

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 984**

51 Int. Cl.:

A61K 36/575 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)
A23G 4/06 (2006.01)
A23G 4/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/IB2013/059341**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014060929**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13812122 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2906046**

54 Título: **Goma de mascar**

30 Prioridad:

15.10.2012 IT MI20121734

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

**PERFETTI VAN MELLE S.P.A. (100.0%)
Via XXV Aprile, 7
20020 Lainate (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**COLLE, ROBERTO;
SARRICA, ANDREA y
DELEO, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 613 984 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

Goma de mascar

La presente invención se refiere a gomas de mascar.

Técnica anterior

5 La halitosis es una afección que restringe la vida social del paciente. Se estima que del 15% al 40% de la población sufre halitosis moderada (Rosing CK et al., Braz Oral Res 2011;25(5):466-71). El mal aliento suele ser causado por la presencia de compuestos volátiles de azufre (VSC) (Kleinberg I et al., Crit Rev Oral Biol. Med. 1990;1(4):247-59). Dichos compuestos se generan por catabolismo de proteínas por las bacterias orales (De Boever EH et al., J Am. Dent. Assoc 1995;126(10):1384-93). La nariz puede percibir concentraciones muy bajas de VSC como un olor desagradable; en la práctica clínica se considera que 75 ppb (partes por mil millones) de VSC en el aire exhalado es el umbral mínimo para una clasificación de halitosis moderada (van den Broek AM. et al., J Dent. 2007;35:627-635).

15 Algunos alimentos, tales como el ajo y las coles de bruselas, pueden aumentar la halitosis (Tangerman A., Halitosis in medicine: a review. Int. Dent J. 2002;52 Suppl. 3:201-206). Además, el "aliento matutino" puede estar presente al comienzo del día, causado principalmente por el estancamiento de la saliva producida durante la noche (Rosenberg M.J. Am. Dent. Assoc. 1996;127:475-482). La mayoría de las investigaciones y las invenciones patentadas se concentran en el tratamiento antibacteriano de las causas de la halitosis en determinados momentos del día (mañana) o después de comer determinados alimentos (tales como enjuagues bucales a base de ajo o metionina).

20 Los extractos vegetales se utilizan y describen debido a algunas propiedades contra la halitosis; por ejemplo, en el mercado se pueden encontrar productos recubiertos en forma de pastillas sin azúcares onduladas que contienen extractos vegetales (Hali Control™ que contiene 0.36% de granos de café verdes y 0.36% de bardana).

25 Se sabe que gomas de mascar y dulces que contienen extractos de té verde reducen la halitosis generada por enjuagues bucales a base de ajo (H. Yasuda, et al., Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi, 37,141,1995). También se sabe que la goma de mascar y los comprimidos que contienen extracto de corteza de magnolia (MBE) reducen la concentración salivar de algunas bacterias, consideradas como una de las causas de la halitosis (Greenberg M et al., J. Agric. Food Chem. 2007;55(23):9465-9). Sin embargo, no se conocen gomas de mascar para uso contra los síntomas de la halitosis, que no se generan artificialmente y utilizan formulaciones sinérgicas de dichos extractos vegetales con sales de zinc.

30 Se ha publicado un artículo sobre la capacidad de enjuagues bucales basados en sales de zinc para reducir los compuestos volátiles de azufre generados artificialmente después de enjuagar la boca con cisteína, un aminoácido que contiene azufre. En dicho artículo, la cantidad eficaz de zinc (administrada como acetato de zinc dihidratado) oscilaba desde un mínimo de 3 mg hasta un máximo de 30 mg (Young, A et al., (2003). Eur. J. Oral Sci. 111(5): 400-404).

Un estudio de comprimidos masticables que contienen 6.8 mg de Zn, en forma de diversas sales, concluyó que el efecto contra VSC, generado artificialmente por un enjuague bucal de cisteína, es independiente de las constantes de solubilidad de las sales (Young, A., G. Jonski et al. (2002), Eur. J. Oral Sci. 110(1): 31-34).

35 Finalmente, un estudio in vivo realizado en 11 voluntarios encontró que la goma de mascar que contenía 2 mg o 0.5 mg de acetato de zinc redujo el VSC en un 45% y un 16% respectivamente, frente a una reducción del 14% después de mascar una goma de mascar placebo. En la práctica, cuando se utilizó 0.5 mg de zinc, el efecto fue indistinguible del placebo (Waler SM. Acta Odontol. Scand. 1997;55(3):198-200).

40 En algunas patentes se han ilustrado combinaciones de zinc o extractos vegetales con otros ingredientes, con una función antihalitosis. Implican la incorporación de las mezclas en la goma de mascar.

La EP1998736 describe combinaciones de extracto de corteza de magnolia y aceites esenciales con una función antibacteriana.

45 La EP2046274 describe combinaciones de extracto de corteza de magnolia y algunos compuestos aromatizantes (en particular mentona e isomentona) contenidos naturalmente en aceites esenciales. Se dice que dichas combinaciones son particularmente eficaces para reducir la halitosis causada por el consumo de alimentos que causan la halitosis.

La EP1901704 y EP1957169 describen combinaciones de extracto de corteza de magnolia y surfactantes.

50 La WO 02091848 describe el uso de extractos herbales, incluyendo extractos de té verde y extractos de corteza de magnolia, combinados con otros ingredientes de higiene oral tales como xilitol (antiplaca) y zinc (antihalitosis). Sin embargo, no se ilustran las cantidades óptimas para el uso simultáneo de extractos vegetales y de zinc. Los dos ingredientes funcionales se tratan por separado. De hecho, el propósito de los extractos vegetales es combatir la

halitosis, mientras que el propósito de los otros ingredientes funcionales (activos de cuidado oral) es proporcionar más beneficios en el área de higiene bucal.

Se dice que los extractos de hierbas realizan su acción por medio de un efecto antibacteriano, mientras que no se informa de un efecto sobre VSC.

- 5 La EP1387662 describe el uso de dos iones metálicos diferentes combinados con polifosfatos, y opcionalmente MBE. La EP1843731 también describe el uso de MBE combinado con polifosfatos, pero con una función antitartar.

La WO2006/079343 describe gomas en forma de tabletas que contienen sales de zinc y extractos de té verde.

La WO2007/067340 informa del uso de extractos de magnolia, y opcionalmente de zinc, en goma de mascar.

- 10 La KR2004/0019145 informa enjuagues bucales que contienen sales de zinc y té verde. No hay enseñanzas relacionadas con combinaciones sinérgicas de MBE y zinc en goma de mascar, especialmente en lo que respecta a las dosis óptimas capaces de garantizar un tratamiento sintomático de larga duración después de un único uso de la goma de mascar por pacientes que sufren de halitosis real, es decir halitosis no causada por enjuagues bucales que contengan aminoácidos sulfatados o ajo, y no asociados con momentos específicos del día (mañana).

Descripción de la invención

- 15 Se ha encontrado ahora que es posible preparar una goma de mascar que consiste en al menos una primera región con base de goma y una segunda región completamente soluble en agua sin base de goma, que comprende una combinación sinérgica de una cantidad efectiva de extractos vegetales seleccionados de extracto de corteza de magnolia, extracto de té verde y combinaciones de los mismos y una cantidad eficaz de iones de zinc, al menos parcialmente contenidos en microgránulos que son totalmente solubles en agua.

- 20 La invención permite el uso de cantidades menores de zinc de las que se enseñan en la bibliografía. Esto genera una ventaja organoléptica, ya que el zinc tiene un poder astringente marcado, que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento, así como proporcionar un beneficio económico.

- 25 La invención se puede utilizar ventajosamente para tratar los síntomas de halitosis, a saber, para reducir los compuestos volátiles de azufre (VSC) en el aire exhalado. En otras palabras, una porción única de goma de mascar, apropiada para ser consumida en una ocasión, produce el efecto mencionado anteriormente.

- 30 "Porción única de goma de mascar" significa una sola pieza de goma de mascar, o un número de piezas que pueden ser consumidas simultáneamente. Una única pieza de goma de mascar se puede seleccionar de los siguientes formatos y pesos: un palo con un peso de 1 g a 3 g, un gránulo con un peso de 1 g a 4 g, un gránulo con relleno con un peso de 1 g a 5 g, una goma de mascar con relleno líquido con un peso de 1 g a 9 g, o un palo multicapa con un peso de 1.5 g a 9 g. Un número de piezas que se pueden consumir simultáneamente, para formar una porción única, se pueden seleccionar de los formatos precedentes; Sin embargo, si un número de piezas se combina para formar una porción única, el peso de la pieza única es preferiblemente menor de 3 g, incluso más preferiblemente menor de 2.5 g y, en algunas realizaciones, menos de 1 g. En la realización de acuerdo con la invención, el uso de goma de mascar libre de azúcar es particularmente ventajoso. La ausencia de azúcares fermentables en la composición de la goma evita que la goma de mascar suministre sustratos fermentables a microorganismos conectados con la producción de VSC. Al mismo tiempo, la masticación aumenta el flujo salival que, a través de su acción limpiadora, produce un primer efecto de reducción del VSC.

- 35 La goma de mascar comprende sabores y aditivos tales como agentes edulcorantes, acidificantes, espesantes, humectantes, emulsionantes, antioxidantes, estabilizantes y de recubrimiento.

- 40 En particular, se prefiere una goma de mascar en donde dicha primera región constituye un núcleo, y dicha segunda región, que es completamente soluble en agua, constituye un recubrimiento que cubre al menos parcialmente la primera región. Dichas formas también se conocen como gránulos.

La goma de mascar se puede fabricar en diversos formatos, tales como formas de cojín, bola, cubo y disco.

- 45 Se conocen métodos para obtener la primera región de la goma de mascar de acuerdo con la invención, que contiene base de goma.

- 50 Los ingredientes de la primera región de la goma de mascar de acuerdo con la invención, que contienen base de goma, se pueden seleccionar de base de goma, edulcorantes tales como azúcares, polialcoholes, edulcorantes intensivos, aditivos tales como colorantes, acidificantes, emulsionantes, aromas en forma de sólidos o líquidos, agentes humectantes, adyuvantes tecnológicos tales como emulsionantes o plastificantes, ingredientes farmacológicos activos, extractos vegetales, ingredientes funcionales tales como vitaminas o sales minerales y colorantes.

Si la forma de realización de acuerdo con la invención es una goma de mascar en forma de un gránulo, la primera región se denomina núcleo, y la segunda región, que es completamente soluble en agua, se llama recubrimiento.

Los dos tipos principales de recubrimiento son recubrimientos duros y blandos.

5 En recubrimientos duros, los núcleos se insertan en una cuba de recubrimiento en donde, una vez en rotación, experimentan ciclos repetidos de jarabe y secado. Los polvos se pueden aplicar en algunas de estas etapas.

Los jarabes están constituidos por mezclas de azúcares o polialcoholes, agua, aglutinantes, y opcionalmente pigmentos, edulcorantes intensivos y sabores.

Los polialcoholes se utilizan para recubrir goma de mascar sin azúcar. Los polialcoholes más comúnmente usados incluyen sorbitol, isomalt, maltitol y xilitol.

10 Los aglutinantes preferidos son hidrocoloides tales como goma arábica, gelatina, almidones, incluyendo almidones modificados, y mezclas de los mismos.

Los polvos pueden consistir simplemente en polioles en cristales triturados a granulados muy finos, o mezclas de polialcoholes y aglutinantes, tales como xilitol y goma arábica, manitol y goma arábica, o maltitol y goma arábica.

15 El recubrimiento puede constituir la segunda región, totalmente soluble en agua. Es particularmente ventajoso incorporar los extractos vegetales de acuerdo con la invención en dicha segunda región. En otras realizaciones, dicha segunda región no consiste en el recubrimiento, como se ilustra a continuación.

En algunas realizaciones, los extractos vegetales están contenidos en la primera región de la goma de mascar.

Es particularmente ventajoso un recubrimiento que consiste en maltitol o una mezcla de glucopiranosil-manitol y glucopiranosil-sorbitol que asciende a más del 70% en peso seco del recubrimiento.

20 En algunas realizaciones de la invención, la primera región puede contener al menos un relleno, que puede ser un sólido tal como caramelo duro, caramelo, chocolate, mazapán o fundente, o puede consistir en material en partículas que contiene xilitol u otros polialcoholes en cristales, o dextrosa en cristales. Alternativamente, dicho relleno puede tomar la forma de un fluido, tal como un jarabe. Las combinaciones entre las formas descritas a modo de ejemplo son posibles. El relleno puede contener uno o más polialcoholes, aditivos, vitaminas, sales minerales, incluyendo sales de zinc, extractos vegetales, incluyendo extractos de té verde y de corteza de magnolia, colorantes, acidificantes y sabores.

El relleno se inserta usualmente en la primera región, que comprende base de goma, durante la etapa de extrusión.

Dependiendo del tipo de núcleo y material de relleno y de la forma de la pieza de goma de mascar, el relleno puede estar totalmente incorporado en la pieza de goma de mascar o puede ser visible desde el exterior de la goma de mascar en uno o más lados.

30 Como alternativa a la forma de gránulo, la goma de mascar de acuerdo con la invención se puede configurar de modo que dicha primera región y dicha segunda región estén dispuestas en capas alternadas y solapadas. Se conocen métodos y formulaciones para dicha configuración particular (US5437879).

Independientemente de la forma de realización de la goma de mascar de acuerdo con la invención, los aromas preferidos son los derivados de especies de los géneros Mentha, Citrus, Spilanthes y mentol, sabores artificiales y naturales con la función de refrescar y agentes de estimulación de la salivación y combinaciones de los mismos. Los sabores derivados de diversas especies de menta (menta piperina, hierbabuena y similares) y cítricos (naranja, limón, pomelo, cal y similares), sabores artificiales o naturales con función de agentes de refrigeración, están asociados con la sensación de enfriamiento y de limpieza y su agradable olor pueden enmascarar efectivamente la sensación de mal aliento, completando así el efecto organolépticamente perceptible de la reducción de los síntomas de la halitosis.

40 Los aromas con la función de agentes de enfriamiento son por lo general ésteres de mentol, tales como lactato de mentilo, succinato de mentilo y glutarato de mentilo; o amidas tales como N-etil-p-mentano-3-carboxamida, 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutiramida, 3-(p-mentano-3-carboxamido)-acetato de etilo, N-para-bencen-acetonitrilo mentano carboxamida y N-(2-(piridin-2-il)etil)-3-para-mentano-3-carboxamida, pero también pueden existir otros compuestos tales como isopulegol y (-)-mentoxipropan-1,2-diol .

45 Los compuestos aromatizantes con propiedades estimulantes de la salivación tales como el espilantol, al que se han añadido recientemente otros compuestos con propiedades sialógicas tales como pellitorina y sanshool, se obtienen del género Spilanthes.

El zinc está contenido en la goma de mascar en forma de iones. En lo sucesivo, "zinc" se refiere por lo tanto a la forma iónica.

Es particularmente ventajoso incluir zinc en la primera región que contiene base de goma. La inclusión en la zona con base de goma da como resultado una liberación lenta, lo que conduce a una eficacia duradera de la goma de acuerdo con la invención.

5 El zinc está contenido, al menos en parte, en microgránulos completamente solubles en agua. Los microgránulos totalmente solubles en agua no contienen polímeros utilizados en la fabricación de base de goma. Preferiblemente, los microgránulos comprenden uno o más polialcoholes, hidrocoloides, sabores, colorantes, edulcorantes y otros aditivos, solos o mezclados entre sí. En una forma de realización preferida, los microgránulos contienen más del 80% de sorbitol, menos del 2% de goma arábica y más del 1% de sal de zinc. "Microgránulos" significa una materia en forma de partículas, preparada antes de la fabricación de la goma, que tiene un tamaño medio de partícula de menos de 1000 μm . En particular, se prefiere un tamaño de partícula tal que al menos el 90% de los gránulos están entre 800 μm y 300 μm . Aunque los microgránulos se pueden introducir en la parte con base de goma o la región totalmente soluble en agua, están preferiblemente contenidos en la región con base de goma.

El efecto sinérgico entre los extractos vegetales y el zinc es más eficaz cuando el contenido de zinc en iones oscila entre 0.0005% y 0.05% en peso, y el extracto vegetal oscila entre 0.02% y 2% (porcentajes de producto terminado).

15 Una única porción de goma de mascar es particularmente eficaz si contiene iones de zinc que oscilan entre 0.012 mg y 1.2 mg y extracto de corteza de magnolia entre 0.5 mg y 50 mg. Como alternativa al extracto de magnolia, se puede utilizar extracto de té verde, ya sea solo o mezclado con extracto de corteza de magnolia.

20 La goma de mascar de acuerdo con la invención consiste preferiblemente en al menos una región con base de goma y una región sin base de goma, que es totalmente soluble en agua. La región con base de goma comprende iones de zinc desde 0.005% a 0.04% del producto terminado y la región sin base de goma contiene extracto de corteza de magnolia que oscila desde 0.07% a 0.5% del producto terminado.

El zinc puede ser transportado total o parcialmente por los microgránulos descritos anteriormente. Preferiblemente, al menos el 10%, e incluso más preferiblemente al menos el 20% del zinc es llevado por los microgránulos descritos anteriormente, siendo el resto soportado por sales directamente incluidas en la región con base de goma.

25 Para que el zinc se transporte en forma de iones, el ion zinc está preferiblemente presente como sal seleccionada entre cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato, butirato, glicerato, glicolato, formiato, lactato, picolinato, propionato, salicilato, tartrato, sulfato, ascorbato, bisglicinato, lisinato, malato, sulfato de mono-L-metionina, pidolato y mezclas de los mismos.

Se prefieren particularmente el acetato de zinc, el lactato y el gluconato, y mezclas de los mismos.

30 Es preferible que el ion zinc esté presente como sal seleccionada entre aquellos caracterizados por una solubilidad en agua superior al 0.5 g/100 g a 25°C a un pH neutro. En consecuencia, son sales solubles en agua, que se pueden incluir ventajosamente en microgránulos, mientras que los microgránulos se pueden incluir en la región con base de goma.

35 En algunas realizaciones de la invención, la goma de mascar contiene una sal de zinc adicional seleccionada de oleato de zinc, estearato, citrato, fosfato, carbonato, borato, oxalato, aspartato, óxido de zinc y mezclas de los mismos.

Una única porción de goma de mascar contiene preferiblemente dicha sal de zinc adicional en cantidades que proporcionan de 0.1 a 10 mg de zinc.

En una forma de realización preferida, la sal de zinc insertada en los microgránulos y la sal de zinc no insertada en los microgránulos son iguales.

40 En una forma alternativa de realización, la sal de zinc insertada en los microgránulos es diferente de la sal de zinc no insertada en los microgránulos.

Las gomas de mascar de acuerdo con la invención reducen el contenido oral de compuestos de azufre volátiles más que una goma que carece de dichos ingredientes funcionales y más que una goma que contiene sólo uno de los dos. El efecto es mayor tanto después de la masticación como a lo largo del tiempo, como se demostrará a continuación.

45 Se prefiere particularmente el extracto de corteza de magnolia.

50 El extracto de corteza de magnolia contiene dos neolignanos, magnolol y honokiol, considerados como sus constituyentes activos. El análisis de extractos tradicionales procedentes de diferentes regiones de China demuestra que la concentración de magnolol oscila desde un mínimo de 0.005% a un máximo de 9.2%, mientras que la concentración de honokiol oscila desde un mínimo de 0.008% a un máximo de 9.7%. La suma de los dos es siempre inferior al 20% (Jiang, Y., et al, Phytochem. Anal, 2011, DOI 10.1002/pca.1369).

Los dos neolignanos se extraen de la corteza preparada de acuerdo con los métodos descritos (Pharmacopoeia of the PRC, (English edition), 1988, People's Medical Publishing House, Beijing, Cortex Magnoliae Officinalis, p23-24). La extracción se puede realizar con solventes orgánicos o, más recientemente, con dióxido de carbono supercrítico.

Se prefiere un extracto obtenido por extracción en dióxido de carbono supercrítico, seguido de cristalización en etanol.

- 5 Un extracto con un contenido de magnolol que oscila entre el 80% y 88%, y un contenido de honokiol que oscila entre el 8% y 18%, en donde se utiliza preferiblemente la suma de los dos neolignanos es preferiblemente mayor que 85%, e incluso más preferiblemente mayor que 95 %.

- 10 El extracto de corteza de Magnolia se puede obtener a partir de diversas plantas pertenecientes al género Magnolia, incluyendo *Magnolia obovata* y *Magnolia officinalis*, y la corteza se puede derivar de las ramas, tronco y raíces de la planta. Es preferible utilizar extractos obtenidos de la subespecie *Magnolia officinalis Rehder spp. Biloba*. El extracto se obtiene preferiblemente a partir de la corteza del tronco.

- 15 El extracto de corteza de Magnolia está presente en el recubrimiento, y el zinc en el núcleo de un granulo de chicle sin azúcar. El extracto de corteza de magnolia está preferiblemente presente en cantidades que oscilan desde 0.5 mg a 50 mg por porción única de goma de mascar, e incluso más preferiblemente de 1 a 5 mg por porción única. El zinc se inserta, al menos en parte, en microgránulos que contienen más del 80% de sorbitol y menos de 2% de goma arábica, como se ha descrito anteriormente, y una porción única de goma de mascar contiene preferiblemente 0.012 mg a 1.2 mg de zinc, incluso más preferiblemente 0.05 a 0.5 mg de zinc. La concentración de zinc en los microgránulos que contienen sorbitol oscila preferiblemente entre 0.06% y 6%, incluso más preferiblemente entre 0.5% y 3% (porcentajes del peso del microgránulo).

- 20 Los microgránulos pueden contener aditivos comestibles tales como colorantes, espesantes, acidificantes, edulcorantes, sabores, vitaminas y otras sales minerales.

Una única porción de goma de mascar hecha de acuerdo con la forma preferida recién descrita presenta una sorprendente capacidad para reducir los compuestos volátiles de azufre en el aire exhalado por personas con halitosis clínica y, por lo tanto, puede usarse para tratar los síntomas de halitosis.

- 25 De hecho, en consumidores con un valor VSC mínimo de 75 ppb en el aire exhalado inmediatamente antes de la goma de mascar, una porción única de goma de mascar, masticada durante 10 minutos, reduce la concentración media de compuestos de azufre volátiles en el aire exhalado por un mínimo de 40% después de la masticación, en comparación con el valor antes de masticar.

- 30 Además, una única porción de goma de mascar, masticada durante 10 minutos por consumidores con un valor VSC mínimo de 75 ppb en el aire exhalado, reduce la concentración media de compuestos de azufre volátiles en el aire exhalado en al menos un 15% durante una hora después del inicio de la masticación.

El VSC se mide con el cromatógrafo de gases portátil OralChroma® (OralChromaTM, Abilit Corp., Osaka, Japón), que está fácilmente disponible en el mercado.

- 35 Las formulaciones de goma de mascar sin zinc, magnolia o ambas (formulaciones de referencia A, B y C) se compararon con las formulaciones de acuerdo con la invención que contenían tanto extractos de zinc como de magnolia (formulaciones D, F y E). La composición de las formulaciones era por lo demás idéntica. En particular, se utilizaron gomas en forma de gránulos en las que el zinc se introdujo en microgránulos en el núcleo (primera región) y se introdujo el extracto de corteza de magnolia en el recubrimiento (segunda región). Las cantidades de extracto de corteza de zinc y magnolia se exponen en la Tabla 1.

- 40 Los compuestos volátiles de azufre se evaluaron en 10 voluntarios con un nivel mínimo de VSC de 75 ppb (independientemente del tiempo del día, y sin estimular la producción de VSC con aminoácidos o alimentos particulares). La evaluación se realizó, por el método descrito, antes de masticar, inmediatamente después de masticar una porción única (10 minutos) y después de una hora. La Tabla 1 muestra el % de reducciones en VSC en comparación con la condición inicial. Al final de la masticación, los voluntarios realizaron una evaluación sensorial de la goma de mascar.

- 45 De forma similar, se evaluó la capacidad para reducir VSC en una forma preferida de realización (formulación G) en donde se inserta al menos un 15% de zinc (como porcentaje del zinc total) en microgránulos que contienen más de 80% de sorbitol y menos de 2% de goma arábica, como se ha descrito anteriormente, y preferiblemente, una única porción de goma de mascar contiene 0.012 mg a 1.2 mg de zinc, incluso más preferiblemente 0.05 a 0.5 mg de zinc. El zinc transportado por los microgránulos se inserta como ion de una sal seleccionada entre cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato y mezclas de los mismos. El resto del zinc, por debajo del 85% (como en porcentaje del zinc total), es transportado por uno o más de cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato y sus mezclas insertadas directamente en la región que contiene la base de goma, o el núcleo, en el caso de gránulos de goma de mascar.

Tabla 1- Influencia de algunas formulaciones en el VSC en la respiración

Ingredientes	A referencia sin Zn o MBE	B referencia Zn pero sin MBE	C referencia MBE pero sin Zn	D invención Zn + MBE	E invención Zn + MBE	F invención Zn + MBE	G invención Zn + MBE
Núcleo con Zn (mg/porción)	0	0.1	0	1.2	0.1	0.012	0.3
Recubrimiento con extractos vegetales (mg/porción)	0	0	3.5	0.5	3.5	50	3
% VSC después de 10 min de masticación.	-32	-34	-43	-45	-51	-57	-57
% VSC después de 1 h.	-7	-22	-5	-35	-28	-27	-44
Evaluación sensorial	fresco, sabor a menta agradable	similar a A	similar a A	frescura similar a A, sabor astringente	similar a A	frescura similar a A, sabor amargo	similar a A

Tabla 2 -% de efecto sinérgico

	D invención Zn + MBE	E invención Zn + MBE	F invención Zn + MBE	G invención Zn + MBE
% de sinergia después de 10 min	0	46	92	92
% de sinergia después de 1 h	115	62	54	185

5 Los datos demuestran que la goma de mascar A (referencia) tiene un cierto efecto de reducción del VSC oral, especialmente después de masticar, pero este efecto se reduce considerablemente después de 1 h. Este efecto es probablemente debido a la estimulación de la salivación que, junto con la acción mecánica de frotamiento en los dientes, elimina algunas de las bacterias que causan el mal aliento. La goma de referencia que contiene sólo zinc mejora la reducción del VSC oral, pero principalmente a largo plazo. La goma de referencia que contiene extracto de corteza de magnolia solo es más eficaz inmediatamente después de la masticación, pero se comporta de forma similar a la goma sin magnolia y zinc después de 1 hora.

15 Las gomas con combinaciones sinérgicas de extracto de corteza de zinc y magnolia (D, E, F y G) reducen notablemente el porcentaje de VSC oral inmediatamente, después de 10 minutos de masticación y después de 1 h. La reducción, en ambos tiempos y en las cuatro formulaciones (D, E, F y G), es mayor que la provocada por la goma sin zinc y MBE y por las dos gomas B y C que solo contienen uno de los dos ingredientes funcionales, indicando un efecto sinérgico inmediatamente después de la masticación y a largo plazo (véanse los datos después de 1 h).

20 A modo de demostración adicional del efecto sinérgico de las formulaciones con zinc y magnolia de acuerdo con la invención, se puede calcular el efecto sinérgico porcentual. Se puede considerar como el porcentaje de reducción de VSC por la goma que excede la suma de los efectos reductores de VSC de las gomas que contienen sólo uno de los dos ingredientes funcionales, menos el efecto de la goma de mascar que no contiene ningún ingrediente funcional. Es particularmente importante sustraer el efecto de la goma de mascar simple (Goma A en la Tabla 1) siempre que se añada el efecto de una goma (ya sea inventiva o de referencia), de forma similar al procedimiento usado con ruido de fondo. El efecto sinérgico se indica en la Tabla 2. Los números superiores a 0 indican un efecto sinérgico de la combinación de zinc y extracto vegetal en las formulaciones de la invención.

Las dosis superiores a las utilizadas en las formulaciones D y F producirían alteraciones desagradables (astringencia, amargura) en el sabor de la formulación, lo que podría reducir el cumplimiento con el tratamiento diseñado para reducir los síntomas de la halitosis.

5 Es particularmente ventajoso que la región totalmente soluble en agua sin base de goma consista en un recubrimiento que consiste en más del 70% de maltitol en peso seco, y preferiblemente más del 85% en peso seco (porcentajes de recubrimiento total). En una forma de realización alternativa, pero igualmente ventajosa, el maltitol se sustituye por una mezcla de glucopiranosil-manitol y glucopiranosil-sorbitol o una mezcla de xilitol y manitol.

El MBE liberado de la goma de mascar así formulada en 10 minutos de masticación oscila entre 50% y 80% (del MBE total).

10 Es ventajoso añadir zinc, en una cantidad que oscila entre 0.0005% y 0.05% de la goma de mascar, a través de microgránulos que contienen más de 80% de sorbitol, menos de 2% de goma arábica y más de 1% de sal de zinc (porcentajes del microgránulo total), añadido a la zona que contiene base de goma. El zinc liberado de la goma de mascar así formulada en 10 minutos de masticación oscila entre 50% y 80% (del total de zinc).

15 La goma de mascar en donde se inserta al menos un 15% de zinc (como un porcentaje del zinc total) en microgránulos, que se insertan directamente en la región que contiene base de goma, como ion de una sal seleccionada entre cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato y mezclas de los mismos, y la cantidad restante de zinc es transportada por uno o más de cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato y mezclas de los mismos insertados directamente en la región que contiene base de goma, también posee una liberación similar a lo largo del tiempo.

20 La realización ilustrada permite por lo tanto la liberación simultánea de cantidades comparables de MBE y Zn, que pueden realizar la acción sinérgica en la cavidad oral.

La adición de aromas que contienen espilantol o pelltitorina promueve la liberación de agentes activos, y se indica particularmente en combinación con sabores de menta.

La invención también se refiere a un método para tratar los síntomas de halitosis en seres humanos, que comprende las siguientes etapas:

25 1) colocar en la cavidad oral de un paciente con halitosis un trozo de goma de mascar constituido por al menos:

a) una primera región con base de goma que tiene un contenido de zinc que oscila desde 0.0005% a 0.05% de la goma de mascar, proporcionada por microgránulos, dichos microgránulos contienen más de 80% de sorbitol, menos de 2% de goma arábica y más de 1% de sal de zinc (Porcentajes del microgránulo total);

30 b) una segunda región, sin base de goma, que consiste en un recubrimiento totalmente soluble en agua, caracterizado porque contiene más del 75% de maltitol, glucopiranosil-sorbitol y mezcla de glucopiranosil-manitol o mezcla de xilitol y manitol y contiene extracto de corteza de magnolia que oscila desde 0.02% a 2% de la goma de mascar;

2) masticar dicha pieza de goma de mascar durante 10 minutos,

35 siendo dicha goma capaz de liberar en la cavidad oral, en 10 minutos de masticación, entre 40% y 80% de su contenido de extracto de corteza de magnolia (como un porcentaje del extracto total) y entre 50% y 80% (como un porcentaje del zinc total), de modo que dichos ingredientes realicen una acción sinérgica contra los síntomas de halitosis.

A continuación, se expone un ejemplo de un microgránulo que contiene zinc, un microgránulo de acuerdo con la invención, un ejemplo comparativo y un ensayo de evaluación de la eficacia.

Ejemplo 1: composición de microgránulos utilizados en la goma de acuerdo con la invención

Ingredientes del microgránulo	Ejemplo 1
	%
Sorbitol	85.00
Xilitol	8.00
Acesulfame K	1.00
Sabores	0.80

ES 2 613 984 T3

Coloración verde	0.20
Goma arábica	0.50
Lactato de zinc	3.10
Agua	1.40
Microgránulos totales	100

5 La Tabla 3 a continuación ilustra las composiciones de goma de mascar de acuerdo con la invención (ejemplo 3) y las composiciones de referencia (ejemplo 2). Dichas gomas se presentan en forma de gránulos rellenos, que consisten en tres regiones separadas: relleno (región sin base de goma), núcleo (región con base de goma) y recubrimiento (región sin base de goma).

Los porcentajes se expresan en relación con el total de la porción única. Los valores en mg se refieren a una porción con un peso de 2.2 g que, en el ejemplo, corresponde a una sola pieza.

Tabla 3

Ingredientes	Ejemplo de referencia 2		Ejemplo 3	
	%	mg por pieza	%	mg por pieza
Relleno (región sin base de goma, completamente soluble en agua)				
Jarabe de maltitol	6.700	147.400	6.700	147.400
Acesulfame K	0.001	0.022	0.001	0.022
Sucralosa	0.001	0.022	0.001	0.022
Sabores	0.057	1.254	0.057	1.254
Coloración azul	0.001	0.022	0.001	0.022
Emulsionante	0.008	0.176	0.008	0.176
Glicerol	0.100	2.200	0.100	2.200
Espesante	0.002	0.044	0.002	0.044
Agua	0.130	2.860	0.130	2.860
Llenado total	7.000	154.000	7.000	154.000
Núcleo (región con base de goma)				
Base de goma	22.700	499.400	22.700	499.400
Microgránulos, ejemplo 1	0.000	0.000	0.600	13.200
(de los cuales Zn)			(0.005)	(0.11)
Aspartame	0.050	1.100	0.050	1.100
Acesulfame	0.050	1.100	0.050	1.100
Sucralosa	0.030	0.660	0.030	0.660
Aspartamo encapsulado	1.300	28.600	1.300	28.600

Jarabe de maltitol	1.870	41.140	1.870	41.140
Manitol	5.800	127.600	5.800	127.600
Maltitol en polvo	18.000	396.000	18.000	396.000
Xilitol	3.500	77.000	3.500	77.000
Sabores	2.000	44.000	2.000	44.000
Sorbitol	7.700	169.400	7.100	156.200
Núcleo total	63.000	1386.000	63.000	1386.000
Recubrimiento (región sin base de goma, totalmente soluble en agua)	%	mg por pieza	%	mg por pieza
Maltitol	27.5	605.000	27.35	601.700
Gelatina	0.07	1.540	0.07	1.540
Goma arábica	1.77	38.940	1.77	38.940
Coloración blanca	0.47	10.340	0.47	10.340
Sabores	0.06	1.320	0.06	1.320
Aspartame	0.05	1.100	0.05	1.100
Acesulfame	0.05	1.100	0.05	1.100
Extracto de corteza de magnolia	0.00	0.000	0.15	3.300
Cera de carnauba	0.03	0.660	0.03	0.660
Recubrimiento total	30	660.000	30	660
Total de relleno/núcleo/recubrimiento	100.000	2200.000	100.000	2200.000

Prueba de actividad para el tratamiento de los síntomas de halitosis

5 Se realizó un ensayo con OralChroma sobre la goma de acuerdo con la invención (ejemplo 3) en comparación con la goma de referencia (ejemplo 2), para medir el VSC oral de voluntarios que tenían un valor de VSC oral mínimo de 75 ppb. Se probó un producto disponible en el mercado, consistente en comprimidos ondulados sin azúcar con extractos de hierbas (0.36% de granos de café verde y 0.36% de bardana). La metodología usada para medir el VSC es como se describió anteriormente.

A continuación, los resultados se resumen en la tabla 4

Tabla 4

% de reducción en la concentración oral de VSC en comparación con la concentración antes de masticar			
Tiempo	Goma de acuerdo con la invención (Ejemplo 3)	Goma de control que no contiene Zn o MBE (Ejemplo 2)	Comprimido en el mercado
Después de masticar 10 min	50.9	31.2	23.9
Después de 1 h	27.6	6.9	5.1
Después de 2 h	13.6	2.3	4.9

La goma de acuerdo con la invención es claramente capaz de reducir la concentración oral de VSC en mayor medida que (i) la goma que no contiene ingredientes funcionales y (ii) el producto en el mercado, tanto inmediatamente después de la masticación como después de una o dos horas.

Reivindicaciones

1. Una goma de mascar que consiste en al menos una primera región con base de goma y al menos una segunda región completamente soluble en agua sin base de goma, siendo dicha goma caracterizada por la presencia de una combinación sinérgica de:
 - 5 a) una cantidad eficaz de extractos vegetales seleccionados de extracto de corteza de magnolia, extracto de té verde y combinaciones de los mismos,
 - b) una cantidad eficaz de iones de zinc, al menos parcialmente contenidos en microgránulos completamente solubles en agua.
- 10 2. Una goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el extracto vegetal es un extracto de corteza de magnolia que comprende magnolol y honokiol, preferiblemente en una concentración superior al 80% en peso sobre el extracto.
3. Una goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el extracto vegetal es un extracto de té verde que comprende catequina, preferiblemente en una concentración superior al 40% en peso sobre el extracto.
- 15 4. Una goma de mascar de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en donde dichos extractos vegetales están contenidos en dicha segunda región.
5. Una goma de mascar de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en donde dichos extractos vegetales están contenidos en dicha primera región.
6. Una goma de mascar de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, en donde el zinc está contenido en dicha primera región.
- 20 7. Una goma de mascar de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, en donde dichos microgránulos solubles en agua comprenden uno o más polialcoholes, hidrocoloides, sabores, agentes colorantes, edulcorantes y otros excipientes, solos o en mezcla de los mismos, teniendo dichos microgránulos una distribución media del tamaño de partícula inferior a 1000 μm .
- 25 8. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de iones de zinc oscila desde 0.0005% a 0.05% en peso y el contenido de extracto vegetal oscila desde 0.02% a 2%.
9. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene por porción única de iones de zinc desde 0.012 mg a 1.2 mg y extracto de corteza de magnolia desde 0.5 mg a 50 mg.
- 30 10. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una porción única masticada durante 10 minutos por un consumidor con un valor VSC mínimo en el aire oral de 75 ppb es capaz de reducir, inmediatamente después de masticar, la concentración media de compuestos volátiles de azufre en el aire oral en al menos 40% en comparación con el valor antes de masticar.
- 35 11. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una porción única masticada durante 10 minutos por un consumidor con un valor VSC mínimo en el aire oral de 75 ppb es capaz de reducir, una hora después de comenzar a masticar, la concentración promedio de compuestos volátiles de azufre en el aire oral en al menos un 15% en comparación con el valor antes de masticar.
12. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ion zinc está presente como una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruro de zinc, acetato, lactato, gluconato, butirato, glicerato, glicolato, formiato, lactato, picolinato, propionato, salicilato, tartrato, sulfato, ascorbato, bisglicinato, lisinato, malato, sulfato de mono-L-metionina, pidolato y mezclas de los mismos.
- 40 13. Una goma de mascar de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9, en donde está presente una sal de zinc adicional, seleccionada del grupo que consiste en oleato de zinc, estearato, citrato, fosfato, carbonato, borato, oxalato, aspartato, óxido y mezclas de los mismos.
14. Una goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde una única porción de goma de mascar contiene dicha sal de zinc adicional en tales cantidades como para suministrar de 0.1 a 10 mg de zinc.
- 45 15. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha primera región con base de goma forma un núcleo y dicha segunda región totalmente soluble en agua, sin base de goma, forma una capa de recubrimiento que al menos recubre parcialmente la primera región.

ES 2 613 984 T3

16. Una goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 15, en donde más del 70% en peso seco de la capa de recubrimiento consiste en maltitol o una mezcla de glucopiranosilmanitol y glucopiranosil sorbitol.
17. Una goma de mascar de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en donde también está presente un relleno dentro de dicha primera región.
- 5 18. Una goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho relleno contiene uno o más de polialcoholes, excipientes, emulsionantes, vitaminas, sales minerales, incluyendo sales de zinc, extractos de té verde y extractos de corteza de magnolia, colorantes, acidificantes y sabores.
19. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicha primera región y dicha segunda región están configuradas como regiones en la forma de capas alternadas que se superponen.
- 10 20. Una goma de mascar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un sabor seleccionado de los derivados de especies de los géneros Mentha, Citrus, Spilanthes y mentol, sabores artificiales y naturales que actúan como agentes de enfriamiento y salivación y combinaciones de los mismos.
21. Una goma de mascar de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, para uso en el tratamiento de síntomas de halitosis.