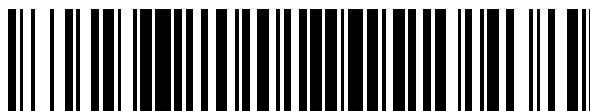


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 530**

51 Int. Cl.:

<b>A23G 4/20</b>	(2006.01) <b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A23G 4/06</b>	(2006.01) <b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A23G 4/12</b>	(2006.01) <b>A61K 8/11</b>	(2006.01)
<b>A23L 1/22</b>	(2006.01) <b>A61K 8/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01) <b>A61K 9/68</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/42</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/55</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/60</b>	(2006.01)	
<b>A61Q 11/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/81</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2006 E 06717548 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1924151**

54 Título: **Sistemas de administración oral de liberación controlada**

30 Prioridad:

**23.05.2005 US 135153**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**INTERCONTINENTAL GREAT BRANDS LLC  
(100.0%)  
100 Deforest Avenue  
East Hanover, NJ 07936, US**

72 Inventor/es:

**GEBRESELASSIE, PETROS y  
BOGHANI, NAVROZ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 525 530 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**

Sistemas de administración oral de liberación controlada

**Referencia a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud internacional reivindica prioridad sobre la solicitud de patente US-11/135.153, presentada el 23 de mayo de 2005.

**Campo**

10 La presente invención se dirige en términos generales a sistemas de administración oral que incluyen un principio activo encapsulado. En particular, la invención se refiere a un sistema de administración oral en el que al menos un componente activo está encapsulado en una matriz polimérica. En algunas realizaciones, la matriz polimérica puede tener una resistencia a la tracción dentro de un intervalo conveniente o puede incluir al menos un polímero hidrófobo para controlar la liberación controlada del activo.

**Antecedentes**

15 Desde hace mucho tiempo se considera que unos dientes blancos immaculados son estéticamente deseables. Lamentablemente, si no se lleva a cabo una limpieza dental a fondo, los dientes pueden decolorarse o mancharse por la acción de las sustancias colorantes presentes en los alimentos, las bebidas, el tabaco y similares, y por causas internas como la sangre, los empastes a base de amalgama o los antibióticos (por ejemplo, la tetraciclina).

20 Actualmente, existen varios métodos para eliminar las manchas en los dientes. Estos métodos se basan en general en la aplicación de abrasivos, agentes hidrolíticos o agentes oxidantes para descomponer el material colorante. Por ejemplo, se conocen métodos mecánicos de limpieza dental en los que se erosiona mecánicamente la mancha por medio de abrasivos o de agentes abrillantadores que se utilizan normalmente en los preparados de pasta dental. Preparados típicos que contienen abrasivos son pastas dentales, geles o dentífricos en polvo, que deben utilizarse en estrecho contacto con los dientes. Los abrasivos típicos incluyen la sílice hidratada, el carbonato de calcio, el bicarbonato de sodio y la alúmina.

25 Para blanquear los dientes también pueden utilizarse agentes hidrolíticos como las enzimas proteolíticas. Estos productos suelen adoptar la forma de pasta o gel y blanquean los dientes eliminando la placa y los cálculos donde queda atrapada la mancha.

30 Los agentes oxidantes como el peróxido de urea, el peróxido de hidrógeno o el peróxido de calcio representan las formas más comunes de agente blanqueador para el esmalte dental. Se cree que los peróxidos blanquean los dientes liberando radicales hidroxílicos capaces de descomponer el complejo de placa/mancha en una forma que se pueda lavar o eliminar por medio de un abrasivo.

35 Otros componentes activos quitamanchas son los agentes activos en superficie, como los tensioactivos aniónicos y los quelantes, que se han incorporado a composiciones quitamanchas a causa de sus propiedades quitamanchas. Por ejemplo, los tensioactivos aniónicos que se emplean típicamente en las composiciones dentífricas son el lauril sulfato de sodio y el N-lauril sarcosinato de sodio. Además, los quelantes, como los polifosfatos, se emplean típicamente en las composiciones dentífricas como ingredientes de control del sarro. Por ejemplo, los ingredientes que se encuentran típicamente en esta clase de composiciones son el pirofosfato de tetrasodio y el tripolifosfato de sodio.

40 Se conocen composiciones de goma quitamanchas. Por ejemplo, se conocen composiciones de goma como el tripolifosfato de sodio y el xilitol. Se conocen también composiciones de goma que incluyen hexametafosfato y un material de sílice abrasiva. Asimismo, se conoce una goma dental que incluye tripolifosfato de sodio, pirofosfato de tetrasodio, un abrasivo de sílice y acetato de zinc. También se conoce una composición de goma blanqueadora, que incluye los abrasivos bicarbonato de sodio y carbonato de calcio y se vende con el nombre comercial V6®.

45 Asimismo, se conocen composiciones de goma quitamanchas que incluyen tensioactivos aniónicos como las sales de ácidos grasos. Por ejemplo, el estearato de sodio es una sal de ácidos grasos que se utiliza en una goma que se vende con el nombre comercial Trident White® (véanse las patentes US-6.471.945, US-6.479.071 y US-6.696.044). Además, la solicitud de patente US-10/901.511, en trámite y de propiedad común, describe composiciones de goma quitamanchas que contienen una sal de ácido ricinoleico.

50 Los actuales sistemas de administración de sustancias activas de higiene bucal y blanqueamiento dental presentan problemas. Por ejemplo, la liberación de sustancias activas contenidas en comprimidos, películas, colutorios, pastas dentales y geles es bastante rápida y se produce durante un corto período de tiempo. La mayoría de estos productos producen elevados niveles temporales de sustancias activas, seguidos de un rápido descenso a niveles cero. Del mismo modo, algunas sustancias activas blanqueadoras dentales se pueden liberar a niveles elevados desde bases de goma en unos pocos minutos a partir de la masticación, con un rápido descenso posterior a niveles bajos.

Anteriormente se han utilizado materiales encapsulantes para encapsular edulcorantes, ácidos, aromas, fibras dietéticas solubles, agentes biológicamente activos, agentes para refrescar el aliento y similares. Entre los materiales encapsulantes utilizados están, por ejemplo, la celulosa y sus derivados, la arabinogalactina, la goma arábica, las poliolefinas, las ceras, los polímeros de vinilo, la gelatina y la ceína. En general, las sustancias activas encapsulantes en las composiciones comestibles se han utilizado para ralentizar su degradación, para mejorar la uniformidad de su liberación y para prolongar su liberación de manera controlada.

La selección de un material encapsulante adecuado (por ejemplo, acetato de polivinilo o PVA) se ha regido habitualmente por el peso molecular del material, asociándose en general un mayor peso molecular a un tiempo de liberación más prolongado. Sin embargo, este criterio es limitado debido a que solo se realiza una modificación predecible del perfil de liberación de una sustancia activa mediante la modificación del peso molecular del material encapsulante.

En vista de lo anterior, sería beneficioso obtener sistemas de administración oral donde se administre una cantidad controlada de una sustancia activa para la higiene bucal a una cavidad bucal durante un período de tiempo más largo, en lugar de administrar una concentración elevada de la sustancia activa seguida de ausencia de sustancia activa. En particular, sería conveniente encapsular al menos una sustancia activa para la higiene bucal en una matriz polimérica adecuada para mejorar la uniformidad de su liberación y prolongar dicha liberación de manera controlada. En algunas realizaciones, el perfil de liberación de la sustancia activa puede modificarse seleccionando una matriz polimérica que tiene una resistencia a la tracción dentro de un intervalo conveniente y que puede modificarse incluyendo en la matriz un polímero que tiene una absorción de agua dentro de un intervalo conveniente.

## 20 **Sumario de la invención**

La presente invención se dirige en términos generales a sistemas de administración oral en los que se ha encapsulado efectivamente un componente activo en una matriz polimérica. Los sistemas de administración oral están destinados a utilizarse en composiciones comestibles. La matriz polimérica prolonga la liberación de la sustancia activa de manera controlada y/o mejora la uniformidad de la liberación del activo. De este modo, la sustancia activa permanece disponible para su fin previsto en la cavidad bucal durante un período de tiempo más largo que con una composición comestible donde el componente activo esté libre. Esto se explicará con mayor detalle a continuación.

En un aspecto de la presente invención, se establece un sistema de administración oral que incluye al menos un componente activo; y una matriz polimérica que encapsula, al menos parcialmente, ese al menos un componente activo. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50% en peso, donde el al menos un componente activo comprende tripolifosfato de sodio como agente anticáculos.

Las composiciones orales de esta invención pueden incluir, aunque de forma no excluyente, cualquier número de composiciones, incluidos gomas, composiciones de dulce, pastas dentales y colutorios. Por ejemplo, determinados aspectos de la presente invención se refieren a composiciones de goma blanqueadoras dentales.

En algunas realizaciones, la composición de goma incluye una base de goma; y un sistema de administración. El sistema de administración que se utiliza con la composición de goma incluye al menos un componente activo; y una matriz polimérica que encapsula al menos parcialmente ese al menos un componente activo. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua aproximada del 0,01% al 50% en peso, donde el al menos un componente activo comprende tripolifosfato de sodio como agente anticáculos.

Otros aspectos de la presente invención se refieren a métodos de preparación y uso de las composiciones de administración oral de la invención aquí descritas.

En algunas realizaciones, un método de preparación de un sistema de administración oral incluye encapsular, al menos parcialmente, el al menos un componente activo en una matriz polimérica, formando así un sistema de administración oral. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50% en peso, donde el al menos un componente activo comprende tripolifosfato de sodio como agente anticáculos.

Los sistemas de administración oral de la presente invención pueden prepararse de varias maneras. Por ejemplo, los componentes activos pueden ser encapsulados, al menos parcialmente, por el polímero mediante extrusión. Los componentes activos también pueden ser encapsulados, al menos parcialmente, por medio de un mezclador de alto cizallamiento, como un mezclador sigma o Banbury, para mezclar los componentes activos con una masa polimérica fundida. En otro ejemplo, los componentes activos pueden ser encapsulados, al menos parcialmente, utilizando un recubrimiento pulverizado de partículas fluidificadas del polímero.

La presente invención también establece un método de preparación de una composición oral, como una composición de higiene bucal. El método incluye proporcionar un sistema de administración oral; y combinar el sistema de administración oral con una composición vehículo. El sistema de administración oral que se utiliza para

preparar la composición oral incluye al menos un componente activo que comprende tripolifosfato de sodio como agente anticáculos; y una matriz polimérica que encapsula, al menos parcialmente, ese al menos un componente activo. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50% en peso.

5 Un aspecto particular de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición de goma. En algunas realizaciones, este método incluye encapsular, al menos parcialmente, un componente activo que comprende un agente anticáculos en una matriz polimérica. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50%. El método incluye además calentar una base de goma para reblandecer la base; y mezclar la base de goma  
10 reblandecida con el al menos un componente activo parcialmente encapsulado para obtener una mezcla sustancialmente homogénea. El método también incluye enfriar la mezcla; y formar piezas de goma a partir de la mezcla enfriada.

Se establece además un método de control de la liberación de un componente activo de un sistema de administración oral. Este método incluye establecer el sistema de administración oral de la presente invención; y  
15 emplear el sistema de administración oral en una cavidad bucal, por el cual se libera una cantidad controlada del al menos un componente activo en la cavidad bucal.

### Breve descripción del dibujo

La Figura es una representación gráfica del porcentaje de tripolifosfato de sodio (STP) que se retiene en el bolo de una goma de mascar en función de los minutos de masticación, referente a composiciones de goma de mascar que  
20 incluyen STP libre (control) y encapsulado (inventivo).

### Descripción detallada

La presente invención proporciona un sistema de administración de componentes activos. El sistema de administración está destinado a utilizarse con composiciones comestibles, como composiciones de goma. El sistema de administración incluye un material encapsulante y al menos un componente activo. El material encapsulante  
25 forma, al menos parcialmente, una barrera física en torno a esa al menos una sustancia activa. Esta barrera física prolonga la liberación de la sustancia activa en una cavidad bucal de manera controlada o mejora la uniformidad de la liberación de la sustancia activa en una cavidad bucal. De este modo, la sustancia activa permanece disponible para su fin previsto en la cavidad bucal durante un período de tiempo más largo que con una composición comestible en la que el componente activo está libre.

30 Según se utiliza en la presente memoria, la expresión de transición “que comprende” (o también “comprende”, etc.), que es sinónimo de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por”, es inclusiva o abierta y no excluye otros elementos o etapas no descritos del método, independientemente de que se utilicen en el preámbulo o en el cuerpo de una reivindicación.

35 Según se utiliza en la presente memoria, el término “composiciones de goma” ha de entenderse referido a cualquier composición de goma, incluidos “goma de mascar” y “chicle”.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “componente activo” se refiere a cualquier material encapsulado incluido en las composiciones de la presente invención, donde la sustancia activa proporciona alguna propiedad conveniente al liberarse de la encapsulación (por ejemplo, al masticar el material encapsulado). Algunos ejemplos de sustancias activas adecuadas incluyen sustancias activas para la higiene bucal tales como tensioactivos, agentes anticáculos, agentes hidrolíticos (por ejemplo, enzimas), agentes blanqueadores, agentes antibacterianos, agentes anticaries, agentes de remineralización dental, agentes desensibilizantes, agentes para combatir el mal aliento o refrescar el aliento, agentes tamponadores de los ácidos de la placa y edulcorantes (por ejemplo, edulcorantes de alta intensidad). Otros ejemplos de sustancias activas adecuadas son aromas, medicamentos, vitaminas, agentes enmascarantes del sabor, etc.

45 El término “sistema de administración oral”, según se utiliza en la presente memoria, ha de entenderse que comprende la matriz polimérica y al menos un componente activo, que está encapsulado, al menos parcialmente, por la matriz polimérica. Además, ha de entenderse que el término comprende otros aditivos que puedan utilizarse para conformar el sistema de administración oral (por ejemplo, un disolvente, un plastificante, un material de carga, etc.). Ha de entenderse que las composiciones orales (por ejemplo, composiciones comestibles) de la presente  
50 invención pueden incluir una pluralidad de sistemas de administración, si se desea.

Con el término “que encapsula al menos parcialmente”, se quiere decir que la matriz polimérica forma, al menos parcialmente, una barrera física en torno a al menos un componente activo. Dicha barrera puede formarse, por ejemplo, cuando una masa polimérica fundida y al menos una sustancia activa se mezclan en condiciones de alto cizallamiento por medio de un extrusor u otro mezclador de alto cizallamiento. La barrera también puede formarse a modo de recubrimiento polimérico (por ejemplo, recubrimiento pulverizado) o película polimérica que rodea, al  
55 menos parcialmente, la al menos una sustancia activa, por ejemplo.

Los sistemas de administración oral de la presente invención están destinados a utilizarse en composiciones comestibles.

5 Las composiciones de la presente invención pueden adoptar una forma seleccionada de entre, por ejemplo, dentífricos, incluidos colutorios, enjuagues bucales, pastas dentales, polvos dentales, endurecedores dentales, composiciones antiplaca, cremas dentales, hilos dentales, líquidos, geles y similares; gomas de mascar, incluidas gomas con relleno central y similares; y dulces, incluidos caramelos de menta, píldoras y similares. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención adoptan la forma de gomas de mascar.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a composiciones con propiedades quitamanchas para producir un efecto blanqueador en las superficies dentales que se tratan con las mismas. Dichas composiciones son especialmente adecuadas para quitar manchas que se adhieren a la superficie de los dientes o quedan atrapadas en materiales sobre la misma y para prevenir la acumulación del material que atrapa la mancha y las manchas en las superficies dentales. Las composiciones de la presente invención quedan retenidas en la cavidad bucal durante el tiempo suficiente para estar en contacto con las superficies dentales para proporcionar efectos dentales beneficiosos.

15 Un ingrediente en una composición comestible tendrá un perfil de liberación cuando un consumidor consuma la composición comestible. En algunas realizaciones, el ingrediente puede ser liberado por la acción mecánica de la masticación o por la acción o reacción química del ingrediente con otro ingrediente o con la saliva u otro material en la boca del consumidor. El perfil de liberación del ingrediente es indicativo de la disponibilidad del ingrediente en la boca del consumidor para interactuar con receptores (por ejemplo, receptores del sabor), membranas mucosas, los dientes, etc., en la boca del consumidor. Una composición comestible puede incluir los mismos o diferentes perfiles de liberación para diferentes ingredientes. En algunas realizaciones, el perfil de liberación de un número finito de ingredientes (por ejemplo, uno o dos) puede tener una importancia fundamental.

20 El perfil de liberación de un ingrediente de una composición comestible puede estar influenciado por muchos factores, como por ejemplo la velocidad de masticación, la intensidad de la masticación, la cantidad de ingrediente, la forma del ingrediente que se añade a la composición comestible (por ejemplo, encapsulado en un sistema de administración, sin encapsular, pretratado), cómo se ha mezclado la composición comestible o cómo se ha preparado, cuándo o cómo se añade el ingrediente a otros ingredientes de la composición comestible, la proporción de la cantidad del ingrediente con respecto a la cantidad de uno o más ingredientes adicionales en la composición comestible, la proporción de la cantidad del ingrediente con respecto a la cantidad de uno o más ingredientes adicionales en el sistema de administración que se ha incluido en la composición comestible, etc.

25 En algunas realizaciones, un perfil de liberación de un ingrediente puede estar relacionado con un período de tiempo específico. Por ejemplo, la liberación de un ingrediente de un sistema de administración puede aumentar durante un primer período de tiempo, alcanzar un máximo y después disminuir durante un segundo período de tiempo. Por tanto, en algunas realizaciones, un perfil de liberación de un ingrediente puede incluir uno o varios períodos de tiempo, cada uno de los cuales tiene una velocidad de liberación asociada (que puede ser o no ser conocida o mensurable). Los períodos de tiempo pueden tener la misma duración o distintas duraciones. Un primer período de tiempo puede tener una velocidad de liberación fija o variable del ingrediente durante el primer período de tiempo y una velocidad de liberación media del ingrediente durante el primer período de tiempo. Del mismo modo, un segundo período de tiempo puede tener una velocidad de liberación fija o variable del ingrediente durante el segundo período de tiempo y una velocidad de liberación media del ingrediente durante el segundo período de tiempo. En algunas realizaciones, un perfil de liberación de un ingrediente en una composición comestible puede incluir un solo período de tiempo o referirse a un único momento concreto, en ambos casos típicamente con relación al momento en que comienza el consumo de la composición comestible. En otras realizaciones, un perfil de liberación puede referirse a dos o más períodos de tiempo o a dos o más momentos concretos, en todos estos casos típicamente con relación al momento en que comienza el consumo del producto comestible.

30 En algunas realizaciones, un perfil de liberación puede estar definido o caracterizado por uno o varios factores o características, aunque algunos o todos los demás aspectos del perfil de liberación no estén determinados, seleccionados o incluso conocidos. Por tanto, en algunas realizaciones, un perfil de liberación de un ingrediente puede incluir una sola característica. Por ejemplo, puede incluir una o varias de las siguientes características: velocidad de liberación de un ingrediente durante un período de tiempo, un período de tiempo durante el que se libera una cantidad mínima, media o predominante de un ingrediente durante el consumo de una composición comestible que incluye el ingrediente (aunque parte del ingrediente se libere antes o después del período de tiempo especificado y aunque la velocidad de liberación durante ese período de tiempo no esté especificada o varíe), un momento específico después del cual se libera una cantidad mínima, media o predominante de un ingrediente durante el consumo de una composición comestible que incluye el ingrediente (aunque parte del ingrediente se libere antes del momento específico y aunque la velocidad de liberación esté especificada o no), etc.

35 En algunas realizaciones, la gestión de un perfil de liberación de uno o más ingredientes puede incluir modificar o gestionar de algún modo el momento inicial y final de los períodos de tiempo, modificar o gestionar de algún modo la duración de los períodos de tiempo y modificar o gestionar de algún modo la velocidad de liberación durante los períodos de tiempo. Por ejemplo, la gestión de un perfil de liberación puede incluir la modificación o gestión de una

5 velocidad de liberación durante un período de tiempo. Un ingrediente puede liberarse más rápidamente o antes durante un primer o segundo período de tiempo incrementando su velocidad de liberación durante estos períodos de tiempo. Del mismo modo, el ingrediente puede liberarse más lentamente o de forma más retardada durante el primer o segundo período de tiempo, reduciendo su velocidad de liberación durante estos períodos de tiempo. A modo de  
 5 segundo ejemplo, la gestión de un perfil de liberación puede incluir desplazar el principio y el final de los períodos de tiempo en el perfil de liberación, pero la duración de los períodos de tiempo puede permanecer invariable y la velocidad de liberación de los ingredientes durante los períodos de tiempo puede permanecer invariable (por ejemplo, se puede gestionar la liberación de un ingrediente para retrasar la liberación de la cantidad predominante del ingrediente un minuto, cinco minutos, diez minutos, treinta minutos, etc.). A modo de tercer ejemplo, la gestión de  
 10 un perfil de liberación puede incluir desplazar el principio o el final de uno o varios períodos de tiempo y modificar la velocidad de liberación durante el uno o varios períodos de tiempo.

15 En algunas realizaciones, al retrasar la liberación de un ingrediente en una composición comestible se retrasa la liberación o la disponibilidad de la cantidad predominante del ingrediente después de comenzar el consumo del producto comestible o se retrasa la liberación o la disponibilidad de una cantidad deseada, predominante o mínima del ingrediente en un determinado momento, después de un determinado momento o durante un período de tiempo deseado después de comenzar el consumo de la composición comestible. En algunas realizaciones, no se liberará ni quedará disponible cantidad alguna del ingrediente antes del momento determinado ni antes o después del período de tiempo deseado. En otras realizaciones, alguna cantidad del ingrediente podrá liberarse o quedar disponible antes del momento determinado o antes o después del período de tiempo deseado.

20 En algunas realizaciones, la determinación o selección de un perfil de liberación deseado puede incluir la determinación o selección de uno o varios factores o características del perfil de liberación deseado, como se ha descrito anteriormente. Los factores o características sirven pues para definir o caracterizar el perfil de liberación, aunque no se determinen o seleccionen otros o todos los demás aspectos del perfil de liberación. Por tanto, determinar o seleccionar el perfil de liberación de un ingrediente puede incluir situaciones donde se determine o  
 25 seleccione una sola característica para la liberación del ingrediente. En algunas realizaciones, se puede determinar o medir una característica por medio de una o varias técnicas o métodos como, por ejemplo, ensayos y análisis químicos o mecánicos, pruebas de consumidores, paneles descriptivos o expertos en sabor o masticación, otros ensayos *in vivo* o *in vitro*, etc.

30 En las composiciones de la presente invención se puede emplear una sustancia activa para la higiene bucal. Dicha sustancia activa puede ser, entre otras, una sustancia activa blanqueadora dental. Por ejemplo, la sustancia activa blanqueadora dental encapsulada puede ser una o varias de las siguientes: agentes anticáculos, como sales de polifosfatos, tensioactivos, tales como sales de ácidos grasos, agentes hidrolíticos, tales como enzimas proteolíticas, y agentes oxidantes, tales como peróxidos. Estos agentes facilitan la eliminación eficaz de las manchas dentales. Otras sustancias activas para la higiene bucal son, por ejemplo, agentes desensibilizantes, agentes de remineralización dental, agentes antibacterianos, agentes anticaries, agentes para combatir el mal aliento o refrescar el aliento y agentes tamponadores de los ácidos de la placa.

35 Como se ha descrito anteriormente, la liberación de sustancias activas para la higiene bucal no encapsuladas contenidos en comprimidos, películas, colutorios, pastas dentales y geles es bastante rápida y se produce durante un corto período de tiempo. La mayoría de estos productos producen elevados niveles temporales de las sustancias activas, seguidos de un rápido descenso a niveles cero. Del mismo modo, algunas sustancias activas blanqueadoras dentales se pueden liberar a niveles elevados desde bases de goma en unos pocos minutos a partir de la masticación, con un rápido descenso posterior a niveles bajos. La presente invención se dirige a resolver este problema encapsulando la sustancia activa en una matriz polimérica adecuada.

40 Por ejemplo, encapsulando la sustancia activa en una matriz polimérica adecuada, los presentes inventores han descubierto que pueden mejorar la uniformidad de la liberación de una sustancia activa y prolongar la liberación de la sustancia activa de manera controlada. En algunas realizaciones, el perfil de liberación de la sustancia activa puede modificarse seleccionando una matriz polimérica que tiene una resistencia a la tracción dentro de un intervalo conveniente y que puede modificarse incluyendo en la matriz un polímero que tenga una absorción de agua dentro de un intervalo conveniente.

45 En algunas realizaciones, una matriz polimérica útil en la presente invención tiene una resistencia a la tracción mínima de aproximadamente  $44,81 \times 10^6$  Pa (aproximadamente 6500 psi). En algunas realizaciones, la matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción aproximada de  $13,7 \times 10^7$  a  $34,5 \times 10^7$  Pa (aproximadamente entre 20.000 y 50.000 psi). La resistencia a la tracción puede medirse conforme a la norma ASTM D638.

50 En algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50% en peso. En algunas realizaciones, la absorción de agua del al menos un polímero es mensurable conforme a la norma ASTM D570-98. En algunas realizaciones, el al menos un polímero tiene una absorción de agua del 0,1% al 15% en peso.

55 El al menos un polímero de la matriz polimérica crea una barrera física alrededor del al menos un componente activo. En algunas realizaciones, se puede seleccionar el polímero de al menos uno de los siguientes: acetato de

polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, polimetilmetacrilato, tereftalato de polietileno y sus combinaciones. La matriz polimérica puede incluir además un disolvente, un plastificante, un material de carga o una combinación de estos.

5 En algunas realizaciones, el sistema de administración, cuando se utiliza en una composición oral, libera una cantidad controlada del componente activo en una cavidad bucal durante un período de tiempo más largo que una composición oral en la que el componente activo está libre. En una realización, este período de tiempo es de 5 a 60 minutos.

10 Los presentes inventores han descubierto que, cuando se empleó en una composición de goma de mascar, un sistema de administración oral de la presente invención fue útil para controlar y mantener la liberación de sustancias activas en la cavidad bucal.

15 En algunas realizaciones, al menos un 50% del componente activo permanece en la composición oral después del período de tiempo de 5 a 60 minutos. Por ejemplo, como se indica en los ejemplos siguientes, los estudios de masticación *in vitro* demuestran que la goma de mascar que contiene un sistema de administración oral de la invención retrasan la liberación de las sustancias activas blanqueadoras dentales significativamente durante al menos 30 minutos de masticación en comparación con una goma de mascar que contiene sustancias activas libres. Esto es importante porque las sustancias activas blanqueadoras dentales, si no se liberan rápidamente, no son eficaces.

20 Como se ha descrito anteriormente, los sistemas de administración oral de la presente invención incluyen al menos un componente activo. En algunas realizaciones, se selecciona al menos un componente activo de los siguientes: agentes anticálculos, agentes abrasivos, agentes de limpieza bucal, agentes blanqueadores, agentes desensibilizantes, antes de remineralización dental, tensioactivos, agentes antibacterianos, agentes para combatir el mal aliento o refrescar el aliento, agentes tamponadores de los ácidos de la placa, agentes edulcorantes, agentes refrescantes, sustancias de sensación de calor, agentes herbales, medicamentos, vitaminas, agentes enmascarantes del sabor y sus combinaciones.

25 En una realización deseada, el al menos un componente activo es un agente anticálculos y un agente enmascarante del sabor. Ejemplos de agentes anticálculos son los polifosfatos y el bicarbonato de sodio. Tales agentes anticálculos pueden tener un sabor amargo. Por tanto, en algunas realizaciones deseadas, el agente anticálculos (u otro activo de sabor desagradable) puede estar encapsulado junto con al menos un agente enmascarante del sabor. En algunas realizaciones, el agente enmascarante del sabor es un edulcorante, que puede ser un edulcorante intenso.

30 Como se ha descrito anteriormente, una sustancia activa para la encapsulación puede ser una sustancia activa blanqueadora dental. En las composiciones de la presente invención se emplea una sustancia activa blanqueadora dental preferiblemente en una cantidad efectiva para quitar manchas. La cantidad efectiva para quitar manchas es una cantidad de la sustancia activa blanqueadora dental suficiente para prevenir, eliminar o al menos reducir la presencia de manchas en las superficies dentales en los animales de sangre caliente, incluido el ser humano, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios indeseables. La cantidad efectiva para quitar manchas de una sustancia activa blanqueadora dental puede variar según el tipo y extensión de la mancha concreta, la edad y el estado físico del animal de sangre caliente tratado, incluido el ser humano, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, la sustancia activa blanqueadora dental específica empleada y el vehículo concreto desde el que se aplica la sustancia activa blanqueadora dental.

35 La concentración de una sustancia activa blanqueadora dental en una composición de la presente invención depende del tipo de composición (por ejemplo, pastas dentales, colutorios y enjuagues bucales, píldoras, gomas de mascar, dulces y similares) que se utilice para aplicar la sustancia activa blanqueadora dental a las superficies dentales, debido a la diferente eficacia de las composiciones que están en contacto con los dientes y debido también a la cantidad efectiva de la composición que se utilice generalmente. La concentración también puede depender de la magnitud de las manchas presentes

40 Salvo que se indique otra cosa, la cantidad de los componentes incorporados a las composiciones según la presente invención se designa en porcentaje en peso, en función del peso total de la composición.

45 Como se ha descrito anteriormente, una composición oral de la presente invención puede ser una composición de goma, como una composición de goma de mascar. Las composiciones de goma de mascar de la presente invención pueden llevar recubrimiento o no y estar en forma de cuadrados, barras, pastillas, bolas y similares. La composición de las diferentes formas de las composiciones de goma de mascar será parecida pero puede variar en función de la proporción de los componentes. Por ejemplo, las composiciones de goma con recubrimiento pueden contener un porcentaje menor de ablandadores. Las pastillas y las bolas pueden tener un núcleo de goma de mascar recubierto de una solución de azúcar o de una solución sin azúcar para crear una cubierta dura. Los cuadrados y las barras suelen formularse de modo que tengan una textura más blanda que el núcleo de goma de mascar.

55 La goma rellena es otra forma de goma común. La parte de goma tiene una composición y un modo de fabricación similares a los descritos anteriormente. Sin embargo, el relleno central es típicamente un líquido acuoso o un gel,

que se inyecta en el centro de la goma durante la elaboración. Opcionalmente se podría incorporar algún activo encapsulado adecuado en el relleno central durante la fabricación del relleno o se podría incorporar directamente a la parte de goma de mascar de la composición de goma total, o ambas cosas. La goma rellena también puede ir opcionalmente recubierta y puede prepararse en varias formas, como por ejemplo en forma de chupachús.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, puede formarse una goma recubierta, donde las sustancias activas encapsuladas están en al menos el núcleo o en el recubrimiento de la goma. Por ejemplo, se puede incorporar un agente abrasivo encapsulado en el recubrimiento y se pueden incorporar agentes activos en superficie encapsulados (por ejemplo, un agente tensioactivo o un agente anticálculos) en la base de goma. Incorporando un abrasivo encapsulado en el recubrimiento, la mancha es primero erosionada mecánicamente por el abrasivo en  
10 combinación con la masticación, que requiere un contacto estrecho con los dientes. Considerando que el abrasivo continúa teniendo un efecto químico para eliminar la mancha una vez liberado del recubrimiento a la saliva, puede ser ventajoso potenciar la abrasión mecánica inicialmente incorporándolo en la capa de recubrimiento. Además, el recubrimiento constituye otro vehículo eficaz para administrar una sustancia activa en superficie encapsulada.

También está perfectamente dentro del ámbito de la presente invención que se puedan incorporar principios activos encapsulados a la base de goma. La base de goma constituye otro vehículo eficaz para administrar las sustancias activas, tales como abrasivos y agentes activos en superficie porque permite el contacto prolongado de las sustancias activas con los dientes. Por ejemplo, un agente blanqueador dental puede eliminar químicamente la mancha una vez liberado de la base de goma o del recubrimiento de la goma a la saliva. Los sistemas de administración oral de la presente invención, cuando se emplean en gomas blanqueadoras dentales u otras  
15 composiciones de higiene bucal, permiten la liberación controlada y sostenida de las sustancias activas en la cavidad bucal. Así se mejora la eficacia de la sustancia activa.

Las composiciones de goma de mascar de la presente invención pueden incluir una base de goma y prácticamente todos los demás componentes típicos de la goma de mascar, como edulcorantes, ablandadores, aromas y similares. En algunas realizaciones de las composiciones de goma se emplea al menos una sustancia activa para la higiene bucal encapsulada, como por ejemplo una sustancia activa blanqueadora dental.  
25

#### Tensioactivos

Las composiciones orales de la presente invención pueden incluir agentes blanqueadores dentales encapsulados como los aquí descritos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el al menos un componente activo empleado en el sistema de administración oral es un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados pueden incluir tensioactivos  
30 aniónicos y tensioactivos no iónicos o mezclas de los mismos. Los tensioactivos aniónicos útiles aquí incluyen ésteres y sales de ácidos grasos de cadena media y larga. En algunas realizaciones, el tensioactivo aniónico es una sal soluble en agua de un ácido graso que tiene de 14 a 25 átomos de carbono. La sal puede incluir un ión metálico que puede ser un ión metálico divalente o un ión metálico monovalente. Por ejemplo, el ión metálico elegido puede ser el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio o combinaciones de los mismos.

35 Ejemplos adecuados de sales de ácidos grasos son sales de estearato y palmitrato. Otros ejemplos son las sales de ácidos grasos hidroxílicos, como las sales de ácido ricinoleico, el aceite de ricino y el aceite de cornezuelo. En algunas realizaciones, la sal de ácidos grasos es estearato de sodio o ricinoleato de sodio.

El ácido ricinoleico representa aproximadamente el 90% de los ácidos grasos triglicéridos del aceite de ricino y hasta el 40% de los ácidos grasos glicéridos del aceite de cornezuelo. Otras sales adecuadas de ácidos grasos  
40 hidroxílicos incluyen, aunque de forma no excluyente, las derivadas de los siguientes: ácido lesquerólico, ácido densipólico, ácido auricólico y ácido  $\beta$ -dimorfecólico. También pueden emplearse combinaciones de sales de ácidos grasos hidroxílicos.

Las sales solubles en agua de ácidos grasos hidroxílicos pueden derivarse de ácidos grasos naturales que tienen al menos una funcionalidad hidroxílica, como el ácido ricinoleico. Además, los tensioactivos empleados en la presente invención o los ácidos grasos de los que se derivan pueden modificarse química o enzimáticamente de modo que  
45 contengan al menos una funcionalidad hidroxílica.

Las sales de ácidos grasos pueden derivarse de los ácidos grasos que se encuentran, por ejemplo, en los animales, las plantas o las bacterias. El grupo -COOH polar en los ácidos grasos de cadena corta (por ejemplo, de 2 a 4 átomos de carbono) e incluso de cadena media (por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono) es típicamente  
50 suficiente para que sean solubles en agua. Sin embargo, cuanto mayor es la longitud de la cadena (por ejemplo, de 14 a 25 átomos de carbono), el tipo de ácido graso es progresivamente menos soluble en agua y tiende a adoptar características aceitosas o grasas. La presencia de un grupo hidroxílico en los ácidos grasos de cadena larga aumenta la hidrosolubilidad. Por tanto, las sales solubles en agua de ácidos grasos hidroxílicos que tienen de 14 a 25 átomos de carbono son útiles en las composiciones de la presente invención. En particular, la hidrosolubilidad de una sal de ácidos grasos hidroxílicos le permite solubilizar una mancha establecida en la saliva y la suelta de modo  
55 que se pueda eliminar fácilmente con la masticación, el cepillado o la saliva.

En algunas realizaciones, las composiciones orales inventivas pueden incluir otros tensioactivos aniónicos o no iónicos. Por ejemplo, otros tensioactivos adecuados pueden ser los siguientes tensioactivos aniónicos o no iónicos:



5 butil oleato sulfatado, oleato de sodio, sales de ácido fumárico, glomato de potasio, ésteres de ácidos orgánicos de monoglicéridos y diglicéridos, citrato de estearil-monogliceridilo, succistearina, dioctil sulfosuccinato de sodio, triestearato de glicerol, lecitina, lecitina hidroxilada, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos acetilados, monoglicéridos succinilados, citrato de monoglicéridos, monoglicéridos y diglicéridos etoxilados, monoestearato de sorbitán, estearil-2-lactilato de calcio, estearil lactilato de sodio, ésteres de ácidos grasos lactilados de glicerol y propilenglicerol, glicerol-lactoésteres de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, alginato de propilenglicerol, ésteres de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> de sacarosa, diacetil ésteres de ácido tartárico y cítrico de monoglicéridos y diglicéridos, triacetina, tensioactivos como sarcosinato, tensioactivos como isetionato, tensioactivos como tautato, plurónicos, condensados de óxido de polietileno de alquilfenoles, productos derivados de la condensación del óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y la diamina de etileno, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciarios de cadena larga, óxidos de fosfina terciarios de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y sus mezclas.

15 El tensioactivo, solo o en combinación con otros tensioactivos, puede estar presente en las composiciones orales de la presente invención en concentraciones aproximadas de entre un 0,001% y un 20% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el tensioactivo puede estar presente aproximadamente entre un 0,05% y un 10% en peso de la composición total. Asimismo, en algunas realizaciones, el tensioactivo puede estar presente en cantidades aproximadas de entre un 0,05% y un 2% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, el tensioactivo empleado en las composiciones de la presente invención es el estearato de sodio, el ricinoleato de sodio, un lauril sulfato de sodio o una combinación de ellos.

#### 20 Agentes anticálculos

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones orales de la presente invención incluyen sustancias activas anticálculos encapsuladas. Estos agentes pueden ser agentes quelantes que interaccionan marcadamente con iones metálicos como el calcio que se encuentra en las paredes de las células de las bacterias de la boca. Los agentes anticálculos también pueden alterar la placa eliminando el calcio de los puentes de calcio que contribuyen a mantener esta biomasa intacta.

La al menos una sustancia activa encapsulada es tripolifosfato de sodio.

En algunas realizaciones, el agente anticálculos puede estar presente en cantidades aproximadas de entre un 0,001% y un 5% en peso de la composición oral de la invención. Además, en algunas realizaciones, el agente anticálculos está presente en cantidades aproximadas de entre un 0,05% y un 3% en peso de la composición oral.

#### 30 Agentes enmascarantes del sabor

En algunas realizaciones, la sustancia activa encapsulada es un agente enmascarante del sabor. Puede ser útil incluir un agente enmascarante del sabor en las composiciones orales que incluyen compuestos de sabor desagradable, tales como compuestos de sabor amargo o metálico. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, los polifosfatos pueden tener un sabor amargo. Encapsulando el polifosfato en una matriz polimérica adecuada junto con un agente enmascarante del sabor, se puede enmascarar el sabor amargo.

Ejemplos de agentes enmascarantes del sabor son edulcorantes de alta intensidad, aceite de ricino hidrogenado, Cremophor RH40 de BASF, citrato de sodio, sales de ácidos, aroma de cereza, aromas de frutas, aromas Cremophor y compuestos refrescantes, por ejemplo. Los agentes enmascarantes del sabor pueden emplearse en cantidades aproximadas de entre un 0,1% y un 7% en peso de la composición oral.

#### 40 Agentes de limpieza bucal (por ejemplo, enzimas)

En algunas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención incluyen agentes de limpieza bucal encapsulados. Entre los agentes de limpieza bucal adecuados están las enzimas, que son agentes hidrolíticos. Las enzimas actúan blanqueando los dientes eliminando la placa y los cálculos que atrapan las manchas dentales. Por ejemplo, se puede incluir una proteasa, lipasa, amilasa, glucoamilasa, dextranasa, mutanasa u oxidasa de glucosa en las composiciones de la invención.

En algunas realizaciones, la enzima puede estar presente en cantidades aproximadas de entre un 0,01% y un 5% de la composición oral inventiva. Además, en algunas realizaciones, la enzima está presente en cantidades de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 3,0% y, más específicamente, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% en peso de la composición oral.

#### 50 Agentes blanqueadores

Las composiciones orales de la presente invención pueden incluir agentes blanqueadores encapsulados. Agentes blanqueadores adecuados pueden ser compuestos de peróxido. Se cree que los peróxidos blanquean los dientes liberando radicales hidroxílicos capaces de romper el complejo de placa-mancha en una forma que se pueda lavar o eliminar por medio de abrasivos. Los peróxidos útiles deben contener un enlace O-O, que se puede descomponer

para obtener al menos una especie activa. Ejemplos de compuestos de peróxido preferidos son los peróxidos inorgánicos, como el peróxido de hidrógeno, el peróxido de calcio, el peróxido de estroncio, el peróxido de zinc o el peróxido de magnesio, y los peróxidos inorgánicos como por ejemplo el peróxido de carbamida.

5 La cantidad del compuesto de peróxido que se incorpore a la presente composición variará en función de los agentes quitamanchas que se utilicen, ya sea de forma individualizada o combinada, y del tipo de otros componentes o componentes de las composiciones y sus cantidades respectivas. El compuesto de peróxido puede estar presente en una cantidad efectiva para quitar manchas de aproximadamente un 0,01% a un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 0,1% a un 5% y, más preferiblemente, de aproximadamente un 0,2% a un 3% en peso, en función del peso total de la composición.

10 Agentes edulcorantes

En algunas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención incluyen agentes edulcorantes encapsulados, como los edulcorantes de alta intensidad. Edulcorantes de alta intensidad son la sucralosa, el aspartamo, el neotamo, las sales de acesulfamo y similares. En particular, es habitual emplear este tipo de sucedáneos del azúcar en las composiciones de higiene bucal, como las composiciones de goma blanqueadora dental. Es deseable que estos edulcorantes de alta intensidad estén presentes en cantidades aproximadas de hasta un 1% en peso de la composición oral.

Otros edulcorantes adecuados, que pueden estar encapsulados, son los mismos que los descritos más adelante.

Agentes abrasivos

20 En algunas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención pueden incluir un agente abrasivo encapsulado. Los abrasivos adecuados incluyen sílices, alúminas, fosfatos, carbonatos y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agente abrasivo es una sílice seleccionada de entre las siguientes: sílice precipitada, geles de sílice y sus combinaciones. Asimismo, en algunas realizaciones, el agente abrasivo es seleccionado de entre los siguientes: carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio deshidratado y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agente abrasivo es bicarbonato de sodio, que también puede considerarse un anticálculos.

El material abrillantador abrasivo contemplado para utilizar en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier material que no erosione excesivamente la dentina. Sin embargo, los abrasivos dentales de sílice son únicos por sus excepcionales prestaciones de limpieza y abrillantado dental sin erosionar indebidamente el esmalte dental o la dentina.

30 Los materiales abrillantadores abrasivos de sílice aquí contemplados, así como otros abrasivos, tienen partículas cuyo tamaño medio oscila entre aproximadamente 0,1 y 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o un gel de sílice como los xerogeles de sílice descritos en la patente US-3.538.230 concedida a Pader, et al. y en la patente US-3.862.307 concedida a DiGiulio, ambas incorporadas aquí en su totalidad como referencia. Se prefieren los xerogeles de sílice comercializados con el nombre "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También se prefieren los materiales de sílice precipitada, como los comercializados por J.M. Huber Corporation con el nombre "Zeodent", especialmente la sílice que recibe la denominación "Zeodent 119". Los tipos de abrasivos dentales de sílice útiles en la presente invención se describen con detalle en la patente US-4.340.583 concedida a Wason, incorporada aquí en su totalidad como referencia. Los abrasivos de sílice descritos en las solicitudes de patente US-08/434.147 y US-08/434.149, ambas presentadas el 2 de mayo de 1995, también se incorporan aquí como referencia.

45 En algunas realizaciones, el abrasivo está presente en cantidades aproximadas de 0,1% a 30% en peso de la composición oral. El agente abrasivo puede emplearse más típicamente en cantidades aproximadas de 0,5% a 5% en peso de la composición total. El abrasivo que contienen las composiciones de pasta dental de esta invención está generalmente presente en un nivel que oscila de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso de la composición. Por otra parte, la goma de mascar de la invención puede contener de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 6% de abrasivo en peso de la composición oral.

50 La sílice utilizada para preparar una composición de goma de mascar de la presente invención se diferencia por medio de su valor de absorción de aceite, que es inferior a 100 cc/100 g, y preferiblemente del orden de 45 cc/100 g a menos de 70 cc/100 g de sílice. Una sílice especialmente útil en la práctica de la presente invención se comercializa con la denominación SYLODENT XWA GRACE Davison Co., Columbia, DS 21044. Un ejemplo de dicha sílice es SYLODENT XWA 150, un precipitado de sílice con un contenido de agua del 4,7% en peso que tiene un diámetro medio de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 micrómetros, una dureza Einlehner de 5, una superficie BET de 390 m.sup.2/g de sílice, una absorción de aceite inferior a 70 cm.sup.3/100 g de sílice. Esta sílice presenta una baja abrasividad del esmalte dental.

Un abrasivo de sílice puede utilizarse por sí solo para preparar una goma de mascar de la presente invención o en combinación con otros abrasivos o agentes abrillantadores conocidos, incluidos el carbonato de calcio, el

bicarbonato de sodio, el metáfosfato de sodio, el fosfato de tricalcio, el fosfato de dicalcio deshidratado u otros materiales silíceos o combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, la cantidad total de sílice abrasiva presente en una composición de goma de mascar de la presente invención está en una concentración de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20% en peso. Asimismo, en algunas realizaciones, la cantidad total de sílice abrasiva presente en una composición de goma de mascar de la presente invención oscila de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% en peso.

#### Agentes antibacterianos

- 10 En algunas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención incluyen al menos un agente antibacteriano encapsulado. El agente antibacteriano puede ser, sin limitación, alguno de los siguientes: triclosán, clorhexidina, citrato de zinc, nitrato de plata, cloruro de cetilpiridinio y cobre.

En algunas realizaciones, el agente antibacteriano está presente en una composición oral de la presente invención en una concentración aproximada de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 3% en peso.

#### Agente anticaries

- 15 En otras realizaciones adicionales, las composiciones orales de la presente invención incluyen al menos un agente anticaries encapsulado. Un agente anticaries utilizado en la presente invención puede ser un ión de fluoruro o un componente suministrador de fluoruro. Es deseable que el agente anticaries sea útil en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente entre 1 ppm y 1500 ppm de iones de fluoruro.

- 20 Los agentes anticaries incluyen sales de fluoruros inorgánicas, como las sales de metales alcalinos solubles. Los ejemplos incluyen el fluoruro de sodio, el fluoruro de potasio, el fluorosilicato de sodio, el fluorosilicato de amonio y el monofluorofosfato de amonio. Los agentes anticaries adecuados incluyen además los fluoruros de estaño, como el fluoruro estañoso y el cloruro estañoso. En una realización, el fluoruro de sodio es un agente anticaries preferido.

- 25 También se puede incorporar encapsulado un compuesto que contenga flúor y que tenga un efecto beneficioso en el cuidado y la higiene de la cavidad bucal, por ejemplo, disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y protección de los dientes contra la caries. Algunos ejemplos de compuestos que contienen fluoruro, que serían adecuados para este fin, son el fluoruro de sodio, el fluoruro estañoso, el fluoruro de potasio, el fluoruro estañoso de potasio, el hexafluorostanato de sodio, el clorofluoruro estañoso, el fluorozirconato de sodio y el monofluorofosfato de sodio. Estos materiales, que desasocian o liberan los iones que contienen fluoruro en agua, pueden estar presentes adecuadamente en una cantidad eficaz pero no tóxica, habitualmente del orden de entre aproximadamente un 0,01% y un 1% en peso de su contenido de fluoruro soluble en agua.

- 30 Otros agentes anticaries pueden ser el xilitol y el fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio (CCP-CP).

#### Agentes para combatir el mal aliento o refrescar el aliento

En algunas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención incluyen al menos un agente para combatir el mal aliento o refrescar el aliento. Estos agentes pueden estar presentes en una composición oral de esta invención en una cantidad aproximada de entre un 0,01% y un 7% en peso.

- 35 Estos agentes pueden ser, por ejemplo, un aceite esencial, un aldehído aromatizante o un alcohol.

Algunos ejemplos de aceites esenciales son los aceites de menta piperita, menta verde, gaulteria, clorofila de sazafrán, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles el mentol, la carvona y el anetol. Entre todos estos agentes, los más habituales son aceites de menta piperita, menta verde y clorofila. Otros agentes aromatizantes adecuados son los mismos que se describen a continuación.

- 40 Como agentes adecuados para combatir el mal aliento o refrescar el aliento se incluyen los siguientes: citrato de zinc, acetato de zinc, fluoruro de zinc, sulfato de zinc amonio, bromuro de zinc, yoduro de zinc, cloruro de zinc, nitrato de zinc, fluosilicato de zinc, gluconato de zinc, tartarato de zinc, succinato de zinc, formato de zinc, cromato de zinc, fenol sulfonato de zinc, ditionato de zinc, sulfato de zinc, nitrato de plata, salicilato de zinc, glicerofosfato de zinc, nitrato de cobre y sus combinaciones.

#### Otros componentes activos

En algunas realizaciones, el al menos un componente activo encapsulado es un agente desensibilizante. El agente desensibilizante puede ser, por ejemplo, nitrato de potasio o citrato de potasio.

- 50 En otras realizaciones, el al menos un componente activo encapsulado es un agente de remineralización dental. Por ejemplo, el agente de remineralización dental puede ser un fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio (CCP-CP) o un glicomacropéptido de caseína-fosfatos de calcio.

En otras realizaciones, el componente activo encapsulado es un agente tamponador de la placa, como por ejemplo la urea.

En otras realizaciones adicionales, el componente activo encapsulado puede ser un agente refrescante o una sustancia de sensación de calor. Se indican a continuación ejemplos adecuados y sus cantidades.

- 5 Y aún en otras realizaciones adicionales, la sustancia activa encapsulada puede ser un agente herbal, un medicamento o una vitamina.

#### Composición vehículo

10 Las composiciones orales de la presente invención incluyen una composición vehículo en una cantidad apropiada para incorporar el resto de componentes de la formulación. El término “composición vehículo” hace referencia a un vehículo que puede mezclarse con los componentes activos encapsulados para su administración a la cavidad bucal con fines de higiene bucal y que es inocuo para los animales de sangre caliente, incluido el ser humano. Los vehículos incluyen además aquellos componentes de la composición que pueden mezclarse sin interactuar de manera que reduzca sustancialmente la estabilidad o la eficacia de la composición para quitar manchas dentales en la cavidad oral de los animales de sangre caliente, incluido el ser humano, de conformidad con las composiciones y los métodos de la presente invención.

15 Los vehículos de la presente invención pueden incluir uno o más diluyentes de material de carga sólido o líquido o sustancias encapsulantes compatibles, que sean adecuados para la administración oral. Los vehículos o excipientes empleados en la presente invención pueden tener cualquier forma apropiada para el modo de administración, por ejemplo, soluciones, dispersiones coloidales, emulsiones, suspensiones, enjuagues, geles, espumas, polvos, sólidos y similares, y pueden incluir componentes convencionales de las pastas dentales (inclusive geles), colutorios o enjuagues bucales, aerosoles bucales, gomas de mascar, píldoras y dulces. En la técnica se conocen bien vehículos adecuados para la preparación de las composiciones de la presente invención. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste, la estabilidad en almacén y similares.

20 En algunas realizaciones, una composición oral de la presente invención incluye una composición vehículo seleccionada de entre las siguientes: una base de goma, una base de dulce, una base de pasta dental, una base de gel dentífrico y una base de polvo dental. Por ejemplo, la composición oral puede ser una composición de goma, una composición de píldora, una composición de menta, una composición de caramelo, una composición de pasta dental, una composición de gel dentífrico, una composición de colutorio o enjuague bucal o una composición de polvo dental.

25 Los tipos de aditivos o ingredientes que pueden incluirse en las presentes composiciones incluyen alguno de los agentes quitamanchas deseables aquí descritos. Las composiciones inventivas también pueden incluir un componente seleccionado de entre los siguientes: elastómeros, disolventes elastoméricos, ceras, emulsionantes, plastificantes, ablandadores, agentes dispersantes, edulcorante, aromas, humectantes, agentes activos, agentes refrescantes, sustancias de sensación de calor, agentes blanqueadores dentales, colorantes, agentes de carga, materiales de carga y sus combinaciones.

30 Asimismo, en algunas realizaciones puede incluirse un polímero peliculizante en las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, el polímero peliculizante puede ser un policarboxilato polimérico aniónico sintético (SAPP), como un copolímero PVM/MA (Gantrez S-97, GAF Corp.). Estos polímeros se describen en las patentes US-5.334.375 y US-5.505.933, que se incorporan aquí en su totalidad como referencia. Los SAPP se han descrito anteriormente como útiles para la reducción de la sensibilidad de la dentina. Más aún, los SAPP se han descrito anteriormente como agentes potenciadores de la acción antibacteriana, que mejoran la administración de un agente antibacteriano a las superficies bucales y que mejoran la retención del agente antibacteriano en las superficies bucales. Está perfectamente dentro del ámbito de la presente invención que los polímeros peliculizantes, como el copolímero PVM/MA, puedan emplearse en las composiciones de la presente invención como medio para reducir la formación de manchas.

35 Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, la composición inventiva puede ser una composición de goma que incluye una base de goma y la sustancia activa encapsulada.

40 Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, la composición inventiva puede ser una composición de goma que incluye una base de goma y la sustancia activa encapsulada. La base de goma puede estar presente en una cantidad aproximada de entre un 20% y un 40% en peso de la composición total. Puede incluir cualquier componente conocido en la técnica de la goma de mascar. Por ejemplo, la base de goma puede incluir edulcorantes, elastómeros, agentes de carga, ceras, disolventes elastoméricos, emulsionantes, plastificantes, materiales de carga y mezclas de los mismos y puede incluir al menos uno de los agentes de higiene bucal deseables aquí descritos.

45 En algunas realizaciones, la base de goma puede incluir un agente de carga de azúcar adecuado. Por ejemplo, la base de goma puede incluir una composición de poliol específica, incluyendo al menos un poliol en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso de la base de goma y deseablemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 60%. La composición de poliol puede incluir cualquier poliol

conocido en la técnica incluyendo, aunque no de forma limitativa, maltitol, sorbitol, eritritol, xilitol, manitol, isomaltosa, lactitol y combinaciones de los mismos. También puede utilizarse la licasina, que es un hidrolizado de almidón hidrogenado que incluye sorbitol y maltitol.

5 Los elastómeros (gomas) empleados en la base de goma variarán en gran medida en función de diversos factores, como el tipo deseado de base de goma, la consistencia deseada de la base de goma y los demás componentes utilizados en la base de goma para producir el producto de goma de mascar final. El elastómero puede ser cualquier polímero insoluble en agua conocido en la técnica, incluidos los polímeros de goma utilizados para chicles y gomas de mascar. Ejemplos ilustrativos de polímeros adecuados en bases de goma incluyen elastómeros tanto naturales como sintéticos. Por ejemplo, los polímeros adecuados en las composiciones de la base de goma incluyen, sin limitación, sustancias naturales (de origen vegetal) tales como chicle, goma natural, goma corona, níspero, rosidinha, jelutong, perillo, niger gutta, tunu, balata, gutapercha, lechi capsí, serba, guta kay y similares, y mezclas de las mismas. Ejemplos de elastómeros sintéticos incluyen, sin limitación, copolímeros de estireno-butadieno (SBR), poliisobutileno, copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, poli(acetato de vinilo) y similares, y mezclas de los mismos.

15 La cantidad de elastómero empleada en la base de goma puede variar en función de diversos factores, como el tipo base de goma utilizada, la consistencia deseada de la base de goma y los demás componentes utilizados en la base de goma para producir el producto de goma de mascar final. En general, el elastómero estará presente en la base de goma en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60% en peso de la base de goma, deseablemente de aproximadamente 35% a aproximadamente 40% en peso.

20 Cuando la base de goma incluye una cera, esta ablanda la mezcla de elastómeros polimérica y mejora la elasticidad de la base de goma. Las ceras empleadas tendrán un punto de fusión inferior a aproximadamente 60 °C, y preferiblemente entre aproximadamente 45 °C y 55 °C. La cera de bajo punto de fusión puede ser una cera de parafina. La cera puede estar presente en la base de goma en una cantidad de aproximadamente 6% a aproximadamente 10% y, preferiblemente, de aproximadamente 7% a aproximadamente 9,5% en peso de la base de goma.

Además de las ceras de bajo punto de fusión, en la base de goma pueden utilizarse ceras que tienen un punto de fusión superior, en cantidades de aproximadamente hasta un 5% en peso de la base de goma. Estas ceras de alto punto de fusión incluyen cera de abejas, cera vegetal, cera candelilla, cera de carnauba, la mayoría de las ceras de petróleo y similares, y mezclas de las mismas.

30 Además de los componentes expuestos anteriormente, la base de goma puede incluir otros componentes, tales como los seleccionados entre disolventes elastoméricos, emulsionantes, plastificantes, materiales de carga y mezclas de los mismos.

La base de goma puede contener disolventes elastoméricos para ayudar a ablandar los componentes elastoméricos. Estos disolventes elastoméricos pueden incluir los disolventes elastoméricos conocidos en la técnica, por ejemplo resinas de terpeno, como polímeros de alfa-pineno o beta-pineno, ésteres de metilo, de glicerol y de pentaeritritol de colofonias y colofonias y gomas modificadas, como colofonias hidrogenadas, dimerizadas y polimerizadas, y mezclas de los mismos. Ejemplos de disolventes elastoméricos adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir el éster de pentarritritol de colofonia de madera y goma parcialmente hidrogenada, éster de pentarritritol de colofonia de madera y goma, éster de glicerol de colofonia de madera, éster de glicerol de colofonia de madera y goma parcialmente dimerizada, éster de glicerol de colofonia de madera y goma polimerizada, éster de glicerol de colofonia de aceite de resina, éster de glicerol de colofonia de madera y goma y colofonia de madera y goma parcialmente hidrogenada y éster metílico parcialmente hidrogenado de madera y colofonia, y similares, y mezclas de los mismos. El disolvente elastomérico puede emplearse en la base de goma en cantidades de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% y, preferiblemente, de aproximadamente 7% a aproximadamente 11% en peso de la base de goma.

La base de goma también puede incluir emulsionantes que ayuden a dispersar posibles componentes inmiscibles en un único sistema estable. Los emulsionantes útiles en esta invención incluyen monoestearato de glicerilo, lecitina, monoglicéridos de ácido graso, diglicéridos, monoestearato de propilenglicol y similares, así como sus mezclas. El emulsionante puede emplearse en cantidades de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% y, más concretamente, de aproximadamente 7% a aproximadamente 11% en peso de la base de goma.

La base de goma también puede incluir plastificantes o ablandadores para proporcionar diversas texturas y propiedades de consistencia deseadas. Debido al bajo peso molecular de estos componentes, los plastificantes y suavizantes pueden penetrar en la estructura fundamental de la base de goma, haciéndola plástica y menos viscosa. Plastificantes y ablandadores útiles incluyen lanolina, ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, estearato de sodio, estearato de potasio, triacetato de glicerilo, gliceril-lecitina, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, monoglicérido acetilado, glicerina y similares, así como sus mezclas. A la base de goma también pueden incorporarse ceras, como por ejemplo las ceras naturales y sintéticas, los aceites vegetales hidrogenados, las ceras de petróleo como las ceras de poliuretano, las ceras de polietileno, las ceras de parafina, las ceras microcristalinas, las ceras grasas, el monoestearato de sorbitán, el sebo, el propilenglicol y sus mezclas y similares.

Los plastificantes y ablandadores se emplean generalmente en la base de goma en cantidades aproximadas de hasta un 20% en peso de la base de goma y, más concretamente, en cantidades de aproximadamente 9% a aproximadamente 17% en peso de la base de goma.

5 Los plastificantes también incluyen aceites vegetales hidrogenados, incluyendo aceite de soja y aceite de semilla de algodón, que pueden emplearse de forma individual o en combinación. Estos plastificantes confieren a la base de goma una buena textura y características de masticación suave. Estos plastificantes y ablandadores se emplean generalmente en cantidades de aproximadamente 5% a aproximadamente 14% y, más concretamente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 13,5% en peso de la base de goma.

10 También puede emplearse glicerina anhidra como agente ablandador, por ejemplo la comercializada con calidad acorde a la United States Pharmacopeia (USP). La glicerina es un líquido espeso de cálido sabor dulce y tiene un dulzor de aproximadamente 60% del dulzor del azúcar de caña. Dado que la glicerina es higroscópica, la glicerina anhidra puede mantenerse en condiciones anhidras durante toda la preparación de la composición de goma de mascar.

15 Aunque pueden utilizarse ablandadores para modificar la textura de la composición de goma, puede que estén presentes en cantidades más reducidas que en las composiciones de goma típicas. Por ejemplo, puede que estén presentes en cantidades de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso en función del peso total de la composición o puede que no estén presentes en la composición, ya que un tensioactivo puede actuar como ablandador.

20 La base de goma de esta invención también puede incluir cantidades eficaces de agentes de carga, como adyuvantes minerales, que pueden servir como materiales de carga y como agentes de textura. Los adyuvantes minerales útiles incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, alúmina, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio, talco, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico, sulfato de calcio y similares, así como sus mezclas. Estos materiales de carga o adyuvantes pueden utilizarse en las composiciones de la base de goma en diversas cantidades. Preferiblemente, el material de carga, cuando se utilice, estará presente en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% y, deseablemente, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso de la base de goma.

25 Opcionalmente, pueden incluirse diversos aditivos tradicionales en la base de goma en cantidades eficaces, como agentes colorantes, antioxidantes, conservantes, agentes aromatizantes y similares. Por ejemplo, puede utilizarse dióxido de titanio y otros colorantes adecuados para aplicaciones en alimentos, medicamentos y cosméticos, conocidos como colorantes F.D.& C. También puede incluirse un antioxidante, como hidroxitolueno butilado (HTB), hidroxianisol butilado (HAB), galato de propilo, y mezclas de los mismos. También pueden utilizarse en la base de goma otros aditivos convencionales para goma de mascar conocidos por el experto en la técnica de la goma de mascar.

30 Algunas realizaciones se extienden a métodos de fabricación de las composiciones de goma. La manera de mezclar los componentes de la base de goma no es fundamental y se realiza aplicando técnicas y aparatos estándares conocidos por los expertos en la técnica. En un método típico, se mezcla un elastómero con un disolvente elastomérico y/o un plastificante y/o un emulsionante y se agita durante 1 a 30 minutos. Después se incorporan y mezclan los demás componentes, como la cera de bajo punto de fusión, de una vez o de forma gradual, mezclando la base de goma de nuevo durante un intervalo de 1 a 30 minutos.

35 La base de goma puede incluir ciertas cantidades de aditivos convencionales seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes (edulcorantes), plastificantes, ablandadores, emulsionantes, ceras, materiales de carga, agentes de carga (vehículos, diluyentes, edulcorantes de carga), adyuvantes minerales, agentes aromatizantes (sabores, aromas), agentes colorantes (colorantes, tintes), antioxidantes, acidulantes, espesantes, medicamentos y similares, así como sus mezclas. Algunos de estos aditivos pueden servir para más de un fin. Por ejemplo, en las composiciones de goma sin azúcar, la función de agente de carga la puede ejercer un edulcorante, como el maltitol u otro alcohol de azúcar.

40 Los plastificantes, ablandadores, adyuvantes minerales, ceras y antioxidantes descritos anteriormente como adecuados para utilizarlos en la base de goma también se pueden utilizar en la composición de goma de mascar. Ejemplos de otros aditivos convencionales que se pueden utilizar incluyen emulsionantes, como lecitina y monoestearato de glicerilo, espesantes, utilizados de forma individual o en combinación con otros ablandadores, como metilcelulosa, alginatos, carragenatos, goma xantana, gelatina, algarroba, tragacanto, goma garrofín, y carboximetilcelulosa, acidulantes como ácido málico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico y mezclas de los mismos, así como materiales de carga, tales como los descritos anteriormente en la categoría de adyuvantes minerales.

45 En algunas realizaciones, la región de goma también puede contener un agente de carga. Los agentes de carga adecuados pueden ser solubles en agua e incluyen agentes edulcorantes seleccionados, aunque de forma no excluyente, de entre monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, alcoholes de azúcar y mezclas de los mismos; polímeros de glucosa con enlaces aleatorios, como los distribuidos bajo el nombre comercial POLYDEXTROSE por

Pfizer, Inc., Groton, Conn.; isomalt (una mezcla racémica de alfa-D-glucopiranosil-1,6-manitol y alfa-D-glucopiranosil-1,6-sorbitol, producida con el nombre comercial PALATINIT por Suddeutsche Zucker); maltodextrinas; hidrolizados de almidón hidrogenado; hexosas hidrogenadas; disacáridos hidrogenados; minerales, tales como carbonato de calcio, talco, dióxido de titanio, fosfato dicálcico; celulosas, y mezclas de los mismos.

- 5 Los agentes de carga de azúcar adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribulosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido, almidón parcialmente hidrolizado y sólidos de jarabe de maíz, y mezclas de los mismos.

Los agentes de carga de alcohol de azúcar adecuados incluyen sorbitol, xilitol, manitol, galactitol, maltitol y mezclas de los mismos.

- 10 Los hidrolizados de almidón hidrogenado incluyen los descritos en la patente US-25.959, US-3.356.811 y US-4.279.931 y diversos jarabes de glucosa hidrogenados o polvos que contienen sorbitol, disacáridos hidrogenados, polisacáridos superiores hidrogenados o mezclas de los mismos. Los hidrolizados de almidón hidrogenado se preparan principalmente por hidrogenación catalítica controlada de jarabes de maíz. Los hidrogenados de almidón hidrogenado resultantes son mezclas de sacáridos monoméricos, diméricos y poliméricos. Las proporciones de estos diferentes sacáridos otorgan diferentes propiedades a los diferentes hidrolizados de almidón hidrogenado.
- 15 También resultan útiles las mezclas de hidrolizados de almidón hidrogenado, tales como LYCASIN, un producto comercial fabricado por Roquette Freres de Francia, e HYSTAR, un producto comercial fabricado por Lonza, Inc. de Fairlawn, N.J.

- 20 Los edulcorantes pueden seleccionarse de una amplia gama de materiales, incluidos edulcorantes solubles en agua, edulcorantes artificiales solubles en agua, edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales, edulcorantes a base de dipéptidos y edulcorantes a base de proteínas, incluidas mezclas de los mismos. Categorías y ejemplos representativos de edulcorantes incluyen, pero sin limitarse a ello:

- (a) agentes edulcorantes solubles en agua tales como dihidrocalconas, monelina, esteviósidos, glicirricina, dihidroflavenol, y alcoholes de azúcar como el sorbitol, el manitol, el maltitol y las éster-amidas del ácido aminoalquenoico y del ácido L-aminodicarboxílico como las descritas en la patente US- 4.619.834, cuya descripción se incorpora aquí como referencia, así como sus mezclas;
- 25

- (b) edulcorantes artificiales solubles en agua tales como sales de sacarina solubles, es decir, sales de sacarina sódica o cálcica, sales de ciclamato, sal de sodio, amonio o calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (Acesulfamo-K), la forma de ácido libre de la sacarina, y mezclas de los mismos;
- 30

- (c) edulcorantes a base de dipéptidos, como edulcorantes derivados del ácido L-aspartico, tales como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (Aspartamo), éster 1-metílico de N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-a-aspartil]-L-fenilalanina (Neotame) y los materiales descritos en la patente US- 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida (Alitame), ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofénil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina; L-aspartil-L-(1-ciclohexeno) alanina, y mezclas de los mismos;
- 35

- (d) edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes naturales solubles en agua, como derivados clorados de azúcar común (sacarosa), por ejemplo derivados de clorodesoxiazúcar tales como derivados de clorodesoxisacarosa o clorodesoxigalactosacarosa, conocida por ejemplo bajo la designación de producto Sucralosa; ejemplos de derivados de clorodesoxisacarosa y clorodesoxigalactosacarosa incluyen, aunque de forma no excluyente: 1-cloro-1'-desoxisucrosa; 4-cloro-4'-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-alfa-D-fructofuranósido, o 4-cloro-4'-desoxigalactosucrosa; 4-cloro-4'-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1-cloro-1'-desoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,1'-dihloro-4,1'-didexoxigalactosucrosa; 1',6'-dicloro-1',6'-didesoxisucrosa; 4-cloro-4'-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,1',6'-tricloro-4,1',6'-tridesoxigalactosucrosa; 4,6-dicloro-4,6-didesoxi-alfa-D-galactopiranosil-6-cloro-6'-desoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,6,6'-tricloro-4,6,6'-tridesoxigalactosucrosa; 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tridesoxisucrosa; 4,6-dicloro-4,6-didesoxi-alfa-D-galacto-piranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'- tetradesoxigalacto-sucrosa; y 4,6,1',6'-tetradesoxi-sucrosa, así como sus mezclas; y
- 40
- 45

- (e) edulcorantes a base de proteínas tales como thaumaococcus danielli (Taumatina I y II).

- 50 Los agentes edulcorantes intensos pueden utilizarse en muchas formas físicas diferentes bien conocidas en la técnica para proporcionar un estallido inicial de dulzor o una sensación prolongada de dulzor. Sin limitarse a las citadas, estas formas físicas incluyen formas libres tales como formas secadas por pulverización, en polvo, en granos, formas encapsuladas y mezclas de las mismas.

- 55 Es deseable que el edulcorante sea un edulcorante de alta intensidad, tal como aspartamo, sucralosa o acesulfamo potásico (Ace-K).

En general se utiliza una cantidad eficaz de edulcorante para proporcionar el nivel de dulzor deseado, pudiendo variar esta cantidad dependiendo del edulcorante seleccionado. El edulcorante puede estar presente en cantidades de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 3% en peso de la composición de goma, en función del edulcorante o combinación de edulcorantes que se utilice. Los expertos en la técnica pueden seleccionar el intervalo de cantidades exacto para cada tipo de edulcorante.

Los agentes aromatizantes que pueden utilizarse incluyen sabores conocidos por los expertos, como sabores naturales y artificiales. Estos aromatizantes pueden elegirse entre aceites aromatizantes sintéticos y compuestos aromáticos y/o aceites aromatizantes, oleorresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, etc., y combinaciones de los mismos. Aceites aromatizantes representativos incluyen aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, aceite de salvia, macis, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros aromatizantes útiles son sabores a fruta artificiales, naturales y sintéticos, como vainilla, y aceites de cítricos incluidos aceite de limón, naranja, lima, pomelo, y esencias de frutas, incluidas esencias de manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Estos agentes aromatizantes pueden utilizarse en forma líquida o sólida y pueden utilizarse de forma individual o mezclados. Los sabores habitualmente utilizados incluyen sabores mentolados como menta piperita, mentol, menta verde, vainilla artificial, derivados de canela y diversos sabores a frutas, de forma individual o mezclados.

Otros aromatizantes útiles incluyen aldehídos y ésteres tales como acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral dietil acetal, acetato de dihidroxicarbilo, formiato de eugenilo, p-metilanisol, etc. En general puede utilizarse cualquier aromatizante o aditivo alimentario, por ejemplo los descritos en Chemicals Used in Food Processing, publicación 1274, páginas 63-258, de la National Academy of Sciences. Esta publicación se ha incorporado al presente documento como referencia.

Otros ejemplos de aromatizantes aldehídos incluyen, aunque de forma no excluyente, acetaldehído (manzana), benzaldehído (cereza, almendra), aldehído anísico (regaliz, anís), aldehído cinámico (canela), citral, es decir, alfa-citral (limón, lima), neral, es decir, beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), etil vainillina (vainilla, nata), heliotropo, es decir, piperonal (vainilla, nata), vainillina (vainilla, nata), alfa-amilcinamaldehído (sabores afrutados especiados), butiraldehído (manteca, queso), citronellal (modifica, muchos tipos), decanal (cítricos), aldehído C-8 (cítricos), aldehído C-9 (cítricos), aldehído C-12 (cítricos), 2-etil butiraldehído (bayas), hexenal, es decir, trans-2 (bayas), tolilaldehído (cereza, almendra), veratraldehído (vainilla), 2,6-dimetil-5-heptanal, es decir, melonal (melón), 2, 6-dimetiloctanal (fruta verde) y 2-dodecenal (cítricos, mandarina), cereza, uva, torta de fresa, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones el agente aromatizante puede emplearse en forma líquida o en forma seca. Cuando se emplea en esta última forma, pueden utilizarse medios de secado adecuados, por ejemplo secado por pulverización del aceite. Alternativamente, el agente aromatizante puede absorberse en materiales solubles en agua, como celulosa, almidón, azúcar, maltodextrina, goma arábiga, etc., o puede encapsularse. Las técnicas efectivas para preparar estas formas secas son bien conocidas.

En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes pueden utilizarse en muchas formas físicas diferentes bien conocidas en la técnica para proporcionar un estallido inicial de sabor o una sensación prolongada de sabor. Sin limitarse a las citadas, estas formas físicas incluyen formas libres tales como formas secadas por pulverización, en polvo, en granos, formas encapsuladas y mezclas de las mismas.

La cantidad de agente aromatizante que se utilice aquí puede ser una cuestión de preferencia, dependiendo de factores tales como el tipo de composición de goma de mascar fina, el sabor individual, la base de goma empleada y la intensidad de sabor deseada. Por consiguiente, la cantidad de aroma puede modificarse con el fin de obtener el resultado deseado para el producto final, estando las modificaciones dentro de las capacidades del experto en la técnica sin necesidad de experimentación excesiva. En las composiciones de goma, el agente aromatizante está en general presente en cantidades de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 5% y, más concretamente, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% e incluso, más específicamente, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,8% en peso de la composición de goma de mascar.

Los agentes colorantes pueden utilizarse en cantidades eficaces para producir el color deseado. Los agentes colorantes pueden incluir pigmentos, que pueden incorporarse en cantidades de hasta aproximadamente 6% en peso de la composición de goma. Por ejemplo, puede incorporarse dióxido de titanio en una cantidad aproximada de hasta un 2%, y preferiblemente menos de un 1% en peso de la composición de goma. Los colorantes también pueden incluir colorantes y tintes alimentarios adecuados para aplicaciones en alimentos, medicamentos y cosméticos. Estos colorantes son conocidos como tintes y lacas F.D.& C. Los materiales aceptables para los usos anteriores son, preferiblemente, solubles en agua. Ejemplos ilustrativos y no limitativos incluyen el colorante índigo conocido como F.D.& C. Blue n.º 2, que es la sal disódica del ácido 5,5-indigotindisulfónico. Del mismo modo, el colorante conocido como F.D.& C. Green n.º 1 comprende un colorante de trifenilmetano y es la sal monosódica de la 4-[4-(N-etil-p-sulfoniobencilamino)difenilmtilen]-[1-(N-etil-N-p-sulfoniobencil)-delta-2,5-ciclohexadienimina]. La



descripción total de todos los colorantes F.D.& C. puede encontrarse en la Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª edición, en el volumen 5, en las páginas 857-884, cuyo texto se incorpora aquí como referencia.

5 Los aceites y grasas adecuados para su uso en las composiciones de goma incluyen grasas vegetales o animales parcialmente hidrogenadas, como aceite de coco, aceite de palmiste, sebo bovino y manteca de cerdo, entre otras. Cuando se utilizan, estos ingredientes suelen estar presentes en cantidades aproximadas de hasta un 7% y, preferiblemente, de hasta un 3,5% en peso de la composición de goma.

10 Algunas realizaciones pueden incluir un método para preparar las composiciones de goma mejoradas, incluidas composiciones tanto de goma de mascar como de chicle. Las composiciones de goma de mascar pueden prepararse utilizando técnicas y equipos normalizados conocidos por los expertos en la técnica. Los aparatos útiles según algunas realizaciones comprenden aparatos de mezclado y calentamiento conocidos en la técnica de fabricación de goma de mascar y, por tanto, la selección del aparato específico será evidente para los expertos.

15 En algunas realizaciones, un método de preparación de una composición de goma blanqueadora dental incluye encapsular al menos parcialmente al menos un componente activo de la composición en una matriz polimérica. La matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción aproximada de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (aproximadamente 6500 psi) e incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua del 0,01% al 50%. El método incluye además calentar una base de goma para reblandecer la base y mezclar después la base de goma reblandecida con el al menos un componente activo parcialmente encapsulado a fin de obtener una mezcla sustancialmente homogénea. El método también incluye enfriar la mezcla; y formar piezas de goma individuales a partir de la mezcla enfriada. Se pueden mezclar otros componentes en la base de goma reblandecida. Por ejemplo, típicamente, se puede añadir alguno de los siguientes: agente de carga, material de carga, humectante, aromatizante, colorante, agente dispersante, ablandador, plastificante, conservante, sustancia de sensación de calor, agente refrescante, agente blanqueador dental y edulcorante.

20 En alguna realización deseada, el método de preparación de una composición de goma de la presente invención puede consistir en combinar al menos una sustancia activa encapsulada con una base de goma. En una realización deseada, el procedimiento de encapsulación puede consistir en la extrusión.

25 Por ejemplo, tal como se detalla en los ejemplos siguientes, un sistema de administración oral de la presente invención puede prepararse fundiendo primero un polímero adecuado como el acetato de polivinilo (PVA) en un mezclador de alto cizallamiento. Después se puede añadir un aceite hidrogenado al polímero fundido. A continuación se puede añadir el ingrediente activo a la mezcla resultante y mezclarse en condiciones de alto cizallamiento. Entonces se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura a un tamaño adecuado (por ejemplo, menos de 590 micrómetros). La matriz de la sustancia activa encapsulada puede almacenarse en un recipiente hermético con un bajo nivel de humedad hasta que se emplee en una base de goma.

30 En otras realizaciones, el método de preparación de una composición de goma de la presente invención puede consistir en suspender partículas de una sustancia activa blanqueadora dental en una corriente de aire fluidificado; y pulverizar un recubrimiento sobre las partículas de la sustancia activa en suspensión. En algunas realizaciones, el recubrimiento puede incluir al menos un polímero con una absorción de agua aproximada de entre un 0,01% y un 50%. Asimismo, en algunas realizaciones, el polímero puede tener una resistencia a la tracción aproximada de al menos  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) en el sistema de administración oral. Las sustancias activas adecuadas son las mismas que se han descrito anteriormente. Asimismo, los polímeros adecuados son los mismos que se han descrito anteriormente. Se pueden pulverizar una o varias capas de recubrimiento sobre las partículas de la sustancia activa en suspensión. La composición de recubrimiento pulverizada sobre las partículas puede incluir cualquier disolvente. Las partículas encapsuladas pueden combinarse con una base de goma, tal como se describe en la sección de ejemplos.

35 Las partículas encapsuladas de algunas realizaciones pueden prepararse por medio de cualquier método de pulverización de recubrimientos adecuado conocido en la técnica. Un proceso adecuado es el proceso Wurster. Este proceso establece un método de encapsulación de materiales en partículas individuales. Primero se suspenden las partículas que se quieren encapsular en una corriente de aire fluidificante que genera un flujo generalmente cíclico delante de una boquilla de pulverización. La boquilla pulveriza un flujo atomizado de la solución de recubrimiento.

40 La solución de recubrimiento barrera atomizada colisiona con las partículas a medida que se alejan de la boquilla para crear un recubrimiento de partículas con la solución de recubrimiento. La temperatura de la corriente de aire fluidificante, que también sirve para suspender las partículas que se quieren revestir, puede ajustarse para evaporar el disolvente poco después de que la solución de recubrimiento entre en contacto con las partículas. De este modo se solidifica el recubrimiento sobre las partículas, obteniéndose la partícula encapsulada deseada.

45 Este proceso puede repetirse hasta obtener un recubrimiento del espesor deseado. Alternativamente, el proceso puede repetirse con una solución de recubrimiento diferente para obtener capas de recubrimiento diferentes y distintas en la composición de partículas encapsuladas.

50 Después del proceso de recubrimiento, se pueden formar las partículas a un tamaño apropiado según se desee, generalmente a partir de un intervalo medio de tamaño de las partículas de entre 50  $\mu\text{m}$  y 800  $\mu\text{m}$  aproximadamente.

Esto puede hacerse utilizando cualquier medio adecuado, como el troceado, pulverizado, mecanizado o triturado de las partículas.

5 En algunas realizaciones, las piezas de goma pueden recubrirse de una composición de recubrimiento acuosa, que puede aplicarse por medio de cualquier método conocido en la técnica. La composición del recubrimiento de la goma puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la pieza de goma total y, más concretamente, alrededor de un 30% en peso de la pieza de goma.

10 El recubrimiento exterior de la goma puede ser duro o crujiente. Típicamente, el recubrimiento exterior de la goma puede incluir sorbitol, maltitol, xilitol, isomaltosa y otros polioles cristalizables; también puede utilizarse sucrosa. También se pueden añadir sabores para conferir al producto características únicas. Asimismo, el recubrimiento exterior de la goma puede incluir alguno de los agentes activos encapsulados aquí descritos.

15 El recubrimiento de la goma, si está presente, puede incluir varias capas opacas, de modo que la composición de goma de mascar no sea visible a través del recubrimiento propiamente dicho, que puede ir cubierto opcionalmente por una o más capas transparentes por razones estéticas, de textura o de protección. El recubrimiento exterior de la goma también puede contener pequeñas cantidades de agua y goma arábica. El recubrimiento de la goma puede recubrirse adicionalmente de cera. El recubrimiento de la gama puede aplicarse de manera convencional mediante aplicaciones sucesivas de una solución de recubrimiento, secando después de cada capa. Cuando el recubrimiento se seca, suele quedar opaco y suele ser blanco, aunque se pueden agregar otros colorantes. Un recubrimiento de poliol se puede recubrir adicionalmente de cera. El recubrimiento de la goma puede incluir además escamas o puntos de color.

20 Si la composición comprende un recubrimiento de goma, es posible que se puedan dispersar una o varias sustancias activas para la higiene bucal por todo el recubrimiento. Esta puede ser la opción preferida si alguna de las sustancias activas para la higiene bucal es incompatible en una composición monofase con otra de las sustancias activas. Por otra parte, está perfectamente dentro del ámbito de la presente invención que la incorporación de alguno de los agentes quitamanchas en el recubrimiento de la goma pueda potenciar la eficacia quitamanchas de la composición total.

25 La sustancia activa encapsulada puede incluirse en alguna de las regiones de la goma de mascar, como el recubrimiento de la goma, la base de la goma o ambas. Además, la sustancia activa encapsulada puede agregarse en diferentes etapas de la fabricación, sola o premezclada con otros componentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para preparar una composición de goma incluye calentar una base de goma para ablandar la base; y mezclar la base de goma ablandada con al menos uno de los siguientes: elastómero, cera, emulsionante, agente de carga, material de carga, humectante, aromatizante, colorante, agente dispersante, ablandador, plastificante, conservante, sustancia de sensación de calor, agente refrescante, agente activo encapsulado y edulcorante para obtener una mezcla sustancialmente homogénea. El método también comprende el enfriamiento de la mezcla; la formación de la mezcla enfriada en piezas de goma individuales; y el recubrimiento de las piezas de goma con una solución de recubrimiento de goma que incluye la sustancia activa encapsulada. El recubrimiento de la goma puede incluir uno o varios componentes adicionales, como por ejemplo, aunque de forma no excluyente, los siguientes: goma arábica, aromatizante, colorante, edulcorante, agente de carga, material de carga, compuesto antiadherente, agente dispersante, compuesto de absorción de humedad, sustancia de sensación de calor, agente refrescante y agente peliculizante.

30 El recubrimiento de goma puede formularse para ayudar a incrementar la estabilidad térmica de la pieza de goma y evitar fugas del relleno líquido si el producto de goma lleva un relleno central. En algunas realizaciones, el recubrimiento de la goma puede incluir una composición de gelatina. Puede agregarse la composición de gelatina en una solución del 40% en peso y puede estar presente en la composición de recubrimiento de la goma en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la composición de recubrimiento de la goma y, más concretamente, de aproximadamente 7% a aproximadamente 8%. La resistencia de gel de la gelatina puede oscilar de aproximadamente 130 a aproximadamente 250 bloom.

35 También pueden incluirse aditivos, tales como agentes refrescantes fisiológicos, calmantes para la garganta, especias, sustancias de sensación de calor, agentes de blanqueamiento dental, refrescantes del aliento, vitaminas, cafeína, fármacos y otras sustancias activas, en alguna o en todas las porciones de la composición de goma de mascar. Estos componentes pueden utilizarse en cantidades suficientes para lograr los efectos deseados.

40 Con respecto a los agentes refrescantes, se pueden emplear diversos agentes refrescantes bien conocidos. Por ejemplo, los agentes refrescantes útiles incluyen metanol, xilitol, mentano, mentona, mentilacetato, mentilsalicilato, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), N-etil-p-mentano-3-carboxamida (WS-3), mentilsuccinato, 3,1-mentoxipropano-1,2-diol, entre otros. Estos y otros agentes refrescantes adecuados se describen además en las siguientes patentes, las cuales se incorporan todas en su totalidad como referencia: US-4.230.688 y US-4.032.661 concedidas a Rowell y col.; US-4.459.425 concedida a Amano y col.; US-4.136.163 concedida a Watson y col.; y US-5.266.592 concedida a Grub y col. Estos agentes refrescantes pueden estar presentes en uno o varios de los recubrimientos exteriores de la goma, en la región de la goma que rodea el relleno líquido, en el relleno líquido per se o en cualquier combinación de esas tres zonas de la goma. Los agentes refrescantes, cuando se utilizan en la

composición de recubrimiento exterior de la goma, están generalmente presentes en una cantidad aproximada de entre un 0,01% y un 1,0%. Cuando se utilizan en otras partes de la goma, como la región de la goma o el relleno central, pueden estar presentes en cantidades aproximadas de entre un 0,001% y un 10% en peso de la pieza de goma de mascar total.

5 Los componentes de sensación de calor pueden seleccionarse a partir de una gran variedad de compuestos conocidos por proporcionar una señal sensorial de calor al usuario. Estos compuestos ofrecen la sensación de calor, en particular en la cavidad bucal, y frecuentemente intensifican la percepción de los aromatizantes, edulcorantes y otros componentes organolépticos. Entre los compuestos de sensación de calor útiles se incluyen vanillil alcohol n-butil éter (TK-1000) suministrado por Takasago Perfumary Company Limited, Tokio, Japón, vanillil alcohol n-propil éter, vanillil alcohol isopropil éter, vanillil alcohol isobutil éter, vanillil alcohol n-amino éter, vanillil alcohol isoamil éter, vanillil alcohol n-hexil éter, vanillil alcohol metil éter, vanillil alcohol etil éter, gingerol, shogaol, paradol, zingerona, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, homodihidrocapsaicina, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isoamílico, alcohol bencílico, glicerina y sus combinaciones.

15 Las características y ventajas de la presente invención se muestran más detalladamente en los siguientes ejemplos, que se proporcionan a título ilustrativo y no han de ser interpretados en modo alguno como limitativos de la invención.

**Ejemplos**

Ejemplo 1: Encapsulación del tripolifosfato de sodio (STP)

20 En el presente ejemplo se prepara un sistema de administración oral. El sistema incluye tripolifosfato de sodio (STP) como componente activo; y una matriz de polivinilacetato que encapsula el STP. Los componentes del sistema de administración se indican en la tabla 1.

Tabla 1

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	52,00
Aceite hidrogenado	3,00
STP	45,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 El procedimiento utilizado para preparar el sistema de administración es el siguiente: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 105 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. El aceite hidrogenado se agrega al acetato de polivinilo fundido. Después se agrega tripolifosfato de sodio (STP) a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa de polímero fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 590 micrómetros. La matriz de STP encapsulado se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 2: Encapsulación de tripolifosfato de sodio (STP), hexametrafosfato de sodio (SHMP) y sucralosa

35 En el presente ejemplo se prepara otro sistema de administración oral. El sistema incluye STP, SHMP y sucralosa como componentes activos. El sistema también incluye una matriz de acetato de polivinilo, que encapsula las sustancias activas. Los componentes del sistema de administración se indican en la tabla 2.

Tabla 2

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	62,00
Aceite hidrogenado	3,00
STP	20,00
SHMP	10,00
Sucralosa	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

El procedimiento utilizado para preparar el sistema de administración es el siguiente: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 85 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. El aceite hidrogenado se agrega entonces al acetato de polivinilo fundido. Después se agrega STP, SHMP y sucralosa a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa de polímero fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 590 micrómetros. La encapsulación se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 3: Encapsulación de tripolifosfato de sodio, estearato de sodio y sucralosa

En el presente ejemplo se prepara un sistema de administración oral más. Este sistema incluye las siguientes sustancias activas: STP, estearato de sodio y sucralosa. El sistema también incluye acetato de polivinilo, que encapsula las sustancias activas al menos parcialmente. Los componentes del sistema de administración se indican en la tabla 3.

Tabla 3

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	57,00
Aceite hidrogenado	3,00
STP	20,00
Estearato de sodio	15,00
Sucralosa	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

El procedimiento utilizado para preparar el sistema de administración es el siguiente: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 85 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. El aceite hidrogenado se agrega entonces al acetato de polivinilo fundido. Después se agrega estearato de sodio y sucralosa a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa de polímero fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 590 micrómetros. La encapsulación se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 4: Composición de goma de mascar que incluye encapsulación de STP/polivinilacetato (del ejemplo 1)

Se prepara una composición de goma de mascar de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando el STP encapsulado en acetato de polivinilo preparado en el ejemplo 1. Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 4.

Tabla 4

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	36,0
Sorbitol	53,8
Glicerina	1,0
Sabor	2,5
Encapsulación de tripolifosfato de sodio/acetato de polivinilo (del ejemplo 1)	6,7
<b>Total</b>	<b>100</b>

La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

La tabla 5 siguiente presenta la liberación de STP de las gomas de mascar que incluyen STP encapsulado (composición de la tabla 4) en comparación con la misma composición de goma que incluye STP libre. Se midió el porcentaje de STP que permanece en el bolo durante un período aproximado de 20 minutos. Los resultados de la tabla 5 se presentan gráficamente en la Figura 1.

Tabla 5

Tiempo de masticación	0 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.
STP libre	100,0%	20,3%	2,0%	1,3%	0,0%
STP encapsulado	100,0%	79,0%	44,0%	27,0%	14,0%

De los resultados de la tabla 5 (y de la Figura 1) se desprende que un sistema de administración de la presente invención permite liberar una cantidad controlada de la sustancia activa (por ejemplo, STP) durante un período de tiempo más largo que en el caso de una composición de goma donde la sustancia activa está libre. Por el contrario, en la goma donde la sustancia activa está libre, inicialmente se administra una elevada concentración de la sustancia activa, seguido de ausencia de sustancia activa, lo cual no es deseable. Los sistemas de administración de la presente invención mejoran la uniformidad de liberación de la sustancia activa y prolongan su liberación de manera controlada.

5  
10 Ejemplo 5: Evaluación de la eficacia quitamanchas de las composiciones de goma de mascar, incluyendo sustancias activas libres o encapsuladas

Se evaluó la eficacia quitamanchas de gomas de mascar que contenían STP libre o encapsulado. En particular, se probó la capacidad de las composiciones de goma de mascar de quitar manchas en ocho piezas de esmalte. Se indican los valores medios en la tabla 6. El experimento se llevó a cabo utilizando una modificación de los métodos de laboratorio desarrollados por Kleber, CJ et al.; A mastication device designed for the evaluation of chewing gums, J Dent Res. 60 (11); 109-114, Nov. 1981. Se midió cuantitativamente la cantidad de mancha presente en los dientes antes y después del tratamiento utilizando un colorímetro. En la preparación para el tratamiento, se determinaron las puntuaciones de mancha base L\*a\*b\* de los especímenes dentales y se utilizaron para estratificar los dientes en grupos equilibrados de 8 especímenes cada uno. Se utilizó un instrumento mecánico con un sistema de flujo para simular la masticación humana a fin de tratar los especímenes dentales con la goma de mascar de prueba. Para las pruebas, se colocó un bloque de espécimen con cuadrados de esmalte en los portadientes superior e inferior del instrumento.

15  
20  
25 Se puso saliva artificial (15 ml, pH 7,5) en el depósito. Se colocaron aproximadamente 1,5 gramos de goma de mascar de prueba (es decir, 2 tabletas) entre las palas de reposicionamiento, justo encima del espécimen dental inferior. Después se puso en marcha el motor de masticación y se trataron los dos bloques de espécimen con los cuadrados de esmalte con las gomas de mascar durante 10 minutos. Se repitió este procedimiento de tratamiento 6 veces consecutivas (un total de 60 minutos de tratamiento). Se utilizaron gomas y saliva artificial nuevas en cada período de tratamiento de 10 minutos. Al finalizar el 6° tratamiento, se lavaron los especímenes, se dejaron secar durante 30 minutos y se realizaron mediciones de color.

30 Medición de las manchas

El color de la mancha extrínseca en los dientes bovinos se midió tomando lecturas de absorbancia de reflectancia difusa con un espectrofotómetro Minolta<sup>8</sup>. Se realizaron mediciones de absorbancia en todo el espectro de color visible utilizando la escala de color CIELAB. Esta escala cuantifica el color de acuerdo con 3 parámetros, L\* (escala de claridad-oscuridad), a\* (cromatismo rojo-verde), y b\* (cromatismo amarillo-azul). A fin de obtener mediciones reproducibles, se dejó que los especímenes de esmalte manchados se secaran al aire a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de realizar las mediciones. Las mediciones se realizaron alineando el centro del segmento de 4 mm cuadrados del esmalte manchado directamente con la apertura de 3 mm de diámetro del espectrofotómetro Minolta. Se realizaron una media de 3 mediciones de absorbancia por cada espécimen utilizando la escala L\*a\*b\*.

35

Cálculos de manchas

Se calculó el cambio total de color de los dientes manchados aplicando la ecuación CIELAB  $\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ . Los componentes individuales de la escala L\*a\*b\* representan los cambios específicos en la gama de blancos (L\*), en la gama de rojo-verde (a\*) y en la gama de amarillo-azul (b\*). El valor  $\Delta E$  resume el cambio total por cada factor de color ( $\Delta L^*$ ,  $\Delta a^*$ , y  $\Delta b^*$ ) y representa la capacidad de la goma de mascar de prueba para eliminar manchas y blanquear los dientes. Los datos se calcularon y definieron de la forma siguiente: Mancha eliminada = puntuación  $\Delta E$  tras el tratamiento (tabla 6).

40  
45

Tabla 6

Eficacia quitamanchas de las gomas de mascar que incluyen sustancias activas libres o encapsuladas

Prototipo	$\Delta E$
STP 0,5% libre	2,4

Prototipo	$\Delta E$
STP 0,5% encapsulado (del ejemplo 1)	3,6
Estearato de sodio 0,5%, STP 0,5% libres (del ejemplo 2)	4,3
Estearato de sodio 0,5%, STP 0,5% encapsulados	5,1

5 Como se indica en la tabla 6, una composición de goma de mascar que incluía STP encapsulado (del ejemplo 1) cambió el color de los dientes manchados en mayor medida que la misma composición con STP libre. Por otra parte, una composición de goma de mascar que incluía estearato de sodio y STP encapsulados (del ejemplo 2) cambió el color de los dientes manchados en mayor medida que la misma composición con estearato de sodio y STP libres.

Ejemplo 6: Encapsulación de enzimas (ejemplos 6 a 18, 20 a 32, 34 a 44, 47, 57, 61, 71, no conformes a la invención)

10 Los sistemas de administración del ejemplo 6 están dirigidos a la encapsulación de la glucosa oxidasa, ya sea por sí sola (tabla 7) o en combinación con otras sustancias activas (tabla 8). Los componentes del sistema de administración se indican en las tablas 7 y 8.

15 En los sistemas de administración del presente ejemplo, la glucosa oxidasa se encapsula primero en goma arábica. Esto se hace intentando proporcionar un recubrimiento protector a la enzima termolábil antes de encapsularla en acetato de polivinilo. Por ejemplo, se puede aplicar el recubrimiento de glucosa oxidasa mediante pulverización sobre las partículas de la enzima en suspensión en una corriente de aire fluidificado. Después se puede pulverizar un recubrimiento de goma arábica sobre las partículas de la enzima en suspensión. A partir de ahí, las partículas enzimáticas recubiertas se pueden encapsular en acetato de polivinilo, ya sea por sí solas o en combinación con otras sustancias activas. En los sistemas de administración del presente ejemplo, la glucosa es un activador enzimático. La reacción de la glucosa con la glucosa oxidasa produce un peróxido La sucralosa, cuando está presente, sirve como agente enmascarante del sabor.

20 Tabla 7

Encapsulación de la glucosa oxidasa (GO)

Componentes	Porcentaje en peso
Glucosa oxidasa (encapsulada con goma arábica, 30% GO)	3,00
Glucosa	4,00
Aceite hidrogenado	3,00
Dióxido de silicio	30,00
PVA	60,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Tabla 8

Encapsulación de la glucosa oxidasa con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Glucosa oxidasa (encapsulada con goma arábica, 30% GO)	4,00
Glucosa	4,00
Grasa	3,00
Dióxido de silicio	23,00
PVA	60,00
Sucralosa	6,00

Componentes	Porcentaje en peso
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Los sistemas de administración del presente ejemplo se preparan de la forma siguiente: El PVA se funde aproximadamente a 85 °C en un mezclador de alto cizallamiento. Después se agrega el aceite hidrogenado (grasa) al PVA fundido. Después se agregan el resto de componentes, incluidas las partículas enzimáticas recubiertas, a la mezcla resultante y se mezclan en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los componentes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 590 micrómetros, y la matriz de la sustancia o sustancias activas encapsuladas se almacena como se indica en el ejemplo 1.

Ejemplo 7: Composiciones de goma de mascar que incluyen glucosa oxidasa encapsulada

10 Se prepara una composición de goma de mascar utilizando la glucosa oxidasa encapsulada preparada en el ejemplo 6 (tablas 7 u 8). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 9.

Tabla 9

Composición de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Glucosa oxidasa encapsulada	2,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los ingredientes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los ingredientes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 8: Encapsulación de tensioactivos

20 Los sistemas de administración del ejemplo 8 están dirigidos a la encapsulación de un tensioactivo (por ejemplo, estearato de sodio), ya sea por sí solo (tabla 10) o en combinación con otras sustancias activas (tablas 11 y 12). Los componentes del sistema de administración se indican en las tablas 10-12. La sucralosa sirve como activo enmascarante del sabor.

Tabla 10

Encapsulación de estearato de sodio

Componentes	Porcentaje en peso
Estearato de sodio	20
Relleno	20
PVA	60
<b>Total</b>	<b>100</b>

Tabla 11

25 Encapsulación de estearato de sodio con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Estearato de sodio	30
Talco	8
PVA	56
Sucralosa	6
<b>Total</b>	<b>100</b>

Tabla 12

Encapsulación de una combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Estearato de sodio	10
Tripolifosfato de sodio (STP)	10
Dióxido de silicio	14
PVA	60
Sucralosa	6
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Los sistemas de administración de la presente invención se preparan de la forma siguiente: Se funde el PVA como se ha descrito en el ejemplo 1. El resto de componentes de los sistemas de administración de las tablas 10, 11 o 12 se agregan al PVA fundido y se mezclan en condiciones de alto cizallamiento. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 590 micrómetros, y la matriz de la sustancia activa encapsulada se almacena como se indica en el ejemplo 1.

10 Ejemplo 8A: Composiciones de goma de mascar que incluyen estearato de sodio encapsulado

Se prepara una composición de goma de mascar utilizando el estearato de sodio encapsulado preparado en el ejemplo 8 (tablas 10, 11 o 12). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 13.

Tabla 13

Composición de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Estearato de sodio encapsulado	5,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los ingredientes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los ingredientes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 9: Encapsulación de peróxidos

20 En el presente ejemplo, se encapsula peróxido de carbamida, ya sea por sí solo (tabla 15) o en combinación con fosfato de dicalcio (tabla 14) utilizando un recubrimiento pulverizado de partículas fluidificadas de PVA.

Tabla 14

Encapsulación de peróxido de carbamida y fosfato de dicalcio

Componentes	Porcentaje en húmedo	Porcentaje en seco
<b>Núcleos centrales</b>		
Peróxido de carbamida	22,8	50
Fosfato de dicalcio	9,0	20
<b>Solución de recubrimiento</b>		
Tolueno	54,5	
Acetato de polivinilo	13,6	30



Componentes	Porcentaje en húmedo	Porcentaje en seco
	100	100

Tabla 15

Encapsulación de peróxido de carbamida

Componentes	Porcentaje en húmedo	Porcentaje en seco
<b>Núcleos centrales</b>		
Peróxido de carbamida	18,24	40
STP	9,0	20
Sucralosa	4,66	10
<b>Solución de recubrimiento</b>		
Tolueno	54,5	
Acetato de polivinilo	13,6	30
	100	100

- 5 El procedimiento utilizado para preparar los sistemas de administración en el presente ejemplo es el siguiente: Se utiliza el proceso Wurster para encapsular peróxido de carbamida, ya sea por sí solo (tabla 15) o en combinación con fosfato de dicalcio (tabla 14). Se preparan soluciones de recubrimiento utilizando las composiciones de las tablas 14 o 15 agitando el tolueno y el polivinilacetato a 35 °C durante 2 h. El polvo de peróxido de carbamida o fosfato de dicalcio se suspende en una corriente de aire fluidificada, que genera un flujo generalmente cíclico delante de una boquilla de pulverización. La boquilla pulveriza un flujo atomizado de la solución de recubrimiento durante 10 240 minutos. Las partículas recubiertas se secan después en la cámara fluidificada durante 50 minutos y se almacenan a menos de 35 °C en seco.

Ejemplo 10: Composiciones de goma de mascar que incluyen peróxido de carbamida encapsulado

- 15 Se prepara una composición de goma de mascar utilizando el peróxido de carbamida encapsulado preparado en el ejemplo 9 (tablas 14 o 15). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 16.

Tabla 16

Composiciones de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Peróxido de carbamida encapsulado	6,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 20 La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 11: Encapsulación de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio CCP-CP (Recaldent)

- 25 El ejemplo 11 se dirige a la encapsulación de un agente de remineralización dental (es decir, Recaldent), ya sea por sí solo (tabla 17) o en combinación con otras sustancias activas (tabla 18). Como se indica en la tabla 18, el Recaldent puede combinarse con otras sustancias activas, como un agente anticaries (por ejemplo, fluoruro de sodio), un agente anticáculos (por ejemplo, STP) y un agente enmascarante del sabor (por ejemplo, sucralosa). Los agentes enmascarantes del sabor son útiles para enmascarar sabores amargos o metálicos, como los que se pueden asociar a los agentes anticáculos, como sales fosfáticas, etc.

Tabla 17

Componentes	Porcentaje en peso
Recaldent	29
Aceite hidrogenado	3
Talco	7
PVA	61

Tabla 18

Combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Recaldent	20
Fluoruro de sodio	1
Tripolifosfato de sodio (STP)	17
Aceite hidrogenado	3
Sucralosa	6
PVA	53

- 5 Los sistemas de administración indicados en las tablas 17 y 18 se preparan utilizando métodos similares al método descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 12: Composiciones de goma de mascar que incluyen Recaldent encapsulado

Se preparan composiciones de goma de mascar utilizando el Recaldent encapsulado preparado en el ejemplo 11 (tablas 17 o 18). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 19.

10 Tabla 19

Composiciones de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	10,00
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Recaldent encapsulado	5,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 15 Las composiciones de goma de mascar se preparan de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajustan los tamaños de las composiciones de goma de mascar resultantes.

Ejemplo 13: Encapsulación de agentes refrescantes del aliento

- 20 El ejemplo 13 se dirige a la encapsulación de un agente refrescante del aliento (clorofila), ya sea por sí solo (tabla 20) o en combinación con otras sustancias activas (tablas 21 y 22). En la composición del sistema de administración de la tabla 21, la clorofila se encapsula con sucralosa, que puede servir como edulcorante y como agente enmascarante del sabor. Asimismo, en la composición del sistema de administración de la tabla 22, se utilizan clorofila y mentol-ciclodextrina como agentes refrescantes del aliento, encapsulados junto con la sucralosa (un agente enmascarante del sabor y edulcorante) en la matriz polimérica de PVA.

Tabla 20

- 25 Encapsulación de la clorofila

Componentes	Porcentaje en peso
Clorofila	40
PVA	60

Tabla 21

Encapsulación de la clorofila con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Clorofila	34
PVA	60
Sucralosa	6

5

Tabla 22

Encapsulación de una combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Clorofila	27
Complejo mentol-ciclodextrina	7
Sucralosa	6
PVA	60

- 10 Las composiciones del sistema de administración del presente ejemplo se preparan fundiendo PVA a una temperatura aproximada de 105 °C en un mezclador de alto cizallamiento. A continuación se agregan el resto de componentes y se mezclan en condiciones de alto cizallamiento. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura como se indica en el ejemplo 1 y la matriz con las sustancias activas encapsuladas se almacena en recipientes herméticos con bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 14: Composiciones de goma de mascar que incluyen composiciones clorofilicas encapsuladas

- 15 Se preparan las composiciones de goma utilizando las composiciones clorofilicas encapsuladas preparadas en el ejemplo 13 (composiciones de las tablas 20, 21 o 22). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 23.

Tabla 23

Composiciones de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Clorofila encapsulada	5,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

20

La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

- 25 Ejemplo 15: Encapsulación de agentes para combatir el mal aliento

5 El ejemplo 15 se dirige a la encapsulación de un agente para combatir el mal aliento (por ejemplo, citrato de zinc), ya sea por sí solo (tabla 24) o en combinación con otros agentes activos (tablas 24A y 25). En la composición del sistema de administración de la tabla 24A, el citrato de zinc está encapsulado junto con un agente anticálculos (por ejemplo, STP) y un agente enmascarante del sabor o edulcorante (por ejemplo, sucralosa). En la composición del sistema de administración de la tabla 25, el citrato de zinc está encapsulado junto con un agente anticálculos (por ejemplo, STP), un tensioactivo (por ejemplo, estearato de sodio) y un agente enmascarante del sabor o edulcorante (por ejemplo, sucralosa).

Tabla 24

Encapsulación de citrato de zinc

Componentes	Porcentaje en peso
Citrato de zinc	40
PVA	60

10

Tabla 24A

Encapsulación de una combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Citrato de zinc	7
Tripolifosfato de sodio (STP)	27
PVA	60
Sucralosa	6

Tabla 25

15 Encapsulación de una combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Citrato de zinc	10
Tripolifosfato de sodio (STP)	17
Sucralosa	3
Estearato de sodio	10
PVA	60

Las composiciones del sistema de administración se preparan como se ha descrito en el ejemplo 13.

Ejemplo 16: Composiciones de goma de mascar que incluyen citrato de zinc encapsulado

20 Se preparan composiciones de goma de mascar utilizando el citrato de zinc encapsulado preparado en el ejemplo 15 (tablas 24, 24A o 25). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 26.

Tabla 26

Composiciones de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Citrato de zinc encapsulado	5,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se

mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 17: Encapsulación del agente desensibilizante

5 El ejemplo 17 se dirige a la encapsulación de un agente desensibilizante (por ejemplo, nitrato de potasio), ya sea por sí solo (tabla 27) o en combinación con otras sustancias activas (tablas 28 y 29). En la composición del sistema de administración de la tabla 28, se encapsula nitrato de potasio junto con la sucralosa (un edulcorante y agente enmascarante del sabor). Además, en la composición del sistema de administración de la tabla 29, se encapsula nitrato de potasio junto con STP (un agente anticálculos) y sucralosa (un edulcorante y agente enmascarante del sabor).

10 Tabla 27

Encapsulación de nitrato de potasio

Componentes	Porcentaje en peso
Nitrato de potasio	40
PVA	60

Tabla 28

Encapsulación de nitrato de potasio con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Nitrato de potasio	38
PVA	60
Sucralosa	2

15

Tabla 29

Encapsulación de una combinación de sustancias activas con una sustancia activa enmascarante del sabor

Componentes	Porcentaje en peso
Nitrato de potasio	17
Tripolifosfato de sodio (STP)	16
PVA	60
Sucralosa	7

Las composiciones del sistema de administración se preparan como se ha descrito en el ejemplo 13.

20 Ejemplo 18: Composiciones de goma de mascar que incluyen nitrato de potasio encapsulado

Se preparan composiciones de goma de mascar utilizando el nitrato de potasio encapsulado preparado en el ejemplo 17 (tablas 27, 28 o 29). Los componentes de la goma de mascar se indican en la tabla 30.

Tabla 30

Composiciones de goma de mascar

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,0
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,0
Sabor	4,67
Glicerina	1,5
Lecitina	0,2
Nitrato de potasio encapsulado	3,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

25

Las composiciones de goma de mascar se preparan de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

- 5 Los ejemplos 18 a 31 (tablas 31-44) están dirigidos a otros sistemas de administración oral de la presente invención. En los ejemplos 18 a 31, un único componente activo se encapsula, al menos parcialmente, en una matriz de PVA por extrusión. La sustancia activa se encapsula junto con un plastificante (aceite hidrogenado) y un emulsionante (glicerol monoestearato). Los ejemplos 32-43 (tablas 45-56) están dirigidos a composiciones de goma que incluyen estos sistemas de administración.

10 Ejemplo 19: Encapsulación de tripolifosfato de sodio

Tabla 31

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Tripolifosfato de sodio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 15 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega STP a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 20: Encapsulación de fluoruro de sodio (NaF)

20 Tabla 32

Componentes,	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	65,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Fluoruro de sodio	30,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 25 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega NaF a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 21: Encapsulación de peróxido de calcio

Tabla 33

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00

Componentes	Porcentaje en peso
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Peróxido de calcio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega peróxido de calcio a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 22: Encapsulación de cloruro de zinc

10 Tabla 34

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	65,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Cloruro de zinc	30,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. A continuación se agrega aceite hidrogenado y glicerol monoestearato al acetato de polivinilo fundido. Después se agrega cloruro de zinc a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 23: Encapsulación de peróxido de carbamida

20 Tabla 35

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Peróxido de carbamida	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. Después se agrega peróxido de carbamida a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de

420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 24: Encapsulación de nitrato de potasio (KNO<sub>3</sub>)

Tabla 36

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Nitrato de potasio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega KNO<sub>3</sub> a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 25: Encapsulación de clorhexidina

Tabla 37

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Clorhexidina	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega clorhexidina a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 26: Encapsulación de estearato de sodio

Tabla 38

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Estearato de sodio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>



Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega estearato de sodio a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

5

Ejemplo 27: Encapsulación de bicarbonato de sodio

Tabla 39

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Bicarbonato de sodio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

15

Ejemplo 28: Encapsulación de cloruro de cetilpiridinio (CPC)

Tabla 40

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Cloruro de cetilpiridinio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

20

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega CPC a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

25

Ejemplo 29: Encapsulación de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio CCP-CP (Recaldent)

Tabla 41

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Recaldent	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

30

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega Recaldent a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 30: Encapsulación de ricinoleato de sodio

Tabla 42

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Ricinoleato de sodio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega ricinoleato de sodio a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 31: Encapsulación de hexametfosfato de sodio (SHMP)

Tabla 43

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Hexametfosfato de sodio	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega SHMP a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 32: Encapsulación de urea

Tabla 44

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Urea	40,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega urea a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo.

Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 33: Composiciones de goma de mascar que incluyen tripolifosfato de sodio encapsulado (STP)

Tabla 45

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
STP encapsulado (del ejemplo 18)	7,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5

Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

10 Ejemplo 34: Composición de goma de mascar que incluye fluoruro de sodio encapsulado (NaF)

Tabla 46

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
NaF encapsulado (del ejemplo 19)	0,40
<b>Total</b>	<b>100</b>

15

Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 35: Composición de goma de mascar que incluye peróxido de calcio encapsulado

Tabla 47

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00

Componentes	Porcentaje en peso
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Peróxido de calcio encapsulado (del ejemplo 20)	3,40
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 36: Composición de goma de mascar que incluye cloruro de zinc encapsulado

Tabla 48

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Cloruro de zinc encapsulado (del ejemplo 21)	1,10
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 37: Composición de goma de mascar que incluye peróxido de carbamida encapsulado

Tabla 49

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20

Componentes	Porcentaje en peso
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Peróxido de carbamida encapsulado (del ejemplo 22)	3,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 38: Composición de goma de mascar que incluye nitrato de potasio encapsulado

Tabla 50

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Nitrato de potasio encapsulado (del ejemplo 23)	6,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 39: Composición de goma de mascar que incluye estearato de sodio encapsulado

Tabla 51

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Estearato de sodio encapsulado (del ejemplo 25)	3,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

20 Ejemplo 40: Composición de goma de mascar que incluye bicarbonato de sodio encapsulado

Tabla 52

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Bicarbonato de sodio encapsulado (del ejemplo 26)	4,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 41: Composición de goma de mascar que incluye Recaldent encapsulado

Tabla 53

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Recaldent encapsulado (del ejemplo 28)	4,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 42: Composición de goma de mascar que incluye ricinoleato de sodio

Tabla 54

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15

Componentes	Porcentaje en peso
Ricinoleato de sodio encapsulado (del ejemplo 29)	2,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 43: Composición de goma de mascar que incluye hexametrafosfato de sodio encapsulado (SHMP)

Tabla 55

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
SHMP encapsulado (del ejemplo 30)	5,00
Sucralosa encapsulada	0,90
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 44: Composición de goma de mascar que incluye urea encapsulada

Tabla 56

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Urea encapsulada (del ejemplo 31)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Los ejemplos 44-57 (tablas 57-70) abajo se dirigen a otros sistemas de administración oral adicionales de la presente invención. En los ejemplos 44-57, se encapsulan varios componentes activos, al menos parcialmente, en una matriz de PVA por extrusión. Las sustancias activas se encapsulan junto con un plastificante (aceite hidrogenado) y un emulsionante (glicerol monoestearato). Los ejemplos 58-71 (tablas 71-84) se dirigen a composiciones de goma que incluyen estos sistemas de administración.

Ejemplo 45: Encapsulación de tripolifosfato de sodio (STP), estearato de sodio y sucralosa

Tabla 57

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Tripolifosfato de sodio	20,00
Estearato de sodio	10,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 46: Encapsulación de fluoruro de sodio (NaF), STP y sucralosa

Tabla 58

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	57,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Tripolifosfato de sodio	25,00
Fluoruro de sodio	3,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 47: Encapsulación de peróxido de calcio, SHMP y sucralosa

Tabla 59

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Peróxido de calcio	7,00
Hexametafosfato de sodio	23,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>



Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 48: Encapsulación de cloruro de zinc, STP y aspartamo

Tabla 60

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Cloruro de zinc	4,00
Tripolifosfato de sodio	26,00
Aspartamo	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 49: Encapsulación de peróxido de carbamida, STP y sucralosa

Tabla 61

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Tripolifosfato de sodio	20,00
Peróxido de carbamida	10,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 50: Encapsulación de nitrato de potasio (KNO<sub>3</sub>), STP y sucralosa

Tabla 62

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Nitrato de potasio	10,00
Tripolifosfato de sodio	20,00
Sucralosa	10,00

Componentes	Porcentaje en peso
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 51: Encapsulación de clorhexidina, STP, NaF y aspartamo

10 Tabla 63

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Clorhexidina	4,00
Tripolifosfato de sodio	23,00
Fluoruro de sodio	3,00
Aspartamo	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 52: Encapsulación de estearato de sodio, STP, mentol y sucralosa

20 Tabla 64

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Estearato de sodio	4,00
Tripolifosfato de sodio	19,00
Mentol	7,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador Sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 53: Encapsulación de bicarbonato de sodio, STP, estearato de sodio y sucralosa

30 Tabla 65

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Estearato de sodio	4,00
Tripolifosfato de sodio	19,00
Bicarbonato de sodio	7,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 54: Encapsulación de cloruro de cetilpiridinio (CPC), NaF, STP y sucralosa

10 Tabla 66

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Cloruro de cetilpiridinio	4,00
Tripolifosfato de sodio	23,00
Fluoruro de sodio	3,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 55: Encapsulación de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio CCP-CP (Recaldent), STP y sucralosa

20 Tabla 67

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Recaldent	10,00
Tripolifosfato de sodio	20,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los

ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 56: Encapsulación de ricinoleato de sodio, STP y aspartamo

5 Tabla 68

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Ricinoleato de sodio	4,00
Tripolifosfato de sodio	26,00
Aspartamo	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 57: Encapsulación de hexametfosfato de sodio (SHMP), estearato de sodio y sucralosa

15 Tabla 69

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Hexametfosfato de sodio	26,00
Estearato de sodio	4,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

20 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 110 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agrega SHMP a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 58: Encapsulación de urea, STP y sucralosa

Tabla 70

Componentes	Porcentaje en peso
Poli(acetato de vinilo)	55,00
Aceite hidrogenado	3,75
Monoestearato de glicerol	1,25
Urea	10,00
Tripolifosfato de sodio	20,00
Sucralosa	10,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

25 Procedimiento: El acetato de polivinilo se funde a una temperatura de aproximadamente 80 °C en un mezclador de alto cizallamiento, como un extrusor (de tornillo simple o doble) o un mezclador sigma o Banbury. Después se

- 5 agrega el aceite hidrogenado y el glicerol monoestearato al polivinilacetato fundido. A continuación se agregan las sustancias activas a la mezcla resultante y se mezcla en condiciones de alto cizallamiento para dispersar los ingredientes por completo. Se enfría la masa polimérica fundida así cargada y se tritura hasta obtener partículas de menos de 420 micrómetros. La matriz encapsulada se almacena en recipientes herméticos con un bajo nivel de humedad a menos de 35 °C.

Ejemplo 59: Composición de goma de mascar que incluye tripolifosfato de sodio (STP), estearato de sodio y sucralosa encapsulados

Tabla 71

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
STP, estearato de sodio y sucralosa encapsulados (del ejemplo 44)	7,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 60: Composición de goma de mascar que incluye fluoruro de sodio (NaF), STP y sucralosa encapsulados

15 Tabla 72

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
NaF, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 45)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 20 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 61: Composición de goma de mascar que incluye peróxido de calcio, SHMP y sucralosa encapsulados

Tabla 73

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20

Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Peróxido de calcio, SHMP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 46)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 62: Composición de goma de mascar que incluye cloruro de zinc, STP y aspartamo encapsulados

Tabla 74

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Cloruro de zinc, STP y aspartamo encapsulados (del ejemplo 47)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 63: Composición de goma de mascar que incluye peróxido de carbamida, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 75

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Peróxido de carbamida, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 48)	3,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 64: Composición de goma de mascar que incluye nitrato de potasio, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 76

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Nitrato de potasio y STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 49)	6,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 65: Composición de goma que incluye clorhexidina, STP, NaF y aspartamo encapsulados

Tabla 77

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Clorhexidina, STP, NaF y aspartamo encapsulados (del ejemplo 50)	6,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

- 15 Ejemplo 66: Composición de goma de mascar que incluye estearato de sodio, mentol, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 78

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67

Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Estearato de sodio, mentol, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 51)	6,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 67: Composición de goma de mascar que incluye bicarbonato de sodio, STP, estearato de sodio y sucralosa encapsulados

Tabla 79

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Bicarbonato de sodio, STP, estearato de sodio y sucralosa encapsulados (del ejemplo 52)	6,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

- 10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

- 15 Ejemplo 68: Composición de goma de mascar que incluye cloruro de cetilpiridinio (CPC), NaF, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 80

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
CPC, NaF, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 53)	4,00
<b>Total</b>	<b>100</b>



Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

5 Ejemplo 69: Composición de goma de mascar que incluye Recaldent, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 81

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Recaldent, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 54)	4,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 70: Composición de goma de mascar que incluye ricinoleato de sodio, STP y aspartamo encapsulados

Tabla 82

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Ricinoleato de sodio, STP y aspartamo encapsulados (del ejemplo 55)	4,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

15 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

20 Ejemplo 71: Composición de goma de mascar que incluye hexametáfosfato de sodio encapsulado (SHMP). Estearato de sodio y sucralosa

Tabla 83

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67

ES 2 525 530 T3

Componentes	Porcentaje en peso
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
SHMP, estearato de sodio y sucralosa encapsulados (del ejemplo de 56)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

5 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

Ejemplo 72: Composición de goma de mascar que contiene urea, STP y sucralosa encapsulados

Tabla 84

Componentes	Porcentaje en peso
Base de goma	39,00
Sorbitol	c.s.
Manitol	9,00
Sabor	3,67
Glicerina	1,50
Lecitina	0,20
Aspartamo	0,30
AceK	0,15
Urea, STP y sucralosa encapsulados (del ejemplo 57)	5,00
<b>Total</b>	<b>100</b>

10 Procedimiento: La composición de goma de mascar se prepara de la forma siguiente. La base de goma se funde a una temperatura adecuada en un mezclador. Después se agregan los componentes restantes a la base de goma fundida y se mezclan hasta dispersar los componentes por completo. Se ajusta el tamaño de la composición de goma de mascar resultante.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración oral que comprende: al menos un componente activo; y una matriz polimérica que encapsula al menos parcialmente el citado al menos un componente activo, teniendo dicha matriz polimérica una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) y comprendiendo al menos un polímero que tiene una absorción de agua mensurable conforme a la norma ASTM D570-98 de 0,01% a 50% en peso, en donde el al menos un componente activo comprende tripolifosfato de sodio como un agente anticáculos.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de administración, cuando se utiliza en una composición oral, libera una cantidad controlada del componente activo en una cavidad bucal durante un período de tiempo más largo que en el caso de una composición oral en donde el componente activo está libre.
3. El sistema de la reivindicación 2, en donde el período de tiempo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos.
4. El sistema de la reivindicación 3, en donde al menos el 50% del componente activo permanece en la composición oral después del período de tiempo de 5 a 60 minutos.
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde la matriz polimérica tiene una resistencia a la tracción de aproximadamente  $13,7 \times 10^7$  Pa a  $34,5 \times 10^7$  Pa (de 20.000 a aproximadamente 50.000 psi).
6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el polímero se selecciona de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, polimetilmetacrilato, polietilentereftalato y combinaciones de los mismos.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el al menos un componente activo es un agente anticáculos y un agente enmascarante del sabor.
8. El sistema de la reivindicación 7, en donde el agente enmascarante del sabor es un edulcorante intenso.
9. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de administración incluye un agente modificador de la resistencia a la tracción.
10. El sistema de la reivindicación 9, en donde se selecciona una cantidad del agente modificador de la resistencia a la tracción de menos del 15%, menos del 10% y menos del 5% en peso del sistema de administración.
11. El sistema de la reivindicación 9, en donde el agente modificador de la resistencia a la tracción se selecciona de grasas, ceras, plastificantes, emulsionantes, polímeros de bajo y alto peso molecular, material de carga y combinaciones de los mismos.
12. El sistema de la reivindicación 1, en donde dicha matriz polimérica incluye además un disolvente, un plastificante, un material de carga o una combinación de los mismos.
13. Una composición oral que comprende el sistema de administración oral de cualquier reivindicación anterior.
14. La composición oral de la reivindicación 13, que comprende además una composición vehículo seleccionada de un elastómero, una base de dulce, una base de pasta dental, una base de gel dentífrico y una base de polvo dental.
15. La composición oral de la reivindicación 14, en donde la composición se selecciona de composiciones de píldoras, composiciones de menta, composiciones de caramelos, composiciones de pasta dental, composiciones de gel dentífrico, composiciones de enjuague bucal, composiciones de colutorios, composiciones de polvo dental, composiciones de goma de mascar y combinaciones de los mismos.
16. Una composición de goma de mascar que comprende: (a) un elastómero; y (b) un sistema de administración según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
17. Un método para preparar un sistema de administración oral, comprendiendo el método: encapsular al menos parcialmente al menos un componente activo en una matriz polimérica, formando así un sistema de administración oral, teniendo dicha matriz polimérica una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente  $44,81 \times 10^6$  Pa (6500 psi) y comprendiendo al menos un polímero que tiene una absorción de agua mensurable conforme a la norma ASTM D570-98 de 0,01% a 50% en peso, en donde el al menos un componente activo comprende tripolifosfato de sodio como un agente anticáculos.
18. Un método para preparar una composición de goma, comprendiendo el método el suministro de una composición de administración oral según la reivindicación 1.

