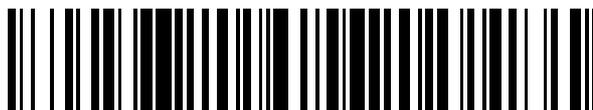


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 202**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010 PCT/US2010/032728**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10126982**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10715478 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2424518**

54 Título: **Composiciones orales para beneficios cutáneos**

30 Prioridad:

28.04.2009 US 173263 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2016

73 Titular/es:

WM. WRIGLEY JR. COMPANY (100.0%)
Global Innovation Center, 1132 W. Blackhawk
Street
Chicago, IL 60642, US

72 Inventor/es:

TIAN, MINMIN;
BIESCZAT, DARCI C. y
GREENBERG, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 592 202 T3

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

Composiciones orales para beneficios cutáneos

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones orales útiles para mantener una piel sana y más particularmente composiciones que contienen una mezcla única de antioxidantes para reducir la tensión oxidativa en un consumidor proporcionando y manteniendo de este modo piel sana.

10 La luz ultravioleta solar (UV) que alcanza la superficie de la tierra se divide en dos componentes, UVB (280-320 nm) y UVA (320-380 nm). El componente UVB, que se absorbe directamente por macromoléculas celulares incluyendo ADN y proteína, puede provocar fotodaño y mutagénesis de ADN. En seres humanos, las exposiciones tanto agudas como crónicas a la luz del sol se asocian con diversos estados fisiológicos y patológicos. La respuesta aguda conduce a efectos inmediatos tales como eritema, quemadura solar, pigmentación, hiperplasia, inmunosupresión y síntesis de vitamina D, y la respuesta crónica conduce a efectos retardados tales como cataratas, envejecimiento de la piel y cáncer. El envejecimiento de la piel se caracteriza clínicamente por aspereza, arrugas, pigmentación moteada, palidez, laxitud, premalignidad y en última instancia neoplasias malignas. El envejecimiento de la piel sucede habitualmente en piel que se expone habitualmente a la luz del sol, tal como la cara, los oídos, áreas calvas del cuero cabelludo, cuello, antebrazos y manos.

25 Se sabe que la mayoría de estos efectos depende de la longitud de onda y habitualmente suceden como resultado de dosis de UV solar acumulada, provocando de este modo tensión oxidativa e inducción de apoptosis. En estudios fotodermatológicos, se ha prestado especial atención a queratinocitos de quemadura solar. Las células de quemadura solar se descubrieron originalmente en la epidermis de células de mamífero expuestas a radiación UVB y después se consideraron un ejemplo de apoptosis. Las desregulación del mecanismo apoptótico en la piel puede conducir a eritema multiforme, liquen plano, papilomas y cáncer de piel.

30 Se usan habitualmente cremas solares para evitar el envejecimiento de la piel, y la formación de queratinocitos de quemadura solar apoptóticos que se exponen a la luz solar. Las cremas solares son preparaciones tópicas que contienen ingredientes que absorben, reflejan y/o dispersan la luz UV. Debido a que dichas preparaciones son con frecuencia visibles u oclusivas, muchas personas consideran estas formulaciones cosméticamente inaceptables. Aunque algunas cremas solares pueden ser más aceptables cosméticamente, aún tienen una vida útil relativamente corta y son susceptibles de eliminarse por lavado o transpiración. Las aplicaciones tópicas pueden ser sucias, dejar restos en la superficie de la piel, emitir olores desagradables y no son fáciles de aplicar.

40 Se ha mostrado que muchos extractos vegetales y frutales poseen fuertes características antioxidativas. Por ejemplo, el documento WO2000/48551 y el documento US 6 124 268 se refieren a las propiedades de un extracto frutal de *Emblica officinalis* que se ha descubierto que es más estable frente a la auto oxidación que el ácido L-ascórbico (Vitamina C). En general, se ha mostrado que las vitaminas, extractos de té y ácido gálico poseen fuertes características antioxidativas tanto en complementos dietéticos como en aplicaciones tópicas. Se ha mostrado un efecto sinérgico entre polifenoles del té verde, vitamina E y vitamina C con respecto a comportamiento antioxidante frente a peroxidación de ácido linoleico en micelas de decilsulfato sódico *in vitro* en Dai *et al.* (Biochimie 2008, vol.90, 10, 1499-1505). Aunque estos antioxidantes se han usado ampliamente en una diversidad de formas de producto, aún hay pocos estudios sobre el consumo oral de combinaciones de antioxidantes para la protección y el mantenimiento de la piel sana.

50 En consecuencia, sería deseable proporcionar un vehículo de suministro favorable al consumidor que supera las deficiencias de las terapias tópicas (sin receta (OTC) y con receta) para el mantenimiento y la protección de la piel sana.

Sumario de la invención

55 Se usan composiciones masticables ingeribles por vía oral que contienen una combinación de antioxidantes que comprenden vitamina C, vitamina E, un extracto de té verde que tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 20 %, y ácido gálico para mantener una cantidad beneficiosa de dichos antioxidantes en el torrente sanguíneo de un consumidor para el mantenimiento y la protección de la piel sana. La invención también se refiere a composiciones que comprenden vitamina C, vitamina E, un extracto de té verde que tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 20 %, y ácido gálico, para su uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo, comprendiendo dicho método administrar por vía oral dicha composición a un individuo. La combinación única de ingredientes proporciona una reducción de la tensión oxidativa cuando se expone a radiación UVB, promoviendo de este modo la piel sana.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a inhibir (es decir, reducir o prevenir) la apoptosis en células provocada por exposición a UVB. El tratamiento de acuerdo con la presente invención se practica mediante la administración oral, que afecta a diversas áreas de la piel humana tales como las de la cabeza, el cuello, las manos y los brazos que se exponen típicamente a luz solar por la vida diaria habitual. Como se usa en el presente documento, "piel" es la cobertura externa de un cuerpo, también conocida como la epidermis. Es el órgano más grande del sistema tegumentario compuesto de múltiples capas de tejidos epiteliales, y protege los músculos, huesos, ligamentos y órganos internos subyacentes.

La apoptosis es una forma de muerte celular programada en organismos multicelulares. Es uno de los muchos tipos de muerte celular programada (PCD) e implica una serie de acontecimientos bioquímicos que conducen a una morfología celular característica y muerte, en términos más específicos, una serie de acontecimientos bioquímicos que conducen a una diversidad de cambios morfológicos, incluyendo vacuolización (formación de ampollas, bulto irregular en la membrana plasmática de células provocado por desacoplamiento localizado del citoesqueleto de las membranas plasmáticas), cambios de la membrana celular tales como pérdida de asimetría de membrana y unión, encogimiento celular, fragmentación nuclear, condensación de cromatina y fragmentación de ADN cromosómico (1-4). La inducción de apoptosis en células parece estar relacionada con numerosos factores. Algunos están relacionados con la pérdida de factores de supervivencia o desregulación de las rutas de supervivencia, es decir células que se exponen a oxidantes ambientales inducen varios mecanismos protectores antioxidantes.

Se sabe que la apoptosis puede inducirse por tensión oxidativa. La tensión oxidativa está provocada por un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad de un sistema biológico para destoxificar fácilmente los intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un ambiente reductor dentro de sus células. Este ambiente reductor se conserva por enzimas que mantienen el estado reducido mediante una introducción constante de energía metabólica. Las perturbaciones en este estado redox normal pueden provocar efectos tóxicos mediante la producción de peróxidos y radicales libres que dañan todos los componentes de la célula, incluyendo proteínas, lípidos y ADN. Si las rutas protectoras inducidas y constitutivas combinadas no son suficientes para contrarrestar la acción de componentes oxidativos, las células experimentarán apoptosis o acumularán cambios genéticos que puedan estar después implicados en el proceso de carcinogénesis.

La formación de queratinocitos de quemadura solar apoptóticos fue la prueba de que UVB desencadena apoptosis en células de mamífero. Los estudios mecánicos en este campo revelaron pruebas para el requisito de daño de ADN y la inducción del gen de p53 para formación de células de quemadura solar inducida por UVB (o células apoptóticas). Los antioxidantes y reductores de tiol tales como N- acetilcisteína, y la sobreexpresión de tioredoxina habitualmente retardan o inhiben la apoptosis. Como alternativa, fármacos tales como sulfoximina de butionina agotan el glutatión intracelular (GSH), haciendo de este modo a las células más susceptibles a la apoptosis inducida por tensión oxidativa.

Las cremas solares son preparaciones tópicas que contienen ingredientes que absorben, reflejan y/o dispersan la luz UV. Otras formas tópicas incluyen soluciones, lociones, lociones agitadas, cremas, pomadas y geles. Las cremas solares se usan habitualmente para evitar el envejecimiento cutáneo, y la formación de queratinocitos de quemaduras solares apoptóticos que se exponen a la luz solar. Algunas cremas solares se basan en materiales en partículas opacos, entre ellos óxido de zinc, óxido de titanio, arcillas y cloruro férrico. Debido a que dichas preparaciones son visibles y oclusivas, muchas personas consideran estas formulaciones opacas cosméticamente inaceptables. Otras cremas solares contienen productos químicos tales como ácido p-aminobenzoico (PABA), oxibenzona, dioxibenzona, etilhexil-metoxi cinnamato, octocrileno, octilmetoxicinnamato y butilmetoxidibenzoilmetano que son transparentes o traslúcidos en la piel. Aunque estos tipos de cremas solares pueden ser más aceptables cosméticamente, aún tienen vida relativamente más corta y son susceptibles de eliminarse por lavado o transpiración.

Los antioxidantes desempeñan un papel defensivo crucial en la apoptosis inducida por UVB. La tensión oxidativa activa la apoptosis y los antioxidantes protegen contra la apoptosis *in vitro*; por lo tanto, un papel central de los antioxidantes dietéticos puede ser proteger contra la apoptosis. Sin embargo, están disponibles pocos datos *in vivo* que relacionen directamente la dieta con la apoptosis alterada como un determinante subyacente de enfermedad. Además, hay posibles efectos antagonistas cuando se combinan diferentes componentes antioxidantes.

Las composiciones de la presente invención proporcionan niveles eficaces de antioxidantes en el torrente sanguíneo de un consumidor para salud cutánea, mantenimiento y protección produciendo de este modo efectos anti envejecimiento y anti arrugas sin requerir una receta, y sin la necesidad de una aplicación total. El término "eficaz" significa que produce o es capaz de producir un efecto deseado. Cuando se usa con respecto a una "cantidad eficaz" el término se refiere al nivel, la cantidad, la porción o el porcentaje que se requiere para producir o es capaz de producir un efecto deseado. Además, se ha descubierto que los antioxidantes de la presente invención actúan sin antagonismo en la reducción de la tensión oxidativa como se mide por el desarrollo de células apoptóticas después de exposición a radiación UVB.

Las composiciones de la presente invención son ingeribles por vía oral, masticables y pueden tomar cualquier forma física adecuada para aplicación a una superficie oral y proporcionar un beneficio profiláctico o terapéutico cosmético dentro de o derivado de la cavidad oral. La composición oral puede ser una goma de mascar o un caramelo masticable. En ciertas realizaciones, el consumo, la masticación o la adhesión de la composición oral se repiten a intervalos regulares.

Las composiciones orales de la presente invención eliminan la necesidad de tener fluidos disponibles para tragar grandes píldoras, y es más suave para el estómago. Como se usa en el presente documento, "composiciones masticables" se refiere a una diversidad de formas que se mastican en la boca después de administración oral, o se disuelven lentamente después de la administración oral. Esto es particularmente útil para los que tengan dificultades al tragar y para los que tengan dificultades gastrointestinales.

Todos los porcentajes usados en el presente documento son en peso de la composición total y todas las medidas realizadas son a 25 °C, a no ser que se designe de otro modo.

Las composiciones orales de la presente invención pueden emplear una diversidad de mecanismos de liberación de los antioxidantes, que incluyen retardado, inmediato, temporalizado, controlado y variable, solo o en combinación usando procedimientos conocidos en la técnica. En un aspecto de la invención, la composición oral puede utilizar el proceso de encapsulación como un mecanismo de liberación para los antioxidantes. Algunos ejemplos del procedimiento de encapsulación incluyen pero sin limitación secado por pulverización, recubrimiento de lecho fluido, enfriamiento por pulverización, coacervación, aglomeración, fijación, absorción y atrapamiento solo o en cualquier combinación que producen encapsulación completa o parcial. Los antioxidantes pueden recubrirse en un proceso de dos etapas o un proceso de múltiples etapas. Los materiales pueden recubrirse con cualquiera de los ingredientes como se describe en el presente documento para obtener un producto recubierto que produce crujido, propiedades sensoriales y/o estabilidad mejorados.

Los antioxidantes presentes en composiciones de la presente invención incluyen vitamina C, vitamina E, un extracto de té que tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 20 %, y ácido gálico y sus derivados. Como se usa en el presente documento, "extraer" incluye obtener de una sustancia por acción química o mecánica, como por presión, destilación o evaporación. Por ejemplo, pueden obtenerse extractos de cualquier parte incluyendo la hoja, el tallo, la corteza, la pulpa, la semilla, la carne, el zumo, la raíz y mezclas de los mismos. Se prefiere que el extracto se obtenga de la hoja, la pulpa y la semilla, más preferentemente de la hoja o la semilla. El extracto puede derivarse de una fuente natural, artificial o fuente orgánica y combinaciones de las mismas. Como se usa en el presente documento, "artificial" es algo que no es natural. Se refiere a un producto del trabajo humano; un sinónimo más inglés pero con género es "hecho por el hombre".

Por ejemplo, la vitamina soluble en agua puede estar presente en una composición oral a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso. O, como alternativa, la composición oral contiene de al menos 0,3 mg a aproximadamente 50 mg por porción, de 50 mg a aproximadamente 100 mg por porción o de 100 mg a aproximadamente 200 mg por porción.

La composición oral contiene preferentemente una vitamina soluble en agua tal como vitamina C en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de 400 mg a aproximadamente 800 mg o de al menos 600 mg de vitamina C o más al día a un consumidor.

La vitamina C como se describe en el presente documento se refiere a cualquier derivado, compuesto o combinación de compuestos que tengan actividad de vitamina C. Excepto cuando el contexto requiera otra cosa, la expresión "vitamina C" se usa de forma genérica en el presente documento para abarcar ácido ascórbico, cualquiera de sus sales, cualquiera de sus derivados de fuentes naturales o artificiales, incluyendo cualquier enantiómero o racemato del mismo, y cualquier mezcla de dichos compuestos que tienen actividad de vitamina C

Los ejemplos no limitantes de derivados de vitamina C incluyen ascorbato cálcico, ascorbato de magnesio, ascorbato de cinc, ascorbato potásico, ascorbato sódico, ácido deshidroascórbico, ácido L-ascórbico 2-O-sulfato, ácido L-ascórbico 2-O-fosfato, ácido L-ascórbico 3-O-fosfato, ácido L-ascórbico 6-hexadecanoato, monoestearato de ácido L-ascórbico, dipalmitato de ácido L-ascórbico, ácido L-treónico, ácido L-xilónico, ácido L-lixónico y combinaciones de los mismos.

En un aspecto de la invención, la vitamina E como se describe en el presente documento abarca acetato de vitamina E, tocoferoles naturales y artificiales, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, combinaciones o derivados de los mismos que tienen actividad de vitamina E.

En otro aspecto, el soluble en agua puede incluir solo o en combinación, tiamina, (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), piridoxina (Piridoxal, vitamina B₆), nicotinamida (niacina), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cianocobalamina (vitamina B₁₂).

La vitamina insoluble en agua puede estar presente en una composición oral a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 4 % en peso. O como alternativa, la composición oral contiene de al menos 1 mg a aproximadamente 100 mg por porción, de 10 mg a aproximadamente 90 mg por porción o de 30 mg a aproximadamente 70 mg por porción de vitamina insoluble en agua.

La composición oral contiene una vitamina insoluble en agua tal como vitamina E en el intervalo de aproximadamente 10,0 mg a 100 mg, de 100 mg a aproximadamente 200 mg o de al menos 200 mg de vitamina E o más al día a un consumidor.

El extracto de té más útil en la presente invención y presente en todos los aspectos de esta invención es té verde. El té verde es un tipo de té hecho solamente con las hojas de *Camellia sinensis*, y ha experimentado oxidación mínima durante el procesamiento. El té blanco, el té verde, oolong, té pu-erh y té negro se recogen todos de esta especie, pero se procesan de forma diferente para obtener diferentes niveles de oxidación. El té verde es originario de China y se ha asociado con muchas culturas en Asia de Japón a Oriente Medio. Recientemente, se ha extendido en occidente, donde se consume tradicionalmente el té negro. Muchas variedades de té verde se han creado en países en los que se cultiva. Estas variedades pueden diferir sustancialmente debido a condiciones de crecimiento, procesamiento y tipo de recogida variables.

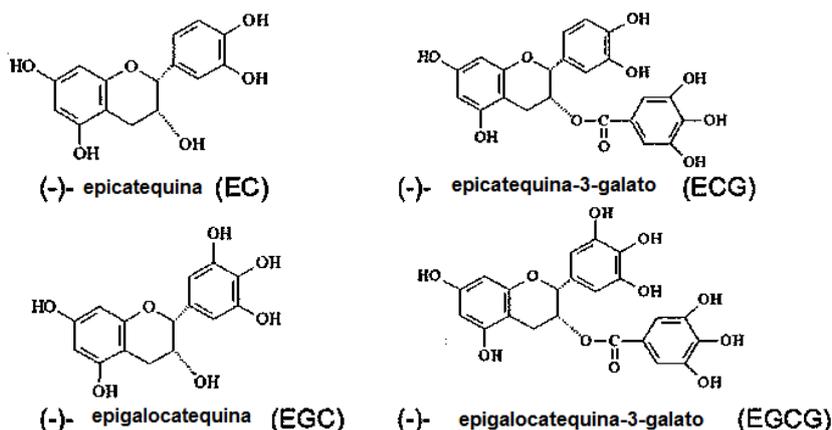
Por ejemplo, el extracto de té verde puede estar presente en una composición oral a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso.

Preferentemente, la composición oral por porción (prc) comprende al menos 2,0 mg/prc de extracto de té verde, al menos 3,0 mg/prc de extracto de té verde, al menos 4,0 mg/prc de extracto de té verde o al menos 5,0 mg/prc de extracto de té verde. Aún más preferentemente, la composición oral comprende al menos 2,0 mg/prc de extracto de té verde que tiene un contenido de catequina total de al menos 70 %.

El extracto de té verde empleado comprende al menos 20 % en peso de galato de epigalocatequina (EGCG), preferentemente al menos 30 % en peso de EGCG y preferentemente al menos 50 % en peso de EGCG.

En otro ejemplo más, la composición oral se consume cuatro veces al día para suministrar al menos 30 mg de EGCG al día a un consumidor para resultados eficaces.

Estructuras químicas de las principales catequinas del té verde.



La Tabla 1 resume el intervalo de contenidos de catequina individuales en la hoja de té nueva. El té verde contiene cantidades moderadas de cafeína, con contenidos de cafeína de hasta el 7 %.

Tabla 1. Intervalo de contenidos de catequina (% en peso seco) en la hoja de té nueva.

(-)-Epicatequina	1-3 %	(-)-Epigalocatequina	3-6 %
(-)-Epicatequina galato	3-6 %	(-)-Epigalocatequina galato	7-13 %

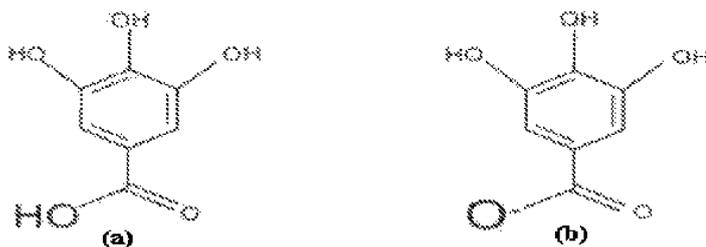
Por ejemplo, Sunphenon® 90M es un extracto enriquecido de catequina en té verde preparado a partir de la hoja de té verde (*Camellia sinensis*). Las especificaciones del producto indican que este producto contiene al menos 75 % de catequinas totales y al menos 45 % de EGCG. Por lo tanto, este producto puede proporcionar más catequina y más EGCG que la hoja de té nueva.

Tabla 2. Contenidos de catequina en Sunphenon® 90M determinados por el análisis de HPLC.

(-)-Epicatequina	4,9 %	(-)-Epigallocatequina	5,2 %
(-)-Epicatequina galato	13,7 %	(-)-Epigallocatequina galato	57,2 %

El ácido gálico (GA), un componente alimentario que es especialmente abundante en té, es un agente antimutagénico, anticarcinógeno y antiinflamatorio. El ácido gálico (GA) es un producto endógeno hallado en plantas, y en formas libres o unidas, se encuentran grandes cantidades en hojas del té de las que se extrae habitualmente en infusiones de agua caliente. El ácido gálico es un ácido orgánico, también conocido como ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, hallado en agallas, zumaque, hamamelis, hojas de té, corteza de roble y otras plantas. La fórmula química es $C_6H_2(OH)_3CO_2H$. Se encuentra ácido gálico tanto libre como como parte de taninos. Las sales y los ésteres de ácido gálico se denominan galatos.

Estructuras químicas de a) ácido gálico; b) anión de ácido gálico



Por ejemplo, el ácido gálico puede estar presente en una composición oral a una concentración de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % en peso.

Preferentemente, la composición oral por porción (prc) preferentemente comprende al menos 0,1 mg/prc de ácido gálico, al menos 1,0 mg/prc de ácido gálico, al menos 2,0 mg/prc de ácido gálico o al menos 4,0 mg/prc de ácido gálico.

En otro ejemplo más, la composición oral se consume cuatro veces al día para suministrar al menos 10,0 mg de ácido gálico al día a un consumidor para resultados eficaces.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de realizaciones preferidas de la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención. Todos los porcentajes se basan en el porcentaje en peso de la composición a no ser que se indique de otro modo y todos los totales suman 100 % en peso.

I. COMPOSICIONES ORALES

La expresión "composición masticable ingerible oral" como se usa en el presente documento incluye goma de mascar y caramelo masticable. Idealmente, la composición oral de la presente invención puede retenerse en la boca durante un periodo de tiempo mayor de 30 segundos para permitir la liberación completa y absorción de los antioxidantes por la mucosa oral y/o los tejidos bucales.

En una realización preferida, la composición oral es una composición de goma de mascar que es adecuada para masticar y que comprende el 2 % o más, en peso de la composición, de elastómero. En general, las composiciones de goma de mascar se mastican por los consumidores, el proceso por el que el alimento se machaca y tritura por los dientes. Dichas composiciones de goma de mascar pueden tomar diversas formas y figuras, por ejemplo, un sedimento, una bola de chicle, un cuadrado, un palo, etc., y puede recubrirse por una diversidad de materiales incluyendo pero sin limitación azúcares, polioles, chocolates, jarabes, películas, etc., solos o en cualquier combinación.

La goma de mascar de la presente invención es preferentemente una goma de mascar sin azúcar que contiene los compuestos antioxidantes. Las formulaciones de goma de mascar típicamente contienen, además de una base de goma de mascar, uno o más agentes plastificantes, al menos un agente edulcorante y al menos un agente saporífero.

Los materiales de base de goma adecuados para su uso en la práctica de la presente invención se conocen bien en la técnica e incluyen bases de goma naturales o artificiales o mezclas de las mismas. Las gomas o los elastómeros naturales representativos incluyen chicle, goma natural, jelutong, balata, gutapercha, leche caspi, sorva, guttakay, ácana, perillo, o mezclas de los mismos. Las gomas artificiales representativas o elastómeros incluyen copolímeros

de butadieno-estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno. La base de goma se incorpora en el producto de goma de mascar a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % y preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 %.

5 Los agentes plastificantes/de reblandecimiento habitualmente usados en las composiciones de goma de mascar son adecuados para su uso en la presente invención, incluyendo gelatina, ceras y mezclas de los mismos en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %. El ingrediente de agente edulcorante usado en la práctica de la presente invención puede seleccionarse de una amplia serie de materiales, e incluye los mismos edulcorantes artificiales y de poliol usados para la preparación de comprimidos, perlas y grajeas. Están presentes edulcorantes de poliol tales como sorbitol y maltitol en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 % y preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 %. El edulcorante artificial está presente en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % y preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 %.

15 Preferentemente, la composición masticable también incluye un estimulante del trigémino para proporcionar efectos de calor, frío, cosquilleo o irritantes en la cavidad oral de un consumidor aumentando de este modo la captación de los compuestos antioxidantes para proporcionar beneficios a la superficie corporal.

20 En una realización preferida, la composición oral comprende un estimulante del trigémino incluyendo pero sin limitación mentol y otros compuestos refrescantes tales como WS-23 y otros compuestos de carboxamida refrescantes, alcanfor, alil isotiocianato, capsaicina, dialil sulfuro solo o en combinación.

25 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de realizaciones preferidas de la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención. Todos los porcentajes se basan en el porcentaje en peso de la composición a no ser que se indique de otro modo y todos los totales suman 100 % en peso.

Ejemplo 1

30 Se prepararon formulaciones de goma de mascar (designadas "composiciones A, B, y C") que contenían los antioxidantes para la salud cutánea.

Ingredientes	% en peso de A	% en peso de B	% en peso de C
Base de goma	31,00	30,45	31,00
Sorbitol	44,00	—	40,00
Eritritol	—	49,00	—
Manitol	—	—	9,00
Talco	5,00	—	—
Licásina/Glicerina	5,00	5,00	5,00
Lecitina	0,30	1,00	0,50
Edulcorante de alta intensidad	1,00	1,00	1,00
Saporífero	0,40	0,60	0,50
Vitamina C	6,70	—	2,80
Ascorbato sódico	—	3,00	—
Extracto de té verde Sunphenon® 90M	—	1,00	0,90
Extracto de té verde (que contiene al menos 40,0 % EGCG)	1,10		0,70
Ácido gálico	0,16	0,16	0,16
Vitamina E ³ (acetato de tocoferol)	2,67	2,67	2,67

EJEMPLO 2

35 El ejemplo 2 demuestra la carga de antioxidante en composiciones de goma de mascar de la presente invención para administración repetida.

Análisis por HPLC de carga antioxidante y desviación típica relativa				
Compuesto activo	Introducción de fórmula	Resultado analítico	Desviación típica relativa (% de DTR)	N
Vitamina E ³ (acetato de tocoferol)*	40,5 mg	31,04 mg/trozo	5,8 %	6
Vitamina C	100 mg/trozo	89,13 mg/trozo	2,1 %	6
Ácido gálico	2,5 mg/trozo	2,96 mg/trozo	1,4 %	10
Extracto de té verde (contiene 45,7 % de EGCG)	EGCG: 7,54 mg/trozo	Contenido de EGCG : 7,57 mg/trozo	7,5 %	6

* La Vitamina E se proporcionó por Cognis Company, nombre comercial Covitol 700WD, que contenía 51,5 % de acetato de tocoferol.

EJEMPLO 3

- 5 El Ejemplo 3 demuestra la liberación antioxidante de goma de mascar después de 20 minutos de mascado.

Liberación de antioxidantes después de 20 minutos de mascado.				
Compuesto activo	Compuesto activo que permanece en la goma cud	Desviación típica	% liberado	N
vitamina E ³ (Acetato de tocoferol)*	17,22 mg/trozo	31,0 mg/trozo	46 %	4
vitamina C	1,90 mg/trozo	1,90 mg/trozo	98 %	4
Ácido gálico	0,26 mg/trozo	0,15 mg/trozo	92 %	4
Extracto de té verde (contiene 45,7 % de EGCG)	EGCG: 3,18 mg/trozo	Contenido de EGCG: 0,45 mg/trozo	58 %	5

La vitamina E se proporcionó por Cognis Company, nombre comercial Covitol 700WD, que contenía 51,5 % de acetato de tocoferol.

10

EJEMPLO 4

Las formulaciones de goma de mascar de los Ejemplos 1-3 en las que las gomas de mascar están recubiertas, al menos uno de los ingredientes antioxidantes se aplica al recubrimiento.

15

II. DATOS

DISEÑO CLÍNICO

20 El estudio fue un estudio paralelo, con doble ocultación que incluía 21 grandes fumadores, que tenían edades entre 23 y 65. Los sujetos se exploraron a partir de su historial médico, historial de tabaquismo y niveles de vitaminas C y E en suero. Los sujetos cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y firmaron un consentimiento informado, y se les asignó el grupo de goma antioxidante (AO) o el grupo de goma de placebo. Se hizo a cada sujeto masticar 4 dosificaciones de goma entre comidas al día, y continuaron durante 8 semanas.

25

Se tomaron biopsias cutáneas y se analizaron células apoptóticas en la semana 0 (línea basal) y ocho semanas después de que cada sujeto recibiera exposición a UV en las nalgas.

30

En las semanas 0, 4 y 8, se extrajo sangre de los sujetos y se envió para análisis de vitamina C y E. Se tomó la biopsia cutánea y células apoptóticas.

Además, se realizó evaluación de la apariencia visual y se tomaron fotografías digitales en las semanas 0 y 8. Se pidió a los sujetos rellenar un "diario de mascado" para registros de mascado diarios.

35

Se realizaron tanto goma antioxidante (AO) como goma de placebo con sabor a pomelo. La goma AO contenía 31,0 mg de vitamina E, 89,1 mg de vitamina C, 3,0 mg de ácido gálico y 7,57 mg de EGCG por trozo. Esto proporcionó dosis diarias a los receptores de aproximadamente 700 mg de vitamina C, 110 mg de vitamina E, 35 mg de EGCG y 22 mg de ácido gálico. La vitamina E se mezcló con maltitol y se cargó en seco con el cubrimiento de la goma de mascar, mientras que los otros antioxidantes se añadieron al centro de la goma de mascar.

40

RESULTADOS

De los veintidós sujetos incluidos en el estudio, veinte completaron con éxito el estudio. Se observó que todos los sujetos cumplían los procedimientos del estudio basándose en su compleción de los diarios del estudio. Dos sujetos demostraron niveles de vitaminas C mayores de lo que podría esperarse a partir del suplemento de goma proporcionado. Se creía que los dos sujetos no siguieron la dieta recetada, y sus datos se excluyeron del análisis.

La Tabla 3 presenta un resumen de las categorías de cambio de recuento celular de quemadura solar en el punto temporal de medición de 8 semanas. Para la goma AO, los cambios demostraron una reducción, mientras que la goma de placebo aumentó o permaneció igual. La goma AO difirió significativamente en comparación con la goma de placebo con respecto a la distribución de categorías de cambio (p valor chi cuadrado = 0,0104).

Tabla 3 Sumario de puntuaciones de cambio de células de quemadura solar categóricas
1 = reducción; 0 = sin cambios; +1 = aumento

Categoría de cambio	Activo	Placebo
-1	6 (85,7 %)	1 (11,1 %)
0	0 (0,0 %)	3 (33,3 %)
1	1 (14,3 %)	5 (55,6 %)

La Tabla 4 presenta los recuentos de células de quemadura solar obtenidos en cada punto temporal de medición, y los p valores entre tratamientos que comparan las gomas AO y de control. No se indicó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las gomas en la línea basal. En el punto temporal de 8 semanas, el recuento de células de quemadura solar medio asociado con la goma AO fue estadísticamente significativamente menor que el asociado con la goma de control medida por un p lateral ((0,0302), o marginalmente significativamente menor que el asociado con la goma de control, medido por p valor bilateral (0,0604).

Tabla 4 Sumario de puntuaciones de cambio celular de quemadura solar categóricas
1 = reducción; 0 = sin cambios; +1 = aumento

	Tratamiento						P valor entre Trt.
	Activo			Placebo			
	n	Medio	D.T.	n	Medio	D.T.	
Línea basal	7	29,14	32,79	9	17,44	16,53	0,3658
8 semanas	7	12,71	10,90	9	31,22	27,06	0,0604

La tabla 5 muestra los cambios entre las puntuaciones de línea basal y las puntuaciones de seguimiento para cada punto temporal de medición después de la línea basal. Para la goma activa, se indicaron aumentos estadísticamente significativos en las puntuaciones de vitamina C. Para la goma de placebo, no se indicó ninguna diferencia significativa entre las puntuaciones en línea basal y ninguna de las mediciones de seguimiento.

Tabla 5 Sumario de cambios de vitamina C desde la línea basal

	Tratamiento							
	Activo				Placebo			
	n	Medio	D.T.	P valor dentro de Trt.	n	Medio	D.T.	P valor dentro de Trt.
Línea basal 4 semanas	8	1,04	0,31	<0,0001	10	0,24	0,55	0,2100
Línea basal 8 semanas	8	0,86	0,44	0,0009	10	0,12	0,38	0,3387

La Tabla 6 presenta los cambios entre las puntuaciones de línea basal y las puntuaciones de seguimiento para cada punto temporal de medición después de la línea basal. Para la goma activa, se indicaron aumentos estadísticamente significativos en las puntuaciones de vitamina E. Para la goma de placebo, no se indicó ninguna diferencia significativa entre las puntuaciones en la línea basal y ninguna de las mediciones de seguimiento.

Tabla 6 Sumario de los cambios de vitamina E desde la línea basal

	Tratamiento							
	Activo				Placebo			
	n	Medio	D.T.	P valor dentro de Trt	n	Medio	D.T.	P valor dentro de Trt.
Línea basal 4 semanas	8	0,39	0,27	0,0051	10	0,05	0,13	0,3087
Línea basal 8 semanas	8	0,35	0,15	0,0003	10	0,06	0,19	0,3547

CONCLUSIONES

5 Este estudio clínico piloto demostró que la goma antioxidante proporcionaba protección cutánea significativa contra exposición a UV en comparación con la goma de placebo con respecto a a las distribuciones de categorías de cambio después de consumo durante 8 semanas. En el punto temporal de 8 semanas, el recuento celular de quemadura solar medio asociado con la goma AO fue estadísticamente significativamente mayor que el asociado con la goma de placebo con p de una cola= 0,0302, o marginalmente estadísticamente significativo con p de dos colas= 0,0604. Los resultados también demostraron que la goma antioxidante proporcionaba aumentos apreciables de niveles de vitamina C y E en sangre tanto en el punto de 4 semanas como en el punto de 8 semanas en comparación con la línea basal. Todos mostraron significación estadística (p de dos colas < 0,05). Por el contrario, la goma de placebo no proporcionó diferencia en los niveles de vitamina C y E en sangre en los puntos de 4 semanas y 8 semanas.

15 Con referencia al uso de la palabra o las palabras comprenden o comprende o que comprende en la presente memoria descriptiva completa (incluyendo las reivindicaciones posteriores), a no ser que el contexto requiera otra cosa, las palabras se usan basándose en y con el claro entendimiento de que deben interpretarse de forma inclusiva, en lugar de exclusiva, y los solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interpreten así en la interpretación de la presente memoria descriptiva completa.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición masticable ingerible por vía oral adecuada para reducir la tensión oxidativa provocada por exposición a luz ultravioleta B (UVB) en una superficie cutánea de un individuo que comprende:
- a) vitamina C;
 - b) vitamina E;
 - c) un extracto de té verde que tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 20 %; y ácido gálico.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el extracto de té verde tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 40 %.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 formada como gomas de mascar o caramelos masticables.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que uno o más de vitamina C, vitamina E, extracto de té verde, ácido gálico o una mezcla de los mismos es artificial.
- 20 5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es masticable que contiene:
- de 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso de vitamina C;
 - de 0,001 % a aproximadamente 10 % en peso de vitamina E;
 - de 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso de extracto de té verde con un contenido de EGCG mínimo de 20 %;
 - 25 y
 - de 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso de ácido gálico.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene:
- 30 de 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso de vitamina C;
- de 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso de vitamina E;
 - de 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso de extracto de té verde con un contenido de EGCG mínimo de 30 %; y
 - de 0,001 % a aproximadamente 2 % en peso de ácido gálico.
- 35 7. Una composición que comprende
- (a) vitamina C;
 - (b) vitamina E;
 - (c) extracto de té verde que tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 20 %; y
 - 40 (d) ácido gálico,
- para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo, en el que dicho método comprende administrar por vía oral dicha composición.
- 45 8. Una composición para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cantidad de vitamina C en la composición es de al menos 2 mg/prc.
- 50 9. Una composición para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en la que la cantidad de vitamina E en la composición es de al menos aproximadamente 0,80 mg/prc.
10. Una composición para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el extracto de té verde tiene un contenido de epigallocatequina (EGCG) de al menos 30 %.
- 55 11. Una composición para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que el contenido de ácido gálico es de al menos aproximadamente 0,05 mg/prc.
- 60 12. Una composición para uso en un método para reducir la tensión oxidativa en una superficie cutánea de un individuo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que la composición se administra por vía oral al menos tres veces al día.