

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 556**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2010 PCT/DK2010/000056**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO2010121620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2010 E 10716464 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2421508**

54 Título: **Material particulado para la liberación controlada de principios activos**

30 Prioridad:

24.04.2009 US 172474 P

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

26.06.2017

73 Titular/es:

**OMYA DEVELOPMENT AG (100.0%)
Baslerstrasse 42
4665 Oftringen, CH**

72 Inventor/es:

**PEDERSEN, KURT, MØLLER y
ANDERSEN, JETTE, BÆK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 619 556 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

Material particulado para la liberación controlada de principios activos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las gomas de mascar para la liberación controlada de principios activos, tales como un agente saborizante. En particular, la presente invención se refiere a una goma de mascar que comprende un núcleo de goma de mascar con al menos una subcapa, en la que se añade un material particulado para la liberación controlada de principios activos a dicha al menos una subcapa o tanto la subcapa como el núcleo de la goma de mascar, comprendiendo el material particulado una combinación de uno o más principios activos, excluyendo la nicotina, y un relleno mineral inorgánico que comprende carbonato de calcio natural y/o carbonato de calcio precipitado, en el que el relleno de mineral inorgánico es obtenible mediante tratamiento previo con una o más fuentes de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ y/o tratamiento previo con una sal inorgánica, y tratamiento previo con CO_2 gaseoso, en la que el principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre el relleno mineral inorgánico de manera reversible, en la que el área superficial específica BET del relleno mineral inorgánico está por encima de $15\text{ m}^2/\text{g}$, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277 y en la que al menos una subcapa está entre el núcleo de goma de mascar y el revestimiento externo.

Antecedentes de la invención

20 Es del conocimiento general que la liberación controlada de principios activos puede ser un parámetro crítico en términos de disponibilidad para la distribución de un principio activo de la manera más adecuada. Esto se aplica a productos preparados en los que una liberación controlada de los principios activos, tales como los nutracéuticos o los agentes de cuidado oral, es crítica para dar el efecto deseado. Esto también se aplica a los productos farmacéuticos en los que los ingredientes farmacéuticos pueden ser dañinos o incluso mortales en una dosis elevada. Además, puede ser beneficioso que la liberación de los principios activos sea controlada para obtener una mejor experiencia del producto, tales como un mejor gusto del producto o un efecto de enmascarado.

25 A pesar de que se han proporcionado diversas soluciones en el pasado, las soluciones implican varias desventajas, que han sido difíciles o en algunos casos imposibles de resolver.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han hallado, de manera sorprendente, que un relleno mineral inorgánico, tal como carbonato de calcio natural, es un portador altamente adecuado para los principios activos, tales como un agente saborizante, sin las desventajas de la técnica anterior.

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a una goma de mascar que comprende un núcleo de goma de mascar con al menos una subcapa, en la que se añade un material particulado para la liberación controlada de principios activos a dicha al menos una subcapa o tanto la subcapa como el núcleo de la goma de mascar, comprendiendo el material particulado una combinación de uno o más principios activos, excluyendo la nicotina, y un relleno mineral inorgánico que comprende carbonato de calcio natural y/o carbonato de calcio precipitado, en el que el relleno de mineral inorgánico es obtenible mediante tratamiento previo con una o más fuentes de medio potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ y/o tratamiento previo con una sal inorgánica, y tratamiento previo con CO_2 gaseoso, en la que el principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre el relleno mineral inorgánico de manera reversible, en la que el área de superficie específica BET del relleno mineral inorgánico está por encima de $15\text{ m}^2/\text{g}$, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277 y en la que al menos una subcapa está entre el núcleo de goma de mascar y el revestimiento externo.

45 El documento WO2008/055006 divulga una estructura de liberación de duración de sabor larga que comprende: i) un material de celulosa termoplástico, un polímero termoplástico no celulósico, y un material de depósito de sabor poroso; y ii) un agente saborizante incorporado en la estructura. El material de depósito de sabor poroso se selecciona entre sílice, talco, dióxido de titanio, carbonato de calcio, manitol, maltodextrina y mezclas de los mismos. El documento D4 se refiere a una composición de goma de mascar con una estructura de liberación de duración de sabor larga.

50 El relleno mineral inorgánico de la presente invención proporciona una capacidad de carga sorprendentemente alta de principios activos, tales como agentes saborizantes. La alta capacidad de carga puede ser un beneficio en diversas aplicaciones. Una ventaja es que se puede aplicar un mayor contenido de principios activos. Otra ventaja es que los principios activos pueden ser separados de manera eficaz de los demás ingredientes en la formulación, con lo cual se pueden evitar las interacciones desfavorables entre los ingredientes. Aún otra ventaja es que una mayor capacidad de carga implica una mejor estabilidad del principio activo.

Además, el principio activo puede absorberse en y/o adsorberse sobre el relleno mineral inorgánico de manera reversible, lo que resulta muy ventajoso para la liberación controlada de los principios activos.

5 El material particulado de la presente invención puede dar una liberación inmediata de los principios activos o puede ser diseñada para una liberación sostenida durante períodos de tiempo mayores. En particular la presente invención puede proporcionar una liberación sostenida de los principios activos de una manera mucho mejor respecto de la técnica anterior. La naturaleza porosa del relleno mineral inorgánico, tal como carbonato de calcio natural, ofrece una mejor estabilidad de los principios activos, y es insípida, estable y biocompatible. Presenta buena compactabilidad en las mezclas de fármacos.

10 En comparación con otros materiales portadores, el carbonato de calcio natural puede ser particularmente útil. La presente invención es particularmente adecuada para la administración de un agente saborizante. La presente invención es adecuada para la liberación controlada en la goma de mascar.

Tal como se divulga en el presente documento, se usa una goma de mascar como vehículo de administración.

15 Por consiguiente, se proporciona un material particulado para la liberación controlada de principios activos, comprendiendo el material particulado una combinación de uno o más principios activos, excluyendo la nicotina, y un relleno mineral inorgánico, en la que el principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre el relleno mineral inorgánico de manera reversible, y en la que el área superficial específico de BET del relleno mineral inorgánico está por encima de 15 m²/g, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277.

Descripción detallada

20 La presente invención provee un material particulado, en el que un principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre un relleno mineral inorgánico, tal como carbonato de calcio natural. De esta manera, el principio activo, tal como un agente saborizante, es estabilizado. La liberación del principio activo desde la mezcla de carbonato con principio activo puede ser inmediata o puede ser controlada de manera que el principio activo se administre en un momento predeterminado.

25 El término “goma de mascar comprimida” se usa en este documento para indicar una goma de mascar fabricada mediante la compresión de gránulos y de manera opcional otros ingredientes a una determinada presión para obtener una goma de mascar. El término “comprimido” usado en este documento es sinónimo de compresión, mientras que, el término comprimido en la técnica anterior indica en algunos casos el proceso de producción de piezas (tabletas) de goma de mascar mediante punzones o similar.

30 De acuerdo con la presente invención, el material particulado de acuerdo con la presente invención es química y físicamente estable. En el presente contexto el término “estable” significa que el relleno mineral inorgánico combinado con el principio activo es química y/o físicamente estable durante al menos aproximadamente 22 semanas, tal como por ejemplo, al menos 14 semanas cuando se almacena abierto a una temperatura de 40 °C y a una humedad relativa del 50 %.

35 Es de especial importancia que el principio activo no migre fuera del relleno mineral inorgánico, ya que dicha migración llevará a una pérdida importante del contenido del principio activo en el material. Un material particulado de acuerdo con la presente invención también es físicamente estable. De esta manera, durante un período de 22 semanas o más, no se observan cambios visibles y el perfil de disolución no cambia.

Respecto de esta invención, el término “goma de mascar” significa todos los productos masticables. El término “API” está destinado a significar ingrediente farmacéuticamente activo.

40 Los términos “bucal” y “bucalmente” y los equivalentes en el presente documento están todos destinados a relacionarse con todos o con cualquier parte de los tejidos en la cavidad bucal.

45 El término “área superficial” y sus equivalentes son estimados de acuerdo con el método siguiente: el área superficial específico de los polvos se obtiene a partir de un análisis BET de isotermas de adsorción de N₂ (ASAP 2010, Micromeritics, EE.UU.). A partir del mismo juego de mediciones, se obtiene el volumen total de poros de los polvos mediante el software ASAP 2010 V4. El peso de las muestras en estas mediciones se selecciona de manera que produzca una superficie total de 5–10 m².

50 La presente invención se relaciona con un material particulado para la liberación controlada de principios activos, material particulado que comprende una combinación de uno o más principios activos, excluyendo la nicotina, y un relleno mineral inorgánico, en la que el principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre el relleno mineral inorgánico, y en la que el área de superficie específica BET del relleno mineral inorgánico es mayor que 15 m²/g, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277.

El principio activo de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier principio activo que se absorbe en o se adsorbe sobre el material particulado, excluyendo la nicotina. Los API adecuados se seleccionan preferentemente entre los compuestos desglosados a continuación.

- 5 En la presente invención se pueden incluir activos de blanqueamiento de los dientes. Los activos adecuados para el blanqueamiento se seleccionan entre el grupo que consiste en oxalatos, peróxidos, cloritos de metales, percloratos, percarbonatos, peroxiácidos, y mezclas de los mismos. Los compuestos peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de sodio, peróxido de carbamida, peróxido de urea, percarbonato de sodio y mezclas de los mismos. De manera opcional, el peróxido es peróxido de hidrógeno. Los cloritos de metal adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio y clorito de potasio. Los
- 10 activos de blanqueamiento adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. Un clorito preferido es clorito de sodio. La eficacia de los activos de blanqueamiento puede, opcionalmente, mejorarse por medio de un catalizador, por ejemplo, un sistema de dos componentes de catalizador con peróxido. Los agentes catalizadores útiles en el blanqueamiento o agentes catalíticos pueden encontrarse en la patente estadounidense n.º 6.440.396 de McLaughlin.
- 15 Cuando se incorporan activos de peróxido, el material particulado de la presente invención puede, de manera opcional, contener estabilizantes de activo de peróxido. Dichos estabilizantes de activos de peróxido adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicoles tales como PEG 40 o PEG 600; sales de zinc tales como citrato de zinc; polímeros en bloque de polioxialquileo (por ejemplo, Pluronic); ácidos aminocarboxílicos o sales de los mismos; gliceroles; tintas tales como Azul n.º 1 o Verde n.º 3; fosfatos tales
- 20 como ácido fosfórico, fosfato sódico o pirofosfato de ácido sódico; sales de estaño tales como cloruro estañoso; estanoato de sodio; ácido cítrico; ácido etidrónico; carbómeros o carboxipolimetileno tales como aquellos de la serie Carbopol®, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y mezclas de los mismos.

- 25 Los agentes antisarro útiles en el presente documento incluyen fosfatos. Los fosfatos incluyen pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y mezclas de los mismos. Los pirofosfatos se encuentran en los fosfatos más conocidos para su uso en los productos de cuidado dental. Los iones de pirofosfato administrado en los dientes son derivados de sales pirofosfato. Las sales de pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales de pirofosfato de metal dialcalino, las sales de pirofosfato de metal tetraalcalino, y mezclas de las mismas. Se prefieren el pirofosfato disódico de dihidrógeno (Na₂H₂P₂O₇), el pirofosfato tetrasódico (Na₄P₂O₇) y el pirofosfato tetrapotásico (K₄P₂O₇) en sus formas no hidratadas así como en sus formas hidratadas. Los fosfatos anticálculo incluyen
- 30 pirofosfatos de sodio y de potasio; tripolifosfato de sodio; difosfonatos, tales como etan-1-hidroxi-1,1-difosfonato; 1-azacicloheptan-1,1-difosfonato; y difosfonatos de alquilo lineales; ácidos carboxílicos lineales y citrato de sodio y de zinc.

- 35 Los agentes que pueden usarse en lugar de, o en combinación con la sal pirofosfato indicada anteriormente, incluyen materiales tales como los polímeros aniónicos sintéticos incluyendo poliacrilatos y copolímeros de anhídrido maleico, o vinil éter de metilo o ácido, por ejemplo, Gantrez, tal como se ha descrito en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.627.977, de Gaffar et al., así como, por ejemplo, el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), trihidrato de citrato de zinc, polifosfatos, por ejemplo, tripolifosfato y hexametáfosfato, difosfonatos, por ejemplo, EHDP y AMP, polipéptidos, tales como ácidos poliaspártico y poliglutámico, y mezclas de los mismos.

- 40 En el material particulado de la presente invención también pueden estar presentes agentes activos antimicrobianos como agentes orales y/o sistémicos. Dichos agentes incluyen, pero no están limitados a, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente referido como triclosán, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilamida, bromuro de domifen, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecil piridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol, y otros derivados piperidino, preparaciones de niacina; agentes de zinc/ion estañoso; antibióticos tales como AUGMENTIN, amoxicilina,
- 45 tetraciclina, doxicilina, minociclina, y metronidazol; y análogos, derivados y sales de los agentes antimicrobianos mencionados anteriormente y mezclas de los mismos.

- 50 En el material particulado de la presente invención también pueden estar presentes agentes antiinflamatorios como agentes activos y/o sistémicos. Dichos agentes pueden incluir, pero no están limitados a, agentes antiinflamatorios no esteroideos o AINE, tales como derivados de ácido propiónico; derivados de ácido acético; derivados de ácido fenámico; derivados de ácido bifenilcarboxílico; y oxicamos. Todos estos AINE están completamente descritos en la patente estadounidense n.º 4.985.459 de Sunshine et al. Los ejemplos de AINE útiles incluyen ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, microprofeno, tióxapropeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico y mezclas de los mismos.

- 55 También son útiles los fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona y similares, los inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib o mezclas de los mismos. Se pueden usar mezclas de cualquiera de los antiinflamatorios mencionados anteriormente.

Otros materiales que pueden usarse con la presente invención incluyen productos comúnmente conocidos para la boca y garganta. Estos productos incluyen, pero no están limitados a, agentes del tracto respiratorio superior tales como fenilefrina, difenhidramina, dextrometorfano, bromhexina y clorfeniramina, agentes del tracto gastrointestinal tales como famotidina, loperamida y simeticona, agentes antifúngicos tales como nitrato de miconazol, antibióticos y analgésicos tales como ketoprofeno y flurbiprofeno.

El material particulado puede comprender un agente saborizante. Una realización particular comprende la inclusión en una subcapa entre el núcleo de goma de mascar y un revestimiento externo para prolongar la sensación de sabor.

A fin de disminuir los costos de fabricación y para facilitar la aprobación del producto para gomas de mascar similares por parte de las autoridades sanitarias, frecuentemente es deseable usar el mismo núcleo con revestimientos de diferentes sabores. De esta manera, es necesario que el sabor del núcleo esté dominado por el sabor de los revestimientos. Este efecto se obtiene mediante la presente invención en la que el sabor de al menos la subcapa puede dominar respecto del sabor del núcleo.

Un ejemplo de una dicha dominación ocurre cuando un sabor de fruta en la subcapa domina respecto del sabor a menta del núcleo. El mecanismo tras esta dominación del sabor es que el sabor en el revestimiento de polímero tiene una tasa de liberación lenta desde el mismo. Más aún, al mascar, parte de la subcapa está comprendida en el núcleo, desde el que se libera el sabor de la subcapa posteriormente de manera lenta. Las subcapas también permiten la adición de un gran porcentaje de sabor en comparación con los revestimientos duros.

Para las gomas de mascar con sabor que contienen API la invención proporciona una solución para el problema combinado de obtener un efecto de larga duración de los agentes saborizantes, obteniendo la dominación de los agentes saborizantes en los revestimientos respecto de los agentes saborizantes en el núcleo, evitando el problema de la incompatibilidad química o farmacéutica entre un API en el núcleo y los agentes saborizantes en los revestimientos, y/o aumentando el control de la liberación del fármaco. Las técnicas conocidas para dar sabor a las gomas de mascar implican que los agentes saborizantes se añadan a un núcleo de goma y de manera opcional a un revestimiento duro en el núcleo. En todos los casos, dicho saborizante no resuelve el problema precedente.

De acuerdo con la presente invención, dicho problema combinado puede ser resuelto mediante la provisión de un núcleo de goma de mascar con al menos una subcapa, en la que los agentes saborizantes se añadan a al menos la subcapa. El API puede estar en el núcleo y/o en uno o más de los revestimientos.

También son útiles en el presente documento los agentes desensibilizantes dentales. Los agentes de desensibilización dental que pueden usarse en la presente invención incluyen nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio, y similares, así como otros agentes de desensibilización conocidos en la técnica. Una realización particular incluye un agente desensibilizante en combinación con un agente de blanqueamiento de los dientes. La cantidad de agente desensibilizante incluida en las composiciones de blanqueamiento dental de la presente invención pueden variar de acuerdo con la concentración de los nitratos de potasio, la potencia deseada y los tiempos de tratamiento que se pretenden. Por consiguiente, si es que se incluye, los otros agentes desensibilizantes se incluirán preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 % en peso de la composición desensibilizante dental, y más preferentemente en un intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 7 % en peso de la composición de revestimiento húmeda.

En la composición de goma de mascar de la presente invención también se puede incluir una enzima individual o una combinación de diversas enzimas compatibles.

En general se reconoce que los antioxidantes son útiles en las composiciones tales como aquellas de la presente invención. Los antioxidantes que pueden incluirse en las composiciones de revestimiento de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes vegetales, melatonina, aminoindoles, ácidos lipóicos y mezclas de los mismos.

Puede ser deseable añadir agentes de ajuste de pH, o tampones, tales como bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, estanato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico, citrato de sodio, y combinaciones de los mismos en el núcleo y/o en cualquiera de los revestimientos. Los agentes de ajuste de pH se añadan en cantidades suficientes de manera que ajusten el pH de la cavidad oral a un valor adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 11, preferentemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5.

El material particulado de acuerdo con la presente invención se refiere a un relleno mineral inorgánico con un área de superficie específica BET que se encuentra entre 15 m²/g y 200 m²/g, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277.

El material particulado de acuerdo con la presente invención se refiere a un relleno mineral inorgánico que tiene un diámetro medio de grano que se encuentra entre 50 y 0,1 micrómetros.

5 En una realización particular de la invención, el relleno mineral inorgánico tiene las siguientes características: un diámetro medio de grano, medido mediante el método de sedimentación en un instrumento Sedigraph 5100™, entre 50 y 0,1 micrómetros y un área de superficie específica BET, medida de acuerdo con la norma ISO 9277, que varía de 15 m²/g hasta 200 m²/g.

10 En una manera aún más particular están caracterizados por el hecho de que el relleno mineral inorgánico tiene las siguientes características: un diámetro medio de grano, medido mediante el método de sedimentación en un instrumento Sedigraph 5100™, entre 25 y 0,5 micrómetros y aún más particularmente entre 7 y 0,7 micrómetros y un área de superficie específica BET, medida de acuerdo con la norma ISO 9277, que varía de 20 m²/g a 80 m²/g y aún más particularmente entre 30 y 60 m²/g.

El material particulado de acuerdo con una realización de la invención, en el que el peso del relleno mineral inorgánico seco es aumentado en al menos el 1 % a una humedad relativa de 95 % a 25 °C en comparación con una humedad relativa del 0 %, tal como el 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 % o el 12 %.

15 El material particulado de acuerdo con la presente invención, en el que el flujo de polvo del material particulado es mayor que el flujo de polvo de un material particulado con un área de superficie específica BET inferior a 15 m²/g, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277.

20 Tal como se divulga en el presente documento, el relleno mineral inorgánico comprende un carbonato de calcio natural, tal como mármol, calcita, creta o dolomita que contiene carbonato; y/o carbonato de calcio precipitado (PCC).

25 Tal como se divulga en el presente documento, el relleno mineral inorgánico es obtenible mediante tratamiento previo con una o más fuentes de potencia medio fuerte a fuerte de iones H₃O⁺ y/o tratamiento previo con una sal inorgánica, tal como sulfato de magnesio en combinación con sulfato de aluminio y/o sulfato de zinc, y tratamiento previo con CO₂ gaseoso, y para carbonato de calcio precipitado preferentemente con una corriente de CO₂ gaseoso a una tasa de flujo inferior a 30 litros por minuto en condiciones estándar de presión y temperatura por kilogramo de hidróxido de calcio durante la precipitación.

Por consiguiente, el carbonato natural de acuerdo con la presente invención, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio natural o dolomita, es tratado en combinación por uno o más proveedores de potencia medio fuerte a fuerte de iones H₃O⁺ y CO₂ gaseoso.

30 Diversos carbonatos naturales pueden ser adecuados, que se pueden obtener a partir de creta, en particular creta de Champagne, calcita o mármol, y mezclas de los mismos con talco, caolin y/o dolomita, y/o hidróxidos de aluminio, y/o óxido de titanio, óxido de magnesio y óxidos similares e hidróxidos conocidos en la industria respectiva.

35 La invención se relaciona en particular con el tratamiento, mediante una combinación de uno o más proveedores de iones H₃O⁺ de potencia medio fuerte a fuerte en un medio gaseoso activo, de relleno mineral inorgánico, que contiene carbonato natural tal como carbonato de calcio natural, y/o en combinación con otros minerales.

El ácido usado será cualquier ácido de potencia medio fuerte a fuerte o una mezcla de dichos ácidos, que generan iones H₃O⁺ en las condiciones de procedimiento.

40 En una realización preferida, en la que el ácido fuerte se selecciona entre los ácidos que tienen un valor pKa menor o igual que cero a 22 °C, y más preferentemente se seleccionará entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, en la que el ácido de potencia medio fuerte a fuerte se seleccionará entre los ácidos con un valor pKa entre 0 y 2,5 inclusive a 22 °C, y más particularmente se seleccionará entre H₂SO₄, HSO₄⁻, H₃PO₄ y ácido oxálico o mezclas de los mismos. En particular se puede citar como ejemplo una pKa de H₃PO₄ igual a 2,161 (Römpf Chemie, Edición Thieme).

45 En una realización de la invención se prefiere que el o los ácidos de potencia medio fuerte puedan mezclarse con el o los ácidos fuertes.

De acuerdo con la invención, la cantidad molar de los proveedores de iones H₃O⁺ de potencia medio fuerte a fuerte relativa a la cantidad de moles de CaCO₃ está en total entre 0,1 y 2, y preferentemente entre 0,25 y 1.

50 De acuerdo con la invención, el proceso está caracterizado por el hecho de que dicho relleno se trata mediante una combinación de uno o más proveedores de iones H₃O⁺ de potencia medio fuerte a fuerte y CO₂ gaseoso.

El material particulado de acuerdo con la presente invención puede además comprender un agente modificador, tal como un polímero soluble en agua de origen natural o sintético.

5 Los polímeros adecuados como agentes modificadores se seleccionan preferentemente entre, pero no están limitados a, el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa, polivinil alcohol, alginato de sodio, polietilenglicol, pululano, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón rico en amilosa, almidón rico en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína soya, aislado de proteína de suero de leche, caseína y mezclas de los mismos. Los polímeros adecuados también incluyen polímeros insolubles en agua seleccionados
10 entre el grupo que consiste en aceites vegetales hidrogenados, aceite hidrogenado de ricino, cloruro de polivinilo, goma laca, poliuretano, derivados de celulosa, goma de colofonias, madera de colofonias, ceras, polímeros de acrilato y de metacrilato, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico y mezclas de los mismos.

El material particulado de acuerdo con la presente invención se usa en una goma de mascar, tal como una goma de mascar comprimida.

15 La goma de mascar comprende un núcleo de goma de mascar. El núcleo de goma de mascar puede comprender una masa continua de ingredientes de goma de mascar previamente calentados, incluyendo una base de goma. La goma de mascar puede además comprender una mezcla comprimida de gránulos de goma de mascar, incluyendo la base de goma.

20 Tal como se divulga en el presente documento, el material particulado está contenido en el núcleo de la goma de mascar. En otra realización de la invención, el material particulado es parte de una subcapa entre el núcleo de la goma de mascar y un revestimiento externo. En aún otra realización, la goma de mascar comprende una combinación de los anteriores.

25 De acuerdo con la presente divulgación, se usa el material particulado en la goma de mascar. Un producto de goma de mascar de acuerdo con la presente invención puede ser una goma de mascar medicalizada. Las gomas de mascar medicalizadas en este documento están destinadas a significar preparaciones sólidas o semisólidas de dosis única con una base que consiste principalmente en una goma que está destinada a ser mascada, pero no a ser ingerida, mediante la que la goma de mascar actúa como un sistema de administración de un fármaco. Dichas gomas contienen una o más sustancias activas, que son liberadas al mascar. Después de la disolución o de la dispersión de la sustancia activa en la saliva, tiene lugar la administración sistémica del fármaco a través de la
30 captación transmucosa en toda la cavidad oral.

La adición opcional de agentes tamponadores en cualquiera de los sistemas de administración indicados anteriormente puede ser agentes tamponadores, opcionalmente añadidos principalmente, pero no exclusivamente, en formulaciones de la presente invención destinadas a la administración bucal.

35 Para el tamponado se puede usar uno o más agentes tamponadores seleccionados entre el grupo que consiste en carbonatos incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio, o amonio; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, óxido de calcio, y mezclas de los mismos.

Otras realizaciones pueden usar citrato trisódico o tripotásico y mezclas de los mismos.

40 Aún otras realizaciones pueden comprender diferentes sistemas de fosfato, tales como fosfato trisódico, fosfato disódico de hidrógeno y fosfato tripotásico, fosfato dipotásico de hidrógeno, e hidróxido de calcio, glicinato de sodio; y mezclas de los mismos.

Los carbonatos de metales alcalinos, los glicinatos y los fosfatos son los agentes tamponadores preferidos.

45 La cantidad de agentes o de agentes tamponadores en la formulación farmacéutica líquida es preferentemente suficiente en las realizaciones específicas para aumentar el pH de la saliva por encima de 7, tal como se ha especificado anteriormente, y mantener el pH de la saliva en la cavidad bucal por encima de 7, por ejemplo, un pH entre 7–11. Expresado de manera diferente, la formulación farmacéutica líquida debería alcalinizarse mediante tamponado y/o regulación de pH de tal manera que cuando se administre a un sujeto el pH del líquido en la cavidad bucal del sujeto se vea aumentado de manera temporal en aproximadamente 0,3-4 unidades de pH, preferentemente en aproximadamente 0,5-2,5 unidades de pH. La cantidad de agentes tamponadores necesarios
50 para dicho aumento en el pH es fácilmente calculada por un experto en la materia.

Los aditivos opcionales comprenden uno o más agentes estabilizadores, tales como aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en antioxidantes, incluyendo vitamina E, por ejemplo, tocoferoles, vitamina C, por ejemplo, ácido

ascórbico y sus sales, piro sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado; y conservantes incluyendo parabenos, cloruro de benzalconio, clorbutanol, alcohol bencílico, beta-feniletil alcohol, cloruro de cetilpiridinio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, y ácido sórbico y sus sales; y agentes quelantes, tales como EDTA; y galatos, tales como propil galato.

- 5 Los aditivos opcionales adicionales comprenden uno o más aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en: – potenciadores, tales como ozono; –vitaminas, tales como las vitaminas B, C y E; –minerales, tales como fluoruros, especialmente fluoruro de sodio, monofluoro fosfato de sodio y fluoruro estañoso; – antiolores, tales como zinc y ciclodextrinas; –propelentes, tales como 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFC–134a), opcionalmente licuados, y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC–227), opcionalmente licuado; –edulcorantes, incluyendo uno o más agentes
- 10 edulcorantes sintéticos y/o azúcares naturales, tales como aquellos seleccionados entre los grupos que consisten en, por ejemplo, sacarina y sus sales de sodio y calcio, aspartamo, acesulfamo y su sal potásica, taumatina, glicirizina, sucralosa, dihidrocalcona, alitamo, miraculina, monelina y steviosida.
- alcoholes polihídricos tales como sorbitol, xilitol, manitol y glicerol; –monosacáridos incluyendo glucosa (también llamada dextrosa), fructosa (también llamada laevulosa) y galactosa; –disacáridos incluyendo sacarosa (también llamada sucrosa), lactosa (también llamada azúcar de la leche) y maltosa (también llamada azúcar de malta); –
- 15 mezclas de azúcares incluyendo jarabe líquido de glucosa, por ejemplo, hidrolizados de almidón que contienen una mezcla de principalmente dextrosa, maltosa, dextrinas y agua, jarabe de azúcares invertidas, por ejemplo, sucrosa invertida mediante invertasa que contiene una mezcla de dextrosa, laevulosa y agua, jarabes con alto contenido de azúcar, tales como melaza, miel y extracto de malta; y mezclas de los mismos; –agentes
- 20 saborizantes y/o aromatizantes, tales como aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en aceites esenciales obtenidos mediante destilación, extracción mediante solventes o expresión en frío de partes vegetales frescas o secas tales como flores, brotes, hojas, tallos, frutas, semillas, piel, corteza o raíz, por ejemplo, aceite de menta piperita, hierbabuena, eucalipto, gaulteria, niaouli, clavo, cardamomo, canela, almendras amargas, cilantro, alcaravea, jengibre, enebro, naranja, naranja amarga, limón, uva, mandarina, bergamota, tomillo, hinojo y romero; –agentes naturales de sabores y aromas incluyendo ya sea soluciones diluidas de aceites esenciales o
- 25 concentrados de componentes de sabor con origen natural de, por ejemplo, frutos, bayas, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, azúcar caramelizada, miel, vino, licores e infusiones; –agentes sintéticos de sabores y aromas que consisten en mezclas de productos químicos que comprenden hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas, éteres y óxidos mezclados para obtener el sabor natural
- 30 de, por ejemplo, frutas, bayas, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, azúcar caramelizada, miel, vino, licores o infusiones; –y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente divulgación, el material particulado está contenido en una subcapa entre el núcleo de la goma de mascar y un revestimiento externo.

- 35 De acuerdo con la presente invención, los agentes saborizantes pueden incorporarse en el núcleo o en la subcapa entre el núcleo y un revestimiento externo. Las ventajas de la invención incluyen un efecto de larga duración para los agentes saborizantes, la dominación de los agentes saborizantes en los revestimientos respecto de los agentes saborizantes en el núcleo, la evasión de los problemas de incompatibilidad química o farmacéutica entre un fármaco en el núcleo y los agentes saborizantes en los revestimientos, y un control mejorado de la liberación del fármaco y de los excipientes no activos.

- 40 De acuerdo con la presente divulgación, el material particulado está contenido en el núcleo de la goma de mascar.

En una realización, el material particulado está contenido en un revestimiento externo.

En una forma preferida, el proceso está caracterizado por el:

- a) tratamiento con uno o más proveedores de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ ;
- 45 b) tratamiento con CO_2 gaseoso, ya sea que este tratamiento es una parte integral de la etapa a), o que se lleva a cabo en paralelo con la etapa a) o que se lleva a cabo después de la etapa a);
- c) aumento del pH más allá de 7,5, medido a 20 °C, en un intervalo de tiempo después del término de las etapas a) y b) entre 1 hora y 10 horas y preferentemente entre 1 hora y 5 horas sin la adición de una base, o inmediatamente después del término de las etapas a) y b) con la adición de una base, siendo la etapa c) la etapa final del proceso.

- 50 En una forma también preferida, el CO_2 gaseoso proviene de una fuente externa de CO_2 o de la recirculación de CO_2 o de la adición continua del mismo proveedor de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ que el usado en la etapa a) del tratamiento o de otro proveedor de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ o de un exceso de presión de CO_2 , preferentemente un exceso de presión de entre 5 a 500 KPa (0,05 y 5 bar). A este respecto, debe indicarse que el tanque de procesamiento, lleno con los rellenos que tienen una gravedad específica del orden de 1

a 2, puede alcanzar una altura de por ejemplo 20 metros y, por lo tanto, crear un exceso de presión de CO₂ que puede alcanzar varios bares y, en particular, hasta aproximadamente 500 KPa (5 bar) en la parte inferior del tanque o en un tanque cerrado.

En un modo preferido de implementación, las etapas a) y b) pueden repetirse varias veces.

- 5 De manera similar, en un modo preferido de implementación, el pH medido a 20 °C varía de 3 hasta 7,5 durante las etapas a) y b) de procesamiento y la temperatura de procesamiento está entre 50 °C y 90 °C, y preferentemente entre 45 °C y 60 °C.

- 10 En otro modo preferido de implementación, entre 1 hora y 10 horas, y más particularmente entre 1 hora y 5 horas después del término del procesamiento, el pH es mayor que 7,5 a temperatura ambiente sin la adición de ninguna base. Si se añade una base, entonces el pH aumenta inmediatamente. Además, debe indicarse que después de varios días no se observa resistencia a los ácidos.

- 15 El proceso en una realización está caracterizado por el hecho de que la concentración de CO₂ gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión: volumen de CO₂ gaseoso) se encuentra entre 1:0,05 y 1:20 estando dicha relación entre 1:1 y 1:20 en la etapa a) y entre 1:0,05 y 1:1 en la etapa b).

En una forma altamente preferida, la concentración de CO₂ gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión: volumen de CO₂ gaseoso) está entre 1:0,05 y 1:5 estando dicha relación entre 1:0,5 y 1:10 en la etapa a) y entre 1:0,05 y 1:1 en la etapa b).

El CO₂ gaseoso puede introducirse en forma de líquido o de anhídrido.

- 20 En una forma que también es preferida, la duración de la etapa b) del tratamiento es de 0 a 10 horas y preferentemente de 2 a 6 horas.

El proceso de tratamiento se implementa en la fase acuosa (suspensión) a una concentración baja, medio alta o alta de materia seca, pero también puede implementarse para mezclas de suspensiones a aquellas diferentes concentraciones. En una forma preferida, el contenido de materia seca en peso está entre el 1 % y el 80 %.

- 25 Sin desear estar limitado por ninguna teoría, el solicitante cree que el CO₂ gaseoso desempeña el papel, entre otros, de regulador de pH y de regulador de la adsorción/desorción.

En una realización, la cantidad de base de goma de acuerdo con la invención es de aproximadamente el 15–80 % en peso del núcleo total de la goma, y preferentemente de aproximadamente el 40 % en peso.

- 30 La base de goma puede ser de cualquier naturaleza convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, puede comprender una base de goma de origen natural o sintético fácilmente disponible desde una fuente comercial. Las bases de goma natural incluyen, por ejemplo, chicle, jelutong-, leche de caspi-, soh-, siak-, katiaw-, sorwa-, balata-, pendare-, malaya- y goma damasco, caucho natural y resinas naturales tales como dammar y mastix. Las bases sintéticas de goma son una mezcla de: –elastómeros (polímeros, sustancias masticables), –plastificante (resina, elastómeros, solvente, resina hidrofóbica), –relleno (texturizante, adyuvante insoluble en agua), –suavizante (grasa), –emulsionante, –cera, – antioxidante, y –agentes antiadherentes (polímero de vinilo, resina hidrófila).

Otros ejemplos de bases de goma son las gomas que incluyen agar, alginato, goma arábica, goma de algarrobo, carragenina, goma ghatti, goma guar, goma karaya, pectina, goma tragacanto, goma garrofín, goma gellan y goma xantana.

Los ejemplos de agentes gelificantes comprenden goma arábica, almidón, gelatina, agar y pectina.

- 40 En una realización de la invención, dicha resina natural comprende resinas terpeno, por ejemplo, derivadas de alfa-pineno, beta-pineno, y/o d-limoneno, resinas naturales de terpeno, ésteres de glicerol de colofonias de goma, colofonias de aceite de resina, colofonias de madera u otros derivados de los mismos tales como ésteres de glicerol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres de glicerol de colofonias polimerizadas, ésteres de glicerol de colofonias parcialmente dimerizadas, pentaeritritol ésteres de colofonias parcialmente hidrogenadas, metil ésteres de colofonias, metil ésteres parcialmente hidrogenados de colofonias o pentaeritritol ésteres de colofonias y combinaciones de los mismos.

Los materiales que se van a usar en los métodos de encapsulación mencionados anteriormente pueden incluir, por ejemplo, gelatina, proteína de trigo, proteína de soya, caseinato de sodio, caseína, goma arábica, almidón

modificado, almidones hidrolizados (maltodextrinas), alginatos, pectina, carragenina, goma xantana, goma garrafin, quitosano, cera de abejas, cera de candelilla, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, zeína y/o sucrosa.

5 Los ejemplos generales de resinas sintéticas incluyen polivinil acetato, copolímeros de vinil acetato y vinil laurato y mezclas de los mismos. Los ejemplos de elastómeros sintéticos no biodegradables incluyen, pero no están limitados a los elastómeros sintéticos desglosados en el Food and Drug Administration, CFR, título 21, sección 172.615, the Masticatory Substances, Synthetic), tales como poliisobutileno, por ejemplo, que tienen un peso molecular medio en cromatografía de permeación en gel (GPC) en el intervalo de aproximadamente 10.000 a 1.000.000 incluyendo el intervalo de 50.000 a 80.000, copolímero de isobutileno-isopreno (elastómero de butilo), copolímeros de estireno-butadieno que tienen unas relaciones estireno-butadieno de aproximadamente 1:3 a 3:1, polivinil acetato (PVA), por ejemplo, que tiene un peso molecular medio en GPC en el intervalo de 2.000 a 90.000, tal como el intervalo de 3.000 a 80.000 incluyendo el intervalo de 30.000 a 50.000, en el que los polivinil acetatos de mayor peso molecular se usan normalmente en base de goma hinchable, poliisopreno, polietileno, copolímeros de vinil acetato y vinil laurato, por ejemplo, que tienen un contenido de vinil laurato de aproximadamente el 5 al 50 % en peso tal como del 10 al 45 % en peso del copolímero, y combinaciones de los mismos.

15 Los elastómeros (gomas) empleados en la base de goma pueden variar en función de diversos factores tales como el tipo de base de goma deseado, la textura de la composición de goma deseada y los demás componentes usados en la composición para preparar el producto goma de mascar final. El elastómero puede ser cualquier polímero insoluble en agua conocido en la técnica, e incluye aquellos polímeros de goma empleados para las gomas de mascar y para las gomas hinchables. Los ejemplos que ilustran los polímeros adecuados en las bases de goma incluyen tanto los elastómeros naturales como sintéticos. Por ejemplo, aquellos polímeros que son adecuados en las composiciones de base de goma incluyen, sin limitación, las sustancias naturales (de origen vegetal) tales como goma chicle, goma natural, goma crown, nispero, rosidinha, jelutong, perillo, niger gutta, tunu, balata, gutapercha, lechi capsii, sorva, gutta kay, y similares, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de elastómeros sintéticos incluyen, sin limitación, copolímeros de estireno-butadieno (SBR), poliisobutileno, copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, polivinil acetato y similares, y mezclas de los mismos.

30 Es común en la industria la combinación en una base de goma de un elastómero que tiene un peso molecular alto y de un elastómero sintético que tiene un peso molecular bajo. Los ejemplos de dichas combinaciones son poliisobutileno y estireno-butadieno, poliisobutileno y poliisopreno, poliisobutileno y copolímero de isobutileno-isopreno (goma de butilo) y una combinación de poliisobutileno, copolímero de estireno-butadieno y copolímero de isobutileno isopreno, y todos los polímeros sintéticos individuales anteriores en una mezcla con polivinil acetato, copolímeros de vinil acetato y vinil laurato, respectivamente, y mezclas de los mismos.

35 Los ejemplos de resinas naturales son: ésteres de colofonia natural, frecuentemente referidos como ésteres de goma, incluyendo ejemplos tales como ésteres de glicerol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres de glicerol de colofonias polimerizadas, ésteres de glicerol de colofonias parcialmente dimerizadas, ésteres de glicerol de colofonias de aceites de resina, ésteres de pentaeritritol de colofonias parcialmente hidrogenadas, metil ésteres de colofonias, metil ésteres parcialmente hidrogenados de colofonias, ésteres de pentaeritritol de colofonias, resinas sintéticas tales como resinas terpeno derivadas de alfa-pineno, beta-pineno, y/o d-limoneno, y resinas terpeno naturales.

La goma de mascar puede estar provista de un revestimiento externo.

40 El revestimiento duro aplicable puede seleccionarse entre el grupo que comprende un revestimiento con azúcar y un revestimiento sin azúcar o una combinación de los mismos. El revestimiento duro puede comprender, por ejemplo, del 50 al 100 % en peso de un poliol seleccionado entre el grupo que consiste en sorbitol, maltitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol e isomalt y variaciones de los mismos. En una realización de la invención, el revestimiento externo es una película ingerible que comprende al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en un agente formador de película ingerible y una cera. El agente formador de película puede seleccionarse entre, por ejemplo, el grupo que comprende un derivado de celulosa, un almidón modificado, una dextrina, gelatina, goma laca, goma arábica, zeína, una goma vegetal, un polímero sintético y cualquier combinación de los mismos. En una realización de la invención, el revestimiento externo comprende al menos un componente aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en un agente de unión, un componente para la absorción de la humedad, un agente formador de película, un agente de dispersión, un agente antiadherente, un agente voluminizante, un agente saborizante, un agente colorante, un componente farmacéutica o cosméticamente activo, un componente lípido, un componente cera, un azúcar, un ácido o un agente capaz de acelerar la degradación después de mascar del polímero degradable.

55 En general, los ingredientes pueden mezclarse en primer lugar mediante la fusión de la base de goma y mediante la adición de la misma al mezclador en funcionamiento. Los colores, los agentes activos y/o los emulsionantes también pueden añadirse en este momento. También se puede añadir en este momento un suavizante, junto con un jarabe y una porción del agente voluminizante/edulcorante. Después se pueden añadir porciones adicionales del agente voluminizante/edulcorante al mezclador. Normalmente se añade un agente saborizante con la porción final del

agente voluminizante/edulcorante. Preferentemente se añade un edulcorante de alta intensidad después de que se haya añadido la porción final del agente voluminizante y después de la adición del saborizante.

5 El procedimiento de mezcla completo tarda normalmente de cinco a quince minutos, pero en algunos casos se requieren tiempos de mezcla más largos. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden seguir muchas variaciones del procedimiento descrito anteriormente, incluyendo el método de una sola etapa descrito en la solicitud de patente estadounidense 2004/0115305. Las gomas de mascar se forman mediante extrusión, compresión, rodado y pueden estar rellenas en el centro con líquidos y/o sólidos en cualquier forma.

10 La goma de mascar también puede estar provista de un revestimiento externo, que puede ser un revestimiento duro, un revestimiento blando, una película de revestimiento, o un revestimiento de cualquier tipo que sea conocido en la técnica, o cualquier combinación de dichos revestimientos. El revestimiento puede constituir normalmente del 0,1 % al 75 % en peso de dicha unidad de goma de mascar revestida.

15 Un tipo de revestimiento externo preferido es un revestimiento duro, término que incluye revestimientos de azúcar y libres de azúcar (o sin azúcar) y combinaciones de los mismos. El objetivo del revestimiento duro es obtener una capa dulce, crujiente, que sea apreciada por el consumidor y que proteja el centro de la goma. En un proceso normal de provisión de los centros de goma de mascar con un revestimiento protector de azúcar, los centros de goma se tratan sucesivamente en un equipo adecuado para el revestimiento con soluciones acuosas de azúcar cristalizables tales como sucrosa o dextrosa, que, dependiendo de la etapa de revestimiento alcanzada, pueden contener otros ingredientes funcionales, por ejemplo, rellenos, colores, etc.

20 En una realización preferida existente, el agente de revestimiento aplicado en un proceso de revestimiento duro es un agente de revestimiento sin azúcar, por ejemplo, un poliol que incluye, por ejemplo, sorbitol, maltitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol e isomalt o, por ejemplo, un mono- di- sacárido incluyendo como ejemplo trehalosa.

O de manera alternativa, un revestimiento suave sin azúcar, por ejemplo, que comprende la aplicación alterna al centro de un jarabe de un poliol o un mono- di- sacárido, incluyendo como ejemplos sorbitol, maltitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol, isomalt y trehalosa.

25 En realizaciones útiles adicionales, un revestimiento de película está provisto de agentes de formación de película tales como un derivado de celulosa, un almidón modificado, una dextrina, gelatina, zeína, goma laca, goma arábiga, una goma vegetal, un polímero sintético, etc. o una combinación de los mismos.

30 En una realización de la invención, el revestimiento externo comprende al menos un componente aditivo seleccionado entre el grupo que comprende un agente de unión, un componente para la absorción de la humedad, un agente formador de película, un agente dispersante, un agente antiadherente, un agente voluminizante, un agente saborizante, un agente colorante, un componente farmacéutico o cosméticamente activo, un componente lípido, un componente cera, un azúcar, y un ácido.

Un centro de goma de mascar revestido puede tener cualquier forma, geometría o dimensión que permita que el centro de la goma de mascar se revista usando cualquier proceso convencional de revestimiento.

35 Sin embargo, debe indicarse que la aplicación de diferentes revestimientos debe hacerse con cuidado, ya que las tabletas comprimidas de goma de mascar pueden estar muy afectadas por el contacto directo con humedad o agua.

40 La composición de las formulaciones de base de goma puede variar de manera sustancial dependiendo del producto particular que se va a preparar y de las características al masticar y de otras características sensoriales del producto final. Sin embargo, los intervalos normales para los componentes de la base de goma anterior son: del 5 al 80 % en peso de compuestos de elastómero, del 5 al 80 % en peso de plastificantes de elastómero, del 0 al 40 % en peso de ceras, del 5 al 35 % en peso de suavizante, del 0 al 50 % en peso de relleno, y del 0 al 5 % en peso de ingredientes misceláneos tales como antioxidantes, colorantes, etc. La base de goma puede comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% en peso de la goma de mascar, más comúnmente la base de la goma de mascar comprende del 10 a aproximadamente el 60 % en peso de la goma.

45 Los elastómeros proporcionan la naturaleza gomosa, cohesiva a la goma, que varía dependiendo de la estructura química de este ingrediente y de cómo puede componerse con otros ingredientes. Los elastómeros adecuados para su uso en la base de goma y en la goma de la presente invención pueden incluir tipos naturales o sintéticos.

50 Los plastificantes de elastómero varían la firmeza de la base de goma. Su especificidad en la rotura de la cadena intermolecular del elastómero (plastificación) junto con sus diversos puntos de suavizado causan diversos grados de firmeza a la goma final y compatibilidad cuando se usa una base de goma. Esto puede ser importante cuando se quiere proporcionar una mayor exposición de la cadena elastomérica a las cadenas alcánicas de las ceras.

Si se desea, los elastómeros o resinas convencionales pueden estar suplementados o sustituidos con polímeros biodegradables.

Además de la porción insoluble en agua de la base de goma, una goma de mascar normal incluye una porción en bruto soluble en agua y uno o más agentes saborizantes. La parte soluble en agua puede incluir edulcorantes en bruto, edulcorantes de alta intensidad, agentes saborizantes, suavizantes, emulsionantes, colorantes, acidulantes, agentes tampón, rellenos, antioxidantes, y otros componentes que proporcionan los atributos deseados.

Se pueden usar combinaciones de azúcar y/o de edulcorantes diferentes de azúcar en la formulación de goma de mascar procesada de acuerdo con la invención. De manera adicional, el suavizante puede también proporcionar edulcorantes adicionales tales como azúcar líquida o soluciones de alditol.

Los edulcorantes de azúcar útiles son componentes que contienen sacáridos comúnmente conocidos en la técnica de la goma de mascar, que incluyen, pero sin estar limitados a, sucrosa, dextrosa, maltosa, dextrinas, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertida seca, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, y similares, por sí solos o en combinación.

Se puede usar sorbitol como un edulcorante distinto de azúcar. Otros edulcorantes diferentes de azúcar incluyen, pero no están limitados a, otros alcoholes de azúcar tales como manitol, xilitol, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltitol, isomaltol, eritritol, lactitol y similares, por sí solos o en combinación.

También se pueden usar agentes edulcorantes artificiales de alta intensidad, por sí solos o en combinación con los edulcorantes anteriores. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos incluyen, pero no están limitados a, sacarosa, aspartamo, sales de acetosulfamo, alitamo, neotamo, twinsweet, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirrizina, dihidrocalconas, taumatina, monelina, esteviósido y similares, por sí solos o en combinación. A fin de proporcionar una percepción de dulzor y de sabor de mayor duración, es deseable encapsular o controlar de alguna otra manera la liberación de al menos una porción del edulcorante artificial. Se pueden usar técnicas tales como granulación en húmedo, granulación en cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, revestimiento en lecho fluidizado, coascervación, encapsulación en células de levadura y extrusión de fibras para obtener las características de liberación deseadas. La encapsulación de los agentes edulcorantes también puede proporcionarse usando otro componente de goma de mascar tal como un compuesto resinoso.

El nivel de uso del edulcorante artificial de alta intensidad variará de manera considerable y dependerá de factores tales como la potencia del edulcorante, la tasa de liberación, el dulzor deseado para el producto, el nivel y tipo de sabor usado y además las consideraciones de coste. De esta manera, el nivel de actividad del edulcorante artificial de alta potencia puede variar de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 8 % en peso, preferentemente del 0,001 a aproximadamente el 5 % en peso. Cuando se incluyen los portadores usados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente mayor.

Si se desea una goma baja en calorías, se puede usar un agente voluminizante bajo en calorías. Los ejemplos de agentes voluminizantes bajos en calorías incluyen polidextrosa, raftilosa, raftilina, fructo-oligosacáridos (NutraFlora®), oligosacáridos de palatinosa; hidrolizados de goma guar (por ejemplo, Sun Fiber®) o dextrinas no digeribles (por ejemplo, Fibersol®). Sin embargo, se pueden usar otros agentes voluminizantes bajos en calorías.

La goma de mascar puede contener agentes aromatizantes y agentes saborizantes que incluyen saborizantes sintéticos y naturales, por ejemplo, en la forma de componentes vegetales naturales, aceites esenciales, esencias, extractos, polvos, incluyendo ácidos y otras sustancias capaces de afectar al perfil de sabor. Los ejemplos de saborizantes líquidos y en polvo incluyen coco, café, chocolate, vainilla, uva, naranja, lima, mentol, regaliz, aroma a caramelo, aroma a miel, maní, nuez, anacardo, avellana, almendras, piña, fresa, frambuesa, frutas tropicales, cerezas, canela, menta piperita, gaulteria, menta verde, eucalipto, y menta, esencias de frutas tales como de manzana, pera, melocotón, fresa, albaricoque, frambuesa, cereza, piña y ciruela. Los aceites esenciales incluyen menta piperita, menta verde, mentol, eucaliptos, aceite de clavo, aceite de laurel, anís, tomillo, aceite de hoja de cedro, nuez moscada, y aceites de las frutas mencionadas anteriormente.

El sabor de la goma de mascar puede ser un agente saborizante natural, que está liofilizado, preferentemente en la forma de un polvo, de tajadas o de trozos o combinaciones de las mismas. Los tamaños de las partículas pueden ser menores que 3 mm, menores que 2 mm o más preferentemente menores que 1 mm, calculadas como la mayor de las dimensiones de la partícula. El agente saborizante natural puede estar en una forma en la que el tamaño de la partícula es de aproximadamente 3 µm a 2 mm, tal como de 4 µm a 1 mm. Los agentes saborizantes naturales preferidos incluyen semillas de frutas, por ejemplo, de fresa, mora y frambuesa.

También se pueden usar diversos sabores sintéticos, tales como sabores mezclados de frutas en los centros de la presente goma de mascar. Tal como se indica anteriormente, el agente aromatizante puede usarse en cantidades menores que aquellas usadas convencionalmente. Los agentes aromatizantes y/o saborizantes pueden usarse en

una cantidad del 0,01 a aproximadamente el 30 % en peso del producto final dependiendo de la intensidad deseada del aroma y/o del sabor usado. Preferentemente, el contenido de aromatizante/saborizante está en el intervalo del 0,2 al 3 % en peso del total de la composición.

5 En una realización de la invención, los agentes saborizantes comprenden saborizantes naturales y sintéticos en la forma de componentes vegetales naturales, aceites esenciales, esencias, extractos, polvos, incluyendo ácidos y otras sustancias capaces de afectar al perfil de sabor.

En una realización de la invención, el saborizante puede usarse como enmascaramiento de sabor en una goma de mascar que comprende principios activos, que en sí mismos tienen un sabor no deseable o que pueden alterar el sabor de la formulación.

10 Los ingredientes adicionales de la goma de mascar que pueden incluirse en la goma de mascar de acuerdo con la presente invención, incluyen surfactantes y/o solubilizantes, especialmente cuando están presentes ingredientes farmacéutica o biológicamente activos. Como ejemplos de los tipos de surfactantes que se van a usar como solubilizantes en la composición de goma de mascar de acuerdo con la invención, se hace referencia a H.P. Fiedler, 15 Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete, páginas 63–64 (1981) y a las listas de emulsionantes aprobados para los alimentos en los países individuales. Se pueden usar solubilizantes aniónicos, catiónicos, anfotéricos o no iónicos. Los solubilizantes adecuados incluyen lecitina, estereato de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, sales de ácidos grasos, ésteres de ácido mono y diacetil tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de 20 ácidos grasos comestibles, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácido de aceite de ricino interesterificado (E476), estearoilatilo de sodio, lauril sulfato de sodio y ésteres de sorbitan de ácidos grasos y aceite de ricino polioxietilado hidrogenado (por ejemplo, el producto comercializado con el nombre comercial CREMOPHOR), copolímeros de bloque de óxido de etileno y de óxido de propileno (por ejemplo, productos comercializados con los nombres comerciales PLURONIC y POLOXAMER), éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, ésteres de sorbitan de 25 ácidos grasos y de ácido esteárico de polioxietileno.

Los solubilizantes particularmente adecuados son estearatos de polioxietileno, tales como, por ejemplo, polioxietileno(8)estearato y polioxietileno(40)estearato, los ésteres de ácido graso de sorbitan de polioxietileno comercializados con el nombre TWEEN, por ejemplo TWEEN 20 (monolaurato), TWEEN 80 (monooleato), TWEEN 30 40 (monopalmitato), TWEEN 60 (monostearato) o TWEEN 65 (triestearato), mono y diacetil ésteres de ácido tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, los ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, estearoilatilo de sodio, laurilsulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado polioxietilado, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y éter de alcohol graso de polioxietileno. El solubilizante puede ser un único compuesto o una combinación de diversos compuestos. En presencia del principio activo, la goma de mascar también puede comprender preferentemente un portador conocido en la técnica.

35 De manera ventajosa, los principios activos pueden aplicarse en una goma de mascar de acuerdo con la invención. Los principios activos se refieren, en general, a aquellos ingredientes que se incluyen en un sistema de administración y/o composición de goma de mascar compresible para el beneficio final que proporcionan al usuario. En algunas realizaciones, los principios activos pueden incluir medicamentos, nutrientes, nutracéuticos, hierbas, 40 suplementos nutricionales, farmacéuticos, fármacos y similares, y combinaciones de los mismos. Además, en el contexto presente, los principios activos pueden referirse a componentes saborizantes, edulcorantes de alta intensidad u otros componentes que establezcan sabor.

Los principios activos pueden clasificarse de acuerdo con el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), que es un sistema para la clasificación de productos médicos de acuerdo con su principal 45 componente y respecto del órgano o sistema sobre el que actúan y respecto de sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas.

El primer nivel de la ATC se divide en 14 grupos principales basados en el grupo anatómico:

- A: Tracto alimentario y metabolismo
- B: Sangre y órganos formadores de sangre
- C: Sistema cardiovascular
- 50 D: Dermatológicos
- G: Sistema genitourinario y hormonas sexuales
- H: Preparaciones del sistema hormonal, excluyendo las hormonas sexuales y las insulinas
- J: Antiinfecciosos para uso sistémico
- L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
- 55 M: Sistema músculo–esquelético
- N: Sistema nervioso
- P: Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
- R: Sistema respiratorio

S: Órganos sensoriales
V: Diversos

5 La subdivisión adicional se practica en un segundo, tercer, cuarto y quinto subgrupos, que se basa en el grupo terapéutico principal, el subgrupo terapéutico/farmacológico, el subgrupo químico/terapéutico/farmacológico, y el subgrupo de la sustancia química, respectivamente. En este sentido, a cada principio activo se le ha asignado un código de identificación ATC único que indica en dónde puede ser útil el principio activo.

10 Sin embargo, algunos principios activos son útiles en más de un área, algunos de los principios activos mencionados en este documento pertenecen a dos o más de los grupos mencionados, por ejemplo, fenilefrina, que tiene un código de identificación ATC en C, R, y S, es decir, C01CA06, R01AA04, R01AB01, R01BA03, S01FB01, y S01GA05 son códigos de identificación ATC que identifican la fenilefrina.

La lista siguiente divulga ejemplos de principios activos que pueden clasificarse de acuerdo con la clasificación ATC mencionada anteriormente y que son principios activos que pueden usarse en un gránulo de goma de mascar o en una goma de mascar comprimida de acuerdo con la invención:

15 efedrina, magaldrato, pseudoefedrina, sildenafilo, xilocaína, cloruro de benzalconio, cafeína, fenilefrina, amfepramona, orlistat, sibutramina, acetaminofeno, aspirina, amino acetato de aluminio, amino acetato de aluminio en combinación con óxido de magnesio, hidrato de óxido de aluminio en combinación con óxido de magnesio, carbonato de calcio en combinación con hidróxido de magnesio, carbonato de calcio, dihidroxi carbonato de aluminio y sodio, óxido de magnesio, glitazonas, metformina, clorpromazina, dimenhidrinato, domperidona, meclozina, metoclopramida, odansetron, prednisolona, prometazina, acrivastina, cetirizina, cinnarizina, clemastina, ciclizina, desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, ebastina, fexofenadina, ibuprofeno, levolevoproricina, loratadina, meclozina, mizolastina, prometazina, miconazol, vitamina B12, ácido fólico, compuestos ferro, vitamina C, diacetato de clorhexidina, fluoruro, decapeptido KSL, fluoruro de aluminio, calcio aminoquelado, fluoruro de amonio, fluorosilicato de amonio, monofluorofosfato de amonio, fluoruro de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, monofluorofosfato de calcio, carbonato de calcio, carbamida, cloruro de cetil piridinio, clorhexidina, digluconato de clorhexidina, cloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, fosfo péptido de caseína CPP, hexetadina, fluoruro de octadecentil amonio, fluorosilicato de potasio, cloruro de potasio, monofluorofosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fluoruro de sodio, fluorosilicato de sodio, monofluorofosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, fluoruro estañoso, estearil trihidroxietil propilendiamina dihidrofluoruro, cloruro de estroncio, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato de tetrasodio, ortofosfato de tripotasio, ortofosfato de trisodio, ácido algínico, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sildenafilo, tadalafil, vardenafilo, yohimbina, cimetidina, nizatidina, ranitidina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, acetilcisteína, bromhexina, codeína, dextrometorfano, difenhidramina, noscapina, fenilpropanolamina, vitamina D, simvastatina, bisacodilo, lactitol, lactulosa, óxido de magnesio, picosulfato de sodio, glicósidos senna, benzocaína, lidocaína, tetracaína, almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, calcio, cromo, cobre, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdenio, fósforo, selenio, zinc, cloramina, peróxido de hidrógeno, metronidazol, triamcinolonacetona, cloruro de bencetonio, cloruro cetílico de pirid., clorhexidina, fluoruro, lidocaína, amfotericina, miconazol, nistatina, aceite de pescado, ginkgo biloba, ginseng, jengibre, equinácea morada, serenoa, cetirizina, levocetirizina, loratadina, diclofenaco, flurbiprofeno, pseudoefedrina acrivastina, pseudoefedrina loratadina, glucosamina, ácido hialurónico, decapeptido KSL-W, decapeptido KSL, resveratrol, misoprostol, bupropion, ondansetron HCl, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, bacterias y similares, loperamida, simeticona, ácido acetilsalicílico y otros, sucralfato, vitamina A, vitamina B1, vitamina B12, vitamina B2, vitamina B6, biotina, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico, vitamina K, niacina, Q10, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, quetoconazol, terbinafina, alopurinol, probenecida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, ácido nicotínico, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, pilocarpina, naproxeno, alendronato, etidronato, raloxifeno, risedronato, benzodiazepinas, disulfiram, naltrexona, buprenorfina, codeína, dextropropoxifeno, fentanilo, hidromorfona, quetobemidona, quetoprofeno, metadona, morfina, naproxeno, nicomorfina, oxicodona, petidina, tramadol, amoxicilina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, eritromicina, ácido fusídico, limeciclina, metronidazol, moxifloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, fenoximetilpenicilina, rifamicinas, roxitromicina, sulfametizol, tetraciclina, trimetoprima, vancomicina, acarbosa, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, insulina, repaglinida, tolbutamida, oseltamivir, aciclovir, famciclovir, penciclovir, valganciclovir, amlopipidina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo, finasterida, minoxidil, cocaína, buprenorfina, clonidina, metadona, naltrexona, antagonistas de calcio, clonidina, ergotamina, β -bloqueadores, aceclofenaco, celecoxib, dexiprofeno, etodolaco, indometacina, quetoprofeno, quetorolaco, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, oiroxicam, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, ácido tiaprofénico, ácido tolfenámico, aripiprazol, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, flupentixol, flufenazina, haloperidol, carbonato de litio, citrato de litio, melperona, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamperona, proclorperazina, risperidona, tiordizina, fluconazol, itraconazol, quetoconazol, voriconazol, opio, benzodiazepinas, hidroxina, meprobamato, fenotiazina, aluminioaminoacetato, esomeprazol, famotidina, óxido de magnesio, nizatida, omeprazol, pantoprazol, fluconazol, itraconazol, quetoconazol, metronidazol, anfetamina, atenolol, bisoprolol fumarato, metoprolol, metropolol, pindolol, propranolol, auranofina, y bendazac.

60 Los ejemplos adicionales de principio activos útiles incluyen principios activos seleccionados entre los grupos

terapéuticos que comprenden: analgésicos, anestésicos, antipiréticos, antialérgicos, antiarrítmicos, supresores del apetito, antifúngicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, fármacos cardiovasculares, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, antiinfeccioso, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, sedantes gastrointestinales, agentes contra la disfunción sexual, desinfectantes, antidiarrea, sustancias antianginas, vasodilatadores, agentes antihipertensores, vasoconstrictores, agentes para el tratamiento de la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, antinaúseas, anticonvulsionantes, agente neuromuscular, hiper e hipoglucémicos, tiroideos y antitiroideos, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, agentes antiobesidad, anoréticos, espasmolíticos, agentes anabólicos, agentes eritropoyéticos, antiasmáticos, expectorante, supresor de la tos, mucolítico, agente antiuricémico, vehículo dental, refrescante del aliento, antiácido, antidiurético, antiflatulencia, betabloqueador, blanqueador dental, enzima, coenzima, proteína, energizante, fibra, probiótico, agente antimicrobiano, AINE, antitusivos, descongestionantes, antihistamínicos, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de hidrógeno, inhibidores de bomba de protones, depresores CNS generales no selectivos, estimulantes CNS generales no selectivos, fármacos modificadores de la función SNC selectivos, antiparkinsonianos, analgésicos narcóticos, analgésicos antipiréticos, fármacos psicofarmacológicos, y agentes de la disfunción sexual.

Los ejemplos de principio activos útiles incluyen: glico-macro-péptido de caseína (CGMP), triclosán, cloruro de cetil piridinio, bromuro de domifeno, sales de amonio cuaternario, componentes de zinc, sanguinarina, fluoruros, alexidina, octonidina, EDTA, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno de calcio, naproxeno, tolmetina de sodio, indometacina, benzonatato, caramifeno edisilato, mentol, dextrometorfano hidrobromuro, hidrocloreuro de teobromo, clofendianol hidrocloreuro, pseudoefedrina hidrocloreuro, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina sulfato, bromfeniramina maleato, clorfeniramina-maleato, carbinoxamina maleato, clemastina fumarato, dexclorfeniramina maleato, defenhidramina hidrocloreuro, difenpiralida hidrocloreuro, azatadina maleato, difenhidramina citrato, doxilamina succinato, prometazina hidrocloreuro, pirilamina maleato, tripelenamina citrato, triprolidina hidrocloreuro, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfenamina, guaifenesina, ipecac, yoduro de potasio, hidrato de terpina, loperamida, famotidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol, alcoholes alifáticos, barbituratos, cafeína, estricnina, picrotoxina, pentientetrazol, fenihidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazapina, etoxsuximida, metosuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiana, bromuro, levodopa, amantadina, morfina, heroína, hidromorfona, metopon, oximorfona, levofanol, codeína, hidrocodona, xicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona, salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina, clorpromazina, metotrimeprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, litio, citrato de sildenafil, tadalafilo, y vardenafilo CL.

Los ejemplos de principio activos útiles incluyen principios activos seleccionados entre los grupos de inhibidores de ace, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, antiasmáticos, antiolesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsionantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones antidiarrea, antidotos, antihistamínicos, fármacos antihipertensores, agentes antiinflamatorios, agentes antilípidos, antimaníacos, antinaúseas, agentes antiapopléjicos, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivíricos, fármacos para el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiuricémicos, fármacos antivíricos, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antireumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, suplementos de la dieta, antagonistas del receptor de la dopamina, agentes de tratamiento de la endometriosis, enzimas, terapias para la disfunción eréctil tales como sildenafil citrato, que se comercializa actualmente como Viagra™, agentes de la fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes para el tratamiento de la hipercalcemia y de la hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para la migraña, tratamientos para la enfermedad ligada al movimiento, relajantes musculares, agentes para el tratamiento de la obesidad, preparaciones para la osteoporosis, oxitóxicos, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, adyuvantes para dejar de fumar tales como bromocriptina, simpatolíticos, preparaciones para los temblores, agentes para el tracto urinario, vasodilatores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio de iones, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes ansiolíticos, agentes antiulcéricos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensores, vasoconstrictores, tratamientos para la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antinaúseas, anticonvulsionantes, fármacos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglucémicos, preparaciones para la tiroides y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, fármacos contra la obesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, fármacos modificadores de los genes y del ADN, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de principios activos contemplados para su uso en la presente invención pueden incluir antiácidos, antagonistas de H₂, y analgésicos. Por ejemplo, las dosificaciones de antiácidos pueden prepararse usando los ingredientes carbonato de calcio por sí solos o en combinación con hidróxido de magnesio, y/o hidróxido de aluminio. Además, los antiácidos pueden usarse en combinación con los antagonistas de H₂.

Los analgésicos incluyen opiatos y derivados de opio, tales como Oxicontin™, ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, y combinaciones de los mismos que de manera opcional pueden incluir cafeína.

5 Otros principios activos de fármacos para su uso en las realizaciones pueden incluir anti-diarréicos tales como Immodium™ AD, antihistamínicos, antitusivos, descongestionantes, vitaminas, y refrescadores del aliento. También se contemplan para su uso en el presente documento ansiolíticos tales como Xanax™; antipsicóticos tales como Clozaril™ y Haldol™; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno sódico, Voltaren™ y Lodine™, antihistamínicos tales como Claritin™, Hismanal™, Relafen™, y Tavist™; antieméticos tales como Kytril™ y Cesamet™; broncodilatadores tales como Bentolin™, Proventil™; antidepresivos tales como Prozac™, Zoloft™, y Paxil™; antimigrañosos tales como Imigra™, inhibidores ACE tales como Vasotec™, Capoten™ y Zestril™; agentes contra el Alzheimer, tales como Nicergoline™; y antagonistas de CaH tales como Procardia™, Adalat™, y Calan™.

Los antagonistas de H2 populares que se contemplan para su uso en la presente invención incluyen cimetidina, hidrocloreuro de ranitidina, famotidina, nizatidina, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisetidina y aceroxatidina.

15 Los principios activos antiácidos pueden incluir, pero no están limitados a los siguientes: hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, ácido aminoacético, fosfato de aluminio, carbonato de sodio de dihidroxialuminio, bicarbonato, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto, subsilicato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, ión citrato (ácido o básico), ácido aminoacético, sulfato aluminato de magnesio hidrato, magaldrato, aluminio silicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos de leche, fosfato cálcico de aluminio mono o dibásico, fosfato tricálcico, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos y sales tartáricos. También se pueden usar una variedad de suplementos nutricionales como principios activos que incluyen virtualmente cualquier vitamina o mineral. Por ejemplo, se pueden usar vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B6, vitamina B12, tiamina, riboflavina, biotina, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, azufre, cloro, hierro, cobre, yodo, zinc, selenio, manganeso, colina, cromo, molibdeno, flúor, cobalto y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de suplementos nutricionales que se pueden usar como principios activos se presentan en las publicaciones de las solicitudes de patentes n.º 2003/0157213 A1, 2003/0206993 y 2003/0099741 A1. También se pueden usar diversas hierbas como principios activos, tales como aquellas con diversas propiedades medicinales o de suplemento de dieta. Las hierbas son, en general, plantas aromáticas o partes de plantas y/o extractos de las mismas que pueden usarse medicinalmente o para el sabor. Las hierbas adecuadas pueden usarse por sí solas o en diversas mezclas. Las hierbas comúnmente usadas incluyen *Echinacea*, *Hydrastis canadensis*, caléndula, romero, tomillo, kava kava, aloe, sanguinaria, extracto de semilla de uva, cimicífuga racemosa, ginseng, guaraná, arándano rojo, Ginko Biloba, hierba de San Juan, aceite de onagra, corteza de Yohimbe, té verde, Ma Huang, Maca, arándano negro, luteína, y combinaciones de los mismos.

35 En especial cuando es hidrofílico, la encapsulación del principio activo dará lugar a un retraso en la liberación de una cantidad predominante del principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el principio activo encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como ingrediente a la goma de mascar comprimible), en algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el principio activo) puede administrarse para una goma comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, del sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o de la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: la resistencia a la tracción del sistema de administración, la solubilidad en agua del ingrediente, la solubilidad en agua del material de encapsulación, la solubilidad en agua del sistema de administración, la relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, el tamaño promedio o máximo de la partícula del ingrediente, el tamaño promedio o máximo de la partícula de sistema de administración molido, la cantidad de ingrediente o de sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

55 En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más componentes de un sistema efervescente se tratan para una goma comprimible. El sistema efervescente puede incluir uno o más ácidos comestibles y uno o más materiales alcalinos comestibles. El o los ácidos y el o los materiales alcalinos comestibles pueden reaccionar entre sí para generar la efervescencia. En algunas realizaciones, el o los materiales alcalinos pueden seleccionarse entre, pero no están limitados a, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, bicarbonatos de metales alcalinotérreos, y combinaciones de los mismos. El o los ácidos comestibles pueden seleccionarse entre, pero no están limitados a, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un sistema efervescente puede incluir uno o más de otros ingredientes tales como, por ejemplo, dióxido de carbono, ingredientes para el cuidado oral, saborizantes, etc.

Para los ejemplos de uso de un sistema efervescente en una goma de mascar, se hace referencia a la patente provisional estadounidense n.º 60/618.222 presentada el 13 de octubre de 2004, y titulada "Effervescent Pressed Gum Tablet Compositions". Otros ejemplos pueden encontrarse en la patente estadounidense n.º 6.235.318. Normalmente, la encapsulación de uno o más ingredientes en un sistema efervescente dará lugar a un retraso en la liberación de una cantidad predominante de uno o más de los ingredientes durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye uno o más ingredientes encapsulados (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la composición de goma de mascar comprimible). El perfil de liberación de uno o más ingredientes puede tratarse para una goma comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, del sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o la cantidad de revestimiento del sistema de administración, el tipo o la cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más de los supresores de apetito se tratan para una goma comprimible. Los supresores de apetito pueden ser ingredientes tales como fibra y proteína que funcionan para disminuir el deseo de consumir alimentos. Los supresores de apetito también pueden incluir benzfetamina, dietilpropion, mazindol, fendimetrazina, fentermina, hoodia (P57), Olibra™, efedra, cafeína y combinaciones de los mismos. Los supresores del apetito se conocen con los siguientes nombres comerciales: Adipex™, Adipost™, Bontril™ PDM, Bontril™ de liberación lenta, Didrex™, Fastin™, Ionamin™, Mazanor™, Melfiat™, Obenix™, Fendiet™, Fendiet-105™, Fentercot™, Fentride™, Plegine™, Prelu-2™, Pro-Fast™, PT 105™, Sanorex™, Tenuate™, Sanorex™, Tenuate™, Tenuate Dospan™, Tepanil Ten-Tab™, Teramine™, y Zantryl™. Estos y otros supresores del apetito adecuados se describen adicionalmente en las siguientes patentes estadounidenses: 6.838.431 de Portman, 6.716.815 de Portman, 6.558.690 de Portman, 6.468.962 de Portman, 6.436.899 de Portman.

Normalmente, la encapsulación del supresor de apetito dará lugar a un retraso de la liberación de la cantidad predominante del supresor de apetito durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el supresor de apetito encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el supresor de apetito) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más refrescantes del aliento se tratan para una goma comprimible. Los refrescantes del aliento pueden incluir aceites esenciales así como diversos aldehídos, alcoholes y materiales similares. En algunas realizaciones, los aceites esenciales pueden incluir aceites de menta verde, menta piperita, gaulteria, sasafrás, clorofila, citral, geraniol, cardamomo, clavo, salvia, carvacrol, eucalipto, cardamomo, extracto de corteza de magnolia, mejorana, canela, limón, lima, uva, y naranja. En algunas realizaciones se pueden usar aldehídos tales como aldehído cinámico y salicilaldehído. De manera adicional, químicos tales como mentol, carvona, iso-garrigol, y anetol pueden funcionar como refrescantes del aliento. De estos, los más comúnmente empleados son los aceites de menta piperita, menta verde y clorofila.

En algunas realizaciones, de manera adicional a los aceites esenciales y a los químicos derivados de los mismos, los refrescantes del aliento pueden incluir, pero no están limitados a, citrato de zinc, acetato de zinc, fluoruro de zinc, sulfato de amonio y zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, cloruro de zinc, nitrato de zinc, flurosilicato de zinc, gluconato de zinc, tartrato de zinc, succinato de zinc, formato de zinc, cromato de zinc, fenol sulfonato de zinc, ditionato de zinc, sulfato de zinc, nitrato de plata, salicilato de zinc, glicerofosfato de zinc, nitrato de cobre, clorofila, clorofila de cobre, clorofilina, aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de cloro, beta ciclodextrina, zeolita, materiales basados en sílice, materiales basados en carbono, enzimas tales como lacasa, y combinaciones de los

5 mismos. En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de probióticos pueden tratarse para una goma comprimible, pero no están limitados a, microorganismos que producen ácido láctico tales como *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus laterosporus*, *Bacillus laevolacticus*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus lactis*, *Pediococcus acidilacti*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus urinae*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus laterosporus*, *Bacillus laevolacticus*, *Sporolactobacillus inulinus* y mezclas de los mismos. Los refrescantes del aliento también se conocen con los siguientes nombres comerciales: Retsyn™, Actizol™, y Nutrazin™. Los ejemplos de composiciones para el control de los malos olores también se incluyen en la patente estadounidense n.º 5.300.305 de Stapler et al., y en las publicaciones de las solicitudes de patentes estadounidenses n.º 2003/0215417 y 2004/0081713.

15 Normalmente, la encapsulación del ingrediente para refrescar el aliento dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el ingrediente encapsulado para refrescar el aliento (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la composición de la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el ingrediente para refrescar el aliento) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, del sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

30 En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más ingredientes de cuidado dental pueden tratarse para una goma comprimible. Dichos ingredientes de cuidado dental (también conocidos como ingredientes de cuidado oral) pueden incluir, pero no están limitados a, blanqueadores dentales, quitamanchas, agentes para la limpieza oral y blanqueamiento, agente desensibilizantes, agentes de remineralización dental, agentes antibacterianos, agentes anticaries, agentes de tampón de placas ácidas, agentes surfactantes y anticálculos. Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes pueden incluir, agentes hidrolíticos que incluyen enzimas proteolíticas, abrasivos tales como sílice hidratado, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y alúmina, otros componentes activos quitamanchas tales como agentes activos sobre superficies que incluyen, pero no están limitados a, surfactantes aniónicos tales como estearato de sodio, palminato de sodio, oleato sulfatado de butilo, oleato de sodio, sales de ácido fumárico, glicerol, lecitina hidroxilada, lauril sulfato de sodio y quelantes tales como polifosfatos, que se emplean normalmente como ingredientes de control del sarro. En algunas realizaciones, los ingredientes de cuidado dental también pueden incluir pirofosfato tetrasódico y tri-polifosfato sódico, bicarbonato de sodio, pirofosfato de ácido sódico, tripolifosfato sódico, xilitol, hexametáfosfato sódico. En algunas realizaciones se incluyen peróxidos tales como peróxido de carbamida, peróxido de calcio, peróxido de magnesio, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno, y peroxidifosfato. En algunas realizaciones se incluyen nitrato de potasio y citrato de potasio. Otros ejemplos pueden incluir glicomacropéptido de caseína, caseína cálcica, fosfato cálcico de peptona, fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo de fosfopéptido de caseína (CPP-ACP), y fosfato de calcio amorfo. Aún otros ejemplos pueden incluir papaína, krillasa, pepsina, tripsina, lisozima, dextranasa, mutanasa, glicoamilasa, amilasa, glucosa oxidasa, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos adicionales pueden incluir surfactantes tales como estearato de sodio, ricinoleato de sodio, y surfactantes lauril sulfato de sodio para su uso en algunas realizaciones a fin de obtener una acción profiláctica mejorada y para hacer que los ingredientes de cuidado dental sean más aceptables desde un punto de vista cosmético. Los surfactantes pueden ser preferentemente materiales detergentes que imparten propiedades detergentes y espumantes a la composición. Los ejemplos adecuados de surfactantes son sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tales como la sal sódica de monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, sulfatos de alquilos superiores tales como lauril sulfato de sodio, alquil aril sulfonatos tales como dodecil bencen sulfonato de sodio, sulfoacetatos de alquilos superiores, lauril sulfoacetato de sodio, ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxi propan sulfonato, y las acil amidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos de ácido amino carboxílico alifático inferiores, tales como aquellos que tienen de 12 a 16 átomos de carbono en el ácido graso, radicales de alquilo o acilo y similares. Los ejemplos de las últimas amidas mencionadas son N-lauroil sarcosina, y las sales sódicas, potásicas y etanolamina de N-lauroil, N-miristoil, o N-palmitoil sarcosina. Además de los surfactantes, los ingredientes de cuidado dental pueden incluir agentes antibacterianos tales como, pero sin estar limitados a, triclosán, clorhexidina, citrato de zinc, nitrato de plata, cobre, limoneno, y cloruro de cetil piridinio. En algunas realizaciones, los agentes anticaries adicionales pueden incluir iones de fluoruro o componentes que proporcionen fluoruro tales como sales inorgánicas de fluoruro. En algunas realizaciones, se pueden incluir sales solubles de metales alcalinos, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato

de amonio, monofluorofosfato de sodio, así como fluoruros de estaño, tales como fluoruro estañoso y cloruro estañoso. En algunas realizaciones también se puede incluir como ingrediente un compuesto que contiene flúor que tiene un efecto beneficioso en el cuidado e higiene de la cavidad oral, por ejemplo, la disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y la protección de los dientes contra las caries. Los ejemplos de los mismos incluyen fluoruro de sodio, fluoruro estañoso, fluoruro de potasio, fluoruro estañoso de potasio (SnF.sub.2-KF), hexafluoroestanoato de sodio, clorofluoruro estañoso, fluorozirconato de sodio, y monofluorofosfato de sodio. En algunas realizaciones, se incluye urea. Se incluyen ejemplos adicionales en las siguientes patentes y solicitudes de patentes publicadas estadounidenses n.º 5.227.154 de Reynolds. 5.378.131 de Greenberg. 6.846.500 de Luo et al., 6.733.818 de Luo et al., 6.696.044 de Luo et al., 6.685.916 de Holme et al., 6.485.739 de Luo et al., 6.479.071 de Holme et al., 6.471.945 de Luo et al., las publicaciones de patentes estadounidenses n.º 20050025721. de Holme et al., 2005008732 de Gebreselassie et al., y 20040136928 de Holme et al.

Normalmente, la encapsulación del principio activo dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el principio activo encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la composición de la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo el principio activo de cuidado dental) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más potenciadores del sabor pueden tratarse para una goma comprimible. Los potenciadores de sabor pueden consistir en materiales que pueden intensificar, complementar, modificar o aumentar la percepción del sabor y/o del aroma de un material original sin introducir una característica de percepción del sabor y/o del aroma propio. En algunas realizaciones, los potenciadores están diseñados para intensificar, complementar, modificar o aumentar la percepción del sabor, dulzor, acidez, umami, kokumi, salado y se pueden incluir combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el dulzor puede potenciarse mediante la inclusión de glicirrizinato de monoamonio, glicirrizinatos de regaliz, aurantio de cítrico, maltol, etil maltol, vainilla, vanillina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se pueden incluir ácidos de azúcar, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de ácido de sodio y combinaciones de los mismos para potenciar el sabor. En otros ejemplos, se pueden incluir glutamatos tales como glutamato monosódico (MSG), glutamato monopotásico, proteína vegetal hidrolizada, proteína animal hidrolizada, extracto de levadura, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos adicionales pueden incluir glutatona, y nucleótidos tales como monofosfato de inosina (IMP), inosinato disódico, monofosfato de xantosina, monofosfato de guanilato (GMP), y combinaciones de los mismos. Para el bloqueo del amargor o el enmascarado de sabor, se pueden incluir ingredientes que interactúan con los receptores del amargor para suprimir el amargor o los sabores desagradables. En algunas realizaciones, se puede incluir monofosfato de adenosina (AMP) para la supresión del amargor. La modificación del amargor también se puede obtener mediante el uso de dulzor o de sabores con notas amargas complementarias tal como el chocolate. Los ejemplos adicionales de composiciones que potencian el sabor y que imparten sabor kokumi también se incluyen en la patente estadounidense n.º 5.679.397 de Kuroda et al.

Normalmente, la encapsulación de un potenciador de sabor dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante del potenciador de sabor durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el potenciador de sabor encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la composición de la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el potenciador de sabor) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más ácidos pueden tratarse para una goma comprimible. Los ácidos pueden incluir, pero no están limitados a, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y combinaciones de los mismos.

5 Normalmente, la encapsulación de un ácido alimenticio dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el ácido alimenticio encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el ácido alimenticio) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo el sistema de administración es preparado. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más micronutrientes pueden tratarse para una goma comprimible. Los micronutrientes pueden incluir materiales que tienen un impacto en el bienestar nutricional de un organismo incluso si la cantidad requerida por el organismo para obtener el efecto deseado es pequeña en relación con los macronutrientes tales como las proteínas, carbohidratos, y grasa. Los micronutrientes pueden incluir, pero no están limitados a, vitaminas, minerales, enzimas, fotoquímicos, antioxidantes y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las vitaminas pueden incluir vitaminas solubles en grasa tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E, y vitamina K y combinaciones de las mismas; en algunas presentaciones, las vitaminas pueden incluir vitaminas solubles en agua tales como vitamina C (ácido ascórbico), las vitaminas B (tiamina o B1, riboflavina o B2, niacina o B3, piridoxina o B6, ácido fólico o B9, cianocobalamina o B12, ácido pantoténico, biotina), y combinaciones de las mismas.

En algunas realizaciones, los minerales pueden incluir, pero no están limitados a, sodio, magnesio, cromo, yodo, hierro, manganeso, calcio, cobre, fluoruro, potasio, fósforo, molibdeno, selenio, zinc, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones los micronutrientes pueden incluir, pero no están limitados a, L-carnitina, colina, coenzima Q10, ácido alfa-lipoico, ácidos grasos omega-3, pepsina, pitasa, tripsina, lipasas, proteasas, celulasas, y combinaciones de los mismos.

Los antioxidantes pueden incluir materiales que eliminan los radicales libres. En algunas realizaciones, los antioxidantes pueden incluir, pero no están limitados a, ácido ascórbico, ácido cítrico, aceite de romero, vitamina A, vitamina E, vitamina E fosfato, tocoferoles, di-alfa-tocoferil fosfato, tocotrienoles, ácido alfa lipoico, ácido dihidrolipoico, xantofilos, beta criptoxantina, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, beta-caroteno, carotenos, carotenoides mezclados, polifenoles, flavonoides, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los fotoquímicos pueden incluir, pero no están limitados a, cartotenoides, clorofila, clorofilina, fibra, flavanoides, antocianinas, cianurantes, delfidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, flavanoles, catequina, epicatequina, epigallocatequina, epigallocatequingalato, teaflavinas, tearubiginas, proantocianinas, flavonoles, quercetina, kaempferol, miricetina, isorhamnetina, flavononeshesperetina, naringenina, eriodictiol, tangeretina, flavones, apigenina, luteolina, lignanos, fitoestrogenos, resveratrol, isoflavones, daidzeína, genisteína, gliciteína, isoflavones de soya, y combinaciones de los mismos.

Normalmente, la encapsulación del micronutriente dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el micronutriente encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el micronutriente) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del

5 sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más humectantes bucales pueden tratarse para una goma comprimible. Los humectantes bucales pueden incluir, pero no están limitados a, estimuladores de saliva tales como ácidos y sales y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los ácidos pueden incluir ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicínico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y combinaciones de los mismos. Los humectantes bucales también pueden incluir materiales hidrocoloides que hidratan y que pueden adherirse a la superficie oral para proporcionar una sensación de humectación bucal. Los materiales hidrocoloides pueden incluir materiales que se producen de manera natural tales como exudados de plantas, gomas de semillas y extractos de algas marinas, o pueden ser materiales químicamente modificados tales como celulosa, almidón o derivados de gomas naturales. En algunas realizaciones, los materiales hidrocoloides pueden incluir pectina, goma arábiga, goma acacia, alginatos, agar, carrageninas, goma guar, goma xantana, goma garrofín, gelatina, goma gellan, galactomananas, goma tragacanta, goma karaya, curdlano, konjac, quitosano, xiloglucano, beta glucano, furcellaran, goma ghatti, tamarina, gomas bacterianas y combinaciones de las mismas. Adicionalmente, en algunas realizaciones, se pueden incluir las gomas naturales modificadas tales como alginato de propilenglicol, goma garrafín de carboximetilo, pectina baja en metoxilo, y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se pueden incluir celulosas modificadas tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilnietilcelulosa (HPCM), e hidroxipropilcelulosa (MPC), y combinaciones de las mismas. De manera similar, se pueden incluir los humectantes que pueden proporcionar una percepción de hidratación bucal. Dichos humectantes pueden incluir, pero no están limitados a, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, eritritol, y xilitol. De manera adicional, en algunas presentaciones, las grasas pueden proporcionar una sensación de humectación bucal. Dichas grasas pueden incluir triglicéridos de cadena media, aceites vegetales, aceites de pescado, aceites minerales, y combinaciones de los mismos. Normalmente, la encapsulación de un agente de humectación bucal dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el agente de humectación bucal encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo el agente de humectación bucal) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, los perfiles de liberación de uno o más ingredientes que calman la garganta pueden tratarse para una goma comprimible. Los ingredientes para calmar la garganta pueden incluir analgésicos, anestésicos, demulcentes, antisépticos, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los analgésicos/anestésicos pueden incluir mentol, fenol, hexilresorcinol, benzocaína, hidrocloreto de diclonina, alcohol bencílico, alcohol salicílico, y combinaciones de los mismos. En algunas presentaciones, los demulcentes pueden incluir, pero no están limitados a, corteza de olmo deslizado, pectina, gelatina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los ingredientes antisépticos pueden incluir cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de dequalinio, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se pueden incluir ingredientes antitusivos tales como hidrocloreto de clofedianol, codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, citrato de difenhidramina, e hidrocloreto de difenhidramina, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se pueden incluir agentes para calmar la garganta tales como miel, propóleo, aloe vera, glicerina, mentol y combinaciones de los mismos. En aún otras realizaciones, se pueden incluir supresores de tos. Dichos supresores de tos pueden clasificarse en dos grupos: aquellos que alteran la textura o la producción de flema tales como los mucolíticos y los expectorantes; y aquellos que suprimen el reflejo de la tos tales como la codeína (supresores narcóticos de la tos), antihistaminas, dextrometorfano e isoproterenol (supresores no narcóticos de la tos). En algunas realizaciones, se pueden incluir ingredientes de cada grupo o de ambos grupos.

En aún otras realizaciones, los antitusivos pueden incluir, pero no están limitados a, el grupo que consiste en codeína, dextrometorfano, dextrofanol, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las antihistaminas pueden incluir, pero no están limitadas a, acrivastina, azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclizina, fenindamina, feniltoloxamina, prometazina, pirlamina, tripelennamina, triprolidina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las antihistaminas no sedantes pueden incluir, pero no están limitadas a, astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los expectorantes pueden incluir, pero no están limitados a, cloruro de amonio, guaifenesina, extracto fluido de ipecacuana, yoduro de potasio y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los mucolíticos pueden incluir, pero no están limitados a, acetilcisteína, ambroxol, bromhexina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes analgésicos, antipiréticos y los antiinflamatorios pueden incluir, pero no están limitados a, acetaminofeno, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, naproxeno, piroxicam, cafeína y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los anestésicos locales pueden incluir, pero no están limitados a, lidocaína, benzocaína, fenol, diclonina, benzonotato y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones se pueden incluir descongestionantes nasales e ingredientes que proporcionen la percepción de despeje nasal. En algunas realizaciones, los descongestionantes nasales pueden incluir, pero no están limitados a, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los ingredientes que proporcionan la percepción del despeje nasal pueden incluir, pero no están limitados a, mentol, alcanfor, borneol, efedrina, aceite de eucalipto, aceite de menta piperita, salicilato de metilo, acetato de bornilo, aceite de lavanda, extractos de wasabi, extractos de rábano picante, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se puede proporcionar una percepción de despeje nasal mediante aceites esenciales odoríferos, extractos de maderas, gomas, flores y otros productos botánicos, resinas, secreciones animales y materiales aromáticos sintéticos.

Normalmente, la encapsulación de un agente de cuidado de la garganta dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye el agente de cuidado de la garganta encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el agente activo para el cuidado dental) puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente, tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente, etc.

En algunas realizaciones, se pueden incluir uno o más colores. Tal como han sido clasificados por la legislación de los Estados Unidos "United States Food, Drug, and Cosmetic Act" (21 C.F.R. 73), los colores pueden incluir aquellos colores exentos de certificación (algunas veces referidos como naturales a pesar de que pueden fabricarse de manera sintética) y colores certificados (algunas veces referidos como artificiales), o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los colores exentos de certificación o colores naturales pueden incluir, pero no están limitados a, extracto de annatto, (E 160b), bixina, norbixina, astaxantina, betarragas deshidratadas (polvo de betarraga), rojo de raíz de betarraga/betanina (E 162), azul ultramarino, cantaxantina (E161g), criptoxantina (E161c), rubixantina (E161d), violanxantina (E161e), rodoxantina (E161f), caramelo (E150(a-d)), β -apo-8'-carotenal (E160e), β -caroteno (E160a), alfa caroteno, gamma caroteno, etil éster de beta- β -8 carotenal (E160f), fiavoxantina (E161a), luteína (E161b), extracto de cochinilla (E120); carmina (E132), carmoisina/azorubina (E122), clorofilina de cobre sódica (E141), clorofila (E140), harina de semilla de algodón parcialmente desgrasada, cocinada y tostada, gluconato ferroso, lactato ferroso, extracto de color de uva, extracto de piel de uva (enocianina), antocianinas (E163), preparación de algas *haematococcus*, óxido de hierro sintético, óxidos e hidróxidos de hierro (E172), jugo de fruta, jugo de vegetales, preparación de algas secas, extracto y preparación de tagetes (caléndula azteca), aceite de zanahoria, aceite de endosperma de maíz, páprika, óleo-resina de páprika, levadura de phaffia, riboflavina (E101), azafrán, dióxido de titanio, cúrcuma (E100), óleo-resina de cúrcuma, amaranto (E123), capsantina/capsorbina (E160c), licopeno (E160d), y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los colores certificados pueden incluir, pero no están limitados a, azul FD&C n.º 1, azul FD&C n.º 2, verde FD&C n.º 3, rojo FD&C n.º 3, rojo FD&C n.º 40, amarillo FD&C n.º 5 y amarillo FD&C n.º 6,

5 tartrazina (E102), amarillo quinolina (E104), amarillo puesta de sol (E110), ponceau (E124), eritrosina (E127), azul
 patente V (E131), dióxido de titanio (E171), aluminio (E173), plata (E174), oro (E175), pigmento de rubina/litol rubina
 BK (E180), carbonato de calcio (E170), negro de carbón (E153), negro PN/negro brillante BN (E151), verde S/verde
 10 brillante ácido BS (E142), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los colores certificados pueden
 incluir lacas de aluminio FD&C. Estas consisten en sales de aluminio de pigmentos FD&C extendidos en un sustrato
 insoluble de hidrato de aluminio. De manera adicional, en algunas realizaciones, se pueden incluir colores
 certificados como sales de calcio. Normalmente, la encapsulación de un color dará lugar a un retraso de la liberación
 15 de una cantidad predominante de principio activo durante el consumo de una goma de mascar comprimible que
 incluye el color encapsulado (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente
 a la goma de mascar comprimible). En algunas realizaciones, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el
 color) puede tratarse mediante el tratamiento de diversas características del ingrediente, sistema de administración
 que contiene el ingrediente, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de
 cómo se hace el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las
 20 siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en
 agua del material de encapsulación, solubilidad en agua del sistema de administración, relación entre el ingrediente
 y el material de encapsulación en el sistema de administración, tamaño medio o máximo de partícula del ingrediente,
 tamaño medio o máximo de partícula del sistema de administración molido, la cantidad del ingrediente o del sistema
 de administración en la goma de mascar comprimible, la relación entre los diferentes polímeros usados para
 encapsular uno o más ingredientes, la hidrofobicidad de uno o más de los polímeros usados para encapsular uno o
 25 más ingredientes, la hidrofobicidad del sistema de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en el sistema
 de administración, el tipo o cantidad de revestimiento en un ingrediente antes de que se encapsule el ingrediente,
 etc.

En algunas realizaciones, un sistema de administración o goma de mascar comprimible puede incluir uno o más
 25 ingredientes para los que es deseable la liberación controlada de la goma de mascar comprimible durante el
 consumo de la goma de mascar comprimible. En algunas realizaciones, los ingredientes pueden estar encapsulados
 o incluidos separados de otra manera en sistemas de administración diferentes. De manera alternativa, en algunas
 realizaciones, los ingredientes pueden estar encapsulados o incluidos de otra manera en el mismo sistema de
 administración. Como otra posibilidad, uno o más de los ingredientes pueden estar libres (por ejemplo, no
 30 encapsulado) mientras que uno o más de los otros ingredientes pueden estar encapsulados. Una goma de mascar
 comprimible puede incluir un grupo de ingredientes para los que es deseable la liberación controlada del grupo
 durante el consumo de la goma de mascar comprimible. Los grupos de dos o más ingredientes para los que puede
 ser deseable la liberación controlada de la goma de mascar comprimible durante el consumo de la goma de mascar
 comprimible incluyen, pero no están limitados a: color y sabor, sabores múltiples, colores múltiples, agente de
 35 enfriamiento y sabor, agente de calentamiento y sabor, agente de calentamiento y de enfriamiento, agente de
 enfriamiento y edulcorante de alta intensidad, agente de calentamiento y edulcorante de alta intensidad, múltiples
 agentes de enfriamiento (por ejemplo, WS-3 y WS-23, WS-3 y mentil succinato), mentol y uno o más agentes de
 enfriamiento, mentol y uno o más agentes de calentamiento, múltiples agentes de calentamiento, edulcorante(s) de
 40 alta intensidad e ingrediente(s) activo(s) de blanqueamiento dental, edulcorante(s) de alta intensidad e ingrediente(s)
 activo(s) refrescantes del aliento, un ingrediente con algo de amargor y un supresor de amargor para el ingrediente,
 múltiples edulcorantes de alta intensidad (por ejemplo, ace-k y aspartamo), múltiples principios activos para el
 blanqueamiento dental (por ejemplo, un ingrediente abrasivo y un ingrediente antimicrobiano, un peróxido y un
 45 nitrato, un agente de calentamiento y un poliol, un agente de enfriamiento y un poliol, múltiples polioles, un agente
 de calentamiento y un micronutriente, un agente de enfriamiento y un micronutriente, un agente de calentamiento y
 un agente humectante bucal, un agente de enfriamiento y un agente humectante bucal, un agente de calentamiento
 y un agente de cuidado de la garganta, un agente de enfriamiento y un agente de cuidado de la garganta, un agente
 de calentamiento y un ácido alimenticio, un agente de enfriamiento y un ácido alimenticio, un agente de
 50 calentamiento y un emulsionante/surfactante, un agente de enfriamiento y un emulsionante/surfactante, un agente
 de calentamiento y un color, un agente de enfriamiento y un color, un agente de calentamiento y un potenciador de
 sabor, un agente de enfriamiento y un potenciador de sabor, un agente de calentamiento con potenciador de dulzor,
 un agente de enfriamiento con un potenciador de dulzor, un agente de calentamiento y un supresor del apetito, un
 agente de enfriamiento y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad y un sabor, un agente de
 55 enfriamiento y un agente de blanqueamiento dental, un agente de calentamiento y un agente de blanqueamiento
 dental, un agente de calentamiento y un agente refrescante del aliento, un agente de enfriamiento y un agente
 refrescante del aliento, un agente de enfriamiento y un sistema efervescente, un agente de calentamiento y un
 sistema efervescente, un agente de calentamiento y un agente antimicrobiano, un agente de enfriamiento y un
 agente antimicrobiano, múltiples ingredientes anticálculos, múltiples ingredientes de remineralización, múltiples
 surfactantes, ingredientes de remineralización con ingredientes de desmineralización, ingredientes ácidos con
 60 ingredientes tampón de ácido, ingredientes anticálculos con ingredientes antibacterianos, ingredientes de
 remineralización con ingredientes anticálculos, ingredientes anticálculos con ingredientes de remineralización con
 ingredientes antibacterianos, ingredientes surfactantes con ingredientes anticálculos, ingredientes surfactantes con
 ingredientes antibacterianos, ingredientes surfactantes con ingredientes de remineralización, surfactantes con
 ingredientes anticálculos con ingredientes antibacterianos, múltiples tipos de vitaminas o minerales, múltiples
 65 micronutrientes, múltiples ácidos, múltiples ingredientes antimicrobianos, múltiples ingredientes refrescantes del
 aliento, ingredientes refrescantes del aliento e ingredientes antimicrobianos, múltiples supresores del apetito, ácidos
 y bases que reaccionan para proporcionar efervescencia, un compuesto amargo con un edulcorante de alta

intensidad, un agente de enfriamiento y un supresor del apetito, un agente de calentamiento y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad con un ácido, un ingrediente probiótico y un ingrediente prebiótico, una vitamina y un mineral, un ingrediente para mejorar el metabolismo con un macronutriente, un ingrediente para mejorar el metabolismo con un micronutriente, una enzima con un sustrato, un edulcorante de alta intensidad con un potenciador del dulzor, un compuesto de enfriamiento con un potenciador del enfriamiento, un sabor con un potenciador de sabor, un compuesto de calentamiento con un potenciador de calentamiento, un sabor con una sal, un edulcorante de alta intensidad con una sal, un ácido con una sal, un compuesto de enfriamiento con una sal, un compuesto de calentamiento con una sal, un sabor con un surfactante, un compuesto astringente con un ingrediente para proporcionar una sensación de hidratación, etc. En algunas realizaciones, los ingredientes múltiples pueden ser parte del mismo sistema de administración o pueden ser parte de sistemas de administración diferentes. Los diferentes sistemas de administración pueden emplear el mismo material de encapsulación, o materiales de encapsulación diferentes.

Normalmente, la encapsulación de múltiples ingredientes dará lugar a un retraso de la liberación de una cantidad predominante de múltiples ingredientes durante el consumo de una goma de mascar comprimible que incluye los múltiples ingredientes encapsulados (por ejemplo, como parte de un sistema de administración añadido como un ingrediente a la goma de mascar comprimible). Esto puede ser particularmente útil en situaciones en las que la encapsulación separada de los ingredientes puede causar que estos liberen con diferentes perfiles de liberación. Por ejemplo, diferentes edulcorantes de alta intensidad pueden tener diferentes perfiles de liberación porque tienen diferentes solubilidades en agua o diferencias en otras características. La encapsulación conjunta de los mismos puede causar que estos produzcan la liberación de manera más simultánea.

En algunas realizaciones, el perfil de liberación de múltiples ingredientes puede tratarse para una goma de mascar comprimible mediante el tratamiento de diversas características de los múltiples ingredientes, del sistema de administración que contiene los múltiples ingredientes, y/o la goma de mascar comprimible que contiene el sistema de administración y/o de cómo se hace el sistema de administración en una manera tal como se ha discutido previamente.

Los principios activos mencionados anteriormente se presentan como ejemplos de los principios activos que podrían ser aplicables en un gránulo de goma de mascar o de la goma de mascar comprimida, pero, sin embargo, esta lista no debe considerarse como exhaustiva.

Los principios activos que van a aplicarse en tabletas de acuerdo con las realizaciones de la invención pueden aplicarse como tales o estar incluidos o unidos en formas diferentes, tales como siendo parte de un complejo de inclusión, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.866.179. Obviamente, dentro del alcance de esta invención se pueden aplicar métodos convencionales adicionales de aplicación de principios activos.

De manera ventajosa, los principios activos pueden aplicarse en un módulo que contiene una base de goma o en un módulo de tableta sustancialmente libre de base de goma, dependiendo del tipo de principio activo aplicado. Si el principio activo es de tipo farmacéutico, dicho ingrediente podrá estar a menudo de manera ventajosa comprendido en un módulo de tableta sustancialmente libre de base de goma, mientras que los principios activos que se relacionan con el gusto se añadirán de manera ventajosa al módulo que contiene la base de goma y muy frecuentemente a ambos tipos de módulo. El principio activo que se relaciona con el gusto puede tanto añadirse como partículas separadas que se mezclan y comprimen con las partículas que contienen la base de goma en un módulo como incorporarse en los gránulos que contienen la base de goma.

En el contexto presente, los términos gránulo y partícula se emplean de manera intercambiable en el sentido de que un gránulo o partícula para su uso en un proceso de compresión se considera como un objeto relativamente pequeño que, en conjunto con otros gránulos o partículas, puede comprimirse en una tableta estable de goma de mascar. Los gránulos o partículas pueden producirse de diferentes maneras. Un gránulo de partícula que contiene base de goma normalmente puede producirse sustancialmente en la forma deseada por medio de un proceso de extrusión o, de manera alternativa, puede producirse sobre la base de una masa que contiene la base de goma, que posteriormente se separa en partículas de un tamaño menor.

De acuerdo con la presente invención, las realizaciones mencionadas en el texto anterior pueden combinarse en cualquier orden y en cualquier secuencia. Por consiguiente, las realizaciones del texto anterior no deben leerse de manera independiente entre sí.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Los ejemplos son no limitantes y están destinados a ser ejemplos de una forma particular de llevar a cabo la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de una base de goma

Se prepara una base de goma que comprende los siguientes ingredientes.

Ingredientes	Porcentaje en peso
Elastómero	10
Resina natural	28
Resina sintética	22
Grasa/cera/emulsionantes	23
Rellenos	17

Se debe enfatizar que dentro del alcance de esta invención se pueden aplicar diversas composiciones de base de goma.

- 5 El elastómero y el relleno se añaden en un hervidor de mezcla provisto de medios de mezclado como, por ejemplo, brazos con forma de Z dispuestos de manera horizontal. El hervidor se ha precalentado durante 15 minutos a una temperatura de aproximadamente 120 °C. La goma se rompe en trozos pequeños y se suaviza con la acción mecánica en el contendor.

- 10 La resina se añade lentamente al elastómero hasta que la mezcla se hace homogénea. La resina restante se añade después al hervidor y se mezcla durante 10-20 minutos.

Los ingredientes suavizantes se añaden y se mezclan durante 20-40 minutos hasta que toda la mezcla se hace homogénea.

Después la mezcla se descarga en la bandeja y se deja que enfríe hasta temperatura ambiente desde la temperatura a la que se ha descargado de 120 °C.

15 **EJEMPLO 2 – premezcla de un sabor y de CaCO₃ modificado con una carga del 33 %**

Una (1) parte en peso de aldehído de canela se mezcla con 2 partes en peso de CaCO₃ natural modificado en un área superficial de aproximadamente 40 m²/g y se mantiene como un material no adherente.

EJEMPLO 3 – premezcla de un sabor y de CaCO₃ modificado con una carga del 50 %

- 20 Una (1) parte en peso de sabor de naranja se mezcla con 1 parte en peso de CaCO₃ natural modificado en un área superficial de aproximadamente 40 m²/g para formar un material que fluye libremente.

EJEMPLO 4 – premezcla de dos sabores, sucralosa y CaCO₃ modificado

Una (1) parte en peso de aldehído de canela y ½ parte en peso de mentol se mezcla con 2 partes en peso de CaCO₃ natural modificado en un área superficial de aproximadamente 40 m²/g para formar un material que fluye libremente. Se añaden 2 partes de sucralosa a la mezcla y se mezcla.

25 **EJEMPLO 5 – premezcla de dos sabores, nicotina unida a resina y CaCO₃ modificado**

Una (1) parte en peso de aldehído de canela y ½ parte en peso de mentol se mezcla con 2 partes en peso de CaCO₃ natural modificado en un área superficial de aproximadamente 40 m²/g para formar un material que fluye libremente. La nicotina y la resina necesarias para un ensayo se añaden a la mezcla y se mezcla.

EJEMPLO 6 – premezcla de nicotina y CaCO₃ modificado

- 30 Una (1) parte en peso de nicotina pura se mezcla con 2 partes en peso de CaCO₃ natural modificado en un área superficial de aproximadamente 40 m²/g para formar un material que fluye libremente.

EJEMPLO 7 – preparación de núcleos de goma de mascar que contienen nicotina con una mezcla de sabor

Se preparan núcleos de goma mediante el uso de la base de goma del ejemplo 1 y de acuerdo con un procedimiento convencional de mezcla mecánico durante el uso moderado de calentamiento, tal como se describe más adelante.

Base de goma	57,4 %
Relleno	16,9 %
Nicotina Polacrilex	
Nicotina	0,2 %
Resina de intercambio de iones	0,8 %
Agentes tampón	
Hidrogenocarbonato sódico	1,0 %
Carbonato sódico	2,0 %
Polvo de sorbitol	19,1 %
Mezcla de sabores de los ejemplos 2–4	0,7 %
Edulcorante líquido	1,5 %
Edulcorante intenso	0,4 %

5 La base de goma y el relleno se mezclan en un hervidor de mezcla provisto de medios de mezcla como, por ejemplo, brazos en forma de Z dispuestos de manera horizontal. El hervidor se ha precalentado a una temperatura de hasta aproximadamente 50 °C.

Quando el contenido es homogéneo se añaden los demás ingredientes de acuerdo con un esquema de tiempo específico. Se añade la nicotina en la primera mitad del proceso de mezcla y se puede añadir como nicotina pura, como una sal de nicotina o unida a una resina de intercambio de iones, por ejemplo, Amberlite IRP 64.

10 Los núcleos de goma de mascar se formulan con 0,1–8 mg de nicotina por trozo, preferentemente 2 o 4 mg. Los trozos evaluados anteriormente comprenden 2 mg de complejo de nicotina. La mezcla de sabores de los ejemplos 2–4 o similares se añade en la segunda mitad del proceso de mezcla y puede añadirse en una o más etapas. La estabilidad de la nicotina en la goma aumentó de manera significativa.

15 **EJEMPLO 8 – preparación de núcleos de goma de mascar que contienen nicotina con una mezcla de sabor y nicotina**

La mezcla de nicotina de los ejemplos 5–6 y la mezcla de sabores (de los ejemplos 2–4) se añade a la preparación de núcleos de goma de mascar tal como se describe en el ejemplo 7. La estabilidad de la nicotina en la goma aumentó de manera significativa y se controló la liberación de la nicotina.

EJEMPLO 9 – Revestimiento con mezcla de sabor

20 A una solución estándar de revestimiento se añade una mezcla de sabor (de los ejemplos 2–4) y se reviste la goma de mascar con la nicotina de los ejemplos 7–8. La estabilidad del sabor y de la goma aumentó de manera significativa.

EJEMPLO 10 – Impregnación con mezcla de sabor

25 Se usa una mezcla de sabor (de los ejemplos 2–4) para llevar a cabo la impregnación, tal como se describe en el documento PCT/DK2008/000196, y después se reviste la goma de mascar con la nicotina. La cantidad de sabor impregnado aumentó de manera significativa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una goma de mascar que comprende un núcleo de goma de mascar con al menos una subcapa, en la que un material particulado para la liberación controlada de principios activos se añade a dicha al menos una subcapa o a tanto la subcapa como al núcleo de la goma de mascar, comprendiendo el material particulado una combinación de uno o más principios activos, excluyendo la nicotina, y un relleno mineral inorgánico que comprende carbonato de calcio natural y/o carbonato de calcio precipitado, donde el relleno mineral inorgánico es obtenible mediante tratamiento previo con una o más fuentes de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ y/o tratamiento previo con una sal inorgánica y tratamiento previo con CO_2 gaseoso, en el que el principio activo se absorbe en y/o se adsorbe sobre el relleno mineral inorgánico de manera reversible, donde el área de superficie específica BET del relleno mineral inorgánico está por encima de $15\text{ m}^2/\text{g}$, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277 y donde la al menos una subcapa está entre el núcleo de goma de mascar y un revestimiento externo.
- 10
2. La goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo es un agente saborizante.
- 15 3. La goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diámetro medio de grano del relleno mineral inorgánico está entre 50 y 0,1 micrómetros.
4. La goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el peso del relleno mineral inorgánico seco se aumenta en al menos un 1 % en peso a una humedad relativa del 95 % a 25 grados Celsius en comparación con una humedad relativa del 0 %.
- 20 5. La goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el flujo en polvo del material particulado es mayor que el flujo en polvo del material particulado con un área de superficie específica BET del relleno mineral inorgánico por debajo de $15\text{ m}^2/\text{g}$, estando el área de superficie específica BET medida de acuerdo con la norma ISO 9277.
- 25 6. La goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno mineral inorgánico es obtenible mediante tratamiento previo con una o más fuentes de potencia medio fuerte a fuerte de iones H_3O^+ y/o tratamiento previo con sal inorgánica, tal como un sulfato de magnesio en combinación con sulfato de aluminio y/o sulfato de zinc, y tratamiento previo con CO_2 gaseoso, y para carbonato de calcio precipitado preferentemente a un caudal de gas de CO_2 de por debajo de 30 litros por minuto a temperatura y presión estándar por kilogramo de hidróxido de calcio durante la precipitación.