MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101997900614719**
Data Deposito	**29/07/1997**
Data Pubblicazione	**29/01/1999**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

GOMMA DA MASTICARE COMPRENDENTE PRINCIPI ATTIVI CON ATTIVITA' DISINFETTANTE DEL CAVO OROFARINGEO.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo: "Gomma da masticare comprendente principi attivi con attività disinfettante del cavo orofaringeo"

Di: GUM BASE Co. S.p.A., nazionalità italiana, Via Nerviano 25, Lainate (MI)

Inventori designati: Giuseppe SOZZI, Giovanna DEL VISCIO

Depositata il: 29 Luglio 1997

TO 97A 000679

* * *

La presente invenzione si riferisce ad una gomma da masticare comprendente una gomma base e un principio attivo avente attività antibatterica e/o disinfettante del cavo orofaringeo.

E' noto l'impiego di gomme da masticare come forma farmaceutica e veicolo per la somministrazione di agenti terapeuticamente attivi; ad esempio FR-A-2320083 e US 1.396.641 descrivono gomme da masticare che incorporano un agente disinfettante.

Un problema relativo alla somministrazione di agenti disinfettanti del cavo orofaringeo mediante l'impiego di gomme da masticare, risiede nel conseguimento di un progressivo e quanto più completo rilascio dell'agente attivo nei normali tempi di masticazione da parte del consumatore, tipicamente dell'ordine di circa 15-30 minuti. Un

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

rilascio troppo rapido del principio attivo, annulla in pratica i vantaggi di questa forma di somministrazione che risiedono principalmente nella persistenza del farmaco nel cavo orofaringeo per un periodo di tempo prolungato; d'altro canto non è desiderabile un rilascio ritardato o troppo lento che porterebbero ad una somministrazione solo parziale o addirittura nulla del farmaco nel tempo usuale di masticazione.

E' inoltre particolarmente desiderabile che il profilo di rilascio del principio terapeuticamente attivo sia progressivo e similare al profilo di rilascio degli agenti aromatizzanti contenuti nella gomma da masticare, in modo tale per cui il farmaco possa essere rilasciato in dose terapeuticamente efficace in un periodo di tempo che corrisponde al periodo in cui la gomma mantiene un aroma e sapore gradevole. Questa esigenza è particolarmente importante con riferimento a principi attivi che presentano un sapore sgradevole o amaro, in quanto il rilascio degli agenti aromatizzanti e dei dolcificanti è utile a mascherare la sensazione organolettica sgradevole derivante dal farmaco.

Il problema del rilascio è inoltre particolarmente rilevante nel caso di farmaci aventi

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

una molecola con caratteristiche lipofile che tendono ad essere trattenuti dalla matrice della gomma base.

I suddetti problemi relativi al rilascio non sono risolti dai brevetti costituenti tecnica anteriore e sopra citati. Il brevetto francese FR-A-2320083 indica che l'agente attivo viene rilasciato solo dopo quindici minuti. Nel tentativo di superare tali inconvenienti il brevetto EP-B-0 399 479, propone una gomma da masticare contenente agenti disinfettanti della bocca e/o della faringe, in particolare cloruro di cetilpiridinio, cloruro di benzalconio e cloruro di dequalinio, in cui si utilizza una gomma base, costituita da lattice ed usuali additivi in forma di piccoli granuli con dimensioni da 0,2 a 1 mm, miscelati con una sostanza lipoide; nel procedimento di preparazione, la gomma base è macinata in forma di particelle e addizionata con particelle di un additivo enrobato con un grasso o cera e la miscela di gomma base e particelle, addizionate con l'agente disinfettante è trasformata in compresse.

Il principale svantaggio relativo al suddetto tipo di formulazione risiede nel fatto che la gomma da masticare contenente la gomma base in forma

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

granulare non è ben accetta da parte del consumatore in quanto la sensazione organolettica derivante dalla presenza di un granulato non è gradevole e sostanzialmente diversa da quella prodotta da una tipica gomma da masticare. E' infatti soltanto a seguito della masticazione più o meno prolungata che si può ottenere l'omogeneizzazione in una massa plastica.

Uno scopo della presente invenzione è quello di fornire una composizione di gomma da masticare che presenti le caratteristiche ottimali di rilascio del principio attivo precedentemente discusse.

Un altro scopo dell'invenzione è quello di fornire una composizione di gomma da masticare che sia ben accetta e gradevole al consumatore e avente proprietà organolettiche del tutto similari a quelle di una convenzionale gomma da masticare.

In vista di tali scopi costituisce oggetto dell'invenzione una gomma da masticare comprendente una gomma base e un principio attivo avente attività antibatterica e/o disinfettante del cavo orofaringeo, caratterizzata dal fatto che la gomma base comprende con riferimento a 100 parti di gomma base:

- da 2 a 20% in peso di elastomeri naturali o

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

sintetici

- da 25 a 60% in peso di resine agenti come plastificanti dell'elastomero;
- da 2 a 15% in peso di cere microcristalline;
- da 0 a 20% di oli vegetali idrogenati;
- da 1 a 15% in peso di emulsionanti;
- da 0 a 35% in peso di eventuali cariche, supporti o agenti di scivolamento

Come elastomeri sono preferiti elastomeri sintetici, particolarmente poliisobutilene, copolimero isobutilene-isoprene ed anche butadiene-stirene; possono tuttavia essere utilizzate anche gomme naturali convenzionalmente presenti nelle gomme da masticare, che non sono tuttavia preferite in quanto suscettibili di incrementare l'appiccicosità della gomma.

Le resine agenti come plastificanti dell'elastomero comprendono resine politerpeniche, derivate da alfa-pinene, beta-pinene e/o d-limonene, le cosiddette "ester gum" ovvero esteri di colofonia, quali esteri di glicerolo di colofonia parzialmente idrogenata, esteri di glicerolo di colofonia polimerizzata, esteri di pentaeritritolo di colofonia, estere metilico di colofonia parzialmente idrogenata e inoltre polivilacetato ad

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

alto o basso peso molecolare.

Sul peso totale delle resine, preferite sono le combinazioni di resine politerpeniche in quantità da 12 a 60%, esteri di colofonia parzialmente idrogenata in quantità da 4 a 38% e polivinilacetato in quantità da 25 a 70%. Il polivinilacetato adottato può avere un peso molecolare medio ponderale del campo da 12.000 a 75.000 e preferibilmente tra 12.000 e 50.000.

Le cere microcristalline sono preferibilmente impiegate in quantità da 2 a 15% in peso in combinazione con oli vegetali idrogenati in quantità da 2 a 20% in peso. Come oli vegetali idrogenati sono preferiti oli di palma, di soia e di cotone. Al fine di migliorare il rilascio del principio attivo, è preferibile che il rapporto in peso tra oli vegetali idrogenati e cere microcristalline nella gomma base per chewing gum sia compreso tra 1,1 e 2,1.

Gli emulsionanti, generalmente utilizzati nel campo da 1 a 15% in peso comprendono preferibilmente lecitina, particolarmente lecitina di soia disoleata, monostearato di glicerolo, monogliceridi acetilati e triacetina.

La quantità di cariche nella gomma base può

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

variare entro ampi limiti, da 0 a 35% in peso. Come cariche si utilizzano in particolare talco, carbonato di calcio e magnesio, silicati, biossido di titanio, alluminio, argilla, fosfati di calcio e loro combinazioni.

La gomma da masticare oggetto dell'invenzione può essere sia in forma di "chewing gum", sia in forma di "bubble gum". I chewing gum comprendono tutte le forme convenzionali quali confetti (dragée), barrette allungate, lastrine e simili.

Si intende che la composizione della gomma base potrà variare nei limiti più ampi citati, a seconda che il prodotto finale sia del tipo di "chewing gum" o "bubble gum".

Così, come noto agli esperti del settore, particolarmente le quantità di resine agenti come plastificanti dell'elastomero saranno variate nel caso di gomma base per bubble gum; ad esempio, in questo caso sono preferite concentrazioni di 15-30% di polivinil acetato in combinazione di 5-15% di resina politerpenica e 1-15% di "ester gum".

La preparazione della gomma base sia per chewing gum sia per bubble gum è effettuata secondo tecnologie convenzionali, tipicamente con impiego di miscelatori a doppia Z (sigma blade mixer) ad una

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

temperatura tipicamente tra 60 e 150°C, più preferibilmente tra 80 e 120°C. La massa fusa è poi scaricata da miscelatore ed è poi estrusa o colata nella forma desiderata e lasciata solidificare per raffreddamento.

Nella gomma da masticare secondo l'invenzione, la gomma base costituisce tipicamente da 15 a 50% in peso della composizione totale.

La formulazione finale della gomma da masticare comprende, uniformemente dispersi nella gomma base il principio attivo, componenti solubili in acqua di tipo convenzionale comprendenti dolcificanti, aromi ed eventuali ulteriori emulsionanti o stabilizzanti.

Il principio terapeuticamente attivo, avente attività disinfettante e/o antibatterica del cavo orofaringeo è preferibilmente scelto dal gruppo che consiste di dequalinio cloruro, dequalinio acetato, clorexidina, domifene, benzalconio saccarinato, dodequinio bromuro, acetil piridinio cloruro, cloratimolo, fenile salicilato, benzocaina, esetidina, benzoxonio cloruro, tibenzonio ioduro, benzidamina, alluminio lattato e loro miscele. Particolarmente preferito come principio attivo è il dequalinio, preferibilmente nella forma di dequalinio acetato o cloruro, disponibili in forma

ACOBACCI & PERANI S.p.A.

di elevata purezza e qualità presso i Laboratori MAG S.p.A.

La concentrazione del principio attivo è generalmente compresa tra 0,04 e 0,12% in peso riferito al peso della gomma base.

I dolcificanti comprendono sia dolcificanti a base di zucchero, sia dolcificanti non zuccherini, sia dolcificanti ad alta intensità. I dolcificanti zuccherini comprendono saccarosio, destrosio, maltosio, fruttosio, glucosio; i dolcificanti non zuccherini sono preferibilmente scelti tra sorbitolo, mannitolo, xilitolo, maltitolo e isomaltitolo.

I dolcificanti ad alta intensità possono comprendere aspartame, acesulfame, saccarina, taumatina, monellina e diidrocalconi.

Secondo un aspetto peculiare dell'invenzione, la composizione di gomma da masticare comprende come dolcificante neohespiridina diidrocalcone in concentrazione dell'ordine di circa 0,005 a 0,2% in peso riferito al peso della gomma da masticare. Preferibilmente si utilizza un complesso di neohespiridina diidrocalcone con un olisaccaride ciclico, particolarmente beta-ciclodestrina o gamma ciclodestrina. Tale complesso viene preparato

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

preventivamente e disperso nella gomma base all'atto della preparazione della composizione di gomma da masticare, unitamente agli altri ingredienti sopra citati. L'impiego di tale complesso è particolarmente preferito quando il principio attivo è costituito da dequalinio cloruro o acetato. E' stato infatti riscontrato che la presenza del suddetto dolcificante in forma complessata, particolarmente con beta-ciclodestrina permette di ottenere un lento rilascio del dolcificante nel tempo di masticazione della gomma di circa 15-20 minuti e che il rilascio del dolcificante avviene parallelamente al rilascio del dequalinio mascherandone così il sapore estremamente amaro. Ciò permette di ottenere un prodotto accettabile e gradito al consumatore.

La composizione di gomma da masticare, secondo l'invenzione, comprende aromi di tipo convenzionale e tipicamente in quantità da 0,1 a 10% in peso, preferibilmente da 0,5 a 3% in peso. La scelta degli aromi potrà essere effettuata tenendo conto delle caratteristiche organolettiche dell'agente attivo, al fine di mascherare l'eventuale sapore sgradevole o amaro. Preferiti sono aromi di menta piperita, menta verde, olio di wintergreen, ed essenze di

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

frutta.

La gomma da masticare è preparata mediante miscelazione degli ingredienti, preferibilmente portando a funzione la gomma base prima della sua introduzione nel dispositivo miscelatore o direttamente nel miscelatore. Alla gomma base sono aggiunti nel miscelatore i dolcificanti e infine gli aromi e l'agente terapeuticamente attivo.

Dopo la miscelazione la massa è scaricata e ulteriormente lavorata per essere trasformata nella forma desiderata, ad esempio mediante laminazione in fogli e taglio per l'ottenimento di lastrine o mediante estrusione.

Gli esempi che seguono illustrano formulazioni di gomme base utilizzate nell'ambito dell'invenzione per chewing-gum (esempi 1-5) e per bubble gum (esempi 6-8).

Gli esempi 9-13 si riferiscono a formulazioni di gomma da masticare come prodotto finito che utilizzano le gomme base secondo gli esempi 1-5.

La formulazione di gomma da masticare oggetto dell'esempio 9, includente la gomma base oggetto dell'esempio 1 è stata sottoposta a prove per la determinazione della cessione del principio attivo, costituito nella fattispecie da cloruro di

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

dequalinio. A tal fine sono stati utilizzati sticks di chewing gum del peso di 2,5 grammi, contenenti ciascuno 0,5 mg di dequalinio cloruro.

Il seguente procedimento è stato applicato a sticks non masticati e sticks masticati per una durata variabile di tempo di 2, 10, 20, 40 e 60 minuti contenenti cloruro dequalinio nella concentrazione nominale di 0,6 mg.

Le prove di masticazione sono state effettuate da un pannello di masticatori volontari composto da 10 persone. Dopo masticazione per tempi diversi da 5 a 60 minuti ciascuno stick di chewing gum è stato pesato, congelato con azoto e liquido e tritato in un mortaio, raffreddato con ghiaccio secco. La polvere così ottenuta è stata raccolta in una provetta e sono stati aggiunti 10 ml di metanolo, quindi i campioni sono stati agitati su vortex per 15 minuti e centrifugati a 3000 rpm per 30 minuti a 35°C. Il surnatante così ottenuto è stato trasferito in una provetta da 1 ml e centrifugato a 13.000 rpm per 30 minuti. L'analisi del contenuto di dequalinio cloruro, nominale e a seguito di masticazione è stata effettuata mediante HPLC Beckman 112 equipaggiato con un detector Kontron 430 a λ variabile e una colonna Beckman Ultrasphere ODS 5 μ,

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

4,6 mm x 25 cm. L'eluizione è stata effettuata con una soluzione di 1,92 g di acido pentansolfonico in un litro d'acqua a cui era stato aggiunto tetraidrofurano nella proporzione di 750 : 250; la soluzione è stata poi portata a pH 2,5 con acido fosforico, filtrato sotto vuoto, utilizzando un filtro standard e degasata per 15 minuti.

La determinazione del contenuto di dequalinio cloruro nell'estratto è stato effettuato avvalendosi di una retta di taratura basata su campioni standard aventi un contenuto noto di dequalinio. I risultati ottenuti con riferimento a chewing gum sottoposti a masticazione per tempi di 20 minuti hanno rivelato un contenuto residuo di dequalinio cloruro compreso tra 35 e 45% in peso rispetto al valore nominale. Dopo 60 minuti di masticazione il contenuto residuo era dell'ordine del 30% in peso.

Le prove effettuate su tempi sottoposti a brevi tempi di masticazione (5 minuti) hanno altresì rilevato un rilascio immediato di una frazione pari a circa il 20-30% del contenuto nominale.

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

ESEMPI 1-5

Gomme base per chewing gum (% in peso)

	Es. 1	Es. 2	Es. 3	Es. 4	Es. 5
copolimero isobutilene-isoprene	4.5	3.6	4.5	4.0	2.7
poliisobutilene elastomero	8.2	9.1	9.7	6.3	10.1
esteri di colofonia parzialmente idrogenati	4.8	5.2	2.2	3.4	6.2
resine terpeniche	23.2	24.4	29.9	21.1	21.7
polivinil acetato	16.2	15.8	20.7	14.1	10.3
olio vegetale idrogenato	13.0	7.8	11.5	13.5	9.2
cera microcristallina	7.0	6.5	6.5	6.7	8.3
glicerolo monostearato	6.3	9.1	8.2	8.0	7.3
carbonato di calcio	16.0	-	-	-	23.2
talco	-	17.2	4.6	22.0	-
lecitina	0.8	1.3	2.2	0.9	1.0

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

ESEMPI 6-8: GOMME BASE PER BUBBLE GUM (% in peso)

	Esempio 6	Esempio 7	Esempio 8
copolimero isobutilene-isoprene	-	2.2	4.4
poliisobutilene elastomero	2.1	10.7	3.6
esteri di colofonia parzialmente idrogenati	4.6	14.6	7.5
resine terpeniche	8.2	5.0	12.0
polivinil acetato	24.8	18.7	29.8
olio vegetale idrogenato	5.2	-	2.2
cera microcristallina	10.1	5.9	8.1
glicerolo monostearato	10.4	7.0	6.2
carbonato di calcio	-	-	21.2
talco	23.1	33.1	-
lecitina	0.5	0.8	1.4
gliceril triacetato	1.0	2.0	3.6

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

ESEMPI 9-13: FORMULAZIONE DI GOMMA DA MASTICARE COME PRODOTTO FINITO (% in peso)

	Es. 9	Es. 10	Es. 11	Es. 12	Es.13
Gomma base	22.0	21.5	32.0	30.0	32.0
Glucosio 45 Bè	19.0	-	-	-	-
Glucosio 43 Bè	-	18.0	-	-	-
Sorbitolo 70%	2.0	-	9.0	10.0	-
Lycasin 85%	-	-	-	-	12.0
Zucchero	54.08	58.63	-	-	-
Sorbitolo polvere	-	-	39.23	33.95	33.66
Mannitolo	-	-	3.0	1.5	4.0
Xilitolo	-	-	12.0	14.0	15.0
Isomalto	-	-	-	7.0	-
Dolcificante**	0.1	0.1	0.15	0.13	0.12
Aroma	0.8	0.75	1.6	1.4	1.7
Dequalinio*	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Glicerina	2.0	1.0	3.0	2.0	1.5

* cloruro o acetato

** complesso di β-ciclodestrina e neohespiridina diidrocalcone

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione di gomma da masticare comprendente una gomma base e un principio attivo avente attività antibatterica e/o disinfettante del cavo orofaringeo, caratterizzata dal fatto che la gomma base comprende con riferimento a 100 parti di gomma base:

- da 2 a 20% in peso di elastomeri naturali o sintetici;
- da 25 a 60% in peso di resine agenti come plastificanti dell'elastomero;
- da 2 a 15% in peso di cere microcristalline;
- da 0 a 20% di oli vegetali idrogenati;
- da 1 a 15% in peso di emulsionanti e
- da 0 a 35% in peso di eventuali cariche, supporti o agenti di scivolamento.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che gli elastomeri sono scelti dal gruppo che consiste di poliisobutilene, copolimero isobutilene-isoprene e butadiene-stirene.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzata dal fatto che le resine agenti come plastificanti dell'elastomero sono scelte dal gruppo che consiste di resine politerpeniche, esteri di colofonia, e polivinilacetato e loro miscele.

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

4. Composizione secondo la rivendicazione 3, caratterizzata dal fatto che il componente costituito da resine plastificanti dell'elastomero comprende:

- da 12 a 60% in peso di resine politerpeniche;
- da 4 a 38% in peso di esteri di colofonia parzialmente idrogenata e
- da 25 a 70% di polivinilacetato.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4 comprendente da 2 a 15% in peso di cere microcristalline in combinazione con da 2 a 20% in peso di oli vegetali idrogenati.

6. Composizione secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto in peso tra oli vegetali idrogenati e cere microcristalline nella gomma base è compreso tra 1,1 e 2,1.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui gli emulsionanti sono scelti dal gruppo che consiste di lecitina di soia disoleata, monosterato di glicerolo, monogliceridi acetilati e triacetina.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precendenti in cui il principio terapeuticamente attivo è scelto dal gruppo che consiste di dequalinio cloruro, dequalinio acetato,

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

clorexidina, domifene, benzalconio saccarinato, dodequinio bromuro, acetil piridinio cloruro, cloratimolo, fenile salicilato, benzocaina, esetidina, benzoxonio cloruro, tibenzonio ioduro, benzidamina, alluminio lattato e loro miscele.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui l'agente attivo è scelto tra dequalinio acetato e dequalinio cloruro.

10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il principio attivo è compreso in quantità da 0,04 a 0,12% in peso riferito al peso della gomma base.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente come dolcificante neohespiridina diidrocalcone.

12. Composizione secondo la rivendicazione 11 comprendente un complesso di neoespiridina diidrocalcone con un oligosaccaride ciclico.

13. Composizione secondo la rivendicazione 12, in cui l'oligosaccaride ciclico è beta- o gamma-ciclodestrina.

PER INCARICO

Dott. Francesco SERRA
Iscriz. Albo 90
(per proprio e per gli altri)

JACOBACCI & PERANI S.p.A.