

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 161**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A23L 33/16 | (2006.01) |
| A23L 33/17 | (2006.01) |
| A23G 3/36 | (2006.01) |
| A23G 3/44 | (2006.01) |
| A23G 4/06 | (2006.01) |
| A23G 4/14 | (2006.01) |
| A61K 8/19 | (2006.01) |
| A61K 8/24 | (2006.01) |
| A61K 8/64 | (2006.01) |
| A61Q 11/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2007 PCT/US2007/008622**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2007 WO07117627**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007 E 07755032 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2001436**

54 Título: **Complejo de fosfato de calcio y sales en sistemas de suministro oral**

30 Prioridad:

05.04.2006 US 789525 P
05.04.2006 US 789528 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TANCREDI, DORIS;
HOLME, SAMANTHA y
LUO, SHIUH

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 619 161 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

Complejo de fosfato de calcio y sales en sistemas de suministro oral

5 **Campo**

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para remineralizar esmalte dental de mamíferos. Los métodos emplean sistemas de suministro oral, tales como goma de mascar o composiciones de confitería, para el suministro de un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína. Los sistemas de suministro oral incluyen de forma adicional una sal de calcio y/o de fosfato.

Antecedentes

15 La formación de caries dentales en dientes también se ha estudiado bien. Aunque el uso de fluoruros ha disminuido la prevalencia de caries dental, la enfermedad sigue siendo un problema de salud pública. Se entiende que las caries son el resultado de la acumulación de placa en los dientes y la producción de ácidos orgánicos (ácidos de la placa) cuando los microorganismos de la placa fermentan los azúcares y los almidones de los alimentos. Antes de eliminarse por lavado mediante la saliva, los ácidos se acumulan en la placa durante tiempo suficiente para disminuir el pH y para hacer que parte del esmalte, un mineral de calcio-fósforo conocido como hidroxiapatito, se disuelva, esto es, se desmineralice, lo que puede producir caries dental (deterioro de los dientes) y sensibilidad.

20 Se han realizado esfuerzos durante muchos años para resolver el problema de la disolución o desmineralización del esmalte dental y la correspondiente formación de caries dental. Los complejos de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio son conocidos por tener propiedades anticariogénicas de refuerzo de los dientes cuando se utilizan como dentífricos. Los complejos, también denominados complejos CPP-ACP o caseína peptona-fosfato de calcio, son fosfato de calcio estabilizado mediante fosfopéptidos de caseína. CPP-ACP contrarresta la desmineralización potenciando la remineralización mientras se tampona el ácido de la placa. Actúa localizando los iones calcio y fosfato en la superficie dental. El CPP-ACP se comercializa con el nombre Recaldent.

25 Las patentes US-5.130.123 y US-5.227.154 enseñan fosfopéptidos de caseína en la prevención de la caries dental. La publicación internacional WO 98/40406 enseña complejos de fosfopéptido-fosfato de calcio para proporcionar eficacia anticaries. Las patentes US-6.846.500 y US-6.733.818 describen goma de mascar y productos de confitería que contienen una combinación de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo con bicarbonato sódico. La publicación internacional WO 2006/135982 describe complejos supercargados de fosfato de calcio amorfo o fluoruro fosfato de calcio amorfo estabilizados por un fosfopéptido o una fosfoproteína.

30 En US-2005/260266 se describe sistemas de suministro oral que incluyen al menos un componente activo y una matriz de polímero que encapsula al menos parcialmente el al menos un componente activo, donde la matriz de polímero puede tener una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 45 MPa (6.500 psi) y/o incluye al menos un polímero que tiene una absorción de agua de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 % en peso.

35 En WO 98/40406 se describe un complejo de fosfato de calcio estable que comprende fosfato de calcio amorfo o un derivado del mismo estabilizado por un fosfopéptido, en donde el fosfopéptido comprende la secuencia Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-.

40 El artículo 'Dentífricos, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies', de Domenick T. Zero, describe la remineralización de los dientes utilizando dentífricos, colutorios y gomas de mascar, con un enfoque específico en dentífricos que utilizan suministro de fluoruro.

45 En WO2005/002464 se describe una composición para la limpieza dental que incluye un material portador masticable que no es una goma ni una espuma y no se puede disolver ni dispersar rápidamente en la boca, un agente limpiador que no es espumante, un material de barrera y/o agentes anticariogénicos o antibacterianos.

50 La caries dental, sin embargo, sigue siendo un problema en muchas comunidades. El elevado coste para los individuos y la comunidad para tratar la caries dental ha necesitado el desarrollo de nuevos productos para la prevención de la caries.

55 Se necesitan, por lo tanto, nuevos métodos de promoción de la remineralización del esmalte dental de mamíferos. Puesto que muchos consumidores disfrutan el uso de sistemas de suministro oral, especialmente productos de goma de mascar azucarados y productos de confitería, que desmineralizan de forma típica los dientes, son necesarios productos que puedan proporcionar remineralización del esmalte dental de mamíferos.

Sumario

60 La presente invención se refiere a un sistema de suministro oral que comprende:

ES 2 619 161 T3

(a) un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína; y (b) una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato;

5 en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos;

en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o producto de confitería que contiene azúcar,

10 en donde tras el consumo, dicho sistema de suministro oral proporciona un nivel de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que es al menos 12,5 % superior a la cantidad de remineralización proporcionada por el consumo de una composición que es sustancialmente la misma que dicho sistema de suministro oral pero está exenta de dicho complejo y de dichas sales, y

15 en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido.

En algunas realizaciones se proporciona una composición que incluye fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y una sal seleccionada de sales calcio, sales fosfato y combinaciones de las mismas, en donde tras el consumo, la composición proporciona mayor cantidad de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición que es sustancialmente la misma que la composición pero exenta de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y la sal.

20 Algunas realizaciones proporcionan una composición de confitería azucarada que incluye una parte sólida y una parte disuelta de la parte sólida, incluyendo las partes sólida y disuelta un vehículo de confitería que incluye al menos un edulcorante con azúcar, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y una sal seleccionada de sales de calcio, sales fosfato y combinaciones de los mismos, estando presente el fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio en cantidades de al menos 0,1 % en peso de la composición, en donde tras el consumo la composición proporciona una cantidad superior de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición de confitería azucarada que es sustancialmente la misma que la composición pero está exenta de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y la sal.

25 Otras realizaciones proporcionan una composición de confitería azucarada que incluye un vehículo de confitería que incluye al menos un edulcorante con azúcar, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio presente en cantidades de al menos 0,1 % en peso de la composición, y una sal seleccionada de sales de calcio, sales fosfato y combinaciones de los mismos, estando la sal presente en cantidades de 1 % a 5 % en peso de la composición, en donde la composición proporciona al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero tras el consumo.

30 En algunas realizaciones, se proporciona una composición de goma de mascar azucarada que incluye una parte sólida y una parte disuelta de la parte sólida, incluyendo la parte sólida una base de goma, al menos un edulcorante con azúcar, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y una sal seleccionada de sales de calcio, sales fosfato y combinaciones de los mismos, e incluyendo la parte disuelta al menos un edulcorante con azúcar, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y la sal, en donde el fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio está presente en cantidades de al menos 0,1 % en peso de la composición, y en donde tras el consumo la composición proporciona una cantidad superior de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición de goma de mascar azucarada que es sustancialmente la misma que la composición pero está exenta de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y la sal.

35 Algunas realizaciones proporcionan una composición de goma de mascar azucarada que incluye una base de goma, al menos un edulcorante con azúcar, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio presente en cantidades de al menos 0,1 % en peso de la composición, y una sal seleccionada de sales de calcio, sales fosfato y combinaciones de las mismas, estando la sal presente en cantidades de 1 % a 5 % en peso de la composición, en donde la composición proporciona al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero tras el consumo.

Otras realizaciones proporcionan un kit para remineralizar lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que incluyen:

55 (a) un sistema de suministro oral que comprende:

60 - un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína, y

- una combinación de una sal de calcio y una sal de fosfato, en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos, en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o producto de confitería que contiene azúcar, en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido;

- (b) un conjunto de instrucciones de uso del sistema de suministro oral; y
- (c) un envase para alojar el sistema de suministro oral y el conjunto de instrucciones.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una representación gráfica del porcentaje de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte proporcionada por dos composiciones de confitería azucaradas que incluyen CPP-ACP según la presente invención en comparación con un control azucarado y un control exento de azúcar.

La Fig. 2 es una representación gráfica del porcentaje de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte proporcionada por dos composiciones de confitería azucaradas que incluyen CPP-ACP, lactato de calcio y sales fosfato según la presente invención en comparación con un control azucarado y un control exento de azúcar.

Descripción detallada

Las realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan suministro oral o comprenden: (a) un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína; y (b) una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato, en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos, en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o un producto de confitería que contiene azúcar, en donde tras el consumo dicho sistema de suministro oral proporciona un nivel de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que es al menos 12,5 % superior a la cantidad de remineralización proporcionada por el consumo de una composición que es sustancialmente la misma que dicho sistema de suministro oral pero está exenta de dicho complejo y dichas sales, y en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato sódico añadido.

Estas composiciones son azucaradas, es decir, contienen uno o más edulcorantes con azúcar. Concretamente, algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan composiciones de producto de confitería o de goma de mascar azucaradas para la remineralización del esmalte dental de humanos.

Las composiciones de confitería azucaradas pueden incluir un vehículo de confitería, que incluye al menos un edulcorante con azúcar, CPP-ACP y una sal de calcio y/o fosfato. De forma similar, las composiciones de goma de mascar azucaradas pueden incluir una base de goma, al menos un edulcorante con azúcar, CPP-ACP y una sal de calcio y/o fosfato. De forma deseable, el CPP-ACP está presente en cantidades de al menos aproximadamente 0,1 % en peso de la composición de confitería o de goma de mascar.

CPP-ACP también se puede usar con otras sustancias activas para el cuidado bucal como parte de un producto multifuncional para cuidado bucal. Estas sustancias activas para el cuidado bucal pueden incluir, aunque no de forma limitativa, sustancias activas blanqueadoras, sustancias activas antimicrobianas, sustancias activas refrescantes del aliento, sustancias activas desensibilizantes, y otras sustancias activas para la remineralización. Tras el consumo, los sistemas de suministro oral descritos en la presente memoria proporcionan una cantidad superior de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que un sistema de suministro oral que es sustancialmente el mismo pero está exento de CPP-ACP y la sal de calcio y/o fosfato.

“Sustancialmente el mismo” significa que la composición contiene los mismos componentes que la composición de la invención pero las cantidades de algunos o de todos los componentes pueden variar ligeramente en compensación por la cantidad correspondiente al CPP-ACP y a la sal de calcio y/o fosfato no presentes contenidos en la composición de la invención.

En la presente memoria también se describen métodos de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que emplean los diversos sistemas de suministro oral.

En la presente memoria, el término de transición “que comprende” (o también “comprende”, etc.), que es sinónimo de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por”, es inclusivo o abierto y no excluye de forma adicional, otros elementos o etapas del método no descritos, independientemente de que se utilicen en el preámbulo o en el cuerpo de una reivindicación.

En la presente memoria, los términos “chicle” y “goma de mascar” se utilizan indistintamente para designar cualquier composición de goma.

En la presente memoria, el término “relleno central” se refiere a la región más interna de una goma con relleno central o producto de confitería. El término “relleno central” no connota la simetría de una goma o producto de confitería, sino solo que el “relleno central” se encuentra en el interior de otra región del producto. En algunas realizaciones puede incluirse más de un relleno central.

En la presente memoria, el término “región de goma” o “región de confitería” se refiere a una región de una goma o producto de confitería con relleno central, respectivamente, que puede estar en posición adyacente a o rodeando al menos parcialmente la región de relleno central, o región más interna. En algunas realizaciones, la región de goma o región de confitería es una región intermedia.

En la presente memoria, los términos “recubrimiento” o “región de recubrimiento” se usan en referencia a la región más exterior de una goma de relleno central o producto de confitería.

En la presente memoria, los términos “rodea”, “que rodea” y similares no se limitan a circundar. Estos términos pueden referirse a contener o confinar en todas las caras, circundar o envolver, y no se limiten a espesores simétricos o idénticos para una región en un producto de goma con relleno central o de confitería.

Sistemas de suministro oral

Los sistemas de suministro oral generalmente incluyen gomas de mascar o productos de confitería que se retienen en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con las superficies dentales y presentar la actividad deseada. Los sistemas de suministro oral descritos en la presente memoria promueven la remineralización del esmalte dental. Estos sistemas de suministro incluyen un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína y una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato. En algunas realizaciones, el fosfopéptido es fosfopéptido de caseína, que puede mantener el fosfato de calcio o el fluoruro fosfato de calcio en forma estabilizada y soluble. De forma deseable, el complejo es CPP-ACP.

Los fosfopéptidos de caseína que son activos en la formación de los complejos, lo son formen o no parte de una proteína de caseína de longitud total. Los fosfopéptidos de caseína activa formados por digestión trípica se han descrito en la patente US-5.015.628 e incluyen los péptidos Bos α_{s1} -caseína X-5P (f59-79) [1], Bos β -caseína X-4P (f1-25) [2], Bos α_{s2} -caseína X-4P (f46- 70) [3] y Bos α_{s2} -caseína X-4P (f1 -21) [4] siguientes:

[1] Gin^{59} -Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn- Ser(P)-Val-Glu-Gin-Lys⁷⁹ α_{s1} (59-79)

[2] Arg^1 -Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵ β (1-25)

[3] Asn^{46} -Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰ α_{s2} (46-70)

[4] Lys^1 -Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)- Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹ α_{s2} (1-21).

Otros fosfopéptidos de caseína que tienen actividad formadora de los complejos son los péptidos que contienen las secuencias Ser(P)-Xaa-Glu/Ser(P), en la que Ser(P) representa un residuo fosfoserilo. Por lo tanto, los fosfopéptidos o fosfoproteínas activos en la estabilización de los complejos de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio son los que contienen la secuencia -A-B-C-, en la que A es un fosfoaminoácido, tal como la fosfoserina, B es cualquier aminoácido, incluido un fosfoaminoácido, y C es uno de entre glutamato, aspartato o fosfoaminoácido.

El complejo como, por ejemplo, el CPP-ACP, puede estar presente en cantidades de al menos 0,1 % en peso del sistema de suministro oral. El complejo puede estar presente en cantidades de hasta 2,5 % en peso del sistema de suministro oral en algunas realizaciones. Más especialmente, en algunas realizaciones, el complejo puede estar presente en cantidades de 1 % a 2,5 % en peso del sistema de suministro oral.

El complejo, por ejemplo, el CPP-ACP, puede estar incorporado en los sistemas de suministro oral en una forma de liberación modificada. Por ejemplo, CPP-ACP se puede encapsular para proporcionar características de liberación modificada al componente. En general, la encapsulación parcial o completa del CPP-ACP con un material de encapsulación puede retrasar la liberación del ingrediente durante el consumo del sistema de suministro oral, retrasando así el momento en que el ingrediente queda disponible dentro de la boca del consumidor, disponible para reaccionar o mezclarse con otro ingrediente, y/o disponible para proporcionar alguna ventaja funcional o terapéutica. Esto es particularmente cierto cuando el ingrediente es soluble en agua o al menos parcialmente soluble en agua.

El CPP-ACP se puede usar en sus formas encapsulada y/o no encapsulada (a veces denominada forma “libre”). En realizaciones de producto de confitería, por ejemplo, el CPP-ACP se puede incorporar en una o más regiones de un producto con relleno central en sus formas encapsulada y/o no encapsulada. Por ejemplo, en un caramelo con relleno central, el CPP-ACP encapsulado se puede incluir en la región de confitería y el CPP-ACP no encapsulado se puede incluir en la región con relleno central. Alternativamente, se puede incluir una combinación de CPP-ACP encapsulado y CPP-ACP no encapsulado en la misma región del producto. Las formas encapsuladas y no encapsuladas se pueden utilizar en cantidades iguales o diferentes.

- Los materiales encapsulantes adecuados para el CPP-ACP pueden incluir polímeros insolubles en agua, copolímeros u otros materiales capaces de formar una matriz fuerte, recubrimiento sólido, o película como barrera protectora con el ingrediente, o para el ingrediente. El material de encapsulación puede rodear, recubrir, cubrir o envolver por completo el CPP-ACP. El material de encapsulación puede rodear, recubrir, cubrir o envolver solo parcialmente el CPP-ACP.
- 5 Diferentes materiales de encapsulación pueden proporcionar diferentes velocidades de liberación o perfiles de liberación del CPP-ACP encapsulado. El material de encapsulación utilizado en un sistema de suministro puede incluir uno o más de los siguientes: acetato de polivinilo, polietileno, polivinilpirrolidona reticulada, poli(metacrilato de metilo), ácido poliláctico, polihidroxialcanoatos, etilcelulosa, acetatoftalato de polivinilo, ésteres de polietilenglicol, ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) y similares, y combinaciones de los mismos.
- 10 Una descripción más detallada de los materiales y técnicas de encapsulación adecuados se proporcionan en la solicitud en trámite PCT del cesionario con número PCT/US06/19761, que se ha publicado como publicación internacional n.º WO 2006/127618.
- 15 Los sistemas de suministro oral incluyen también una combinación de sales de calcio y sales fosfato. Las sales liberan y suministran iones calcio y/o fosfato a la superficie del diente tras la administración del sistema de suministro oral a la cavidad oral del individuo, lo que promueve la remineralización del esmalte dental. La sal de calcio y/o de fosfato es una sal aparte y adicional diferente del complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína.
- 20 Las sales de calcio se seleccionan de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos.
- 25 Las sales fosfato adecuadas incluyen, aunque de forma no limitativa, sales fosfato neutras, monobásicas y dibásicas. Por ejemplo, se puede emplear fosfato de sodio.
- En general, las sales pueden estar presentes en cantidades de 1 % a 5 % en peso del sistema de suministro oral. Las sales de calcio pueden estar presentes en cantidades de 1,5 % a 3 % en peso del sistema de suministro oral, más específicamente de 1,6 % a 2,8 % en peso del sistema de suministro oral. Las sales fosfato pueden estar presentes en cantidades de 1 % a 4 % en peso del sistema de suministro oral, específicamente de aproximadamente 1,5 % en peso a aproximadamente 4 % en peso del sistema de suministro oral, más específicamente de 1,6 % a 3 % en peso del sistema de suministro oral y, aún más específicamente, de 1,2 % a 1,8 % en peso del sistema de suministro oral.
- 30 En algunas realizaciones, los sistemas de suministro oral anteriormente descritos pueden proporcionar al menos 2,8 % de remineralización del esmalte bajo la superficie del diente. Especialmente, algunas realizaciones que incluyen al menos 0,5 % en peso de CPP-ACP pueden proporcionar al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. Otras realizaciones que contienen al menos 1 % de CPP-ACP pueden proporcionar al menos 8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte.
- 35 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria, que incluyen al menos 0,1 % de CPP-ACP, al menos 1,6 % de lactato de calcio y al menos 1,5 % de sales fosfato, tales como fosfatos de sodio, proporcionan al menos 7 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. En otras realizaciones, sistemas de suministro oral que contienen al menos 0,1 % de CPP-ACP, al menos 2,8 % de lactato de calcio y al menos 1,7 % de sales fosfato, tales como fosfatos de sodio, proporcionan al menos 12,5 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. Además, los sistemas de suministro oral descritos en la presente memoria pueden proporcionar al menos 0,35 % de mineralización de esmalte dental sano y, en algunas realizaciones, al menos 0,5 % de mineralización de esmalte dental sano.
- 40 En cambio, sistemas de suministro oral tradicionales exentos de un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína y sales de calcio y/o fosfato tienden a desmineralizar el esmalte dental, especialmente cuando el sistema de suministro es un producto azucarado. Por ejemplo, se ha descubierto que composiciones de confitería azucaradas que son sustancialmente las mismas que las descritas en la presente memoria, pero están exentas de CPP-ACP, producen 6 % de desmineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente. Se ha descubierto también que composiciones de confitería azucaradas que son sustancialmente las mismas que las descritas en la presente memoria, pero están exentas de CPP-ACP y sales de calcio y/o fosfato, producen 5,2 % de desmineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente. En vista de lo anterior, no se esperaba que una composición de confitería azucarada pudiera promover la remineralización del esmalte dental.
- 45 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan al menos 12,5 % más de remineralización que dichas composiciones comparables. En algunas realizaciones, los sistemas de suministro oral promueven incluso una cantidad mayor de remineralización de esmalte dental que composiciones exentas de azúcar que son sustancialmente las mismas pero están exentas de CPP-ACP y la sal.
- 50 En los sistemas de suministro oral se pueden incluir también aditivos opcionales, tales como agentes quelantes, ácidos de calidad alimentaria, peróxidos, plastificantes, reblandecedores, emulsionantes, ceras, cargas, agentes de carga (portadores, extensores, edulcorantes de carga), edulcorantes intensos, adyuvantes minerales, agentes
- 55
- 60
- 65

saborizantes y agentes colorantes, agentes refrescantes fisiológicos, sustancias de sensación de calor, sustancias de sensación de hormigueo, antioxidantes, acidulantes, espesantes, medicamentos, sustancias activas para el cuidado bucal tales como agentes de remineralización, agentes antimicrobianos y agentes blanqueantes dentales, como se describe en la solicitud de patente en trámite del cesionario con número US-10/901.511, presentada el 29 de julio de 2004 y titulada "Tooth Whitening Compositions and Delivery Systems Therefor", y similares, y mezclas de los mismos. Algunos de estos aditivos pueden servir para más de un propósito.

Algunas realizaciones pueden incluir agentes quelantes. Los agentes quelantes interaccionan intensamente con iones metálicos como el calcio que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias de la boca. Los agentes quelantes también pueden alterar la placa eliminando el calcio de los puentes de calcio que contribuyen a mantener esta biomasa intacta. Un grupo de agentes adecuados para usar como agentes quelantes en los sistemas de suministro oral son los polifosfatos. En algunas realizaciones, el agente quelante es una sal fosfato seleccionada de los siguientes: pirofosfatos, trifosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y combinaciones de los mismos. El agente quelante puede ser una sal pirofosfato de metal dialcalino, una sal polifosfato tetraalcalina o una combinación de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente quelante se puede seleccionar de los siguientes: pirofosfato tetrasódico, pirofosfato tetrapotásico, tripolifosfato sódico y combinaciones de estos. Otros agentes quelantes que se pueden emplear en los sistemas de suministro oral pueden incluir ácido tartárico y sales del mismo, ácido cítrico y citratos de metales alcalinos y mezclas de los mismos.

Ácidos de calidad alimentaria incluyen, aunque de forma no limitativa, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicónico, ácido láctico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y combinaciones de los mismos. Aunque en algunas realizaciones puede ser deseable incluir ácidos de calidad alimentaria, otras realizaciones pueden estar exentas de ácido.

El sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido. De forma similar, algunas realizaciones descritas en la presente memoria pueden estar exentas de carga mineral alguna.

Como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, el sistema de suministro oral empleado para suministrar los complejos de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizados con fosfopéptido o fosfoproteína y sales de calcio y/o fosfato descritos es una goma de mascar o un producto de confitería.

A continuación se describen más detalladamente ejemplos de varios de estos sistemas de suministro.

Composición de confitería

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan composiciones de confitería, lo que incluye productos de confitería que no son composiciones de goma de mascar. Las composiciones de confitería incluyen un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína como, por ejemplo, CPP-ACP, que es un agente anticaries y una sal de calcio y/o de fosfato. Las composiciones de confitería incluyen también un vehículo de confitería. Algunas realizaciones proporcionan composiciones de confitería azucaradas, lo que incluye al menos un edulcorante con azúcar. Las composiciones de confitería azucaradas pueden incluir edulcorantes sin azúcar además de los edulcorantes con azúcar.

Las composiciones de confitería descritas en la presente memoria promueven la remineralización del esmalte dental en mayor grado que las composiciones de confitería que son sustancialmente las mismas que las composiciones de la presente invención pero están exentas de CPP-ACP y de la sal de calcio y/o fosfato.

Las composiciones de confitería se pueden proporcionar en diversas formas diferentes tales como, por ejemplo, caramelo duro, caramelo blando, algodón dulce, pastillas comprimidas, pastillas para la garganta, turrone, caramelos, frappés y caramelos masticables. Las composiciones de confitería también pueden incluir al menos un sabor y una variedad de aditivos opcionales.

El producto de confitería incluye al menos un edulcorante. Se pueden emplear sacáridos, incluidos edulcorantes con azúcar y/o sin azúcar. Aunque las composiciones de confitería azucaradas pueden estar exentas de agentes edulcorantes sin azúcar, algunas realizaciones pueden incluir edulcorantes a granel sin azúcar y/o edulcorantes intensos además del al menos un azúcar.

Los edulcorantes con azúcar adecuados para usar en el vehículo de confitería incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, tales como, aunque no de forma limitativa, sacarosa (azúcar), dextrosa, maltosa, dextrina, xilosa, ribulosa, glucosa, lactosa, manosa, galactosa, fructosa (levulosa), azúcar invertido, jarabes de fructooligosacáridos, almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz y mezclas de los mismos. Además del edulcorante con azúcar, el vehículo de confitería puede incluir diversos componentes opcionales seleccionados de vehículos bien conocidos en la técnica. La selección de los vehículos adecuados depende del tipo de producto de confitería que se prepara.

Los edulcorantes a granel sin azúcar adecuados incluyen alcoholes de azúcar (o polioles), tales como, aunque no de forma limitativa, sorbitol, xilitol, manitol, galactitol, maltitol, isomaltulosa hidrogenada (ISOMALT), lactitol, eritritol, hidrolizados de almidón hidrogenado, y mezclas de los mismos.

Los hidrolizados de almidón hidrogenado incluyen los descritos en la patente US-4.279.931 y diversos jarabes de glucosa hidrogenados y/o polvos que contienen sorbitol, maltitol, 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 hidrolizados 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. 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 SPI Polyols, Inc. de New Castle, Delaware.

En algunas realizaciones, se pueden utilizar edulcorantes de alta intensidad. Categorías y ejemplos representativos de edulcorantes incluyen, pero sin limitarse a ello:

(a) agentes edulcorantes solubles en agua tales como dihidrocalconas, monelina, estevia, esteviósidos, rebaudiósido A, glicirricina, dihidroflavenol, y alcoholes de azúcar como el sorbitol, el manitol, el maltitol, el xilitol, el eritritol y las éster-amidas del ácido aminoalquenoico y del ácido L-aminodicarboxílico como las descritas en la patente US-4.619.834, y mezclas de las mismas;

(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;

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

(d) edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua de origen natural tales como derivados clorados de azúcares ordinarios (sacarosa), por ejemplo derivados de clorodesoxiazúcar tales como derivados de clorodesoxisacarosa o clorodesoxigalactosacarosa, conocido por ejemplo con la designación de producto de Sucralosa; los ejemplos de derivados de clorodesoxisacarosa y clorodesoxigalactosacarosa incluyen, de forma no limitativa: 1-cloro-1'-desoxisacarosa; 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-alfa-D-fructofuranósido, o 4-cloro-4-desoxigalactosacarosa; 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1-cloro-1-desoxi- beta-D-fructofuranósido o 4,1'-dicloro-4,1'-didesoxigalactosacarosa; 1',6'-dicloro-1,6'-didesoxisacarosa; 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,1',6'-tricloro-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa; 4,6-dicloro-4,6-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-6-cloro-6-desoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,6,6'-tricloro-4,6,6'-tridesoxigalactosacarosa; 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tridesoxisacarosa; 4,6-dicloro-4,6-desoxi-alfa-D-galacto-piranosil-1,6-cloro-1,6-desoxi-beta-D-fructofuranósido, o 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetra-desoxigalactosacarosa; y 4,6,1',6'-tetra-desoxi-sacarosa, y mezclas de los mismos;

(e) edulcorantes basados en proteínas tales como thaumaococcus danielli (Taumatina I y II) y talina;

(f) el edulcorante monatina (ácido 2-hidroxi-2-[indol-3-ilmetil]-4-aminoglutarico) y sus derivados; y

(g) el edulcorante Lo han guo (a veces denominado "Lo han kuo").

Los agentes edulcorantes intensos pueden utilizarse en muchas formas físicas diferentes bien conocidas en la técnica para proporcionar un estallido inicial de dulzor y/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. Los edulcorantes intensos pueden estar presente en cantidades de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 3 % en peso de la composición, dependiendo del edulcorante o la combinación de edulcorantes utilizados.

En general, un producto de confitería de caramelo hervido duro tiene una base compuesta de azúcar solo o en combinación con agentes edulcorantes sin azúcar y otros agentes de carga de tipo hidrato de carbono mantenidos en estado amorfo o vítreo. En algunas realizaciones, el al menos un edulcorante puede actuar ya como vehículo para la composición de confitería, o se pueden emplear componentes de vehículo adicionales. Se puede utilizar cualquiera de los edulcorantes anteriormente indicados. Una descripción general de la composición y preparación de productos de confitería duros se puede encontrar en E. B. Jackson, Ed. "Sugar Confectionery Manufacture", 2ª edición, Blackie Academic & Professional Press, Glasgow UK, (1990), páginas 129-169, así como en H. A. Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 1 (1980), Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., páginas 339 a 469.

Dichas composiciones de confitería se pueden preparar de forma habitual mediante métodos convencionales, como los que utilizan cocinas de fuego, cocinas de vacío y cocinas de rascador, también denominadas cocinas atmosféricas de alta velocidad.

Las cocinas de fuego comportan el método tradicional de preparación de una base de caramelo. En este método, se disuelve la cantidad deseada de agente de carga de tipo hidrato de carbono en agua calentando el agente en un hervidor hasta que se disuelve el agente de carga. Después se puede añadir agente de carga adicional y continuar la cocción hasta alcanzar una temperatura final de 145 °C a 156 °C. A continuación se enfría la mezcla y se procesa como una masa plástica para incorporar aditivos tales como sabores, colorantes y similares. Una cocina atmosférica de alta velocidad utiliza una superficie de intercambio de calor, lo que conlleva esparcir una película de caramelo sobre una superficie de intercambio de calor, calentándose el caramelo a una temperatura de 165 °C a 170 °C en pocos minutos. A continuación se enfría rápidamente el caramelo a una temperatura de 100 °C a 120 °C y se procesa como una masa plástica permitiendo la incorporación de los aditivos tales como sabores, colorantes y similares.

Una cocina atmosférica de alta velocidad utiliza una superficie de intercambio de calor, lo que conlleva esparcir una película de caramelo sobre una superficie de intercambio de calor, calentándose el caramelo a una temperatura de 165 °C a 170 °C en pocos minutos. A continuación se enfría rápidamente el caramelo a una temperatura de 100 °C a 120 °C y se procesa como una masa plástica permitiendo la incorporación de los aditivos tales como sabores, colorantes y similares.

En cocinas de vacío, se hierve el agente de carga de tipo hidrato de carbono a una temperatura de 125 °C a 132 °C, se aplica vacío y se elimina el agua adicional hirviendo sin calentamiento adicional. Una vez completada la cocción, la masa es un semisólido y tiene consistencia plástica. Entonces, se mezclan sabores, colorantes y otros aditivos con la masa mediante operaciones de mezclado mecánicas convencionales.

El mezclado óptimo requerido para mezclar uniformemente los sabores, colorantes y otros aditivos durante la fabricación convencional de producto de confitería duro se determina en razón del tiempo necesario para obtener una distribución uniforme de los materiales. Normalmente, se ha comprobado que son aceptables tiempos de mezclado de 4 a 10 minutos.

Cuando la masa de caramelo se ha templado adecuadamente, se puede cortar en partes procesables o darle la forma deseada. Se pueden utilizar diversas técnicas de conformación dependiendo de la forma y tamaño del producto final deseado.

Las composiciones de confitería de caramelo blando incluyen fondants, tofes de caramelo, dulce de azúcar, golosinas de nube y turrónes y similares y pueden incluir también mermeladas y gelatinas. La preparación de composiciones de confitería blandas, tales como turrón, comporta métodos convencionales, tales como la combinación de dos componentes principales, concretamente (1) un jarabe de alto punto de fusión, y (2) un frappé con una consistencia relativamente clara, generalmente preparado a partir de albúmina de huevo, gelatina, proteínas vegetales, tales como compuestos derivados de soja, compuestos derivados de leche, tales como proteínas de leche, y mezclas de los mismos. Una descripción general de la composición y preparación de dichos productos de confitería se puede encontrar en E. B. Jackson, Ed. "Sugar Confectionery Manufacture", 2ª edición, Blackie Academic & Professional Press. Glasgow UK (1990), páginas 170-235.

El jarabe de alto punto de fusión, o "jarabe bob", del producto de confitería blando es relativamente viscoso y tiene una densidad superior a la del componente de frappé y frecuentemente contiene una cantidad sustancial de agente de carga de tipo hidrato de carbono como, por ejemplo, un hidrolizado de almidón hidrogenado.

Convencionalmente, la composición de turrón final se prepara mediante la adición con agitación de un "jarabe bob" al frappé, para formar así la mezcla de turrón básica. Posteriormente, se pueden añadir otros ingredientes tales como sabores, agente de carga de tipo hidrato de carbono adicional, colorantes, conservantes, medicamentos, mezclas de los mismos y similares, también con agitación. Una descripción general de la composición y preparación de productos de confitería de tipo turrón se puede encontrar en B. W. Minifie, Chocolate, Cocoa and Confectionery: Science and Technology, 2ª edición, AVI Publishing Co., Inc., Westport, Conn. (1980), páginas 424-425.

El procedimiento para la preparación del producto de confitería blando comprende procedimientos conocidos. En general, se prepara primero el componente de frappé y a continuación se añade lentamente el componente de jarabe con agitación a una temperatura de al menos aproximadamente 65 °C y, preferiblemente, de al menos aproximadamente 100 °C. Se continúa mezclando la mezcla de componentes para formar una mezcla uniforme, tras lo cual se enfría la mezcla a una temperatura inferior a 80 °C, momento en el cual se puede añadir el sabor. Se continúa mezclando la mezcla durante un período adicional hasta que está lista para ser retirada y obtener a partir de ella formas de producto de confitería adecuadas.

Las composiciones de confitería de tipo pastillas comprimidas contienen materiales en forma de partículas y se transforman en estructuras sometidas a presión. Estos productos de confitería contienen azúcar y, de forma opcional, sustitutos de azúcar, en cantidades de hasta el 95 %, en peso de la composición, y excipientes de comprimidos típicos tales como aglutinantes y lubricantes.

En general, el vehículo de confitería está presente en cantidades de 5 % a 99 % en peso de la composición de confitería. Más específicamente, el vehículo de confitería puede estar presente en cantidades de 80 % a 99 % en

peso de la composición de confitería. El edulcorante puede estar generalmente presente en cantidades de 5 % a 99 % en peso de la composición de confitería.

Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, el CPP-ACP puede estar presente en cantidades de 0,1 % a 2,5 % en peso de la composición de confitería. En algunas realizaciones, el CPP-ACP puede estar presente en cantidades de 1 % a 2,5 % en peso de la composición. El producto de confitería formado a partir de las composiciones de confitería puede contener, por ejemplo, aproximadamente 38 mg de CPP-ACP en algunas realizaciones. En otras realizaciones, por ejemplo, el producto de confitería puede contener aproximadamente 25 mg de CPP-ACP y aproximadamente 150 mg de lactato de calcio.

Dichas composiciones de confitería proporcionan una mayor cantidad de remineralización del esmalte dental que composiciones de confitería que son sustancialmente las mismas que las composiciones proporcionadas por dichas realizaciones pero están exentas de CPP-ACP y de sales de calcio y/o de fosfato.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de confitería azucaradas que contienen al menos 0,5 % de CPP-ACP proporcionan al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. En otras realizaciones, las composiciones de confitería azucaradas que contienen al menos aproximadamente 1 % de CPP-ACP proporcionan al menos aproximadamente 8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte.

En cambio, las composiciones de confitería azucaradas tradicionales que están exentas de CPP-ACP tienen a desmineralizar el esmalte de los dientes. Concretamente, como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, se ha descubierto que composiciones de confitería azucaradas que son sustancialmente las mismas que las descritas en la presente memoria, pero están exentas de CPP-ACP, producen 6 % de desmineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente. En vista de lo anterior, no se esperaba que una composición de confitería azucarada pudiera promover la remineralización del esmalte dental.

En algunas realizaciones, composiciones de confitería azucaradas que contienen al menos 0,1 % de CPP-ACP, al menos 1,6 % de lactato de calcio y al menos 1,5 % de sales fosfato proporcionan al menos 7 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. En otras realizaciones, composiciones de confitería azucaradas que contienen al menos 0,1 % de CPP-ACP, al menos 2,8 % de lactato de calcio y al menos 1,7 % de sales fosfato proporcionan al menos 12,5 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. Además, las composiciones de confitería azucaradas de algunas realizaciones proporcionan al menos 0,35 % de mineralización de esmalte dental sano y, en algunas realizaciones, al menos 0,5 % de mineralización de esmalte dental sano.

En cambio, las composiciones de confitería azucaradas tradicionales que están exentas de CPP-ACP, lactato de calcio y sales de fosfato tienden a desmineralizar el esmalte dental. En particular, se ha descubierto también que composiciones de confitería azucaradas que son sustancialmente las mismas que las descritas en la presente memoria, pero están exentas de CPP-ACP y sales de calcio y/o fosfato, producen 5,2 % de desmineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente. En vista de lo anterior, no se esperaba que una composición de confitería azucarada pudiera promover la remineralización del esmalte dental. El sistema de suministro oral de la invención proporciona al menos 12,5 % más de remineralización que composiciones de confitería azucaradas comparables que están exentas de CPP-ACP y de sales de calcio y/o fosfato. Algunas realizaciones proporcionan al menos 18 % más de remineralización que dichas composiciones de confitería comparables. En algunas realizaciones, se ha descubierto que las composiciones de confitería azucaradas incluso promueven una cantidad mayor de remineralización de esmalte dental que composiciones exentas de azúcar que son sustancialmente las mismas pero están exentas de CPP-ACP y sales calcio y/o fosfato.

Las composiciones de confitería pueden también incluir cantidades de aditivos convencionales como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la composición de confitería puede incluir al menos un sabor (saborizante, agente saborizante, o agente de sabor). El al menos un sabor puede incluir aquellos sabores conocidos por el experto en la técnica, tales como sabores naturales y artificiales. Estos aromatizantes se pueden elegir de 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. Los aceites saborizantes representativos incluyen, entre otros, aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de menta japonesa, 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 de frutas artificiales, naturales y sintéticos, como vainilla, y aceites de cítricos, incluidos limón, naranja, lima, pomelo, yazu, sudachi, y esencias de frutas, incluidas manzana, pera, melocotón, uva, arándano, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, plátano, melón, albaricoque, ume, cereza, frambuesa, zarzamora, frutas tropicales, mango, mangostán, granada, papaya, etc. Otros saborizantes potenciales cuyos perfiles de liberación pueden manipularse incluyen sabor a leche, sabor a mantequilla, sabor a queso, sabor a nata y sabor a yogurth; un sabor a vainilla; sabores de té o de café, tales como un sabor a té verde, un sabor a té oolong, un sabor a té, un sabor a cacao, un sabor a chocolate y un sabor a café; saborizantes de menta tales como saborizante de menta piperita, saborizante de hierbabuena y saborizante de menta Japonesa; sabores de especias, tales como un sabor a asafétida, un sabor a ajowan, un sabor a anís, un sabor a angélica, un

sabor a hinojo, un sabor a pimienta de Jamaica, un sabor a canela, un sabor a camomila, un sabor a mostaza, un sabor a cardamomo, un sabor a alcaravea, un sabor a comino, un sabor a clavo, un sabor a pimienta, un sabor a cilantro, un sabor a azafrán, un sabor a ajedrea, un sabor a Zanthoxyli Fructus, un sabor a perilla, un sabor a bayas de enebro, un sabor a jengibre, un sabor a anís estrellado, un sabor a rábano picante, un sabor a tomillo, un sabor a estragón, un sabor a eneldo, un sabor a pimienta, un sabor a nuez moscada, un sabor a albahaca, un sabor a mejorana, un sabor a romero, un sabor a laurel y un sabor a wasabi (rábano picante japonés); sabores alcohólicos, tales como un sabor a vino, un sabor a whisky, un sabor a brandy, un sabor a ron, un sabor a ginebra y un sabor a licor; sabores florales; y sabores vegetales, tales como un sabor a cebolla, un sabor a ajo, un sabor a col, un sabor a zanahoria, un sabor a apio, sabor a seta, y un sabor a tomate. Estos agentes saborizantes se pueden utilizar en forma líquida o sólida y se pueden utilizar de forma individual o mezclados. Los agentes saborizantes habitualmente utilizados incluyen saborizantes mentolados como menta piperita, mentol, hierbabuena, vainilla artificial, derivados de canela y diversos sabores a frutas, de forma individual o mezclados. Los agentes saborizantes también pueden proporcionar propiedades refrescantes del aliento, en particular los agentes saborizantes de menta cuando se utilizan en combinación con los agentes refrescantes descritos a continuación en la presente memoria.

En algunas realizaciones pueden utilizarse otros aromatizantes, incluidos aldehídos y ésteres tales como acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral dietil acetal, acetato de dihidroxicarbilo, formiato de eugenilo, p-metilanol, etc. En general se puede utilizar cualquier aroma 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 a la presente memoria como referencia. Estos sabores pueden incluir tanto sabores naturales como sintéticos.

Otros ejemplos de aromas de aldehído incluyen, aunque no de forma limitativa, 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), citronelal (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, arándano, zarzamora, tarta de fresa, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones puede emplearse un agente aromatizante en forma líquida y/o en forma seca. Cuando se emplea en esta última forma, pueden utilizarse medios de secado adecuados, por ejemplo secado por pulverización del líquido. Alternativamente, el agente aromatizante se puede absorber en materiales solubles en agua, como celulosa, almidón, azúcar, maltodextrina, goma arábiga, etc., o se puede encapsular. En otras realizaciones, el agente aromatizante puede adsorberse en sílices, zeolitas y similares.

En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes pueden utilizarse en diversas formas físicas distintas. 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.

En general, el al menos un sabor está presente en cantidades de 0,1 % a 15 % en peso de la composición de confitería. Más específicamente, los sabores pueden estar presentes en cantidades de 0,5 % a 5,0 % en peso de las composiciones de confitería.

Los agentes colorantes se pueden utilizar 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 confitería. Por ejemplo, se puede incorporar dióxido de titanio en una cantidad aproximada de hasta 2 %, y preferiblemente menos de 1 % en peso de la composición. 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 tinte índigo conocido como F.D. & C. Blue n.º 2, que es la sal disódica del ácido 5,5-indigotindisulfónico. Del mismo modo, el tinte conocido como F.D. & C. Green n.º 1 comprende un tinte de trífenilmetano y es la sal monosódica de la 4-[4-(N-etil-p-sulfoniobencilamino)difenilmetileno]-[1-(N-etil-N-p-sulfoniobencil)-delta-2,5-ciclohexadienimina]. Una lista completa de todos los colorantes F.D. & C. se puede encontrar en la Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª edición, en el volumen 5, en las páginas 857-884.

Es posible emplear diversos agentes refrescantes bien conocidos. Por ejemplo, los agentes refrescantes útiles incluyen mentol, xilitol, eritritol, 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, y ésteres de glutarato, entre otros, y combinaciones de los mismos. Estos y otros agentes refrescantes adecuados se describen más detalladamente en las siguientes patentes US-4.230.688 y US-4.032.661, concedida a Rowsell 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.

Las sustancias de sensación de calor se pueden seleccionar a partir de una gran variedad de compuestos conocidos por proporcionar una señal sensorial de calor al usuario. Estos compuestos ofrecen la sensación percibida de calor, en particular en la cavidad bucal, y con frecuencia intensifican la percepción de los saborizantes, edulcorantes y

otros componentes organolépticos. Las sustancias de sensación de calor incluyen las que tienen al menos un componente de alilvinilo, que se puede unir a los receptores orales. Ejemplos de agentes de calentamiento adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa: n-butiléter de alcohol vanilílico (TK-1000, suministrado por Takasago Perfumery Company Ltd., Tokyo, Japón); éter n-propílico de alcohol vanilílico; éter isopropílico de alcohol vanilílico; éter isobutílico de alcohol vanilílico; éter n-amínico de alcohol vanilílico; éter isoamílico de alcohol vanilílico; éter n-hexílico de alcohol vanilílico; éter metílico de alcohol vanilílico; éter etílico de alcohol vanilílico; gingerol; shogaol; paradol; zingerona; capsaicina; dihidrocapsaicina; nordihidrocapsaicina; homocapsaicina; homodihidrocapsaicina; etanol; alcohol isopropílico; alcohol iso-amílico; alcohol bencílico; glicerina; cloroforno; eugenol; aceite de canela; aldehído cinámico; derivados fosfato los mismos; y combinaciones de los mismos.

Las sustancias de sensación de hormigueo se pueden emplear para proporcionar una sensación de hormigueo, pinchazo o entumecimiento al usuario. Las sustancias de sensación de hormigueo incluyen, entre otras: Jambu Oleoresin o paracress (*Spilanthol* sp.), en el que el principio activo es *Spilanthol*; extracto de pimienta japonesa (*Zanthoxylum piperitum*), incluidos los ingredientes conocidos como Saanshool-I, Saanshool-II y Sanshoamide; extracto de pimienta negra (*piper nigrum*), incluidos los ingredientes activos chavicina y piperina; extracto de echinacea; extracto de fresno espinoso del norte; Oleorresina de pimienta roja; y agentes efervescentes, tales como ácidos y bases comestibles, que pueden estar encapsulados. Se describen agentes de hormigueo en la patente US-6.780.443, concedida a Nakatsu y col., la patente US-5.407.665, concedida a McLaughlin y col., la patente US-6.159.509, concedida a Johnson y col. y la patente US-5.545.424, concedida a Nakatsu y col.

También se pueden utilizar otros aditivos de confitería convencionales conocidos por el experto en la técnica de confitería.

Algunas realizaciones se refieren a composiciones de confitería que incluyen una parte sólida y una parte disuelta de la parte sólida. Más específicamente, tras el consumo de un producto de confitería, por ejemplo, un caramelo duro, una parte del caramelo duro sólido se empieza a disolver en la boca del individuo. Esta parte disuelta de la parte sólida se forma en la cavidad oral del individuo. Ambas partes sólida y disuelta del producto de confitería incluyen un vehículo de confitería, lo que puede incluir al menos un edulcorante, CPP-ACP y una sal de calcio y/o de fosfato. Tras el consumo, las composiciones de confitería proporcionan una mayor cantidad de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición que es sustancialmente la misma que la composición pero está exenta de CPP-ACP y las sales de calcio y/o fosfato. De forma adicional, las composiciones pueden estar exentas de bicarbonato de sodio añadido.

Composiciones de goma de mascar

Realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan composiciones de goma de mascar que contienen azúcar, incluida una base de goma, un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína como, por ejemplo, CPP-ACP, que es un agente anticaries y una sal de calcio y/o de fosfato. Las composiciones de goma de mascar azucaradas incluyen al menos un edulcorante con azúcar. Las composiciones de goma de mascar azucaradas pueden incluir edulcorantes sin azúcar además de los edulcorantes con azúcar. Las composiciones de goma de mascar promueven 12,5 % más de remineralización del esmalte dental que las composiciones de goma de mascar que son sustancialmente las mismas pero están exentas de CPP-ACP y de la sal de calcio y/o fosfato.

Las composiciones de goma de mascar se pueden proporcionar en una variedad de formas diferentes, tales como, por ejemplo, de bloque, pastilla, palote, goma con relleno central, goma de mascar depositada y goma de mascar comprimida. Las composiciones de goma de mascar también pueden incluir al menos un sabor y una variedad de aditivos opcionales.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de goma de mascar pueden incluir una base de goma. La base de goma puede incluir cualquier componente conocido en la técnica de la goma de mascar. Dichos componentes pueden ser solubles en agua, insolubles en agua, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, la base de goma puede incluir elastómeros, agentes de carga, ceras, disolventes elastoméricos, emulsionantes, plastificantes, cargas y mezclas de los mismos.

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 gomitas 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.

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 60 % en peso, de forma deseable de 35 % a 40 % en peso.

5 En algunas realizaciones, la base de goma puede incluir cera. La cera suaviza la mezcla polimérica de elastómeros y mejora la elasticidad de la base de goma. Cuando estén presentes, las ceras empleadas tendrán un punto de fusión inferior a 60 °C, y preferiblemente entre 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 6 % a 10 % y, preferiblemente, de 7 % a 9,5 %, en peso de la base de goma.

10 Además de las ceras de bajo punto de fusión, en la base de goma se pueden utilizar ceras que tienen un punto de fusión superior, en cantidades de hasta 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.

15 Además de los componentes citados anteriormente, la base de goma puede incluir una diversidad de otros ingredientes, tales como los seleccionados de disolventes elastoméricos, emulsionantes, plastificantes, cargas y mezclas de los mismos.

20 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 se puede emplear en la base de goma en cantidades de 2 % a 25 30 15 % y, preferiblemente, de 7 % a 11 % en peso de la base de goma.

La base de goma también puede incluir emulsionantes que ayuden a dispersar los componentes inmiscibles en un sistema estable simple. 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 se puede 35 emplear en cantidades de 2 % a 15 % y, de forma más específica, de 7 % a 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 ingredientes, los plastificantes y ablandadores pueden penetrar en la estructura fundamental de la base de goma, haciéndola plástica y menos viscosa. 40 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, y mezclas de los mismos. A la base de goma también se pueden añadir 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 45 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 de hasta 20 % en peso de la base de goma y, de forma más específica, en cantidades de 9 % a 17 % en peso de la base de goma.

Los plastificantes también incluyen aceites vegetales hidrogenados, como aceite de soja y aceite de semilla de algodón, que se pueden emplear solos o combinados. Estos plastificantes confieren a la base de goma una buena 50 textura y características de masticación suave. Estos plastificantes y ablandadores se emplean generalmente en cantidades de 5 % a 14 % y, de forma más específica, de 5 % a 13,5 % en peso de la base de goma.

También se puede emplear glicerina anhidra como agente ablandador, por ejemplo la comercializada con calidad acorde a la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos (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 se puede mantener en condiciones anhidras durante toda la preparación de la composición de goma de mascar. 55

En algunas realizaciones, la base de goma también puede incluir cantidades eficaces de agentes de carga tales como adyuvantes minerales, que pueden servir como cargas y agentes texturizantes. Los adyuvantes minerales útiles incluyen 60 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 se pueden utilizar en las composiciones de la base de goma en diversas cantidades. Preferiblemente, la cantidad de carga, cuando se utilice, estará presente en una cantidad de 15 % a 40 % y, deseablemente, de 20 % a 30 % en peso de la base de goma.

65

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

10 En general, la base de goma está presente en cantidades de 5 % a 95 % en peso de la composición de goma de mascar. Más específicamente, la base de goma puede estar presente en cantidades de 20 % a 60 % en peso de la composición de goma de mascar.

15 Los productos de goma de mascar se pueden preparar utilizando técnicas y equipos normalizados conocidos por los expertos en la técnica. Los aparatos útiles de acuerdo con las realizaciones descritas en la presente memoria 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. Para los procesos generales de preparación de gomas de mascar, véanse las patentes US-4.271.197 de Hopkins y col., US-4.352.822, de Cherukuri y col. y US-4.497.832 de Cherukuri y col.

20 En los formatos de goma comprimida, la base de goma puede estar en forma de partículas, tales como, aunque no de forma limitativa, una base de goma en forma de partículas o granulada, en oposición a una base de goma fundida o termoplástica. La base de goma en forma de partículas puede estar esencialmente exenta de agua y se puede conformar fácilmente en cualquier forma deseada, tal como mediante compresión.

25 La base de goma en forma de partículas se puede conformar con técnicas de molienda convencionales conocidas en la técnica. El material de partida puede ser cualquier base de goma convencional, tal como las utilizadas para producir bases de goma fundidas. La base de goma en forma de partículas se puede conformar, por ejemplo, mediante troceado, molienda o aplastamiento de la base de goma u otros procesos, como se describe en las patentes US-3.262.784, US-4.405.647, US-4.753.805, US-6.290.985, y la publicación n.º 2003/00276871.

30 De forma deseable, la base de goma en forma de partículas se tritura o similar en una forma de partículas que tiene un tamaño de partícula similar al del polvo de empastillado. Mediante el uso de componentes de tamaño de partículas similar, se puede conseguir una mezcla homogénea de base de goma y polvo de empastillar, lo que puede proporcionar un comprimido de goma de elaboración homogénea. La base de goma y el polvo de formación de comprimidos pueden tener un tamaño de partículas 4 a 100 mesh, de forma deseable de 8 a 25 mesh y, de forma más deseable, de 12 a 20 mesh.

35 La goma base en forma de partículas puede estar presente en cantidades de 10 % a 80 % en peso de la composición de goma de mascar, o comprimido, de forma deseable de 20 % a 50 % en peso, y de forma más deseable de 30 % a 40 % en peso.

40 La goma base en forma de partículas se puede combinar con un polvo de empastillado para formar el comprimido de goma sometida a compresión. El polvo de empastillado puede estar en una forma seca finamente dividida. El tamaño de partículas deseable se ha proporcionado anteriormente. El polvo de formación de comprimidos puede ser un polvo basado en sacarosa, basado en dextrosa o basado en poliol, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el polvo basado en poliol puede ser un polvo de sorbitol o de manitol. El polvo de empastillado puede incluir otros ingredientes opcionales, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, edulcorantes con azúcar y/o sin azúcar, y similares, y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, puede ser deseable combinar un lubricante de calidad alimentaria con la goma base en forma de partículas y el polvo de empastillado. Los lubricantes de calidad alimentaria pueden ayudar en el procesamiento de la composición de goma para obtener comprimidos sometidos a compresión. Más específicamente, los lubricantes se utilizan para evitar un desgaste excesivo de las matrices y punzones en la formación de comprimidos. Los lubricantes se pueden utilizar inmediatamente después de la compresión del comprimido dentro de la matriz para reducir la fricción entre el comprimido y la pared interior de la matriz.

55 El lubricante de calidad alimentaria se puede añadir por separado o se puede incluir junto con el polvo de empastillado, como en algunos polvos de empastillado comerciales. Los ejemplos de lubricantes de calidad alimentaria incluyen: estearatos metálicos; ácidos grasos; aceite vegetal hidrogenado; aceites vegetales parcialmente hidrogenados; grasas animales; glicoles polioxietilenados; monoestearatos polioxietilenados; talco; dióxido de silicio; y combinaciones de los mismos. Los lubricantes de calidad alimentaria pueden estar presentes en cantidades de 0-6 % en peso de la composición de goma.

65 Alternativamente, en algunas realizaciones, se puede formar una composición de goma de mascar compresible preparando una composición de goma de mascar y triturando la mezcla a continuación. La composición de goma de mascar se puede preparar mezclando entre sí goma base fundida, edulcorantes a granel, ablandadores, plastificantes, otros edulcorantes, colores, y similares, mediante cualquier técnica de mezclado conocida como mezclado de masas. Como en la preparación de la goma base en forma de partículas, la mezcla de goma de mascar

se puede conformar en una composición de goma de mascar en forma de partículas usando técnicas de trituración convencionales conocidas en la técnica. La goma de mascar en forma de partículas se puede conformar, por ejemplo, mediante troceado, molienda o aplastamiento de la goma de mascar u otros procesos, como se describe en las patentes US-3.262.784, US-4.405.647, US-4.753.805, US-6.290.985, y la publicación estadounidense n.º 2003/00276871.

Como se ha descrito anteriormente, la composición de goma de mascar compresible puede estar en la forma de un comprimido de goma preparado por compresión. En algunas realizaciones, la goma base en forma de partículas y los ingredientes de liberación modificada se comprimen en forma de comprimido. Tras el masticado, el comprimido de goma preparado por compresión se consolida en una sustancia de mascado fácil.

En algunas realizaciones, la composición de goma de mascar compresible es un comprimido monocapa. En algunas realizaciones, la composición de goma de mascar compresible es un comprimido multicapa. Las realizaciones de comprimidos multicapa pueden tener cualquier número de capas deseado. Capas diferentes pueden tener espesores iguales o diferentes. Además, capas diferentes pueden incluir ingredientes iguales o diferentes.

El comprimido de goma preparado por compresión puede tener también una capa de recubrimiento que rodea el comprimido. La capa de recubrimiento puede incluir cualquier ingrediente utilizado normalmente en la técnica de la goma de mascar. Por ejemplo, el recubrimiento puede incluir azúcar, polioles, o edulcorantes de alta intensidad o similares, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes de sensación de calor y refrescantes, entre otros.

Las composiciones de goma de mascar compresibles, o comprimidos preparados por compresión, de forma deseable, tienen un contenido de humedad muy bajo. En algunas realizaciones, los comprimidos están prácticamente exentos de agua. Por tanto, algunas realizaciones tienen un contenido de agua total superior a 0 % a 5 % en peso de la composición. La densidad de la composición, o comprimido, puede ser de 0,2 a 0,8 g/cc. Además, las composiciones de goma de mascar compresibles, o comprimidos, pueden tener una velocidad de disolución de 1 a 20 minutos. Cuando se encuentran en forma de comprimido preparado por compresión, la goma de mascar puede tener una dureza Shore de 30 a 200.

A diferencia de las gomas de mascar de masa mezclada, donde la mezcla de goma puede alcanzar temperaturas de 35 °C a 60 °C, las temperaturas de la goma de mascar comprimida pueden permanecer a aproximadamente temperatura ambiente (23 °C a 25 °C). En algunas realizaciones, si las composiciones de goma de mascar compresible se someten a temperaturas inferiores, se pueden proteger los ingredientes sensibles a la temperatura de la degradación térmica. Análogamente, la ausencia de una mezcla íntima a temperaturas superiores a la temperatura ambiente puede proteger a los sistemas de administración que incluyen ingredientes sensibles a la temperatura o ingredientes sometidos a la degradación por ingredientes de la goma tales como sabores, plastificantes, etc. Así, los ingredientes susceptibles a degradación térmica o química debido al mezclado de masa convencional pueden experimentar con menor probabilidad la degradación en sistemas de goma de mascar comprimida.

Las composiciones de goma de mascar también pueden incluir cualquiera de los edulcorantes y aditivos opcionales anteriormente descritos para las composiciones de confitería. Los edulcorantes, el CPP-ACP y las sales de calcio y/o de fosfato se pueden incluir en las composiciones de goma de mascar en las mismas cantidades y formas que las descritas anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, el CPP-ACP puede estar encapsulado, no encapsulado o una mezcla de ambas formas. El producto de goma de mascar formado a partir de las composiciones de goma de mascar puede contener, por ejemplo, aproximadamente 1 mg de CPP-ACP, más específicamente aproximadamente 1,5 mg, en algunas realizaciones. De forma similar a lo anterior, dichas composiciones de goma de mascar proporcionan una mayor cantidad de remineralización del esmalte dental que composiciones de goma de mascar que son sustancialmente las mismas que las composiciones proporcionadas por dichas realizaciones pero están exentas de CPP-ACP y de sales de calcio y/o de fosfato. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de goma de mascar azucaradas proporcionan al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte y, en algunas realizaciones, al menos 8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte.

En las composiciones de goma de mascar se puede incluir cualquiera de los aditivos opcionales descritos anteriormente, así como cualquier aditivo de goma de mascar convencional conocido para el experto en la técnica.

Algunas realizaciones se refieren a composiciones de goma de mascar que incluyen una parte sólida y una parte disuelta de la parte sólida. De forma más específica, cuando se consume un producto de goma de mascar, una parte del producto de goma de mascar sólido se disuelve en la boca del individuo. Esta parte disuelta de la parte sólida se forma en la cavidad oral del individuo tras el consumo. La parte sólida del producto de goma de mascar incluye una base de goma, CPP-ACP y una sal de calcio y/o fosfato. La parte disuelta incluye CPP-ACP y una sal de calcio y/o de fosfato. Tanto la parte sólida como la disuelta pueden incluir al menos un edulcorante como, por ejemplo, un edulcorante con azúcar en gomas de mascar azucaradas. Tras el consumo, las composiciones de goma de mascar proporcionan una cantidad superior de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición de goma de mascar que es sustancialmente la misma que la composición pero está exenta de CPP-ACP y de sales de calcio y/o de fosfato. De forma adicional, las composiciones están exentas de bicarbonato de sodio añadido.

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de goma de mascar se pueden proporcionar en una variedad de productos diferentes, tales como bloque, pastilla, palote, goma con relleno central, goma de mascar depositada y goma de mascar comprimida.

5 Cualquiera de los productos de goma de mascar o de confitería descritos en la presente memoria puede tener un recubrimiento sobre el mismo, que puede rodear o envolver completamente el producto.

Más específicamente, en algunas realizaciones, el producto de goma de mascar o de confitería puede incluir una región de goma de mascar o de confitería y una región de recubrimiento. La región de goma de mascar puede estar formada a partir de cualquiera de las composiciones de confitería descritas anteriormente. La región de recubrimiento puede rodear al menos parcialmente la goma de mascar o la región de confitería. El CPP-ACP se puede situar en la goma de mascar o en la región de confitería, en la región de recubrimiento, o en ambas regiones. De forma similar, las sales de calcio y/o de fosfato se pueden situar en la goma de mascar o en la región de confitería, en la región de recubrimiento, o en ambas regiones.

Otras realizaciones se dirigen a una goma de mascar o productos de confitería con relleno central. Las gomas de mascar con relleno central pueden incluir una región con relleno central y una región de goma al menos parcialmente rodeada o situada adyacente a la región con relleno central. La región de goma puede estar formada a partir de cualquiera de las composiciones de goma de mascar descritas anteriormente. Los productos de confitería con relleno central tales como, por ejemplo, un caramelo con relleno central, pueden incluir una región de relleno central y una región de confitería, tal como una región de caramelo duro o blando, rodeando al menos parcialmente la región de relleno central o situada adyacente a esta. La región de confitería puede estar formada a partir de cualquiera de las composiciones de confitería descritas anteriormente. El CPP-ACP puede estar situado en la región de goma o de confitería, en la región con relleno central, o en ambas regiones. El CPP-ACP puede estar encapsulado y/o no encapsulado en cualquiera de estas regiones. De forma similar, las sales de calcio y/o de fosfato se pueden situar en la región de goma o de confitería, en la región de relleno central, o en ambas regiones.

La región con relleno central del producto de goma o de confitería puede ser un líquido, sólido o semisólido, gas, o similar. Las realizaciones que incluyen una composición con relleno central líquido, así como algunas composiciones con relleno central semisólido, pueden implicar riesgos derivados de la retención del centro líquido durante la fabricación y vida útil, como se ha mencionado anteriormente. En las composiciones de goma de mascar, puede ser deseable, por tanto, emplear composiciones de la región de goma con gomas con relleno líquido que sustancialmente reducen o evitan los escapes del centro líquido. Las composiciones de la región de goma adecuadas se describen en la solicitud estadounidense en trámite del cesionario n.º 11/210.954.

En algunas realizaciones, los productos con relleno central también pueden incluir una región de recubrimiento que rodea al menos parcialmente la goma o región del confite.

En realizaciones de goma de mascar y de confitería recubiertas el recubrimiento exterior puede ser blando, duro o crujiente. Se puede emplear cualquier material de recubrimiento conocido por los expertos en la técnica. De forma típica, el recubrimiento exterior puede incluir sorbitol, maltitol, xilitol, isomalt, eritritol y otros polioles cristalizables; también se puede utilizar sacarosa. Además, el recubrimiento puede incluir varias capas opacas, de tal forma que la composición de goma de mascar o de confitería no sea visible a través del propio recubrimiento, que de manera opcional puede estar cubierto con una o más capas transparentes con fines estéticos, de textura y de protección. El recubrimiento exterior también puede contener pequeñas cantidades de agua y goma arábiga. El recubrimiento puede estar revestido de forma adicional con cera. El recubrimiento se puede aplicar de manera convencional por aplicaciones sucesivas de una disolución de recubrimiento, con una etapa de secado entre cada recubrimiento. 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 de cera de forma adicional. El recubrimiento puede incluir además escamas o motas de color. Si la composición incluye un recubrimiento, es posible que se puedan dispersar una o varias sustancias activas para la higiene bucal por todo el recubrimiento. Esto es especialmente preferido si alguna de las sustancias activas para la higiene bucal es incompatible en una composición monofase con otra de las sustancias activas. También se pueden añadir sabores para conferir al producto características únicas.

Se pueden añadir al recubrimiento otros materiales para conseguir las propiedades deseadas. Estos materiales pueden incluir sin limitación sustancias celulósicas como carboximetilcelulosa, gelatina, goma de xantano y goma arábiga.

La composición de recubrimiento se puede aplicar por cualquier método conocido en la técnica incluido el método descrito anteriormente. La composición de recubrimiento puede estar presente en una cantidad de 2 % a 60 % y, más específicamente, de 25 % a 45 %, en peso de la pieza total de goma de mascar o producto de confitería.

Los productos con relleno central pueden conformarse mediante cualquier técnica conocida en la materia, incluido el método descrito en la patente US-6.280.780, concedida a Degady y col. ("Degady").

65 Composiciones de confitería blandas

En algunas realizaciones, los sistemas de suministro oral pueden estar en forma de diversos formatos de confitería blandos. Formatos de confitería blandos pueden incluir, aunque no de forma limitativa, turrón, caramelo, caramelo masticable, gominolas y gelatinas. Dichos sistemas de suministro pueden incluir cualquiera de los aditivos opcionales anteriormente descritos.

5 Las composiciones de confitería blandas pueden incluir una base de confitería y diversos aditivos opcionales, tales como cualquiera de los aditivos anteriormente indicados. Tras el consumo, se libera desde la composición blanda el complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína y la sal de calcio y/o fosfato proporcionando las ventajas anteriormente indicadas.

10 Algunas composiciones de confitería blanda incluyen composiciones de turrón, que pueden incluir dos componentes principales, un caramelo hervido duro y un frappé. A modo de ejemplo, se combina albumen de huevo o un sustituto suyo con agua y se bate para formar una espuma ligera. Se añaden azúcar y glucosa al agua y se hierven de forma típica a temperaturas de aproximadamente 130 °C a 140 °C y el producto hervido resultante se vierte en una máquina de mezclado y se bate hasta que se vuelve cremoso. El albumen batido y el agente saborizante se combinan con el producto cremoso y la combinación se mezcla a continuación de forma completa.

20 En algunas realizaciones, una composición de caramelo incluye al menos azúcar y puede incluir además un sustituto de azúcar, jarabe de maíz (o jarabe de poliol), grasa parcialmente hidrogenada, sólidos de leche, agua, mantequilla, sabores, emulsionantes, y sal. Para preparar el caramelo, se pueden mezclar el azúcar/sustituto de azúcar, jarabe de maíz/jarabe de poliol, y el agua y disolver sobre calor. A continuación, se pueden mezclar los sólidos de leche en la masa para formar una mezcla homogénea. A continuación, se pueden mezclar los ingredientes minoritarios con calor suave. A continuación se puede aumentar el calor hasta llegar al hervor. Una vez se ha retirado una cantidad suficiente de agua y se ha desarrollado el color/sabor, se puede enfriar algo la masa y mezclar los ingredientes sensibles a la temperatura antes de descargar y conformar/dar forma/envolver el producto acabado.

25 En algunas realizaciones, una composición de caramelo masticable incluye al menos azúcar y puede incluir además un sustituto de azúcar, jarabe de maíz (o jarabe de poliol), grasa parcialmente hidrogenada, agua, sabores, emulsionantes, y sal. El proceso de preparación de caramelo masticable puede ser similar al del caramelo y, de forma opcional, la masa de caramelo masticable final se puede estirar repetidamente para desarrollar la consistencia deseada.

35 En algunas realizaciones, una composición de gominola incluye al menos azúcar y puede incluir además un sustituto de azúcar, jarabe de maíz (o jarabe de poliol), gelatina (o hidrocólide adecuado), sabor, color y, de forma opcional, ácido. La gominola se puede preparar hidratando la gelatina o hidrocólide adecuado, calentando el azúcar/jarabe de maíz (sustituto de azúcar/jarabe de poliol) y combinando los dos componentes con calor. Una vez que la mezcla combinada alcanza su temperatura final o el nivel de sólidos de azúcar adecuado, se pueden incorporar a la mezcla componentes tales como sabor, color, y similares y verterla a continuación en moldes antes del enfriamiento, envasado y acabado. Se pueden aplicar diversos tratamientos superficiales tales como aplicaciones de cera o grasa para disminuir la capacidad de adhesión.

40 En algunas realizaciones, una composición de gelatina puede incluir una gominola basada en almidón o una gominola basada en pectina. Como sucede con las gominolas, los productos de gelatina se pueden obtener hidratando el hidrocólide y combinando la mezcla hidratada con un componente de jarabe cocinado. A continuación, se puede cocinar la mezcla hasta alcanzar un contenido final de humedad y se pueden incorporar componentes minoritarios. Como con las gominolas, los caramelos de gelatina se pueden verter en moldes tales como moldes de almidón. Como con las gominolas, se pueden aplicar tratamientos superficiales, tales como grasas o ceras. De forma adicional, los caramelos de gelatina pueden tener tratamientos superficiales secos, tales como aplicaciones de recubrimiento de azúcar, ácido, perlas de azúcar, y similares.

45 De forma adicional, en algunas realizaciones, se pueden emplear diversas configuraciones de confitería blandas con múltiples regiones. Estas configuraciones pueden incluir, aunque de forma no limitativa, relleno central líquido, relleno central en polvo, con recubrimiento duro, con recubrimiento blando, laminado, en capas y con envoltura. En algunas realizaciones, el complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína y la sal de calcio y/o fosfato se pueden incluir en una región o en múltiples regiones del producto.

55 Composiciones de confitería de chocolate

Los sistemas de suministro oral pueden estar también en forma de diversos formatos de confitería de chocolate. Los productos de confitería de chocolate pueden incluir chocolate con leche, chocolate negro, y/o chocolate blanco. El chocolate con leche puede incluir sólidos de leche con otros ingredientes de chocolate con leche tales como licor de cacao, manteca de cacao y/u otras grasas, edulcorantes, emulsionantes, sabores, y similares. En algunas realizaciones, los sólidos de leche pueden estar en una cantidad de 5 % en peso de la composición de chocolate con leche hasta cantidades superiores a 40 % en peso de la composición de chocolate con leche. Los sólidos de leche pueden estar en forma de polvo de leche seco o leche líquida.

65

El chocolate negro puede incluir ingredientes como en el chocolate con leche, pero puede tener pocos o carecer de componentes sólidos de leche. El chocolate blanco puede incluir ingredientes tales como grasas, edulcorantes, sabores, emulsionantes, y similares, pero no contiene licor de cacao. El chocolate blanco se denomina también recubrimiento de compuesto.

5 Los métodos adecuados de combinación de ingredientes de chocolate son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, un mezclador de calidad alimentaria, una batidora, y similares.

10 Los sistemas de suministro de chocolate también pueden incluir cualquiera de los aditivos opcionales anteriormente descritos.

Métodos y kits de remineralización

15 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se extienden a métodos de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte. Dichos métodos pueden ser especialmente útiles para remineralizar el esmalte dental de los humanos. Según dichos métodos, un sistema de suministro oral que comprende: (a) un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína; y (b) una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato, en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos, en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o un producto de confitería que contiene azúcar, y en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido, se aplica a la cavidad oral de un. Se puede incluir también cualquiera de los aditivos opcionales anteriormente descritos.

25 Una vez que el sistema de suministro se aplica a la cavidad oral, se puede retener en la misma durante un tiempo suficiente para remineralizar el esmalte dental. Dichos periodos de tiempo pueden ser de al menos 1 minuto, más específicamente de al menos 10 minutos en algunas realizaciones. Estos métodos remineralizan el esmalte dental en mayor cantidad que el consumo de un sistema de suministro oral que es sustancialmente el mismo pero está exento del complejo y la sal a lo largo del mismo período de tiempo.

30 Más específicamente, el consumo de uno de los productos de confitería o de goma de mascar azucarados anteriormente descritos remineraliza el esmalte dental un 12,5 % más que el consumo de productos de confitería o gomas de mascar azucarados que son sustancialmente los mismos pero están exentos de CPP-ACP y de la sal de calcio y/o fosfato. En algunas realizaciones que incluyen CPP-ACP, lactato de calcio y sales fosfato, por ejemplo, el consumo de uno de estos productos de confitería o de goma de mascar azucarados puede remineralizar el esmalte dental al menos un 12,5 % más que el consumo de productos de confitería o gomas de mascar azucarados que son sustancialmente los mismos pero están exentos de CPP-ACP, lactato de calcio y sales fosfato.

40 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se pueden extender a kits para resolver el problema de la desmineralización del esmalte dental en mamíferos. En particular, en algunas realizaciones, se puede proporcionar un kit para remineralizar lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero. El kit incluye un sistema de suministro oral que comprende: (a) un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína; y (b) una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato, en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos, en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o un producto de confitería que contiene azúcar, y en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido.

50 El kit incluye también un conjunto de instrucciones para utilizar el sistema de suministro oral y un envase para alojar el sistema de suministro oral y el conjunto de instrucciones.

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.

55 Ejemplos

Ejemplo 1: (ejemplo comparativo)

60 Este ejemplo muestra los efectos de remineralización de productos de confitería azucarados que contienen CPP-ACP en comparación con la correspondiente a productos de confitería azucarados de control y productos de confitería sin azúcar de control.

65 Se prepararon dos caramelos duros azucarados diferentes que contenían CPP-ACP según las formulaciones de la Tabla 1 siguiente. El primer caramelo duro azucarado ("A") contenía 0,5 % de CPP-ACP y el segundo caramelo

duro azucarado ("B") contenía 1 % de CPP-ACP. Se preparó un caramelo duro azucarado que estaba exento de CPP-ACP según la formulación de la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1: Formulaciones de caramelo duro

| Componente | % en peso | | | |
|----------------------------------|-----------|---------|-------------------|--------------------|
| | A | B | Control azucarado | Control sin azúcar |
| Azúcar, granulado fino | 61,8261 | 61,5011 | 62,1511 | - |
| Jarabe de maíz | 33,2909 | 33,1159 | 33,4659 | - |
| Concentrado de zumo de manzana | 0,1360 | 0,1360 | 0,1360 | 0,1360 |
| Color verde (FD&C Blue) | 0,0010 | 0,0010 | 0,0010 | 0,0010 |
| Ácido cítrico | 0,5460 | 0,5460 | 0,5460 | 0,5460 |
| Ácido málico | 0,3000 | 0,3000 | 0,3000 | 0,3000 |
| Caramelo duro sin azúcar salvaje | 3,0000 | 3,0000 | 3,0000 | 3,0000 |
| Sabor de manzana | 0,4000 | 0,4000 | 0,4000 | 0,4000 |
| CPP-ACP | 0,5000 | 1,0000 | - | - |
| Isomaltosa | - | - | - | 95,4170 |
| Acesulfamo-K | - | - | - | 0,2000 |

Se formularon caramelos duros azucarados individuales según la Tabla 1 anterior. El caramelo azucarado de formulación A contenía 19,3 mg de CPP-ACP. El caramelo azucarado de formulación B contenía 38,5 mg de CPP-ACP. El caramelo de control era idéntico a los caramelos azucarados A y B salvo que estaba formulado sin el CPP-ACP. El caramelo de control exento de azúcar era idéntico a los caramelos azucarados A y B salvo que estaba formulado sin el CPP-ACP y con edulcorantes sin azúcar en lugar de los edulcorantes con azúcar.

Los caramelos duros azucarados que contienen CPP-ACP y los caramelos duros de control se utilizaron en un ensayo cruzado aleatorio doble ciego diseñado para medir la remineralización comparativa del esmalte dental. El ensayo se llevó a cabo utilizando 10 individuos adultos que llevaban aparatos palatales extraíbles con cuatro medias placas de esmalte humano que contenían lesiones desmineralizadas bajo la superficie. Llevaron los aparatos durante los siguientes intervalos de tiempo: de 8:00 de la mañana a 10:30 de la mañana, de 11:00 de la mañana a 1:00 de la tarde, de 2:00 de la tarde a 3:00 de la tarde, de 3:30 de la tarde a 6:00 de la tarde, de 8:00 de la tarde a 9:00 de la tarde y de 10:00 de la tarde a 7:00 de la mañana. Los caramelos duros se consumieron siete veces al día durante un período de siete días a las siguientes horas: 8:00 de la mañana, 9:00 de la mañana, 11:00 de la mañana, 12:00 de la tarde, 2:00 de la tarde, 4:00 de la tarde y 8:00 de la tarde. Los individuos pasaron entonces a consumir cada uno de los otros caramelos con un período de lavado de una semana entre formulaciones de caramelo.

Tras cada período de tratamiento, se retiraron las placas de esmalte, se emparejaron con sus respectivos controles desmineralizados y se sometieron a microrradiografía y análisis de imagen densitométrica asistida por ordenador para determinar el nivel de remineralización. Los caramelos duros azucarados que contenían CPP-ACP promovían la remineralización del esmalte dental en mayor cantidad que el caramelo duro azucarado de control.

Concretamente, el caramelo duro azucarado de control produjo $6,1\% \pm 0,8\%$ de desmineralización de las lesiones bajo la superficie del esmalte. El caramelo duro azucarado de formulación A (0,5 % CPP-ACP) produjo un $3,5\% \pm 0,7\%$ de remineralización bajo la superficie del esmalte. El caramelo duro azucarado de formulación B (1 % CPP-ACP) produjo $8,6\% \pm 0,6\%$ de remineralización bajo la superficie del esmalte. Estos resultados, que se representan también en la Fig. 1, mostraron que la incorporación de CPP-ACP en los caramelos duros azucarados no solo prevenía la desmineralización, sino que promovía también de forma significativa la remineralización de las lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente.

Además, el caramelo duro azucarado de la formulación B (que contenía 1 % de CPP-ACP) promovía la remineralización del esmalte dental en mayor cantidad que el caramelo duro exento de azúcar de control. En general, los productos de confitería exentos de azúcar no incluyen azúcar y, por lo tanto, no dan lugar a la formación de ácidos orgánicos que ocasionan la desmineralización del esmalte dental, como sucede en los productos de confitería azucarados. De forma adicional, los productos de confitería sin azúcar permiten que el esmalte dental experimente procesos de remineralización mediante la producción de saliva durante el consumo del producto de confitería. El caramelo duro sin azúcar de control de este ejemplo, por lo tanto, promovía la remineralización mediante un mecanismo diferente que el de los caramelos duros azucarados de las formulaciones A y B. En particular, el caramelo duro sin azúcar de control produjo $4,8\% \pm 0,9\%$ de remineralización bajo la superficie del esmalte. Como se ha tratado anteriormente, el caramelo duro azucarado de la formulación B (que contenía 1 % de CPP-ACP) produjo $8,6\% \pm 0,6\%$ de remineralización bajo la superficie del esmalte. La diferencia en remineralización fue estadísticamente significativa, es decir, el caramelo duro azucarado

de la formulación B promovía la remineralización del esmalte dental en una cantidad significativamente mayor que el caramelo duro sin azúcar de control. Estos resultados se indican también en la Fig 1.

5 Por lo tanto, los productos de confitería azucarados que contienen CPP-ACP promovían significativamente la remineralización del esmalte dental.

Ejemplo 2:

10 Este ejemplo muestra los efectos de remineralización de productos de confitería azucarados que contienen CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio en comparación con la correspondiente a productos de confitería azucarados de control y productos de confitería sin azúcar de control.

15 Se prepararon dos caramelos duros azucarados diferentes que contenían CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio según las formulaciones de la Tabla 3 siguiente. El primer caramelo duro azucarado (“C”) contenía 0,1 % de CPP-ACP, 1,6 % de lactato de calcio y 1,5 % de fosfatos de sodio y el segundo caramelo duro azucarado (“D”) contenía 0,1 % de CPP-ACP, 2,8 % de lactato de calcio y 1,7 % de fosfatos de sodio. Se preparó un caramelo duro azucarado, que estaba exento de CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio según la formulación de la Tabla 3 siguiente. Se preparó también un caramelo duro sin azúcar, que estaba exento de CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio según la formulación de la Tabla 3 siguiente.

20 Tabla 3: Formulaciones de caramelo duro

| Componente | % en peso | | | |
|-------------------------------------|-----------|---------|-------------------|--------------------|
| | C | D | Control azucarado | Control sin azúcar |
| Azúcar, granulado fino | 46,1498 | 50,3093 | 52,8998 | - |
| Jarabe de maíz | 47,0355 | 41,1704 | 43,2693 | - |
| Lactato de calcio pentahidratado | 1,4498 | 2,8284 | - | - |
| Fosfato de sodio dibásico | 0,9064 | 1,0098 | - | - |
| Ácido cítrico | 0,9060 | 1,0094 | 0,9829 | 0,6848 |
| Fosfato de sodio monobásico anhidro | 0,6411 | 0,7143 | - | - |
| Aceite de mandarina | 0,1737 | 0,1935 | 0,1884 | 0,1313 |
| Aceite de naranja | 0,1471 | 0,1638 | 0,1595 | 0,1111 |
| CPP-ACP | 0,0906 | 0,1009 | - | - |
| Humedad residual | 2,5000 | 2,5000 | 2,5000 | 2,5000 |
| Agua potable | - | - | - | 23,0740 |
| Isomaltosa | - | - | - | 73,4989 |

25 Se formularon caramelos duros azucarados individuales según la Tabla 3 anterior. El caramelo de control era idéntico a los caramelos azucarados C y D salvo que se formuló sin el CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio. El caramelo de control exento de azúcar era idéntico a los caramelos azucarados C y D salvo que se formuló sin el CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio y con edulcorante sin azúcar en lugar de los edulcorantes con azúcar.

30 Los caramelos duros azucarados que contienen CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio y los caramelos duros de control se utilizaron en un ensayo cruzado aleatorio doble ciego diseñado para medir la remineralización comparativa del esmalte dental. El ensayo se llevó a cabo utilizando 12 individuos adultos que llevaban aparatos palatales extraíbles con cuatro medias placas de esmalte humano que contenían lesiones desmineralizadas bajo la superficie. Los aparatos contenían también dos placas de esmalte sano. Llevaron los aparatos durante los siguientes intervalos de tiempo: de 8:00 de la mañana a 10:30 de la mañana, de 11:00 de la mañana a 1:00 de la tarde, de 2:00 de la tarde a 3:00 de la tarde, de 3:30 de la tarde a 6:00 de la tarde, de 8:00 de la tarde a 9:00 de la tarde y de 10:00 de la tarde a 7:00 de la mañana. Los caramelos duros se consumieron siete veces al día durante un período de siete días a las siguientes horas: 8:00 de la mañana, 9:00 de la mañana, 11:00 de la mañana, 12:00 de la tarde, 2:00 de la tarde, 4:00 de la tarde y 8:00 de la tarde. Los individuos pasaron entonces a consumir cada uno de los otros caramelos con un período de lavado de una semana entre formulaciones de caramelo.

40 Tras cada período de tratamiento, se retiraron las placas de esmalte, se emparejaron con sus respectivos controles desmineralizados y se sometieron a microrradiografía y análisis de imagen densitométrica asistida por ordenador para determinar el nivel de remineralización. Los caramelos duros azucarados que contenían CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio promovían la remineralización del esmalte dental en mayor cantidad que el caramelo duro azucarado de control.

45 Concretamente, el caramelo duro azucarado de control produjo 5,23 % ± 0,71 % de desmineralización de las lesiones bajo la superficie del esmalte. El caramelo duro azucarado de formulación C (0,1 % CPP-ACP, 1,6 % lactato del calcio y 1,5 % fosfatos de sodio) produjo 7,49 % ± 0,60 % de remineralización bajo la superficie del

esmalte. El caramelo duro azucarado de formulación D (0,1 % CPP-ACP, 2,8 % lactato de calcio y 1,7 % fosfatos de sodio) produjo 13,20 % ± 0,74 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. Estos resultados, que se representan también en la Fig. 2, mostraron que la incorporación de CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio en los caramelos duros azucarados no solo prevenía la desmineralización, sino que promovía también de forma significativa la remineralización de las lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente.

Los caramelos duros azucarados que contenían CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio promovían también la remineralización del esmalte dental en mayor cantidad que el caramelo duro sin azúcar de control. Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, los productos de confitería sin azúcar remineralizan el esmalte dental al permitir que tengan lugar procesos típicos de remineralización. El caramelo duro sin azúcar de control de este ejemplo, por lo tanto, promovía la remineralización mediante un mecanismo diferente que el de los caramelos duros azucarados de las formulaciones C y D. En particular, el caramelo duro sin azúcar de control produjo 4,53 % ± 0,51 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, el caramelo duro azucarado de formulación C (0,1 % CPP-ACP, 1,6 % lactato de calcio y 1,5 % fosfatos de sodio) produjo 7,49 % ± 0,60 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. El caramelo duro azucarado de formulación D (0,1 % CPP-ACP, 2,8 % lactato de calcio y 1,7 % fosfatos de sodio) produjo 13,20 % ± 0,74 % de remineralización bajo la superficie del esmalte. En vista de lo anterior, la incorporación de CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio en caramelos duros azucarados promovía también de forma significativa la remineralización de las lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente en comparación con los caramelos duros sin azúcar. Estos resultados se indican también en la Fig. 2.

Los resultados correspondientes al esmalte sano fueron similares a los resultados correspondientes a las lesiones bajo la superficie del esmalte. En particular, el caramelo duro azucarado de control produjo 4,03 ± 1,11 % de desmineralización de esmalte sano. El caramelo duro sin azúcar de control produjo 0,68 ± 0,70 % de mineralización de esmalte sano. El caramelo duro azucarado de formulación C (0,1 % CPP-ACP, 1,6 % lactato de calcio y 1,5 % fosfatos de sodio) produjo 0,85 % ± 0,51 % de mineralización de esmalte sano. El caramelo duro azucarado de formulación D (0,1 % CPP-ACP, 2,8 % lactato de calcio y 1,7 % fosfatos de sodio) produjo 1,2 % ± 0,73 % de mineralización de esmalte sano. Estos resultados mostraron que la incorporación de CPP-ACP, lactato de calcio y fosfatos de sodio en caramelos duros azucarados evitaba la desmineralización del esmalte sano.

Ejemplo 3 (no forma parte de la invención):

Tabla 4: Película de remineralización

| Componente | % en peso (base húmeda) |
|---|-------------------------|
| Mezcla de edulcorante (xilitol, Ace-sulfamo K, sucralosa) | 2,82 |
| Agua | 65,12 |
| Solución de color (FD&C Yellow n.º 6) | 2,00 |
| Mezcla hidrocoloidal (alginato de sodio, pectina, almidón modificado) | 17,47 |
| Sabor | 7,76 |
| CPP-ACP | 0,10 |
| Lactato de calcio | 1,5 |
| Plastificante (glicerina) | 3,23 |

Se prepara una película de remineralización comestible según la formulación de la Tabla 4 anterior.

Se prepara la película disolviendo en primer lugar los edulcorantes (xilitol, Ace-sulfamo K y sucralosa) y color en agua. Se añaden los hidrocoloides y se dispersan en la solución. Se utiliza un mezclador de alto cizallamiento, según sea necesario, para eliminar grumos. Se dejan hidratar los hidrocoloides durante una hora y media, tras lo cual se añaden el plastificante (glicerina), CPP-ACP, lactato de calcio y sabor. Se mezcla el lote y se deja reposar durante un intervalo de quince a treinta minutos.

Posteriormente, se vierte la película sobre una placa caliente a 74 °C. Concretamente, se coloca un baño de agua sobre la placa caliente y se vierte la película sobre una placa de acero inoxidable que se coloca sobre el baño de agua. Si la temperatura de la placa caliente asciende demasiado, es decir, el agua hierve, la película se pega a la placa, lo que dificulta su retirada. Una vez seca, se retira la película de la placa mediante pelado y tras equilibrarla (aproximadamente veinticuatro horas) se cortan las tiras.

Ejemplo 4 (no forma parte de la invención):

Tabla 5: Bebida de té helado

| Componente | Cantidad |
|------------|----------|
| | % p/v |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Sacarosa | 7,000 |
| Ácido cítrico | 0,200 |
| Extracto de té "Assam" | 0,120 |
| Concentrado de zumo de limón | 0,100 |
| Benzoato de sodio (solución 20 %) | 0,075 |
| CPP-ACP | 0,050 |
| Lactato de calcio | 0,050 |
| Fosfatos de sodio | 0,050 |
| Agua | a volumen |

Se prepara una composición de bebida según la formulación de la Tabla 5 anterior.

- 5 Se pesan todos los componentes salvo el benzoato de sodio y se añaden a un matraz volumétrico utilizando un embudo. El matraz se llena con agua casi hasta la línea de enrase y a continuación se añade el benzoato de sodio. Se llena el matraz con agua hasta la línea de enrase y se invierte. Si es necesario, se coloca el matraz sobre un agitador magnético hasta que todos los componentes están completamente disueltos.

Ejemplo 5 (no forma parte de la invención):

10

Tabla 6: Composición de dentífrico

| Componente | % en peso |
|-----------------------------|-----------|
| Sorbitol | 24,0 |
| Glicerina | 14,45 |
| Poliethylenglicol (PEG) 600 | 4,0 |
| Carboximetilcelulosa | 0,5 |
| Sacarina sódica | 0,4 |
| Fluoruro de sodio | 0,25 |
| Agua desionizada | 27,0 |
| Dióxido de titanio | 0,4 |
| Benzoato de sodio | 0,4 |
| Aromatizantes | 1,0 |
| Tripolifosfato de sodio | 5,0 |
| Micropartículas de sílice | 19,1 |
| CPP-ACP | 0,1 |
| Lactato de calcio | 1,5 |
| Fosfatos de sodio | 1,5 |
| Colorante | 0,4 |

Se prepara una composición de dentífrico según la formulación de la Tabla 6 anterior.

15

Se ajusta la temperatura de la camisa de un tanque de mezclado a aproximadamente 65 °C (150 °F). Se añaden al tanque de mezclado los humectantes (glicerina, sorbitol, PEG) y agua y se comienza la agitación. Cuando la temperatura alcanza aproximadamente 50 °C (120 °F), se añaden agentes edulcorantes (sacarina), fluoruro, quelante (tripolifosfato de sodio), agentes refrescantes (dióxido de titanio) y benzoato de sodio. Se añaden los agentes espesantes (carboximetilcelulosa) a la sílice abrasiva y se añade la mezcla resultante al tanque de mezclado con alta agitación. Se añaden el CPP-ACP, el lactato de calcio y los fosfatos de sodio a la combinación y se continúa mezclando. Se enfría el tanque a 50 °C (120 °F) y se añaden los agentes aromatizantes. Se continúa mezclando durante aproximadamente 5 minutos para obtener la composición final.

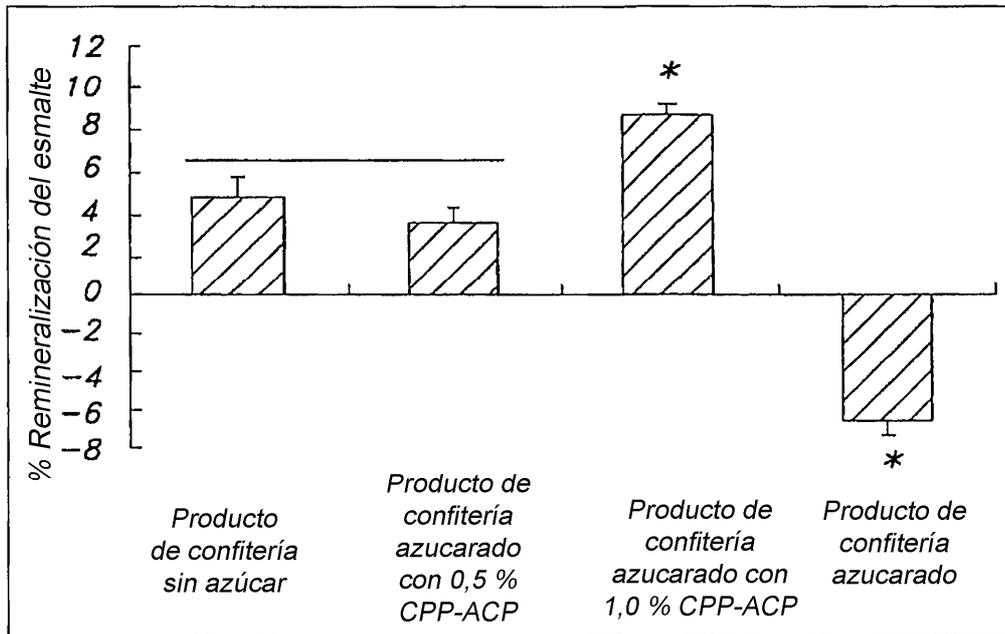
20

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro oral que comprende: (a) un complejo de fosfato de calcio o de fluoruro fosfato de calcio estabilizado con fosfopéptido o fosfoproteína; y (b) una combinación de una sal de calcio y una sal fosfato,
 5 en donde la sal de calcio se selecciona de cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio, glutarato de calcio, malato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fumarato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y combinaciones de los mismos,
 10 en donde dicho sistema de suministro oral es una goma de mascar o producto de confitería que contiene azúcar,
 en donde tras el consumo, dicho sistema de suministro oral proporciona un nivel de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que es al menos 12,5 % superior a la cantidad de remineralización proporcionada por el consumo de una composición que es sustancialmente la misma
 15 que dicho sistema de suministro oral pero está exenta de dicho complejo y de dichas sales, y
 en donde dicho sistema de suministro oral está exento de bicarbonato de sodio añadido.
2. El sistema de suministro oral de la reivindicación 1, en donde dicho fosfopéptido comprende fosfopéptido de caseína.
3. Una composición que comprende el sistema de suministro oral de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para usar en el tratamiento de caries dentales o de lesiones bajo la superficie del esmalte, en donde la
 25 composición proporciona una mayor cantidad de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que una composición que es sustancialmente la misma que dicha composición pero que está exenta de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio y dicha combinación de sal de calcio y sal fosfato.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde dicha composición comprende un producto de confitería que comprende una región de confitería y una región de recubrimiento, y en donde dicho fosfopéptido de
 30 caseína-fosfato de calcio está situado en una región seleccionada de dicha región de confitería, dicha región de recubrimiento, y combinaciones de las mismas.
5. La composición de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde dicha composición comprende un producto de confitería que comprende un caramelo con relleno central, comprendiendo dicho caramelo con
 35 relleno central una región de relleno central y una región de confitería que rodea al menos parcialmente dicha región de relleno central, y en donde dicho fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio está situado en una región seleccionada de dicha región de confitería, dicha región de relleno central, y combinaciones de las mismas.
6. La composición de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende además al menos un componente seleccionado de sabores; ácidos de calidad alimentaria; peróxidos; y agentes quelantes.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde dicha composición comprende al
 45 menos 0,5 % de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio para usar para proporcionar al menos 2,8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero tras el consumo tras retener la composición en una cavidad oral durante al menos 1 minuto.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde dicha composición comprende al
 50 menos 1 % de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio para usar para proporcionar al menos 8 % de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero tras el consumo tras retener la composición en una cavidad oral durante al menos 1 minuto.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en donde dicha sal de calcio comprende lactato de calcio presente en cantidades de al menos 1,6 % en peso de dicha composición, dicha sal fosfato
 55 comprende fosfatos de sodio presentes en cantidades de al menos 1,5 % en peso de dicha composición, para usar para proporcionar al menos 7 % de remineralización bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero tras el consumo tras retener la composición en una cavidad oral durante al menos 1 minuto.
10. Un sistema de suministro oral según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para usar en la
 60 remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero.
11. Un kit para remineralizar lesiones bajo la superficie del esmalte en el diente de un mamífero que comprende:
 65 (a) un sistema de suministro oral según cualquiera de las reivindicaciones 1-9;
 (b) un conjunto de instrucciones para usar dicho sistema de suministro oral; y

- (c) un envase para alojar dicho sistema de suministro oral y dicho conjunto de instrucciones.

Porcentaje de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte



— sin diferencia significativa, *con diferencia significativa ($p < 0,001$) con respecto a todos los demás valores

Fig. 1

Porcentaje de remineralización de lesiones bajo la superficie del esmalte

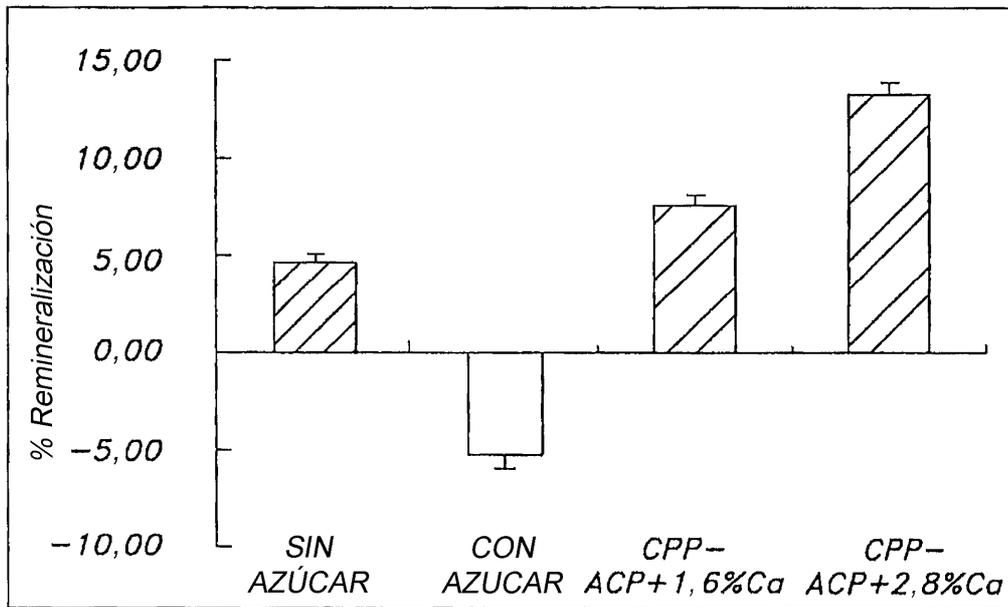


Fig. 2