormente, entrando dentro de la célula, y llegando incluso a su núcleo y protegiéndola de los radicales libres producidos durante el proceso inflamatorio, consiguiendo consecuentemente evitar su destrucción.

60

El solicitante tiene conocimiento de la existencia de las patentes de invención W 98/05298 y EP 820768, que utilizan melatonina como antioxidante en productos cosméticos.

65

También tiene conocimiento de la existencia en la actualidad de las Patentes de Invención WO 00/67708, US 5.665.332, DE 196 15 820 y GB 990.082 relativas a dentífricos que contienen hormonas.

## ES 2 209 649 B1

Por último, también se conocen patentes de invención que se refieren a composiciones farmacéuticas de administración oral o tópica que comprenden melatonina, que pueden ser de aplicación veterinaria en algunos casos que se reflejan con los números WO 96/08490, WO 92/06955, WO 95/26713 y WO 92/02207.

5 Se reitera que todos estos documentos señalados anteriormente forman parte del estado de la técnica anterior a la invención que se describe en esta memoria, pero no pueden considerarse que afecten en modo alguno a la actividad inventiva ni a la novedad de la misma.

### 10 Descripción de la invención

La utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo está constituida a partir de la utilización de la melatonina que es una hormona natural que producen todos los organismos vivos, desde unicelulares al hombre, incluidos los vegetales.

15 Consecuentemente, la melatonina no se trata de un producto sintético, sino natural y 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 que se adquiere para investigación.

20 Como se ha indicado anteriormente, diversas investigaciones han demostrado que es un excelente antioxidante natural, con acciones inmunomoduladoras y en base a ello, en esta invención se utilizan las propiedades de la melatonina para usarla como protector bucodental, y para ello, se introduce la melatonina en la composición de las pastas dentífricas y en colutorios bucales, y asimismo se usará también para dichas funciones en veterinaria, incluyéndola como componente de los piensos animales.

### 25 Realización preferente de la invención

La utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo y en concreto 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 y/o un colutorio en formulación magistral y en 30 preparación industrial, y para ello, la melatonina se usará en una proporción del 0,1% al 5% en dichas pastas dentífricas y/o colutorios.

Para la preparación de piensos animales, la melatonina se incluirá en una proporción del 0,1% al 5% en dichos piensos.

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

40 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, naturalmente, no tóxico, ni irritante ni volátil.

Entre los comúnmente empleados en formulación, están el sulfito y el bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E, vitamina A, etc.

45 Su efectividad puede ser aumentada mediante el uso de sustancias con efecto sinérgico, como los ácidos cítricos y tartárico, así como EDTA.

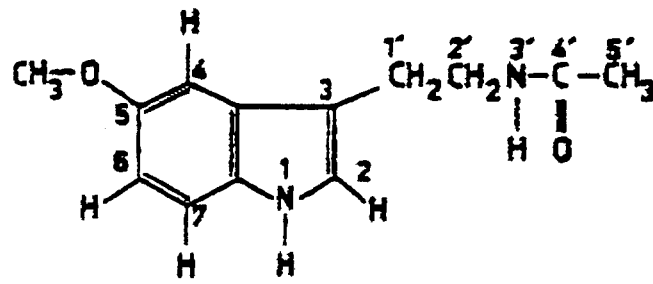
Para evitar la degradación por contaminación microbiana, se debe añadir algún conservante, debiendo indicarse 50 que el conservador empleado no será tóxico, será estable químicamente y compatible con la melatonina y entre ellos se empleará ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico y aceites esenciales.

Concretamente la fórmula de esta invención se incorpora a continuación.

55

60

65



Melatonina:  
N-acetil-5-metoxitriptamina

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

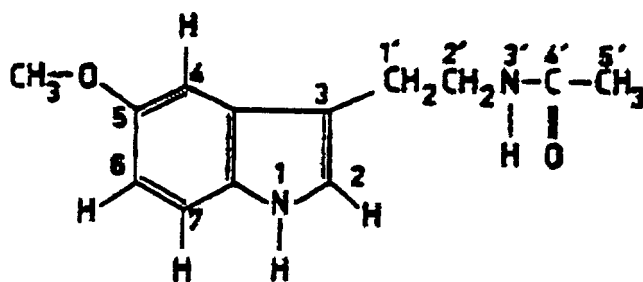
## REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo de los destinados a ser utilizados sobre pasta de dientes, colutorios o piensos animales, **caracterizada** porque para la preparación de la pasta de dientes, se utilizan bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas susceptibles de ser utilizadas en la preparación de una pasta de dientes y/o colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, incorporándose la melatonina en una proporción del 0,1% al 5% en las pastas dentífricas y/o colutorios, así como en piensos animales.

10 2. Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para 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, incoloro, termoestable, no tóxico, no irritante ni volátil, tal y como puede ser sulfito y bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E y vitamina A, pudiéndose aumentarse la efectividad mediante el empleo de sustancias con efecto sinérgico, tal y como puede ser los ácidos cítrico y tartátrico, así como EDTA.

20 3. Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo, según las anteriores reivindicaciones, **caracterizada** porque para evitar la degradación por contaminación microbiana se añade algún conservante que no sea tóxico, estable químicamente y compatible con la melatonina, tal y como puede ser ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico y aceites esenciales.

25 4. Utilización de la melatonina para la higiene bucodental para uso humano y veterinario como producto activo, según las anteriores reivindicaciones, **caracterizada** porque la fórmula general de la melatonina como producto activo es:



Melatonina:  
N-acetil-5-metoxitriptamina



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 209 649

② Nº de solicitud: 200202810

③ Fecha de presentación de la solicitud: **09.12.2002**

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	WO 02076452 A (POOGER PROPERTIES LIMITED) 03.10.2002	1
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

#### 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

14.05.2004

Examinador

A. Amaro Roldán

Página

1/1