

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 106**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2010** **PCT/US2010/049971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011** **WO11038101**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010** **E 10761100 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2480217**

54 Título: **Fabricación de productos de goma de mascar mediante radiofrecuencia**

30 Prioridad:

**24.09.2009 US 245315 P**

**22.09.2010 US 887582**

**17.03.2010 US 314629 P**

**28.10.2009 US 255582 P**

**24.06.2010 US 358167 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.11.2017**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.**  
**(100.0%)**  
**199 Grandview Road**  
**Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**KOLL, GREGORY, E.;**  
**SOWDEN, HARRY, S.;**  
**LUBER, JOSEPH, R.;**  
**KRIKSUNOV, LEO, B.;**  
**BUNICK, FRANK, J.;**  
**CHEN, JEN-CHI;**  
**OLSSON, ROLLAND y**  
**SZYMCAK, CHRISTOPHER, E.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 642 106 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).

**Fabricación de productos de goma de mascar mediante radiofrecuencia****Descripción****5    Antecedentes de la invención**

Las gomas de mascar pueden formarse mediante procesos convencionales que implican mezclar la masa mediante "rolling & scoring" (laminado y ranurado), o comprimir directamente una mezcla compresible. Véase el documento WO 2006/127618. Las gomas comprimidas tienden a tener una textura no deseable una vez en la boca, porque tienden a desintegrarse en porciones granulares o en polvo que deben reintegrarse a una forma de goma unificada tras la masticación. Las gomas comprimidas también pueden estar limitadas en cuanto a la cantidad de goma base que puede incorporarse a la forma y, con frecuencia, tienen características sensoriales de duración limitada, como el gusto. Las gomas extruidas y para "sticks" deben precalentarse antes de conformarse en la goma final. Esta etapa de precalentamiento puede resultar desventajosa por varias razones, incluida la posible degradación de los principios activos que son sensibles al calor y/o a la degradación de los componentes de sabor volátiles o sensibles al calor.

Por lo tanto, existe la necesidad de fabricar gomas utilizando una mezcla en polvo que contenga la goma base que evite una o más de las desventajas asociadas con los productos de goma de mascar comprimidos actuales.

**Resumen de la invención**

En un aspecto, la presente invención presenta un proceso de fabricación de un producto de goma de mascar que incluye las etapas de dar a una mezcla en polvo que contiene una goma base la forma deseada del producto de goma de mascar y aplicar energía de radiofrecuencia ("RF") a la forma durante un período de tiempo suficiente para ablandar la goma base para fundir la forma hasta el producto de goma de mascar. Pueden encontrarse presentes uno o más de los ingredientes anteriores en la misma partícula de la mezcla en polvo.

En otros aspectos, la presente divulgación presenta productos de goma de mascar fabricados mediante tal proceso y el uso de los productos de goma de mascar.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

**Breve descripción de las figuras**

Las figuras 1A-F son vistas laterales en sección transversal de una forma de realización de la invención que muestra la fabricación de una forma de goma de mascar 4a a partir de la mezcla en polvo 4 dentro de la platina 2.

Las figuras 2A-H son vistas laterales en sección transversal de una forma de realización de la invención que muestra la fabricación de una goma de mascar bicapa 12 a partir de unas mezclas en polvo 10 y 11 dentro de la platina 2.

Las figuras 3A-F son vistas laterales en sección transversal de una forma de realización de la invención que muestra la fabricación de una goma de mascar 40, que contiene unos insertos preformados 30 y 31, a partir de la mezcla en polvo 20 dentro de la platina 2.

Las figuras 4A y 4B son una vista en perspectiva de una máquina de indexación rotatoria 195.

Las figuras 5A y 5B son vistas superiores de la máquina de indexación rotatoria 195 en la posición de espera.

Las figuras 6A y 6B son vistas en sección del conjunto de herramienta conformadora inferior 110 en la posición de inicio del ciclo de fabricación.

La figura 7 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotatoria con estación de RF 195 antes de compactar la mezcla en polvo 101.

La figura 8 es una vista en sección a través de la máquina de indexación rotatoria con estación de RF 195 antes de mostrar la fabricación de las gomas de mascar 101a.

La figura 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de gomas de mascar 160 antes de que las gomas de mascar 101a hayan sido expulsadas.

La figura 10 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de gomas de mascar 160 después de que las gomas de mascar 101a han sido expulsadas al interior del blíster 190.

Las figuras 11A-D son secciones transversales de formas de realización alternativas de las herramientas conformadoras y la platina.

Las figuras 12A-D son secciones transversales de formas de realización alternativas de las herramientas conformadoras y la platina.

La figura 13A es una sección transversal de unas herramientas conformadoras que tienen una superficie ondulada.

La figura 13B es una vista en perspectiva de unas herramientas conformadoras que tienen una superficie ondulada.

La figura 14A es una sección transversal de unas herramientas conformadoras que tienen unos salientes en la superficie.

La figura 14B es una vista en perspectiva de unas herramientas conformadoras que tienen unos salientes en la superficie.

### **Descripción detallada de la invención**

Se cree que un experto en la materia puede utilizar al máximo la presente invención basándose en la descripción en el presente documento. Las siguientes formas de realización específicas pueden interpretarse como meramente ilustrativas y no limitativas en modo alguno del resto de la divulgación.

A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la invención. Tal como se utilizan en el presente documento, todos los porcentajes son en peso, a menos que se especifique otra cosa.

Tal como se ha analizado anteriormente, en un aspecto, la presente invención presenta un proceso de fabricación de un producto de goma de mascar que incluye las etapas de dar a una mezcla en polvo que contiene una goma base la forma deseada del producto de goma de mascar y aplicar energía de radiofrecuencia a la forma durante un periodo de tiempo suficiente para ablandar la goma base para fundir la forma hasta el producto de goma de mascar.

#### **Mezcla en polvo**

Tal como se ha analizado anteriormente, la forma de goma de mascar se fabrica compactando una mezcla en polvo que contiene una goma base y, opcionalmente, nicotina y/u otro u otros excipientes y/o agentes farmacéuticamente activos. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, deslizantes, lubricantes, edulcorantes, saporíferos y aromatizantes, colorantes, conservantes, vitaminas, minerales, fluoruro y blanqueadores dentales, y mezclas de los mismos. Pueden encontrarse presentes uno o más de los ingredientes anteriores en la misma partícula de la mezcla en polvo.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras de glicéridos y mezclas de los mismos.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de edulcorantes incluyen, pero no se limitan a, azúcares sintéticos o naturales; edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina sódica, aspartamo, acesulfamo, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrocalcona, alitamo, miraculina, monelina y esteviósido; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, glicerol, lactitol, maltitol y xilitol; azúcares extraídos de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera (sacarosa), dextrosa (también llamada glucosa), fructosa (también llamada levulosa) y lactosa (también llamada azúcar de la leche); Isomalt, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de saporíferos y aromatizantes incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales incluidos destilaciones, extracciones con disolventes o expresiones en frío de flores, hojas, cáscaras picadas o frutos enteros reducidos a pulpa que contienen mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias, incluidas soluciones diluidas de aceites esenciales, o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para que se igualen al sabor natural de la fruta (por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra); sabores artificiales y naturales de infusiones y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas, incluido el jugo expulsado a partir de frutas limpiadas y lavadas, tales como limón, naranja y lima; hierbabuena, menta, gaulteria, canela, cocoa/cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, anís, frutos secos (por ejemplo, cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, nueces de cola), almendras, pasas; y polvo, harina o partes de material vegetal incluidas partes de plantas de tabaco, por ejemplo, del género *Nicotiana*, en cantidades que no contribuyan significativamente al nivel de nicotina, y jengibre.

En una forma de realización, la goma de mascar puede incorporar un componente saporífero o de sabor que está encapsulado, a fin de proporcionar un perfil de sabor en el que el sabor se libera tras la masticación e hidratación a lo largo del tiempo.

Los ejemplos de colorantes incluyen, pero no se limitan a, colorantes autorizados como aditivo alimentario.

#### **Goma base**

La goma base puede ser de cualquier goma base convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, puede ser de origen natural o sintético. Las gomas base naturales incluyen, pero no se limitan a, chicle, gomas de jelutong, lechi caspi, soh, siak, katiau, sorwa, balata, pendare, malaya y melocotón; caucho natural; y resinas naturales tales

como dammar y mastix. Otros ejemplos de gomas base incluyen, pero no se limitan a, agar, alginato, goma arábica, goma de algarrobo, carragenano, goma de ghatti, goma de guar, goma de karaya, pectina, goma de tragacanto, goma garrofin, goma gelana y goma de xantano. Las gomas base sintéticas incluyen por lo general una mezcla de elastómeros tales como látex naturales y cauchos sintéticos, resinas tales como gomas o ésteres de glicerol, ceras tales como parafina, grasas tales como aceites vegetales hidrogenados, emulsionantes tales como lecitina y/o antioxidantes tales como BHT.

En una forma de realización, la cantidad de goma base en el producto de mezcla en polvo/forma de goma/goma de mascar es de aproximadamente un 10%-80%, en peso, tal como de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70%, tal como de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70%, tal como de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 70%.

#### Compuesto de nicotina

En una forma de realización, el producto de mezcla en polvo/forma de goma/goma de mascar contiene un compuesto o compuestos para dejar de fumar tales como: nicotina y/o metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido o una sal de los mismos (en lo sucesivo "compuesto de nicotina"); vareniclina, bupropión, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, conotoxina MII, epibatidina, A-85380, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y/o citisina o sales de los mismos. El compuesto para dejar de fumar (por ejemplo, el compuesto de nicotina) puede encontrarse presente en la mezcla en polvo y/o en el recubrimiento opcional.

Se conocen, y pueden utilizarse, numerosas sales de nicotina. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales fórmica (2:1), acética (3:1), propiónica (3:1), butírica (3:1), 2-metilbutírica (3:1), 3-metilbutírica (3:1), valérica (3:1), laurica (3:1), palmítica (3:1), tartárica (1:1) y (2:1), cítrica (2:1), málica (2:1), oxálica (2:1), benzoica (1:1), gentisica (1:1), gálica (1:1), fenilacética (3:1), salicílica (1:1), ftálica (1:1), pícrica (2:1), sulfosalicílica (1:1), tánica (1:5), péctica (1:3), alginica (1:2), clorhídrica (2:1), cloroplatínica (1:1), silico-túngstica (1:1), pirúvica (2:1), glutámica (1:1) y aspártica (1:1) de nicotina.

En una forma de realización, el compuesto de nicotina está unida a una resina (por ejemplo, una resina de poliacrilato), zeolita, o microesfera de celulosa o almidón. Los ejemplos de resinas de intercambio catiónico incluyen, pero no se limitan a, Amberlite IRC 50 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 64 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 64M (Rohm & Haas), BIO-REX 70 (BIO-RAD Lab.), Amberlite IR 118 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 69 (Rohm & Haas), Amberlite IRP 69M (Rohm & Haas), BIO-REX 40 (BIO-RAD Lab.), Amberlite IR 120 (Rohm & Haas), Dowex 50 (Dow Chemical), Dowex 50W (Dow Chemical), Duolite C 25 (Chemical Process Co.), Lewatit S 100 (Farbenfabriken Bayer), Ionac C 240 (Ionac Chem.), Wofatit KP S 200 (I. G. Farben Wolfen), Amberlyst 15 (Rohm & Haas), Duolite C-3 (Chemical Process), Duolite C-10 (Chemical Process), Lewatit KS (Farbenfabriken Bayer), Zerolit 215 (The Permutit Co.), Duolite ES-62 (Chemical Process), BIO-REX 63 (BIO-RAD Lab.), Duolite ES-63 (Chemical Process), Duolite ES-65 (Chemical Process), Ohelex 100 (BIO-RAD Lab.), Dow Chelating Resin A-1 (Dow Chemical Company), Purolite C115HMR (Purolite International Ltd.), CM Sephadex C-25 (Pharmacia Fine Chemicals), SE Sephadex C-25 (Pharmacia Fine Chemicals), carragenano lambda Viscarin GP-109NF (FMC Biopolymer) o cualquier otro polielectrolito aniónico.

En otra forma de realización, el compuesto de nicotina está en forma de complejo de inclusión con una ciclodextrina, que puede incluir la complejación con ciclodextrina, tal como la complejación del compuesto farmacéuticamente activo con ciclodextrina en la que, preferentemente, la ciclodextrina utilizada se elige de entre α-, β- y γ-ciclodextrina, los derivados hidroxipropilo de α-, β- y γ-ciclodextrina, sulfoalquiléter ciclodextrinas tales como sulfobutiléter β-ciclodextrina, ciclodextrinas alquiladas tales como la β-ciclodextrina metilada aleatoriamente, y diversas ciclodextrinas ramificadas tales como glucosil- y maltosil-β-ciclodextrina.

En una forma de realización, el compuesto de nicotina se dosifica en el producto de goma de mascar para proporcionar a la persona una dosis para conseguir un efecto, por ejemplo, para otorgar la sensación de la satisfacción de fumar sin fumar y/o para reducir la necesidad de fumar o de consumir tabaco. Por supuesto, esta cantidad puede variar de persona a persona.

En una forma de realización, el producto de goma masticable incluye el compuesto de nicotina en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 12 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por producto de goma de mascar, tal como de aproximadamente 0,2 mg-6 mg, tal como de aproximadamente 0,5 mg-5 mg. Esto puede incluir, en diferentes formas de realización, 0,05, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 12 mg calculados como la forma de base libre de nicotina por producto de goma de mascar.

#### Tampones

En una forma de realización, la goma de mascar/mezcla en polvo/recubrimiento contiene tanto nicotina como un tampón. En una forma de realización, la goma de mascar se tampona de manera que, tras la administración de la goma de mascar, el pH de la saliva aumente transitoriamente de aproximadamente 0,2 a

aproximadamente 4 unidades de pH, preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2 unidades de pH. El tamponamiento se diseña para conseguir un tamponamiento transitorio de la saliva de un sujeto durante la masticación del producto de goma de mascar. Como el cambio es transitorio, el pH volverá a su valor normal después de un determinado período de tiempo.

Los ejemplos de tampones incluyen, pero no se limitan a, carbonatos incluidos bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio, o amonio tal como citrato trisódico o tripotásico, fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato dipotásico, hidróxido cálcico, glicinato sódico y trometamol (TRIS). Son tampones preferentes los carbonatos, glicinatos y fosfatos de metales alcalinos.

El uno o más tampones pueden estar, hasta cierto punto, microencapsulados o recubiertos como gránulos con polímeros y/o lípidos menos solubles en la saliva que el uno o más tampones. Tal microencapsulación controla la velocidad de disolución, por lo cual se prolonga el periodo de tiempo del efecto de tamponamiento.

A fin de aumentar todavía más la capacidad de tamponamiento sin aumentar proporcionalmente el pH, en formas de realización específicas puede utilizarse un segundo tampón o tampón auxiliar respecto al primer tampón, tal como, por ejemplo, tampones de bicarbonato sódico o potásico. El segundo tampón o tampón auxiliar puede seleccionarse del grupo que consiste en bicarbonatos de metales alcalinos que resultan preferentes para este fin. Por lo tanto, las formas de realización adicionales de la invención pueden incluir una mezcla de un carbonato o fosfato de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino.

La cantidad del tampón o tampones en la composición de goma de mascar es preferentemente suficiente en las formas de realización específicas para elevar el pH de la saliva por encima de 7, tal como se ha especificado anteriormente, para mantener transitoriamente el pH de la saliva en la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo, un pH 7-11.

La nicotina puede administrarse en diferentes formas, por ejemplo, en diferentes complejos o sales. El experto en la materia calculará fácilmente la cantidad de tampón necesaria para conseguir tal aumento del pH de la forma de nicotina administrada diferente. El grado y la duración del aumento del pH dependen del tipo y de la cantidad de tampón o tampones utilizados, así como el lugar donde se distribuye el tampón en el producto.

#### Agente farmacéuticamente activo

El producto de mezcla en polvo/forma de goma/goma de mascar producido mediante la presente invención puede incluir al menos un agente farmacéuticamente activo (distinto de, o además de, un compuesto de nicotina). "Agente farmacéuticamente activo" se refiere a un agente (por ejemplo, un compuesto) que está permitido o autorizado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos, o cualquier entidad sucesora de las mismas, para el tratamiento oral de una afección o enfermedad. Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, antibacterianos, antivíricos y antifúngicos), antidepresivos, antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes para el tratamiento cardiovascular (por ejemplo, estatinas), agentes para el tratamiento del sistema nervioso central, antitusígenos, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes para el tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes para el tratamiento de la osteoporosis, estimulantes y sedantes.

Los ejemplos de agentes adecuados para el tratamiento gastrointestinal incluyen, pero no se limitan a: antiácidos tales como agentes farmacéuticamente activos que contienen aluminio (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato sódico de dihidroxialuminio y fosfato de aluminio), agentes farmacéuticamente activos que contienen bicarbonato, agentes farmacéuticamente activos que contienen bismuto (por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subglucato de bismuto y subnitratato de bismuto), agentes farmacéuticamente activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato cálcico), glicina, agentes farmacéuticamente activos que contienen magnesio (por ejemplo, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), agentes farmacéuticamente activos que contienen fosfato (por ejemplo, fosfato de aluminio y fosfato cálcico), agentes farmacéuticamente activos que contienen potasio (por ejemplo, bicarbonato potásico), agentes farmacéuticamente activos que contienen sodio (por ejemplo, bicarbonato sódico) y silicatos; laxantes tales como laxantes emolientes (por ejemplo, docusato) y laxantes estimulantes (por ejemplo, bisacodil); antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, dexansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tal como prucaloprida; antibióticos para *H. pylori* tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; analgésicos tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetrón, ciclizina, difenilhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxizina; bacterias probióticas incluidas, pero no limitadas a, lactobacilos; lactasa; racecadotril; y antiflatulentos tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, incluidos los divulgados en las patentes

estadounidenses n° 4.906.478, n° 5.275.822 y n° 6.103.260); isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ésteres) de los mismos.

Los ejemplos de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno) e inhibidores de COX tales como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetilsalicílico; derivados del ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindac y tolmetina; derivados del ácido fenámico tales como el ácido mefanámico, ácido meclofenámico y ácido flufenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico tales como diflunisal y flufenisal; y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de antihistamínicos y descongestivos incluyen, pero no se limitan a, bromofeniramina, clorciclizina, dexbromfeniramina, bromhexano, fenindamina, feniramina, pirilamina, tiozilamina, priolidina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, nafazolina, oximetazolina, montelukast, propilhexadrina, triprolidina, clemastina, acrivastina, prometazina, oxomemazina, mequitazina, buclizina, bromhexina, cetotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina y cetirizina; isómeros de los mismos; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de antitusígenos y expectorantes incluyen, pero no se limitan a, difenhidramina, dextrometorfano, noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfina, codeína, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guaiacol y guaifenesina; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero no se limitan a, ciclobenzaprina y cloroxazona, metaxalona, orfenadrina y metocarbamol; isómeros de los mismos; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de estimulantes incluyen, pero no se limitan a, cafeína.

Los ejemplos de sedantes incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes para conciliar el sueño tales como antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina), eszopiclona y zolpidem, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de supresores del apetito incluyen, pero no se limitan a, fenilpropanolamina, fentermina y dietilcatinona, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de anestésicos (por ejemplo, para el tratamiento de dolor de garganta) incluyen, pero no se limitan a, diclonina, benzocaína y pectina, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de estatinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, atorvastina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal como se ha analizado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden encontrarse presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y zinc.

Tal como se ha analizado anteriormente, los agentes farmacéuticamente activos de la presente invención también pueden encontrarse presentes en forma de profármacos de los agentes farmacéuticamente activos. En general, tales profármacos serán derivados funcionales del agente farmacéuticamente activo, que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el agente farmacéuticamente activo necesario. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

Cuando los agentes farmacéuticamente activos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. Cuando los agentes farmacéuticamente activos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los agentes farmacéuticamente activos pueden existir como polimorfos y, como tales, se entiende que quedan incluidos en la presente invención. Además, algunos de los agentes farmacéuticamente activos pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se entiende que tales solvatos también quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención.

En una forma de realización, el agente o agentes farmacéuticamente activos se encuentran presentes en el producto de goma de mascar en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral, y que un experto en la materia puede determinar fácilmente. Para determinar tales cantidades, deben tenerse en cuenta el agente farmacéuticamente activo concreto que se administra, las características de biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo, la pauta posológica, la edad y el peso del paciente, y otros factores, tal como se conoce en la técnica.

El agente farmacéuticamente activo puede encontrarse presente en diversas formas. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo puede estar disperso a nivel molecular, por ejemplo fundido, dentro del producto de goma de mascar, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Si el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas, las partículas (recubiertas o no recubiertas) tienen por lo general un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 2.000 micras. En una forma de realización, tales partículas son cristales con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 300 micras. En otra forma de realización, las partículas son gránulos o microgránulos con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000 micras, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 micras, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micras.

El agente farmacéuticamente activo puede encontrarse presente en forma de cristal puro o en forma granulada antes de la adición del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Pueden utilizarse técnicas de granulación para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula de los agentes farmacéuticamente activos para hacerlos más adecuados para la compactación o el posterior recubrimiento. Los aglutinantes adecuados para realizar la granulación incluyen, pero no se limitan a, almidón, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen el agente o agentes farmacéuticamente activos pueden prepararse granulando conjuntamente el agente o agentes farmacéuticamente activos con partículas de un sustrato adecuado mediante cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Los ejemplos de tal método de granulación incluyen, pero no se limitan a, granulación por vía húmeda y alto cizallamiento, y granulación con lecho fluido tal como granulación con lecho fluido rotatorio.

Si el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor desagradable, el agente farmacéuticamente activo puede recubrirse con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor, tal como se conoce en la técnica. Los ejemplos de recubrimientos de enmascaramiento del sabor adecuados se describen en la patente estadounidense nº 4.851.226, la patente estadounidense nº 5.075.114 y la patente estadounidense nº 5.489.436. También pueden emplearse agentes farmacéuticamente activos con sabor enmascarado disponibles en el mercado. Por ejemplo, en la presente invención pueden utilizarse partículas de acetaminofeno, que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coacervación. El acetaminofeno encapsulado por coacervación puede adquirirse en el mercado en Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

En una forma de realización, uno o más agentes farmacéuticamente activos o una porción del agente farmacéuticamente activo pueden unirse a una resina de intercambio iónico a fin de enmascarar el sabor del agente farmacéuticamente activo o de suministrar el principio activo a modo de liberación modificada.

La susceptibilidad a la energía de RF del agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, para fundirse o degradarse) puede repercutir en el tipo de energía y/o temperatura utilizada durante la etapa de calentamiento así como en el tipo de goma base utilizada.

En una forma de realización, el procesamiento del producto de goma de mascar carece de una etapa de granulación por vía húmeda o por fusión en caliente. En esta forma de realización, los materiales se mezclan directamente antes de la adición de calor. En una forma de realización, los materiales se mezclan y comprimen directamente antes de la adición de calor.

#### Fabricación de la forma de goma de mascar

En una forma de realización, la mezcla en polvo se alimenta a la matriz de un aparato que aplica presión para formar la forma de goma de mascar (por ejemplo, mediante compactación ligera tal como "tamping"). Puede utilizarse cualquier aparato de compactación adecuado, incluido, pero no limitado a, una prensa unitaria o rotatoria convencional. En una forma de realización, la forma de goma de mascar puede formarse por compactación

utilizando una prensa rotatoria (por ejemplo, como las disponibles en el mercado en Fette America Inc., Rockaway, N. J. o Manesty Machines LTD, Liverpool, Reino Unido). En una forma de realización, la forma de goma de mascar se calienta después de extraerse de la prensa. En otra forma de realización, la forma de goma de mascar se calienta dentro de la prensa.

En la mayoría de las máquinas o procesos termodinámicos, la fuente de calor y el disipador de calor son dos máquinas o etapas distintas que requieren que el material sea transferido de un aparato al otro. En la fabricación de las gomas de mascar de la presente invención, la energía debe añadirse a la goma de mascar para conseguir el efecto aglutinante y, a continuación, debe eliminarse del producto para solidificarlo y reforzarlo para su manipulación, envasado y uso final. Uno de los atributos único e inesperado de una forma de realización del proceso de fabricación de la presente invención es que la fuente de calor y el disipador de calor son parte del mismo aparato. En una forma de realización, se añade calor a las herramientas conformadoras para conseguir una sinterización apropiada en la superficie así como en el centro de la goma de mascar.

Para aprovechar este efecto térmico único, las mezclas en polvo también pueden elegirse por sus propiedades térmicas y su conductividad térmica y calor específico, de manera que las propias partículas de la mezcla en polvo se conviertan en disipadores de calor. El resultado deseable de esto es que el tiempo total del proceso puede ser de sólo unos pocos segundos y que la goma de mascar no necesita ser transferida desde la platina durante el proceso crítico de "tamping" y calentamiento. A continuación, la platina puede actuar como aparato de manipulación del material, así como herramienta conformadora térmica.

En una forma de realización, la etapa de compactación (por ejemplo, "tamping") que tiene lugar antes de la adición de la energía de RF utiliza una fuerza de compactación inferior a la fuerza necesaria para comprimir un comprimido masticable o deglutible. En una forma de realización, la fuerza de compactación es inferior a aproximadamente 1.000 libras por pulgada cuadrada (6.894 kPa) (por ejemplo, inferior a aproximadamente 500 libras por pulgada cuadrada (3.447 kPa), tal como inferior a 200 libras por pulgada cuadrada (1.379 kPa), tal como inferior a 50 libras por pulgada cuadrada (345 kPa)). En una forma de realización, la energía se aplica mientras la mezcla en polvo está sometida a tal fuerza.

En una forma de realización, la etapa de compactación se produce de manera indexada, en la que un conjunto de gomas de mascar se compacta simultáneamente, antes de rotar a otra estación de indexación. En una forma de realización, la etapa de compactación se produce en una única estación de indexación y la aplicación de energía de RF se produce en una estación de indexación separada. En otra forma de realización, hay una tercera estación de indexación en la que se produce la expulsión de la goma de mascar o de las múltiples gomas de mascar, en la que la herramienta conformadora inferior se alza a través y hasta la superficie de la matriz. En otra forma de realización, la etapa de compactación se realiza añadiendo presión de aire o un cilindro hidráulico a la parte superior de las herramientas conformadoras superiores. En una forma de realización, se expulsan simultáneamente múltiples gomas de mascar y se separan de la superficie de la estación de indexación y se extraen mediante una barra de extracción.

En otra forma de realización, la forma de goma de mascar puede prepararse mediante los métodos y aparatos de compactación descritos en la publicación de solicitud de patente estadounidense nº 20040156902. En concreto, la forma de goma de mascar puede hacerse utilizando un módulo de compresión rotatorio que incluye una zona de llenado, una zona de inserción, una zona de compresión, una zona de expulsión y una zona de purga en un solo aparato que tiene una estructura de matriz de dos filas. A continuación, las matrices del módulo de compresión pueden llenarse con ayuda de un aspirador, estando los filtros situados en o cerca de cada matriz. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema de recuperación de mezcla en polvo opcional para recuperar la mezcla en polvo sobrante de los filtros y devolver la mezcla en polvo a las matrices. En una forma de realización, la fuente de energía de RF se proyecta por la mesa portamatrices de una prensa rotatoria al electrodo apropiado dentro de la herramienta conformadora o la cavidad de formación. En una forma de realización, la mesa portamatrices está hecha de material no conductor.

En una forma de realización, la forma de goma de mascar se prepara mediante los métodos y aparatos de compactación descritos en la patente estadounidense expedida nº 6.767.200. En concreto, la forma de goma de mascar se hace utilizando un módulo de compresión rotatorio que incluye una zona de llenado, una zona de compresión y una zona de expulsión en un solo aparato que tiene en el mismo una estructura de matriz de dos filas como se muestra en la figura 6. Las matrices del módulo de compresión se llenan preferentemente con la ayuda de un aspirador, estando situados los filtros en o cerca de cada matriz.

La forma de goma de mascar puede tener una de diversas formas diferentes. Por ejemplo, la forma de goma de mascar puede conformarse como un poliedro, tal como un cubo, una pirámide, un prisma, o similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, un cono truncado, un triángulo, un cilindro, una esfera, toro, o similar. En determinadas formas de realización, una forma de goma de mascar tiene una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie de la forma de goma de mascar tiene por lo general unas caras opuestas superior e inferior formadas por el contacto con las caras superior e inferior de la herramienta conformadora (por ejemplo, un punzón) en la compactadora. En tales formas de realización, la

superficie de la forma de goma de mascar incluye adicionalmente, por lo general, una "faja" situada entre las caras superior e inferior, y formada por el contacto con las paredes de la matriz en la compactadora. Una forma de goma de mascar/goma de mascar también puede ser una multicapa. Los solicitantes han descubierto que los bordes afilados en el herramental utilizado para hacer las gomas de mascar pueden dar lugar a la formación de arcos, y por lo tanto pueden ser necesarios unos bordes más redondeados.

En una forma de realización, el método de producción de la forma de goma de mascar no utiliza prácticamente ningún disolvente. En esta forma de realización, la mezcla en polvo carece prácticamente de disolventes, y el proceso de fabricación (por ejemplo, el proceso de llenado de la matriz) también carece prácticamente de disolventes. Los disolventes pueden incluir, pero no se limitan a, agua, disolventes orgánicos tales como, pero no limitados a, alcoholes, disolventes clorados, hexanos o acetona; o disolventes gaseosos tales como, pero no limitados a, nitrógeno, dióxido de carbono o fluidos supercríticos.

En una forma de realización se utiliza una etapa de vibración (por ejemplo, añadida después del llenado de la mezcla en polvo pero antes de la etapa de calentamiento o de fusión, a fin de eliminar el aire de la mezcla en polvo). En una forma de realización se añade una vibración con la frecuencia de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 50 KHz con una amplitud de 1 micra a 5 mm de pico a pico para permitir que la mezcla en polvo dispersable se asiente en una cavidad de la platina ("cavidad de formación").

En una forma de realización, tal como se muestra en las figuras 1A-1F, se introduce un volumen medido de mezcla en polvo 4 en una platina 2 de Teflon® (o de material similar aislante de la electricidad y de la energía de RF, tal como cerámica o plástico UHMW). La platina 2 tiene una cavidad de formación 5 con una pared interior 6, una abertura superior 7 en la superficie superior de la platina 2 (que permite que la mezcla en polvo 4 y la herramienta conformadora superior 1 entren en la cavidad de formación 5), y una abertura inferior 8 en la superficie opuesta de la platina 2 (que permite que la mezcla en polvo 4 y la herramienta conformadora inferior 3 entren en la cavidad de formación 5). La mezcla en polvo 4 puede alimentarse por gravedad o alimentarse mecánicamente desde un alimentador (no mostrado). Se inserta en la platina una herramienta conformadora inferior 3 metálica electroconductora para retener la mezcla en polvo 4 dentro de la platina 2. Hay una herramienta conformadora superior 1 metálica electroconductora similar situada por encima de la platina 2, tal como se muestra en la figura 1B. A continuación, las herramientas conformadoras 1 y 3, la platina 2 y la mezcla en polvo 4 se desplazan a una estación de compactación y calentamiento por RF como se muestra en la figura 1C para formar la forma de goma de mascar 4a.

Esta estación de calentamiento está compuesta por un generador de RF 7 que produce la energía de alta tensión y alta frecuencia necesaria. El generador 7 está conectado eléctricamente a la placa de electrodo de RF superior móvil 8 y a la placa de electrodo de RF inferior móvil 6. Tal como se muestra en la figura 1C, en esta posición, la mezcla en polvo 4 se compacta entre una herramienta conformadora superior 1 y una herramienta conformadora inferior 3 mediante la presión ejercida por la placa de electrodo de RF superior 8 y la placa de electrodo inferior 6 para formar la forma de goma de mascar 4a. A continuación, la forma de goma de mascar 4a se expone a la energía de RF del generador de RF 7, que calienta la goma base dentro de la forma de goma de mascar 4a. Después de desconectar la energía de RF, la forma de goma de mascar 4a se enfría para formar la goma de mascar 4b. En una forma de realización, tal como se muestra en la figura 1D, la goma de mascar 4b es empujada por la herramienta conformadora superior 1 desde la platina 2 hasta un blíster 8, que se utiliza para envasar la goma de mascar 4b. En una forma de realización alternativa, tal como se muestra en la figura 1E, la goma de mascar 4b es empujada desde la platina 2 por la herramienta conformadora inferior 3 y guiada hasta un conducto de expulsión por una barra de "de extracción" inmóvil (no mostrada). La figura 1F muestra una representación tridimensional de las herramientas conformadoras 1 y 4, la platina 2 y la goma de mascar 4b.

En las figuras 2A-2H, se muestra una forma de realización alternativa de la invención en la que se produce una goma de mascar multicapa. En primer lugar, se introduce la mezcla en polvo 10 en la platina 2 como se muestra en la figura 2A. La mezcla en polvo 10 se compacta ligeramente o se baja dentro de la platina 2 mediante la herramienta conformadora superior 1 tal como se muestra en la figura 2B para formar la forma de goma de mascar 10a. A continuación, se introduce la mezcla en polvo 11 en la parte superior de la forma de goma de mascar 10a. A continuación, las herramientas conformadoras 1 y 3, la platina 2, la forma de goma de mascar 10a y la mezcla en polvo 11 se desplazan a la estación de compactación y calentamiento por RF tal como se muestra en la figura 2E. El calentamiento por RF se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en la figura 1C para producir la goma de mascar multicapa 12 tal como se muestra en las figuras 2F y 2G. Aunque en el dibujo se muestra una goma de mascar bicapa, pueden producirse múltiples capas adicionales añadiendo a la platina 2 mezclas en polvo adicionales.

Las figuras 3A-3G muestran otra forma de realización de la invención en la que se insertan unos insertos preformados 30 y 31 en la forma de goma de mascar 20a tal como se muestra en las figuras 3A-3D. A continuación, las herramientas conformadoras 1 y 3, la platina 2, la forma de goma de mascar 20 y los insertos preformados 30 y 31 se desplazan a la estación de compactación y calentamiento por RF tal como se muestra en la figura 3E. El calentamiento por RF se lleva a cabo tal como se ha descrito anteriormente en la figura 1C para producir una goma de mascar de múltiples componentes 40 que se muestra en las figuras 2F y 2G.

Las figuras 4A y 4B muestran dos vistas de una máquina de indexación rotatoria 195 diseñada para crear grandes cantidades de gomas de mascar. Esta forma de realización de la invención está compuesta por una mesa de indexación 170 que tiene cuatro conjuntos de platinas 175, cada uno con dieciséis cavidades, un alimentador de polvo 100, un generador de RF 150, un bastidor de la máquina 140, unos conjuntos de electrodo de RF móviles 120 y 130, un conjunto de herramienta conformadora inferior 110, un conjunto de herramienta conformadora superior 210, una estación de expulsión de gomas de mascar 160, un sistema de accionamiento de la indexadora 180, una banda de envase tipo blíster 190 y un rollo de material de cubierta del blíster 191.

La figura 5A es una vista superior del aparato en la posición de espera. La figura 5B es una vista superior del aparato a medida que la mesa de indexación 170 rota entre las estaciones en la dirección "A". La figura 6A representa una vista en sección a través del conjunto de herramienta conformadora inferior 110 en una posición de inicio del ciclo de fabricación. Las herramientas conformadoras inferiores 111, que están hechas de un material metálico electroconductor tal como latón o acero inoxidable, están retenidas en la placa retenedora 112 (por ejemplo, hecha de aluminio o acero). El bloque calentado 117 está fijado a la placa retenedora 112 y contiene unos conductos para fluido 117b. El fluido calentado (u, opcionalmente, refrigerante) se hace circular a través del bloque calentado 117 mediante unas conexiones a unos tubos flexibles 119a y 119b que forman un circuito de suministro y retorno. El calentamiento también puede llevarse a cabo mediante cartuchos calefactores eléctricos u otros medios adecuados (no mostrado). Hay un seguidor de leva 114 y un cojinete lineal 113 fijados a la placa retenedora. Hay un eje guía 116 fijado a la mesa de indexación 170. La placa retenedora y las herramientas conformadoras 111 pueden desplazarse hacia arriba o hacia abajo según el perfil de leva de tambor 115 sobre el que rueda su seguidor de leva 114. También se muestra la platina 171, que está hecha de material aislante de la energía eléctrica y de RF tal como Teflon, UHMW, o cerámica. Esto es necesario para evitar un cortocircuito cuando las herramientas conformadoras electroconductoras se encuentran situadas en el campo eléctrico de RF en las etapas subsiguientes. La cavidad de formación 171a se muestra vacía en esta etapa del proceso.

La figura 6B representa una sección a través de la estación alimentadora de polvo 100 del aparato. En esta estación la mezcla en polvo 101 pulverizada se alimenta por gravedad a la platina 171. El segmento de leva móvil 118 se ajusta hacia arriba o hacia abajo en la dirección "B" para modificar el volumen de la cavidad de formación 171a cambiando el nivel de penetración de las herramientas conformadoras inferiores 111 en la platina 171. Esta característica de volumen ajustable permite que sea seleccionada la dosis precisa de mezcla en polvo pulverizada para un peso deseado de goma de mascar. Cuando la máquina indexa fuera de la estación alimentadora de polvo, el borde del alimentador 102 pasa rozando la platina 171 para crear una superficie de polvo nivelada con respecto a la superficie de la platina 171.

La figura 7 es una vista en sección a través de la estación de RF del aparato. El generador de RF 150 se representa aquí simbólicamente. En una forma de realización, la configuración del generador de RF 150 es un sistema de oscilador libre. Por lo general está compuesto por un tubo de vacío de potencia (tal como un triodo), una fuente de tensión de CC entre 1.000 y 8.000 voltios conectada al cátodo y la placa (ánodo). Se utiliza un circuito tanque para imponer una señal sinusoidal sobre la rejilla de control y los electrodos produciendo así la frecuencia necesaria (por lo general 13,56 MHz o 27,12 MHz) y el campo de alta tensión. Un ejemplo de tal generador de RF 150 es el COSMOS modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY). En otra forma de realización, puede proporcionarse energía de RF mediante un sistema de 50 Ohm compuesto por un generador de forma de onda que alimenta una señal de radiofrecuencia a los amplificadores de potencia que están acoplados a los electrodos y la carga mediante una red de adaptación de impedancias.

En la figura 7, se muestra un electrodo de RF móvil inferior 121, que puede desplazarse en la dirección "D". Se representa en su posición bajada. El movimiento lineal es generado por accionadores lineales que son por lo general dispositivos tales como cilindros neumáticos o servomotores. En la figura 7 se representan dos cilindros neumáticos. Los cuerpos de los cilindros neumáticos 141 y 142 aplican presión a unos vástagos de guía 144 y 143. Las placas móviles 132 y 122 están conectados a los vástagos de guía y proporcionan un soporte aislado eléctricamente para las placas de electrodo 131 y 121. El generador de RF 150 se conecta a las placas de electrodo 131 y 121 a través de unos cables 185 y 184. Se muestra un conjunto de electrodo de RF superior móvil 130, que puede desplazarse en la dirección "C", en su posición subida. Las herramientas conformadoras superiores 133, la placa retenedora 134 y el bloque calentado 135 están fijados a la placa de electrodo de RF móvil 131 y, por consiguiente, se desplazan hacia arriba y hacia abajo con ella. La mezcla en polvo 101 está dentro de la platina 171.

La figura 8 es una sección a través de la misma estación de RF pero que muestra los electrodos de RF 131 y 121 presionando sobre los respectivos conjuntos de herramientas conformadoras 133 y 111 para compactar y aplicar energía de RF a la mezcla en polvo 101, creando un producto de goma de mascar 101a. Una vez detenida la aplicación de la energía de RF, las placas de electrodo RF móviles se retraen, y la mesa de indexación 170, la platina 171 y el conjunto de herramienta conformadora inferior 110 son indexadas a la siguiente estación.

La figura 9 es una vista en sección a través de la estación de expulsión de gomas de mascar 160. Hay unos pasadores de expulsión 161 fijados a la placa móvil 162 (que puede desplazarse en la dirección "E"), que es accionada por el conjunto accionador 163 (por ejemplo, este puede ser un cilindro neumático o servomotor lineal u otro accionador adecuado). El vástago del accionador 166 hace conexión con la placa móvil 162. Un cojinete lineal

164 y un vástago de guía 165 proporcionan rigidez y soporte a la placa del accionador 162 y evitan que actúen sobre el accionador 163 cargas laterales destructivas creadas por la fuerza de expulsión. Se muestra un envase tipo blíster 190 por debajo de la platina 171.

5 La figura 10 es una sección a través del mismo conjunto después de que los pasadores de expulsión 161 hayan empujado las gomas de mascar 101a terminadas a través de la platina 171. Esta colocación directa de la goma de mascar en el blíster ayuda a evitar la rotura que podría producirse durante el uso de unos medios típicos tales como alimentadores o descargando las gomas de mascar a bidones de transporte.

10 En una forma de realización, se añade un lubricante a la cavidad de formación antes de añadir la mezcla en polvo dispersable. Este lubricante puede ser un líquido o un sólido. Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lubricantes sólidos tales como estearato de magnesio, almidón, estearato de calcio, estearato de aluminio y ácido esteárico; o lubricantes líquidos tales como, pero no limitados a, simeticona, lecitina, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral. En determinadas formas de realización, el lubricante se añade en un porcentaje en peso de la goma de mascar inferior a un 5 por ciento, por ejemplo inferior a un 2 por ciento, por ejemplo, inferior a un 0,5 por ciento. En determinadas formas de realización, la presencia de un lubricante hidrófobo puede comprometer de manera inconveniente las propiedades de disgregación o disolución de una goma de mascar. En una forma de realización, la goma de mascar carece prácticamente de lubricante hidrófobo. Los lubricantes hidrófobos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de aluminio.

## 20 Calentamiento por radiofrecuencia de la forma de goma de mascar para formar una goma de mascar

25 “Calentamiento por radiofrecuencia” se refiere en general al calentamiento con un campo electromagnético a frecuencias de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 100 MHz. En una forma de realización de la presente invención, la energía de RF se encuentra dentro del intervalo de frecuencias de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 100 MHz (por ejemplo, de aproximadamente 5 MHz a 50 MHz, tal como de aproximadamente 10 MHz a aproximadamente 30 MHz). La energía de RF se utiliza para calentar la goma base. El grado de compactación, el tipo y cantidad de goma base, y la cantidad de energía de RF utilizada pueden determinar la dureza y/o el tipo de goma de mascar.

30 Los generadores de energía de RF son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de generadores de RF adecuados incluyen, pero no se limitan a, COSMOS modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY).

35 En una forma de realización, las herramientas conformadoras superior e inferior sirven de electrodos (por ejemplo, están asociadas operativamente a la fuente de energía de RF) a través de los cuales se suministra la energía de RF a la forma de goma de mascar. En una forma de realización, existe contacto directo entre al menos un electrodo de RF (por ejemplo, herramienta conformadora) y la forma de goma de mascar. En otra forma de realización, no hay contacto entre ninguno de los electrodos de RF (por ejemplo, herramientas conformadoras) y la forma de goma de mascar. En una forma de realización, los electrodos de RF están en contacto directo con la superficie de la forma de goma de mascar cuando se añade la energía de RF. En otra forma de realización, los electrodos de RF no están en contacto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 1 cm desde la superficie de la forma de goma de mascar) durante la adición de la energía de RF.

45 En una forma de realización, la energía de RF se suministra mientras se está formando la forma de goma de mascar. En una forma de realización, la energía de RF se suministra una vez que se ha formado la forma de goma de mascar. En una forma de realización, la energía de RF se suministra después de que la forma de goma de mascar ha sido extraída de la matriz.

50 En una forma de realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir sustancialmente toda (por ejemplo, al menos un 90%, tal como al menos un 95%, tal como toda) la goma base en el interior de la forma de goma de mascar. En una forma de realización, la energía de RF se aplica durante un tiempo suficiente para ablandar y fundir sólo una parte (por ejemplo, menos de un 75%, tal como menos de un 50%, tal como menos de un 25%) de la goma base en el interior de la forma de goma de mascar, por ejemplo, sólo en una parte de la forma de goma de mascar, tal como el exterior de la forma de goma de mascar.

60 En formas de realización alternativas de la invención, las herramientas conformadoras pueden hacerse para conseguir efectos caloríficos localizados y también pueden configurarse para dar forma al campo eléctrico que se desarrolla en las herramientas. La figura 11A muestra una configuración de ese tipo. Hay un generador de RF 200 conectado a unas placas de electrodo de RF 201 y 202. Unas herramientas conformadoras 205 y 204 están hechas de un material electroconductor y tienen unos accesorios 207 y 208 que están hechos de material aislante de la energía eléctrica y de RF tal como cerámica, Teflon®, polietileno o polietileno de alta densidad. La platina 203 también está hecha de material aislante de la energía eléctrica y de RF. Esta configuración crea una mayor distancia entre las herramientas conformadoras conductoras para debilitar el campo eléctrico, lo que resulta beneficioso para la producción de gomas de mascar delgadas sin riesgo de formación de un arco eléctrico que dañaría el producto y el herramental. La figura 11B representa una configuración similar, pero con unas herramientas conformadoras 210 y

211 que, respectivamente, tienen un rebaje que contiene unos insertos 213 y 212 que están hechos de un material aislante de la energía eléctrica y de RF. Esta geometría producirá una goma de mascar con menor calentamiento en la zona en la que se encuentran los insertos 213 y 212, ya que el campo eléctrico es más débil debido a la mayor distancia entre las partes conductoras de 211 y 210. La figura 11C es similar a la figura 11B, sólo que se invierte la geometría de manera que la goma de mascar formada mediante esta configuración tendrá un mayor efecto calorífico en el centro ya que los insertos 216 y 217 están en la periferia de las respectivas herramientas conformadoras 214 y 215. La figura 11D representa otra forma de realización según la cual la platina está hecha de un componente electroconductor 221 y un componente electroaislante 222, que está hecho de material aislante de la energía eléctrica y de RF. Las herramientas conformadoras 219 y 218 son electroconductoras, pero la herramienta conformadora 218 contiene adicionalmente un segundo componente electroaislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta conformadora superior 218 que hace contacto con la forma de goma de mascar 206. Esta configuración crea un campo eléctrico y, zonas de calentamiento asociadas, que resulta preferencial para las partes conductoras de la platina.

La figura 12A es similar a la figura 11D salvo que la platina 233 en esta forma de realización está hecha en su totalidad de material electroconductor. Las figuras 12B y 12C representan dos formas de realización en las que la platina comprende unas partes centrales 245 y 254 respectivas que son electroconductoras y unas partes exteriores 244/246 y 252/253 respectivas hechas de material aislante de la energía eléctrica y de RF. La figura 12B incluye adicionalmente un componente aislante 220 alrededor de la superficie de la herramienta conformadora inferior 219. La figura 12D es una forma de realización adicional en la que las herramientas conformadoras 263 y 262 están hechas de material aislante de la energía eléctrica y de RF. Las partes de la platina 264 y 265 están hechas de material aislante de la energía eléctrica y de RF, pero hay dos partes electroconductoras 267 y 266 respectivas que están fijadas al circuito generador de RF 200. En esta configuración, el campo eléctrico se aplica en dirección horizontal por toda la forma de goma de mascar 206.

Tal como se ha descrito anteriormente, la distancia entre las partes conductoras de la herramienta conformadora tiene un fuerte efecto sobre la intensidad de campo y el efecto calorífico. Para crear una goma de mascar con calentamiento y textura uniformes, resulta deseable una herramienta conformadora hecha con una separación equidistante. Las figuras 13A y 13B representan una configuración de este tipo. En esta forma de realización, se muestran unas herramientas conformadoras onduladas 270 y 273 para crear una goma de mascar 272 dentro de la platina 271 con una apariencia única. Los perfiles de las superficies de la herramienta conformadora son equidistantes tal como se muestra mediante la dimensión "X".

La figura 14 es una forma de realización en la que se utiliza un calentamiento no uniforme para fabricar la goma de mascar 282. En esta forma de realización, se crea una goma de mascar con zonas duras y blandas. Las herramientas conformadoras 280 y 281 están hechas con unos salientes en la superficie que crean una alta intensidad de campo (que da como resultado un mayor calentamiento) en el sitio en el que se encuentran más juntas (mostrado mediante la dimensión "Z") y una intensidad de campo más débil (que da como resultado un menor calentamiento) en el sitio en el que se encuentran más separadas (mostrado mediante la dimensión "Y").

En una forma de realización, para ayudar a reducir la adherencia, la goma de mascar se enfría dentro de la cavidad de formación para enfriar y/o solidificar la goma base. El enfriamiento puede ser enfriamiento pasivo (por ejemplo, a temperatura ambiente) o enfriamiento activo (por ejemplo, enfriamiento por recirculación de refrigerante). Cuando se utiliza el enfriamiento por recirculación de refrigerante, el refrigerante puede circular opcionalmente a través de canales dentro de las herramientas conformadoras (por ejemplo, punzones o placa portapunzones) y/o la matriz o la platina (por ejemplo, tal como se ha analizado anteriormente en las figuras 6A y 6B). En una forma de realización, el proceso utiliza una platina con múltiples cavidades de matriz y placas portapunzones superior e inferior con múltiples punzones superiores e inferiores para la conformación simultánea de una pluralidad de gomas de mascar en el que las placas se enfrían activamente.

En una forma de realización, hay una única mezcla en polvo que forma la forma de goma de mascar que, a continuación, se calienta con la energía de RF. En otra forma de realización, la goma de mascar está hecha de al menos dos mezclas en polvo diferentes, siendo al menos una mezcla en polvo curable con RF y siendo al menos una formulación no curable con RF. Cuando se cura con energía de RF, tal forma de goma de mascar desarrolla dos o más zonas curadas de distinto modo. En una forma de realización, la zona exterior de la forma de goma de mascar se cura, mientras que el centro de la forma de goma de mascar no se cura. Ajustando la focalización del calentamiento por RF y la forma de los electrodos de RF, puede focalizarse el calor suministrado a la forma de goma de mascar para crear zonas más blandas o más duras personalizadas en la goma de mascar final.

En una forma de realización, la energía de RF se combina con una segunda fuente de calor incluida, pero no limitada a, la inducción o el calentamiento por convección. En una forma de realización, la adición de la segunda fuente de calor es particularmente útil con un aglutinante secundario no fusible con RF presente en la mezcla en polvo.

Calentamiento con microondas de la forma de goma de mascar para formar una goma de mascar

En una forma de realización, se utiliza energía de microondas en lugar de energía de radiofrecuencia para fabricar la goma de mascar. Calentamiento con microondas se refiere en general al calentamiento con un campo electromagnético a frecuencias de aproximadamente 100 MHz a aproximadamente 300 GHz. En una forma de realización de la presente invención, la energía de RF se encuentra dentro del intervalo de frecuencias de aproximadamente 500 MHz a aproximadamente 100 GHz (por ejemplo, de aproximadamente 1 GHz a 50 GHz, tal como de aproximadamente 1 GHz a aproximadamente 10 GHz). La energía de microondas se utiliza para calentar la goma base. En una forma de realización de este tipo, se utilizan una fuente de energía de microondas y unos electrodos de microondas en la máquina utilizada para fabricar la forma farmacéutica.

#### Tratamiento de superficie del producto de goma de mascar

En una forma de realización, la superficie de la forma de goma de mascar y/o el producto de goma de mascar se trata adicionalmente con energía (por ejemplo, convección, infrarrojos o energía de RF) para ablandar o fundir el material en la superficie del producto de goma de mascar y, a continuación, se enfría o se deja enfriar para suavizar aún más la textura, intensificar el brillo de la superficie del producto de goma de mascar, limitar la friabilidad del producto de goma de mascar y/o proporcionar una marca para su identificación. En una forma de realización, la superficie del producto de goma de mascar se expone adicionalmente a energía infrarroja en la que la mayoría (al menos un 50 por ciento, tal como al menos un 90 por ciento, tal como al menos un 99 por ciento) de la longitud de onda de tal energía infrarroja es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micras tal como de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,5 micras (por ejemplo, mediante el uso de un filtro de longitud de onda). En una forma de realización, la fuente de energía infrarroja es una lámpara de cuarzo con un reflector parabólico (por ejemplo, para intensificar la energía) y un filtro para eliminar las frecuencias no deseadas. Los ejemplos de tales fuentes de energía infrarroja incluyen el SPOT IR 4150 (disponible en el mercado en Research, Inc., Eden Prairie, MN).

#### Recubrimiento del producto de goma de mascar

En una forma de realización, el producto de goma de mascar producido mediante la presente invención incluye adicionalmente al menos una capa de recubrimiento (por ejemplo, para darle un carácter crujiente, potenciar el sabor o proteger la goma durante el almacenamiento). Los ejemplos de tales recubrimientos incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos con azúcar, recubrimientos pelliculares, recubrimientos por presión/compresión o recubrimientos por fusión.

Para los recubrimientos con azúcar y los recubrimientos pelliculares, el recubrimiento puede ponerse manualmente o pulverizarse sobre el producto de goma de mascar en bombos giratorios de diferentes formas o lechos fluidizados.

El recubrimiento con azúcar es un proceso multietapa y puede dividirse en las siguientes etapas: (i) sellado del producto de goma de mascar; (ii) subcobertura; (iii) alisado o abrillantado; (iv) coloración; (v) pulido; y (vi) opcionalmente, impresión. Las gomas recubiertas con azúcar tienen un perfil más suave, quedando bordes menos visibles del núcleo original. Puede utilizarse la subcobertura, por ejemplo, ya sea mediante espolvoreo con polvo en la solución de poliol o la aplicación de polvo seco en la solución de poliol. El producto de goma de mascar también puede recubrirse mediante una técnica de grageado, por ejemplo, utilizando un bombo de gragear, u otras técnicas más sofisticadas susceptibles de cierto grado de automatización. El azúcar de un recubrimiento con azúcar puede ser sacarosa u otros tipos de azúcar, tales como alcoholes de azúcar, y/o un edulcorante artificial.

El recubrimiento pellicular implica la deposición, normalmente mediante un método de pulverización, de una fina película de polímero que rodea al producto de goma de mascar. La solución puede pulverizarse sobre un lecho mixto y en rotación. Las condiciones de secado permiten la eliminación del disolvente a fin de dejar un fino depósito de material de recubrimiento alrededor de cada producto de goma de mascar.

El recubrimiento por presión implica la compactación de material granular alrededor de un núcleo ya fabricado.

#### Insertos dentro de la forma de goma compactada

En una forma de realización, se incorpora un inserto en la forma de goma compactada antes de suministrar la energía. Los ejemplos incluyen formas comprimidas sólidas o perlas rellenas de una composición líquida.

En una forma de realización, el compuesto de nicotina y/u otro agente farmacéuticamente activo está en forma de perla de gelatina, que está rellena de líquido o de un semisólido. La perla o perlas de gelatina se añaden como una porción de la mezcla en polvo. En una forma de realización, el producto de goma de mascar producido mediante la presente invención tiene la ventaja añadida de no requerir una etapa de compactación fuerte, lo que permite el uso de partículas o perlas rellenas de líquido o de semisólido que son deformables, ya que no se rompen después de la etapa de compactación a presión reducida. Las paredes de estas perlas pueden contener sustancias gelificantes tales como: gelatina; goma gelana; goma de xantano; agar; goma de algarrobo; carragenano; polímeros

o polisacáridos tales como, pero no limitados a, alginato sódico, alginato cálcico, hipromelosa, hidroxipropil celulosa y pululano; óxido de polietileno; y almidones. Las paredes de las perlas pueden contener adicionalmente un plastificante tal como glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y citrato de tributilo. El agente farmacéuticamente activo puede disolverse, suspenderse o dispersarse en un material de carga tal como, pero no limitado a, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, azúcares, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, o aceites tales como, pero sin limitarse a, aceite vegetal, aceite de oliva o aceite mineral.

En una forma de realización, el inserto carece prácticamente de ingredientes absorbentes de RF, en cuyo caso la aplicación de la energía de RF da como resultado que no haya calentamiento significativo del propio inserto. En formas de realización adicionales, el inserto contiene ingredientes y se calientan tras la exposición a la energía de RF y, por lo tanto, tales insertos pueden utilizarse para fundir/ablandar la goma base.

#### Goma de mascar multicapa

En determinadas formas de realización, la goma de mascar producida mediante la presente invención incluye al menos dos capas, por ejemplo, con diferentes tipos y/o concentraciones de gomas base y/u otros ingredientes o diferentes concentraciones de agentes farmacéuticamente activos. En las figuras 2A-2D se muestra una forma de realización de este tipo. En una forma de realización, la goma de mascar es una forma de bicapa; en la que la primera capa es una forma de goma de mascar y la segunda capa es una forma de comprimido de disgregación oral.

En una forma de realización, la primera capa es una forma de goma de mascar y la segunda capa es una forma de pastilla. En una forma de realización, la mezcla en polvo que compone la capa de pastilla contiene al menos un polímero de carbohidratos amorfo. "Polímero de carbohidratos amorfo" se refiere a una molécula que tiene una pluralidad de monómeros de carbohidrato, en el que tal molécula tiene una cristalinidad inferior a un 20%, tal como inferior a un 10%, tal como inferior a un 5%. Los ejemplos de polímeros de carbohidratos amorfos incluyen, pero no se limitan a, hidrolizado de almidón hidrogenado, polidextrosa y oligosacáridos. Los ejemplos de oligosacáridos incluyen, pero no se limitan a, fructo-oligosacárido, galacto-oligosacárido, malto-oligosacárido, inulina e isomalto-oligosacárido. En una forma de realización, la cantidad de polímero de carbohidratos amorfo en la mezcla en polvo que se utiliza para hacer la capa de pastilla es de aproximadamente un 50 por ciento a aproximadamente un 99,9 por ciento, en peso, tal como de aproximadamente un 80 por ciento a aproximadamente un 95 por ciento en peso. En una forma de realización, la mezcla en polvo/forma de pastilla/producto de pastilla contiene menos de aproximadamente un 20 por ciento en peso de material cristalino, tal como menos de un 10 por ciento, tal como menos de un 5 por ciento, tal como nada. En una forma de realización, la mezcla en polvo que se utiliza para hacer la capa de pastilla carece prácticamente de Isomalt. En una forma de realización, la capa de forma de pastilla carece de un material que reacciona al calentamiento por RF.

En una forma de realización, la capa de forma de pastilla o la capa de forma de comprimido de disgregación oral se comprime primero como una capa, a continuación, se añade la mezcla en polvo a la capa de comprimido de disgregación oral o pastilla comprimida, y se activa toda la forma con energía de RF. En una forma de realización, la capa de pastilla o la capa de comprimido de disgregación oral incluye al menos un material que reacciona al calentamiento por RF, tal como un aglutinante fusible que puede calentarse con RF o un alcohol de azúcar o azúcar que puede calentarse con RF. Los azúcares que pueden calentarse con RF incluyen, pero no se limitan a, polidextrosa y polifrutosa. En una forma de realización, se añade a la matriz la mezcla en polvo de la pastilla o la mezcla del comprimido de disgregación oral, a continuación, se añade a la matriz la mezcla en polvo, y se activa toda la forma con energía de RF. En otra versión de esta forma de realización, se invierte el orden de la adición de la mezcla en polvo y la mezcla en polvo de la pastilla o la mezcla en polvo del comprimido de disgregación oral en el aparato de RF.

#### Uso del producto de goma de mascar

En una forma de realización, el producto de goma de mascar producido mediante la presente invención no contiene un compuesto de nicotina ni un agente farmacéuticamente activo, y el producto es una goma de mascar no medicada que se utiliza sólo para que el usuario disfrute masticándola. En una forma de realización, la presente invención presenta un método de tratamiento de una dolencia, incluyendo el método la administración oral de lo descrito anteriormente en el que el producto de goma de mascar incluye una cantidad del compuesto de nicotina y/o agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar la dolencia. Los ejemplos de tales dolencias incluyen, pero no se limitan a, dolor (tal como dolores de cabeza, migrañas, dolor de garganta, calambres, dolores de espalda y dolores musculares), fiebre, inflamación, trastornos de las vías respiratorias superiores (tales como tos y congestión), infecciones (tales como infecciones bacterianas y víricas), depresión, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares (tales como niveles altos de colesterol, triglicéridos y presión arterial), trastornos gastrointestinales (tales como náuseas, diarrea, síndrome del intestino irritable y flatulencia), trastornos del sueño, osteoporosis y nicotinodependencia y/o tabaquismo.

En esta forma de realización, la "dosis unitaria" va acompañada por lo general de instrucciones de dosificación, que indican al paciente que tome una cantidad del agente farmacéuticamente activo que puede ser un

múltiplo de la dosis unitaria dependiendo de, por ejemplo, la edad o el peso del paciente. Por lo general, el volumen de dosis unitaria contendrá una cantidad de agente farmacéuticamente activo que es terapéuticamente eficaz para el paciente más pequeño. Por ejemplo, los volúmenes de dosis unitarias adecuados pueden incluir un producto de goma de mascar.

#### Ejemplos

Las formas de realización específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. La presente invención no está confinada a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos.

#### Ejemplo 1: Preparación de un producto de goma de mascar placebo

La mezcla en polvo de la Tabla 1 se prepara de la siguiente manera. El colorante, el saborífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. Se añaden la mezcla anterior y los materiales restantes a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante con una cavidad de 1/2 pulgada (1,27 cm) de diámetro. Se colocan discos de teflón de 1 mm de espesor entre las mezclas en polvo y las herramientas conformadoras metálicas para ayudar a prevenir la formación de arcos. A continuación, la mezcla en polvo se compacta ligeramente entre unas herramientas conformadoras metálicas superior e inferior a una presión de aproximadamente 60 psi (413,8 kPa). A continuación, las herramientas conformadoras, la platina y la forma de goma de mascar se colocan entre el electrodo de RF superior y el electrodo de RF inferior alimentados por una unidad de calentamiento por RF utilizando un generador de RF COSMOS modelo C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) con una salida de 4 kW de potencia, una frecuencia de 27 MHz, y el condensador de vacío se fija a 140. Las herramientas conformadoras se calientan con agua recirculante una temperatura de 57°C. El electrodo de RF superior se pone en contacto con la herramienta conformadora superior y el electrodo de RF inferior se pone en contacto con la herramienta conformadora inferior. La unidad de calentamiento por RF se activa durante 2-5 segundos. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

Tabla 1

| Material                                                                                                                                           | g/lote | mg/goma  | % en peso |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03 <sup>1</sup>                                                                                                                  | 97,01  | 970,05   | 97,01     |
| Colorante Blue Lake                                                                                                                                | 0,02   | 0,20     | 0,02      |
| Sabor de vainilla-menta                                                                                                                            | 1,00   | 10,00    | 1,00      |
| Sabor de menta                                                                                                                                     | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Bicarbonato sódico anhidro                                                                                                                         | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Acesulfamo-K                                                                                                                                       | 0,20   | 2,00     | 0,20      |
| Polvo de sucralosa                                                                                                                                 | 0,40   | 4,00     | 0,40      |
| Sílice amorfa                                                                                                                                      | 0,38   | 3,75     | 0,38      |
| TOTAL                                                                                                                                              | 100,0  | 1.000,00 | 100,0     |
| 1: Disponible en el mercado en la Corporación Cafosa en Barcelona, España (comprende goma base, Isomalt, sorbitol y un agente antiapelmazamiento). |        |          |           |

#### Ejemplo 2a: Preparación de dextrometorfano con sabor enmascarado recubierto

##### Parte I: Preparación del principio activo en capas

Se prepara una solución acuosa que contiene los siguientes ingredientes: (i) bromhidrato de dextrometorfano al 20%; (ii) polivinilpirrolidona al 1% (calidad K29/32); y (iii) agua purificada al 79%. A continuación, se cargan 1,96 kg de celulosa microcristalina (calidad Avicel PH 200, disponible en el mercado en FMC Corporation) en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado (Glatt modelo GPCG 5/9) equipado con un dispositivo rotor (pulverización tangencial). La celulosa microcristalina se fluidifica en un flujo de aire a 36°C y la solución acuosa anterior se pulveriza a una velocidad de 80 g/minuto hasta que la celulosa microcristalina contenga, en peso de partículas en capas, aproximadamente un 40% en peso de bromhidrato de dextrometorfano.

##### Parte II: Preparación del principio activo recubierto

Se prepara una solución de recubrimiento que contiene acetato de celulosa 398-10 (disponible en el mercado en Eastman Chemical) y copolímero de metacrilato butilado básico (Eudragit E-100, disponible en el mercado en Rohm Pharma) a un nivel de aproximadamente un 12% de sólidos en una proporción de 80:20 de acetato de celulosa:Eudragit en acetona (peso total de la solución igual a 10,7 kg).

Se carga una porción de 3,0 kg de las partículas preparadas en la Parte I en el aparato de recubrimiento de lecho fluidizado con rotor (Glatt modelo GPCG 5/9). Las partículas estratificadas con el fármaco se fluidifican a 36°C y se pulveriza sobre ellas la solución de polímero a una velocidad de 40 g/minuto hasta que las partículas de fármaco contengan aproximadamente un 20% en peso del recubrimiento de polímero.

#### Ejemplo 2b: Preparación de un producto de goma de mascar que contiene dextrometorfano recubierto

La mezcla en polvo de la Tabla 2 se prepara de la siguiente manera. El colorante, el saborífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el dextrometorfano recubierto, se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten. A continuación, la mezcla en polvo se coloca en la cavidad de formación, se compacta ligeramente, y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la goma de mascar y, posteriormente, se saca de la platina.

Tabla 2

| Material                         | g/lote | mg/goma  | % en peso |
|----------------------------------|--------|----------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03             | 87,96  | 879,65   | 87,96     |
| Dextrometorfano recubierto (32%) | 9,04   | 90,40    | 9,04      |
| Colorante Blue Lake              | 0,02   | 0,20     | 0,02      |
| Sabor de vainilla-menta          | 1,00   | 10,00    | 1,00      |
| Sabor de menta                   | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Bicarbonato sódico anhidro       | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Acesulfamo-K                     | 0,20   | 2,00     | 0,20      |
| Polvo de sucralosa               | 0,40   | 4,00     | 0,40      |
| Sílice amorfa                    | 0,38   | 3,75     | 0,38      |
| TOTAL                            | 100,0  | 1.000,00 | 100,0     |

#### Ejemplo 3: Preparación de un producto de goma de mascar que contiene bitartrato de nicotina dihidratado

La mezcla en polvo de la Tabla 3 se prepara de la siguiente manera. El colorante, el saborífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el bitartrato de nicotina dihidratado y la L-arginina se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten. A continuación, la mezcla en polvo se coloca en la cavidad de formación, se compacta ligeramente, y se activa con energía de RF como se describe en el Ejemplo 1 para formar la goma de mascar y, posteriormente, se saca de la platina.

Tabla 3

| Material                                                | g/lote | mg/goma | % en peso |
|---------------------------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03                                    | 92,63  | 926,3   | 92,63     |
| Bitartrato de nicotina dihidratado (nicotina al 32,55%) | 0,615  | 6,15*   | 0,615     |
| Colorante Blue Lake                                     | 0,02   | 0,2     | 0,02      |
| Sabor de vainilla-menta                                 | 1      | 10      | 1         |
| Sabor de menta                                          | 0,5    | 5       | 0,5       |
| L-arginina                                              | 4,26   | 42,6    | 4,26      |
| Acesulfamo-K                                            | 0,2    | 2       | 0,2       |
| Polvo de sucralosa                                      | 0,4    | 4       | 0,4       |
| Sílice amorfa                                           | 0,375  | 3,75    | 0,375     |
| TOTAL                                                   | 100    | 1.000   | 100       |
| *Equivalente a una dosis de 2,0 mg de nicotina          |        |         |           |

#### Ejemplo 4: Preparación de un producto de goma de mascar que contiene un complejo resinoso de nicotina

La mezcla en polvo de la Tabla 4 se prepara de la siguiente manera. El colorante, el saborífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el complejo resinoso de nicotina y el Trometamol se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante y se calienta como se expone en el Ejemplo 1. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

Tabla 4

| Material                                                     | g/lote | mg/goma | % en peso |
|--------------------------------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03                                         | 92,72  | 927,2   | 92,72     |
| Complejo resinoso de nicotina (nicotina al 20%) <sup>1</sup> | 1      | 10      | 1         |
| Trometamol                                                   | 3,3    | 33      | 3,3       |
| Sabor de vainilla-menta                                      | 1      | 10      | 1         |
| Sabor de menta                                               | 0,5    | 5       | 0,5       |
| Bicarbonato sódico anhidro                                   | 0,5    | 5       | 0,5       |
| Acesulfamo-K                                                 | 0,2    | 2       | 0,2       |
| Polvo de sucralosa                                           | 0,4    | 4       | 0,4       |
| Sílice amorfa                                                | 0,38   | 3,8     | 0,38      |
| TOTAL                                                        | 100    | 1.000   | 100       |

<sup>1</sup> Resina Polacrillex de nicotina disponible en el mercado en Nicrobrand, Coleraine, Co Londonderry, Irlanda del Norte

#### Ejemplo 5: Preparación de un producto de goma de mascar bicapa

La mezcla en polvo de la Tabla 5a se prepara de la siguiente manera ("mezcla en polvo de goma"). El colorante, el saporífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el complejo resinoso de nicotina y el bicarbonato sódico y el carbonato sódico se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten.

Tabla 5a

| Material                                        | g/lote | mg/goma | % en peso |
|-------------------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03                            | 97,61  | 976,10  | 97,61     |
| Complejo resinoso de nicotina (nicotina al 20%) | 1,00   | 10,00   | 1,00      |
| Bicarbonato sódico USP                          | 0,25   | 2,50    | 0,25      |
| Carbonato sódico, anhidro                       | 0,50   | 5,00    | 0,50      |
| Colorante D&C Red Lake nº 7                     | 0,04   | 0,40    | 0,04      |
| Acesulfamo-K                                    | 0,20   | 2,00    | 0,20      |
| Polvo de sucralosa                              | 0,40   | 4,00    | 0,40      |
| TOTAL                                           | 100,0  | 1000,00 | 100,0     |

La mezcla en polvo de la Tabla 5b ("mezcla en polvo de Isomalt") se prepara añadiendo el Galen IQ, la canela, la sucralosa y el estearil fumarato sódico a un frasco de plástico y se mezcla mediante movimientos de volteo durante aproximadamente 3 minutos y, a continuación, se vierten.

Tabla 5b

| Material                                                   | g/lote | mg/goma | % en peso |
|------------------------------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Isomalt directamente compresible Galen IQ 720 <sup>1</sup> | 89,30  | 267,90  | 89,30     |
| Sabor de canela secado por pulverización                   | 10,00  | 30,00   | 10,00     |
| Sucralosa                                                  | 0,20   | 0,60    | 0,20      |
| Estearil fumarato sódico                                   | 0,50   | 1,50    | 0,50      |
| TOTAL                                                      | 100,0  | 300,00  | 100,0     |

Se añaden 300 mg de la mezcla en polvo de Isomalt a la matriz y se comprime a aproximadamente 5 kP. A continuación, se añaden 1.000 mg de la mezcla en polvo de goma a la capa de Isomalt compactada dentro de la matriz, se compacta, y se activa mediante energía de RF tal como se expone en el Ejemplo 1 durante 90 segundos para sinterizar la capa de Isomalt y la mezcla de goma en una forma farmacéutica bicapa unificada. A continuación, el producto de goma de mascar bicapa se expulsa de la matriz.

#### Ejemplo 6. Preparación de un producto de goma de mascar que contiene un complejo resinoso de nicotina con un contenido de goma base del 50%.

Las mezclas en polvo de la Tabla 6 se preparan de la siguiente manera. Se tamizan Isomalt, carbonato sódico anhidro, hidrogenocarbonato sódico, acesulfamo-K, sucralosa, saporífero en forma de polvo y óxido de magnesio, y se cargan a una mezcladora de polvo junto con la resina de nicotina. A continuación, se mezclan las materias primas entre sí para formar una premezcla en polvo. La goma base se muele junto con la sílice amorfa, y se hace pasar por un tamiz de 1 mm. A continuación, se añaden a la premezcla en polvo la goma base molida y la sílice amorfa, y se mezclan para formar una distribución homogénea de los ingredientes. Por último, se añade el

estearato de magnesio y se mezcla durante unos minutos. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante y se calienta como se expone en el Ejemplo 1. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

Tabla 6

|                                      | Fórmula unitaria de 0 mg (mg) | Fórmula unitaria de 0,5 mg (mg) | Fórmula unitaria de 1 mg (mg) | Fórmula unitaria de 2 mg (mg) | Fórmula unitaria de 3 mg (mg) | Fórmula unitaria de 4 mg (mg) |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Complejo resinoso de nicotina al 20% | 0                             | 2,5                             | 5                             | 10                            | 15                            | 20                            |
| Base de goma de mascar               | 500                           | 500                             | 500                           | 500                           | 500                           | 500                           |
| Isomalt                              | 362                           | 359,5                           | 357                           | 352                           | 347                           | 342                           |
| Sorbitol                             | 50                            | 50                              | 50                            | 50                            | 50                            | 50                            |
| Saporífero en forma de polvo         | 30                            | 30                              | 30                            | 30                            | 30                            | 30                            |
| Bicarbonato sódico                   | 20                            | 20                              | 15                            | 10                            | 5                             | -                             |
| Carbonato sódico                     | 10                            | 10                              | 15                            | 20                            | 25                            | 30                            |
| Estearato de magnesio                | 15                            | 15                              | 15                            | 15                            | 15                            | 15                            |
| Óxido de magnesio                    | 5                             | 5                               | 5                             | 5                             | 5                             | 5                             |
| Acesulfamo-K                         | 2                             | 2                               | 2                             | 2                             | 2                             | 2                             |
| Sílice amorfa                        | 5                             | 5                               | 5                             | 5                             | 5                             | 5                             |
| Sucralosa                            | 1                             | 1                               | 1                             | 1                             | 1                             | 1                             |

Ejemplo 7. Preparación de un producto de goma de mascar que contiene un complejo resinoso de nicotina con un contenido de goma base > 20%.

Las mezclas en polvo de la Tabla 7 se preparan de la siguiente manera. La base de goma de mascar, el carbonato sódico anhidro, el hidrogenocarbonato sódico, el acesulfamo-K, la sucralosa y el óxido de magnesio se tamizan y se cargan a una mezcladora de polvo junto con los saporíferos encapsulados y la resina de nicotina. A continuación, se mezclan las materias primas entre sí para formar una distribución homogénea de los ingredientes, por último se añade el estearato de magnesio y se mezcla durante unos minutos. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante y se calienta como se expone en el Ejemplo 1. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

Tabla 7

|                                                     | Fórmula unitaria de 0 mg (mg) | Fórmula unitaria de 0,5 mg (mg) | Fórmula unitaria de 1 mg (mg) | Fórmula unitaria de 2 mg (mg) | Fórmula unitaria de 3 mg (mg) | Fórmula unitaria de 4 mg (mg) |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Complejo resinoso de nicotina al 20%                | 0                             | 2,5                             | 5                             | 10                            | 15                            | 20                            |
| Base de goma de mascar para compresión (HiG PWD-03) | 905                           | 902,5                           | 900                           | 895                           | 890                           | 885                           |
| Saporíferos encapsulados                            | 40                            | 40                              | 40                            | 40                            | 40                            | 40                            |
| Sorbitol                                            | 50                            | 50                              | 50                            | 50                            | 50                            | 50                            |
| Bicarbonato sódico                                  | 20                            | 20                              | 15                            | 10                            | 5                             | -                             |
| Carbonato sódico                                    | 10                            | 10                              | 15                            | 20                            | 25                            | 30                            |
| Estearato de magnesio                               | 15                            | 15                              | 15                            | 15                            | 15                            | 15                            |
| Óxido de magnesio                                   | 5                             | 5                               | 5                             | 5                             | 5                             | 5                             |
| Acesulfamo-K                                        | 2                             | 2                               | 2                             | 2                             | 2                             | 2                             |
| Sucralosa                                           | 3                             | 3                               | 3                             | 3                             | 3                             | 3                             |

Ejemplo 8: Preparación de un producto de goma de mascar de canela bicapa con capa crujiente de povidex

La mezcla en polvo de la Tabla 8a se prepara de la siguiente manera ("mezcla en polvo de goma"). El colorante, el saporífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el complejo resinoso de nicotina y el bicarbonato sódico y el carbonato sódico se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten.

Tabla 8a

| Material                                        | g/lote | mg/goma  | % en peso |
|-------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03                            | 97,51  | 975,10   | 97,51     |
| Complejo resinoso de nicotina (nicotina al 20%) | 1,10   | 11,00    | 1,10      |
| Bicarbonato sódico USP                          | 0,25   | 2,50     | 0,25      |
| Carbonato sódico anhidro                        | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Colorante D&C Red Lake nº 7                     | 0,04   | 0,40     | 0,04      |
| Acesulfamo-K                                    | 0,20   | 2,00     | 0,20      |
| Polvo de sucralosa                              | 0,40   | 4,00     | 0,40      |
| TOTAL                                           | 100,0  | 1.000,00 | 100,0     |

La mezcla en polvo de povidex de la Tabla 8b se prepara añadiendo la povidex, la canela, la sucralosa y el estearil fumarato sódico a un frasco de plástico y mezclando mediante movimientos de volteo durante aproximadamente 3 minutos y, a continuación, se vierte.

Tabla 8b

| Material                                                                                    | g/lote | mg/goma | % en peso |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Povidex <sup>1,2</sup>                                                                      | 89,30  | 267,90  | 89,30     |
| Sabor de canela secado por pulverización                                                    | 10,00  | 30,00   | 10,00     |
| Sucralosa                                                                                   | 0,20   | 0,60    | 0,20      |
| Estearil fumarato sódico                                                                    | 0,50   | 1,50    | 0,50      |
| TOTAL                                                                                       | 100,0  | 300,00  | 100,0     |
| 1: Disponible en el mercado en Danisco, Dinamarca.                                          |        |         |           |
| 2: La povidex puede intercambiarse por almidón de maíz o hidrolizado de almidón hidrogenado |        |         |           |

Se añaden 300 mg de la mezcla en polvo de povidex a la matriz, se compacta ligeramente y, opcionalmente, se comprime a aproximadamente 5 kP. A continuación, se añaden 1.000 mg de la mezcla en polvo de goma a la capa de povidex compactada dentro de la matriz. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante y se calienta como se expone en el Ejemplo 1. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

Ejemplo 9: Preparación de un producto de goma de mascar de menta bicapa con capa crujiente de povidex

La mezcla en polvo de la Tabla 9a se prepara de la siguiente manera ("mezcla en polvo de goma"). El saporífero, el acesulfamo-K y la sucralosa se hacen pasar manualmente por una criba de malla 50. La mezcla anterior y los materiales restantes, incluido el complejo resinoso de nicotina y el bicarbonato sódico y el carbonato sódico se añaden a un frasco de plástico, se mezclan mediante movimientos de volteo durante aproximadamente tres minutos, y, a continuación, se vierten.

Tabla 9a

| Material                                        | g/lote | mg/goma  | % en peso |
|-------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| Goma base HiG PWD-03                            | 97,51  | 975,10   | 97,51     |
| Complejo resinoso de nicotina (nicotina al 20%) | 1,10   | 11,00    | 1,10      |
| Bicarbonato sódico USP                          | 0,25   | 2,50     | 0,25      |
| Carbonato sódico, anhidro                       | 0,50   | 5,00     | 0,50      |
| Menta                                           | 0,04   | 0,40     | 0,04      |
| Acesulfamo-K                                    | 0,20   | 2,00     | 0,20      |
| Polvo de sucralosa                              | 0,40   | 4,00     | 0,40      |
| TOTAL                                           | 100,0  | 1.000,00 | 100,0     |

La mezcla en polvo de polidextrosa de la Tabla 9b se prepara añadiendo la polidextrosa, el saporífero, la sucralosa y el estearil fumarato sódico a un frasco de plástico y mezclando mediante movimientos de volteo durante aproximadamente 3 minutos y, a continuación, se vierten.

5

Tabla 9b

10

| Material                                | g/lote | mg/goma | % en peso |
|-----------------------------------------|--------|---------|-----------|
| Polidextrosa                            | 89,30  | 267,90  | 89,30     |
| Sabor de menta secado por pulverización | 10,00  | 30,00   | 10,00     |
| Sucralosa                               | 0,20   | 0,60    | 0,20      |
| Estearil fumarato sódico                | 0,50   | 1,50    | 0,50      |
| TOTAL                                   | 100,0  | 300,00  | 100,0     |

15

Se añaden 300 mg de la mezcla en polvo de polidextrosa a la matriz, se compacta ligeramente y, opcionalmente, se comprime a aproximadamente 5 kP. A continuación, se añaden 1.000 mg de la mezcla en polvo de goma a la capa de polidextrosa compactada dentro de la matriz. A continuación, la mezcla en polvo se dosifica individualmente en una platina de Teflon electroaislante y se calienta como se expone en el Ejemplo 1. A continuación, se expulsa de la platina el producto de goma de mascar resultante mediante la herramienta conformadora inferior.

20

Se entiende que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que es definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están incluidos en las reivindicaciones.

25

30

35

40

45

50

55

60

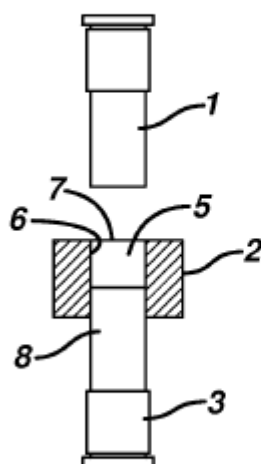
65

## Reivindicaciones

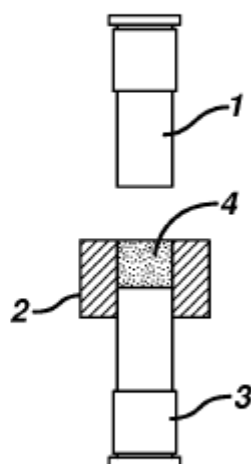
- 5 1. Proceso de fabricación de un producto de goma de mascar, comprendiendo dicho método las etapas de dar a una mezcla en polvo que comprende una goma base la forma deseada de dicho producto de goma de mascar y aplicar energía de radiofrecuencia a dicha forma durante un período de tiempo suficiente para ablandar dicha goma base para fundir dicha forma hasta dicho producto de goma de mascar.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo se compacta en una platina.
- 10 3. Proceso según la reivindicación 2, en el que dicha energía de RF se aplica a dicha forma dentro de dicha platina.
4. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha energía de RF tiene una frecuencia de 1 MHz a 100 MHz.
- 15 5. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende nicotina o una sal de la misma.
6. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende un agente farmacéuticamente activo.
- 20 7. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende de un 30 a un 70 por ciento, en peso, de dicha goma base.
8. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla en polvo comprende de un 40 a un 70 por ciento, en peso, de dicha goma base.
- 25 9. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicho proceso comprende adicionalmente recubrir dicho producto de goma de mascar.
10. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicho proceso comprende adicionalmente añadir una segunda mezcla en polvo a dicha cavidad de formación en el que dicha segunda mezcla en polvo es diferente de dicha mezcla en polvo.
- 30 11. Proceso según la reivindicación 10, en el que dicha segunda mezcla en polvo comprende un polímero de carbohidratos amorfo.
- 35 12. Proceso según la reivindicación 2, en el que dicho proceso comprende las etapas de:
  - (i) introducir dicha mezcla en polvo en una cavidad de formación dentro de dicha platina;
  - (ii) compactar dicha mezcla en polvo introduciendo al menos una herramienta conformadora en dicha platina con la fuerza suficiente para que se forme la forma del producto de goma de mascar;
  - 40 (iii) aplicar dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma, dentro de dicha cavidad de formación para conformar dicho producto de goma de mascar; y
  - (iv) extraer dicho producto de goma de mascar de dicha cavidad de formación.
- 45 13. Proceso según la reivindicación 12, en el que dicho proceso comprende adicionalmente la etapa de enfriar dicho producto de goma de mascar en dicha matriz antes de extraer dicho producto de goma de mascar de dicha matriz.
14. Proceso según la reivindicación 12, en el que dicha al menos una herramienta conformadora emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
- 50 15. Proceso según la reivindicación 12, en el que la platina emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
16. Proceso según la reivindicación 12, en el que dicha mezcla en polvo se compacta utilizando una herramienta conformadora superior y una herramienta conformadora inferior, y al menos una de dicha herramienta conformadora superior o herramienta conformadora inferior emite dicha energía de radiofrecuencia a dicha forma.
- 55 17. Proceso según la reivindicación 12 en el que dicho proceso comprende adicionalmente añadir una segunda mezcla en polvo a dicha cavidad de formación antes de dicha etapa de aplicación de energía de radiofrecuencia a la forma, en el que dicha segunda mezcla en polvo es diferente de dicha mezcla en polvo.
- 60 18. Proceso según la reivindicación 1, en el que la superficie de dicho producto de goma de mascar se expone adicionalmente a energía infrarroja, en el que la mayor parte de la longitud de onda de dicha energía infrarroja es de 0,5 a 5 micras.

65

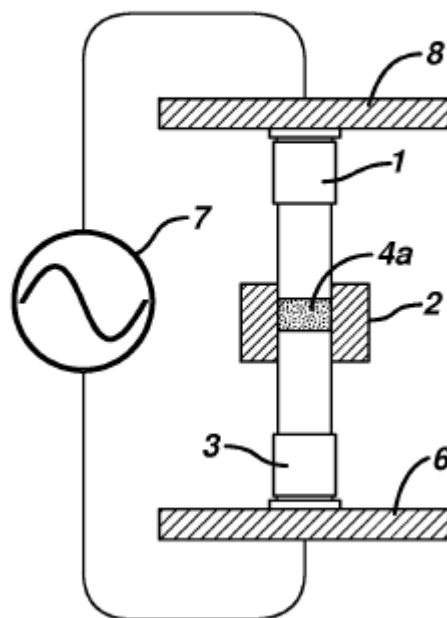
**FIG. 1A**



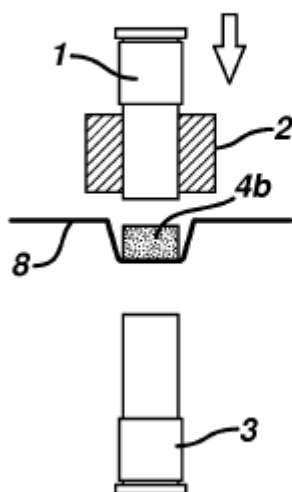
**FIG. 1B**



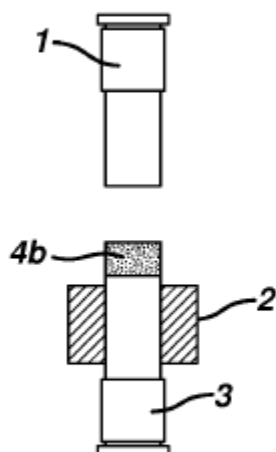
**FIG. 1C**



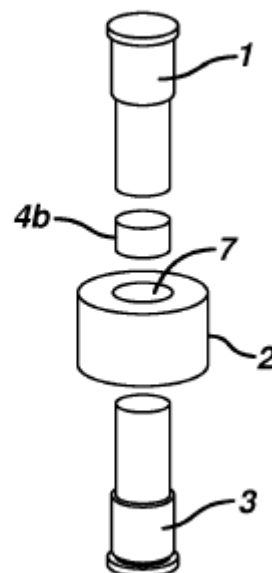
**FIG. 1D**

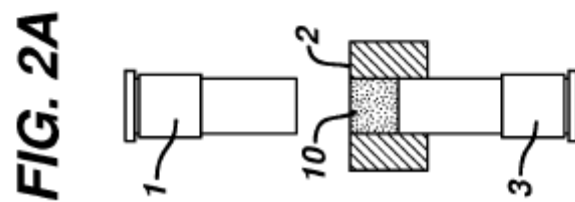
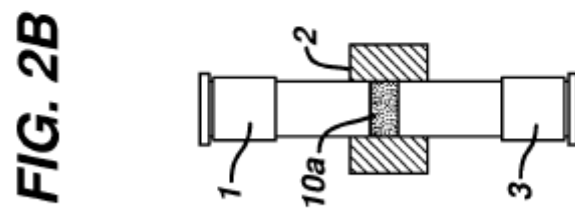
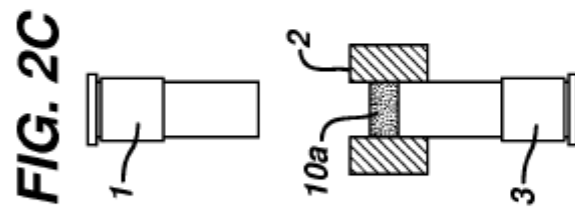
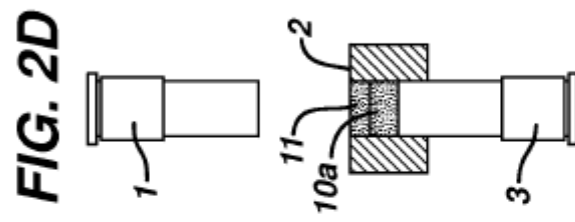
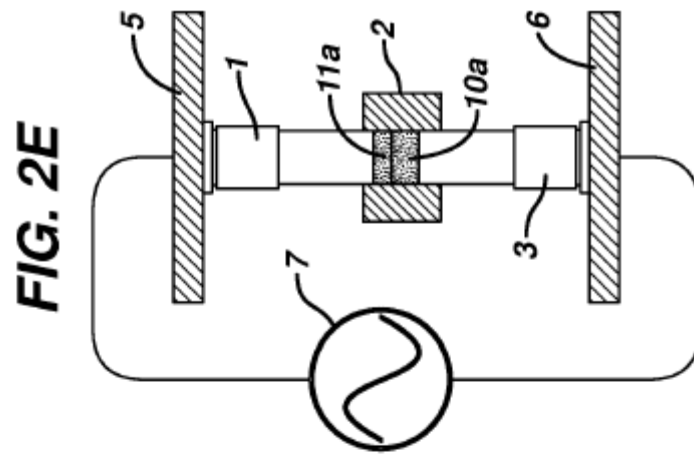


**FIG. 1E**

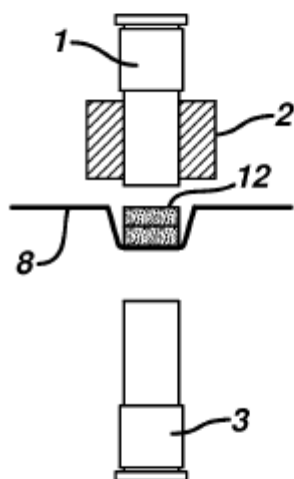


**FIG. 1F**

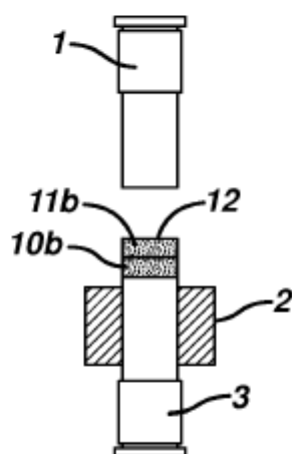




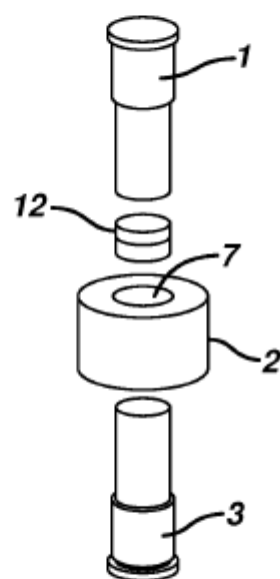
**FIG. 2F**

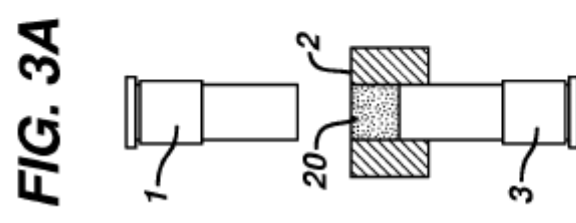
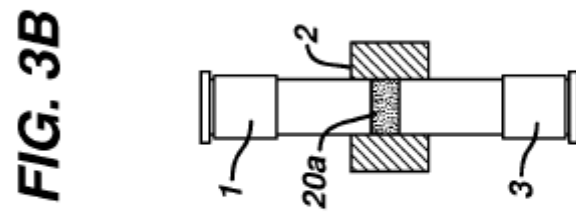
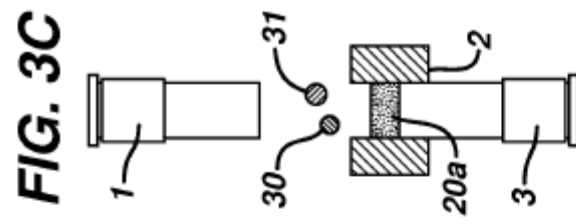
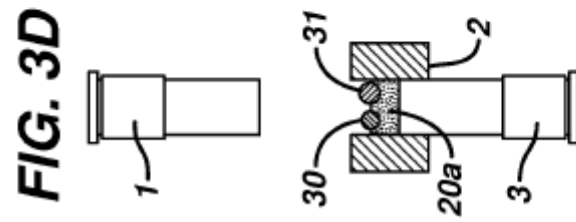
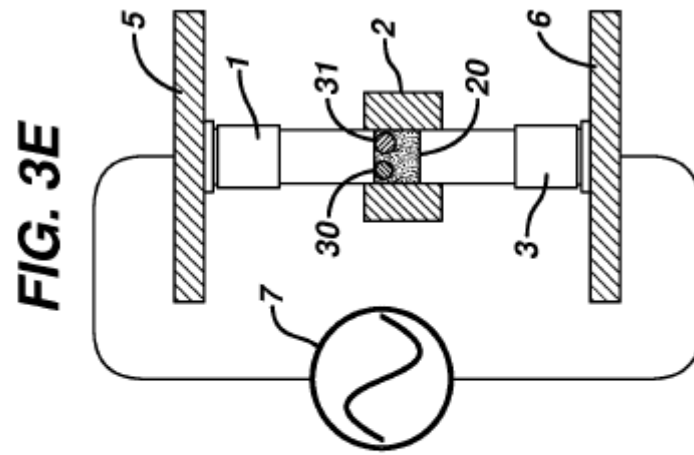


**FIG. 2G**

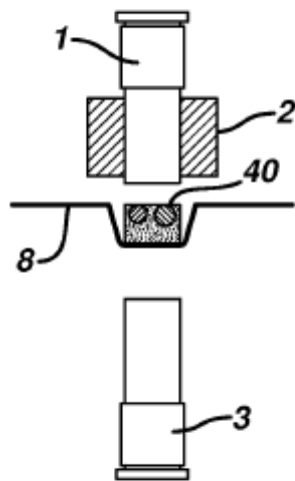


**FIG. 2H**

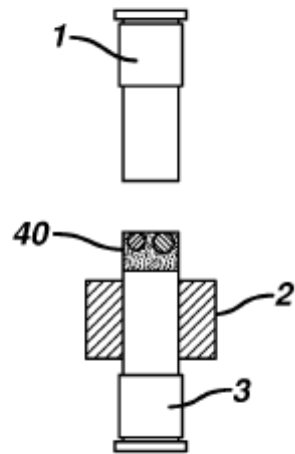




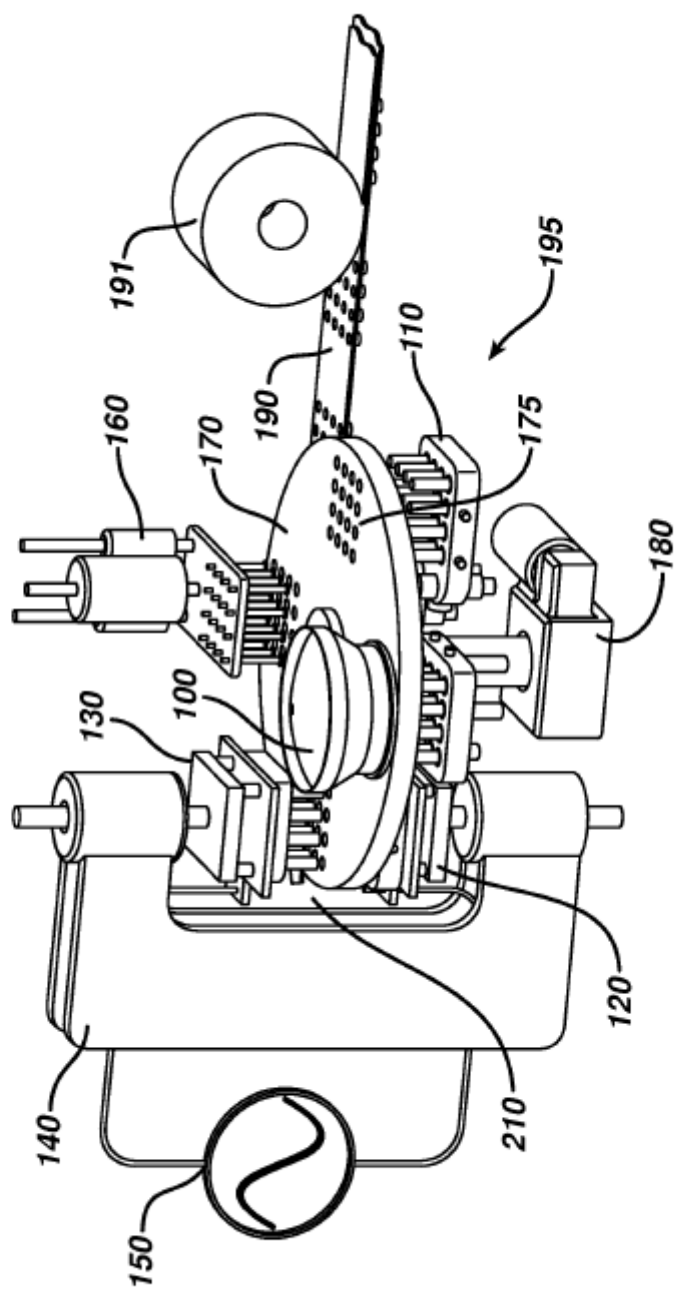
**FIG. 3F**



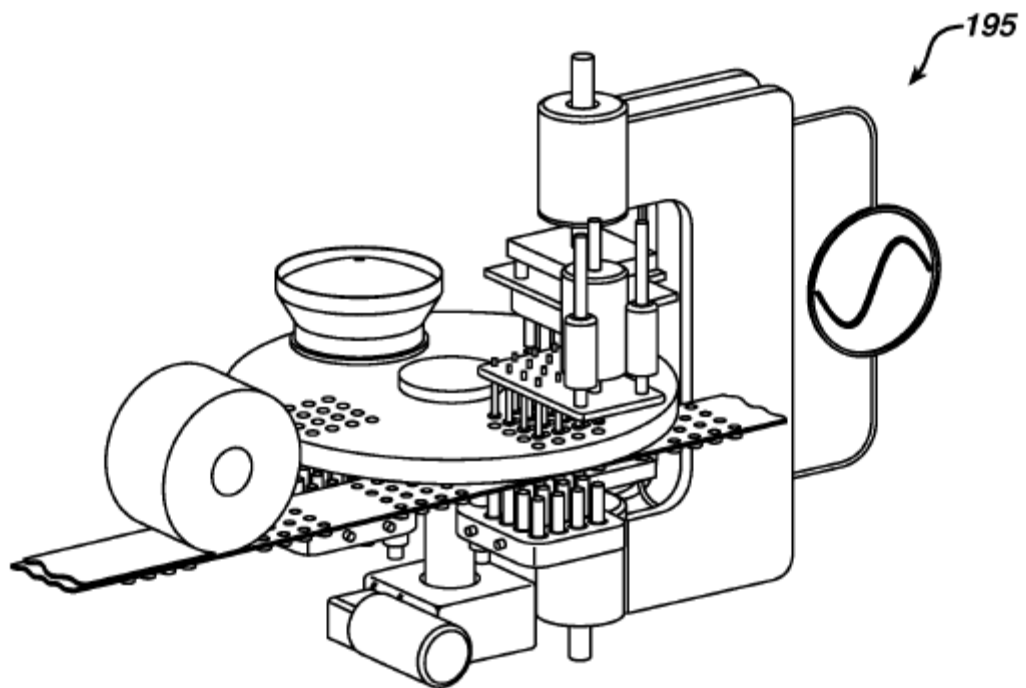
**FIG. 3G**



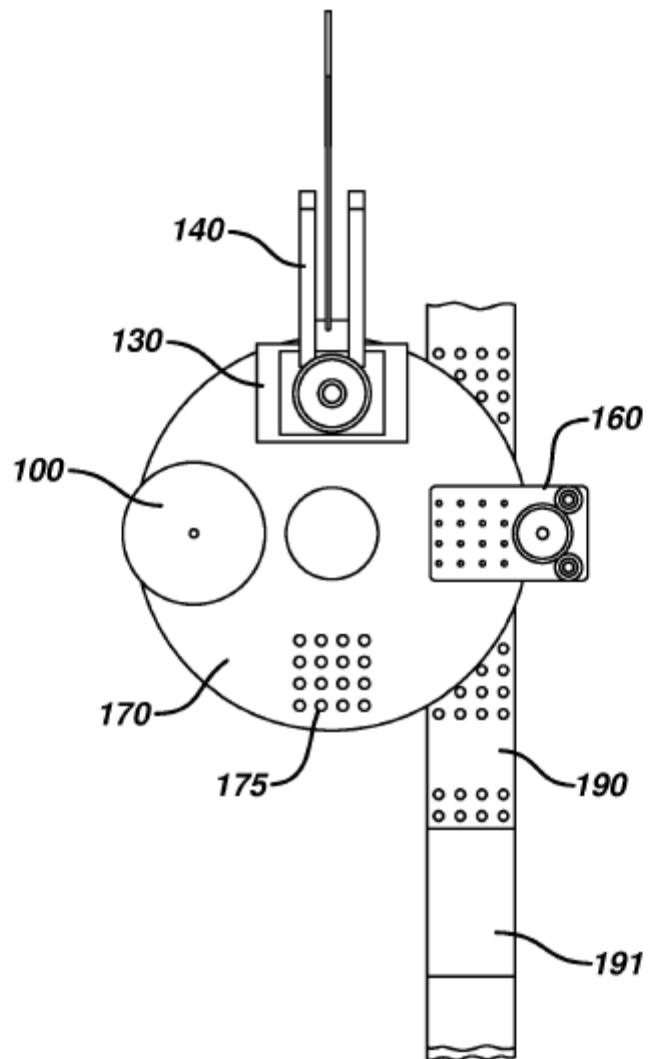
**FIG. 4A**



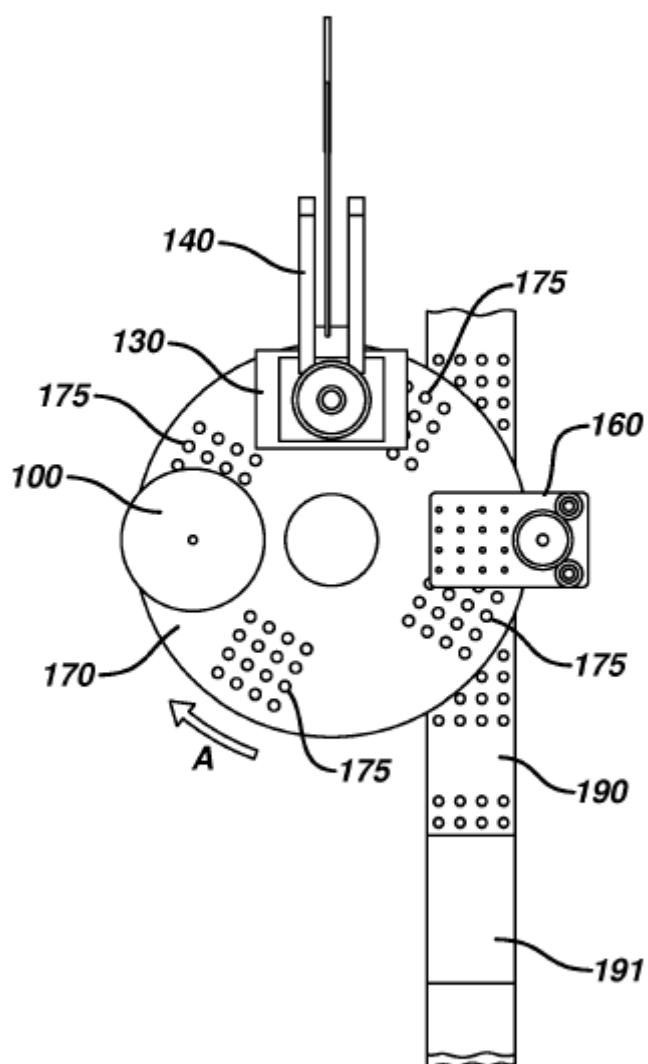
**FIG. 4B**



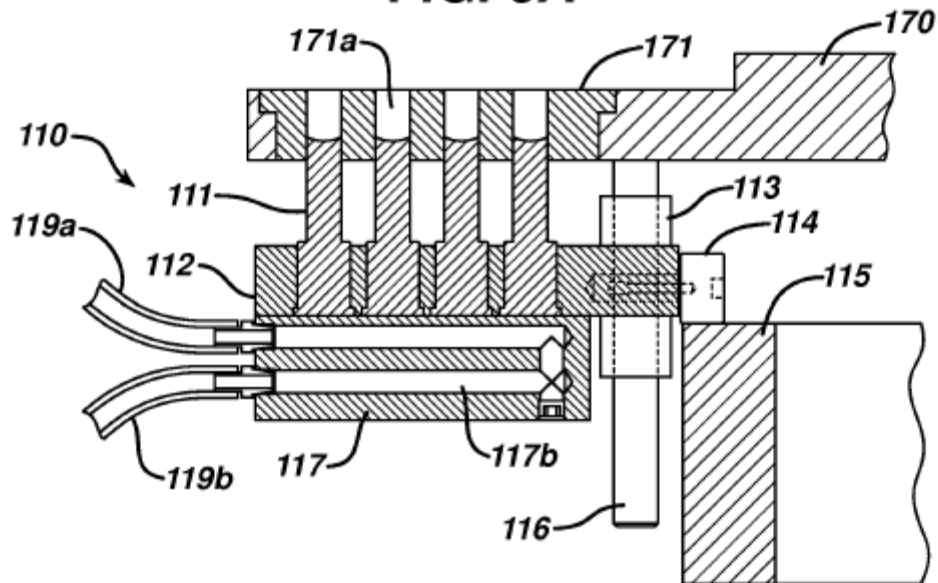
**FIG. 5A**



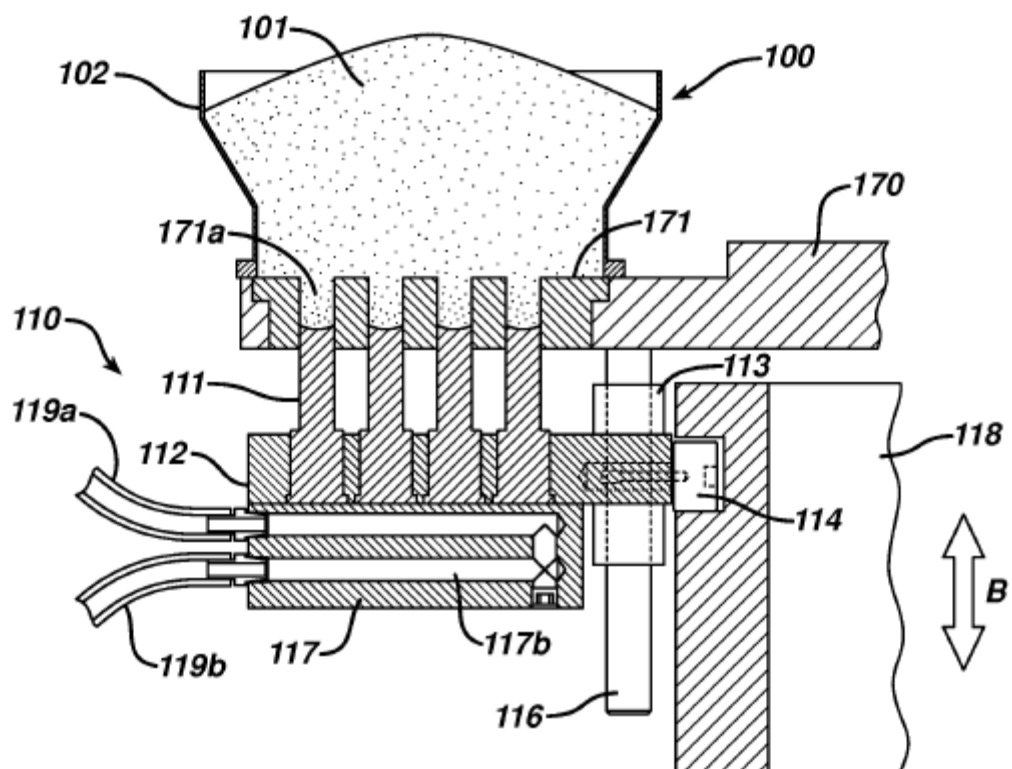
**FIG. 5B**



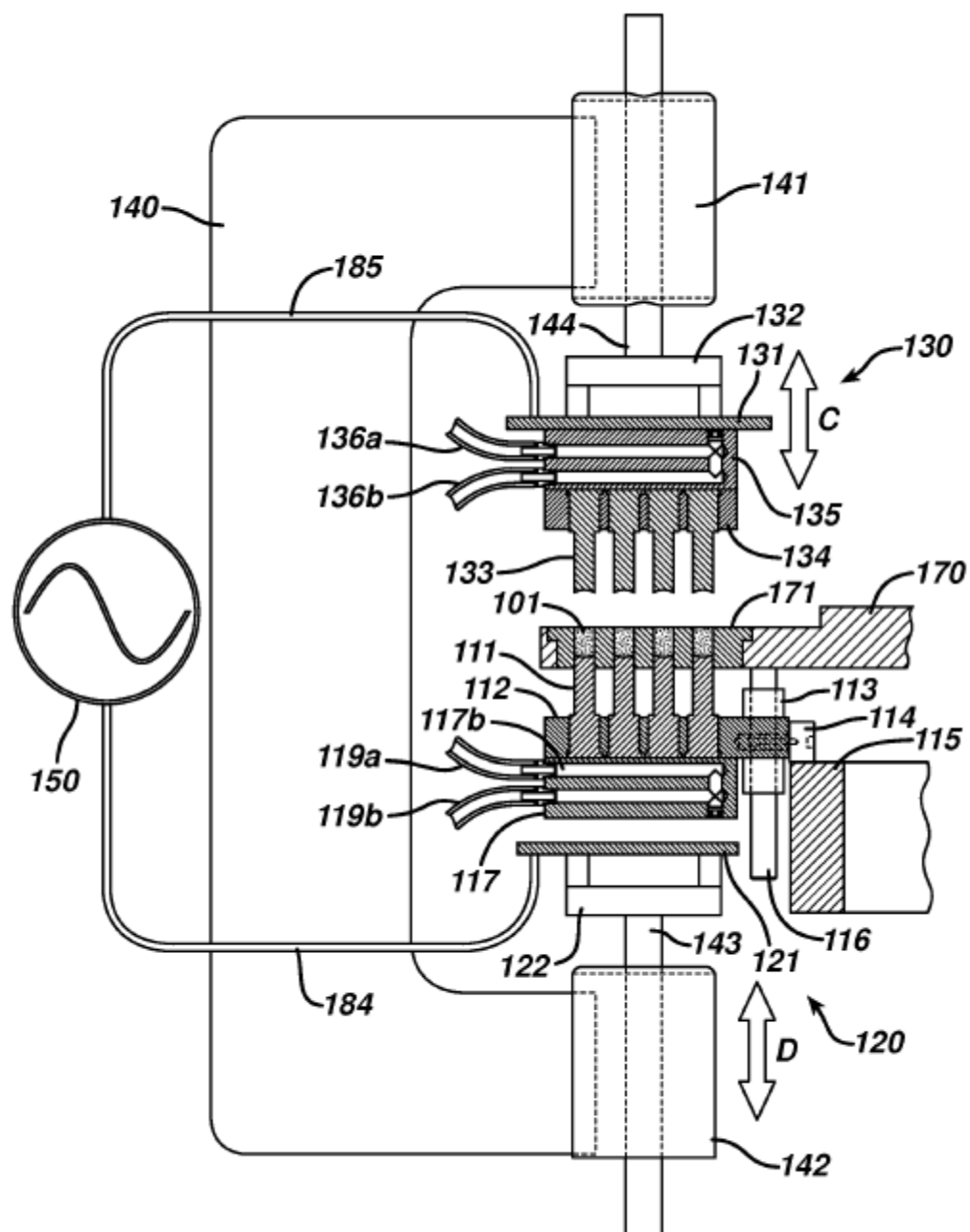
**FIG. 6A**



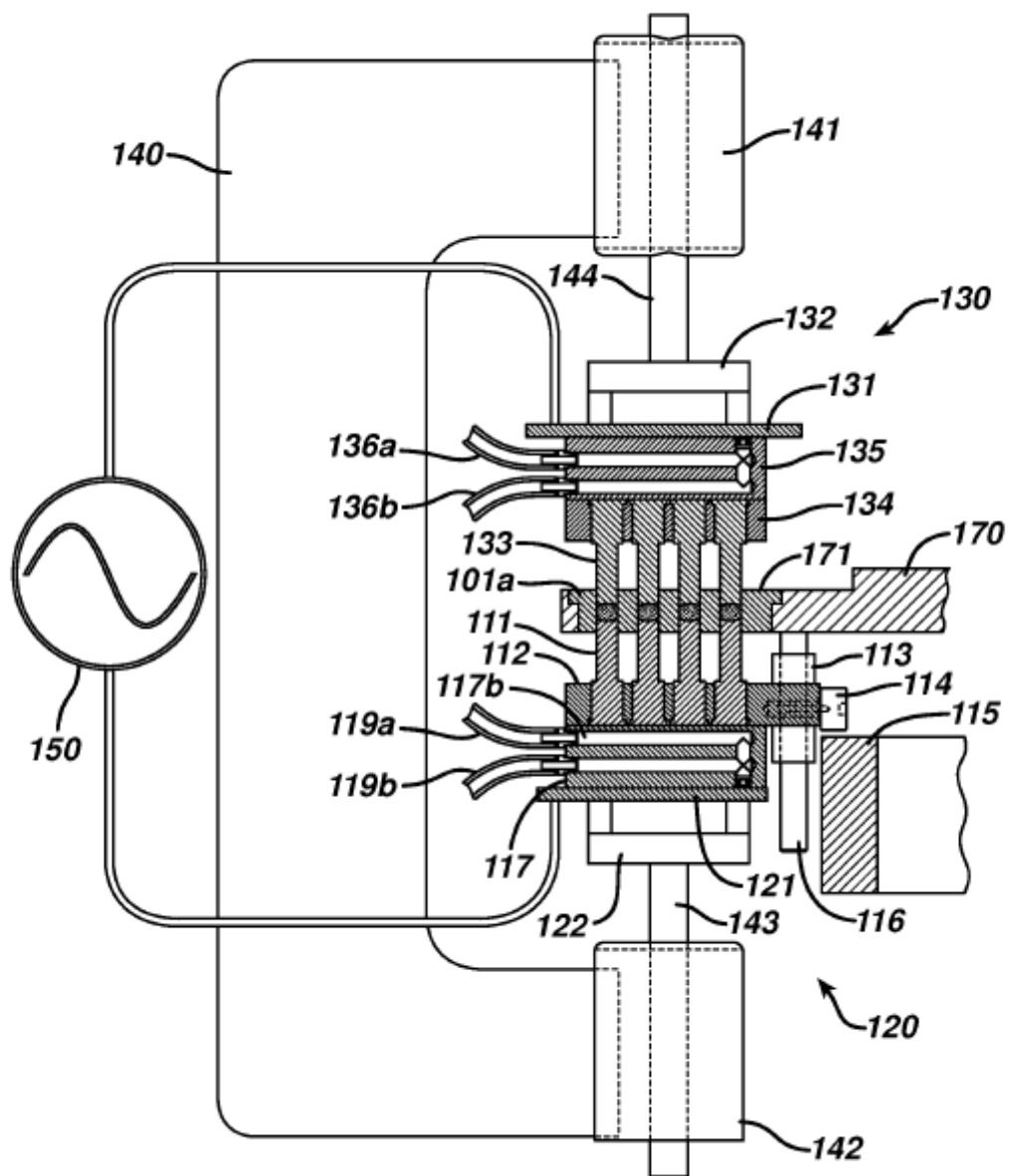
**FIG. 6B**



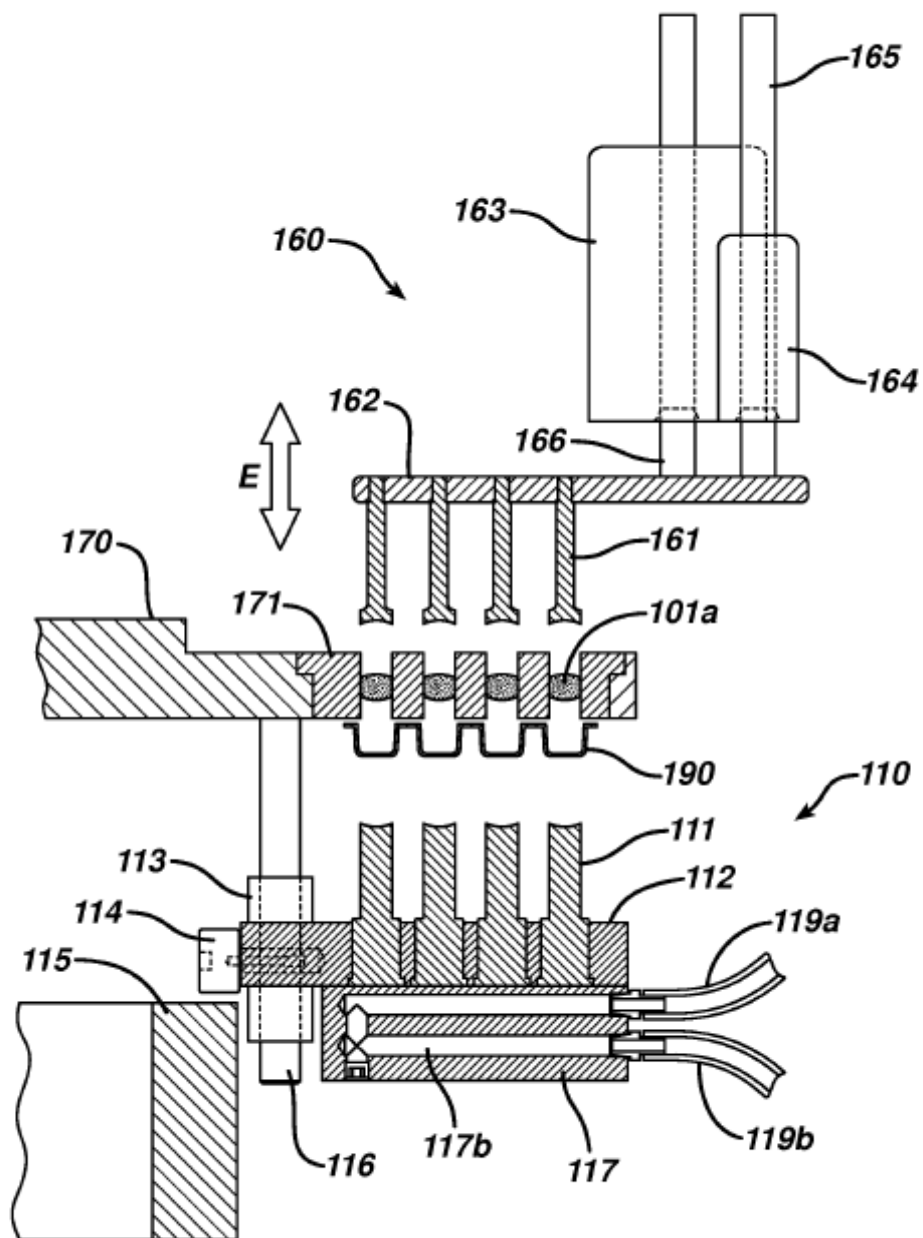
**FIG. 7**



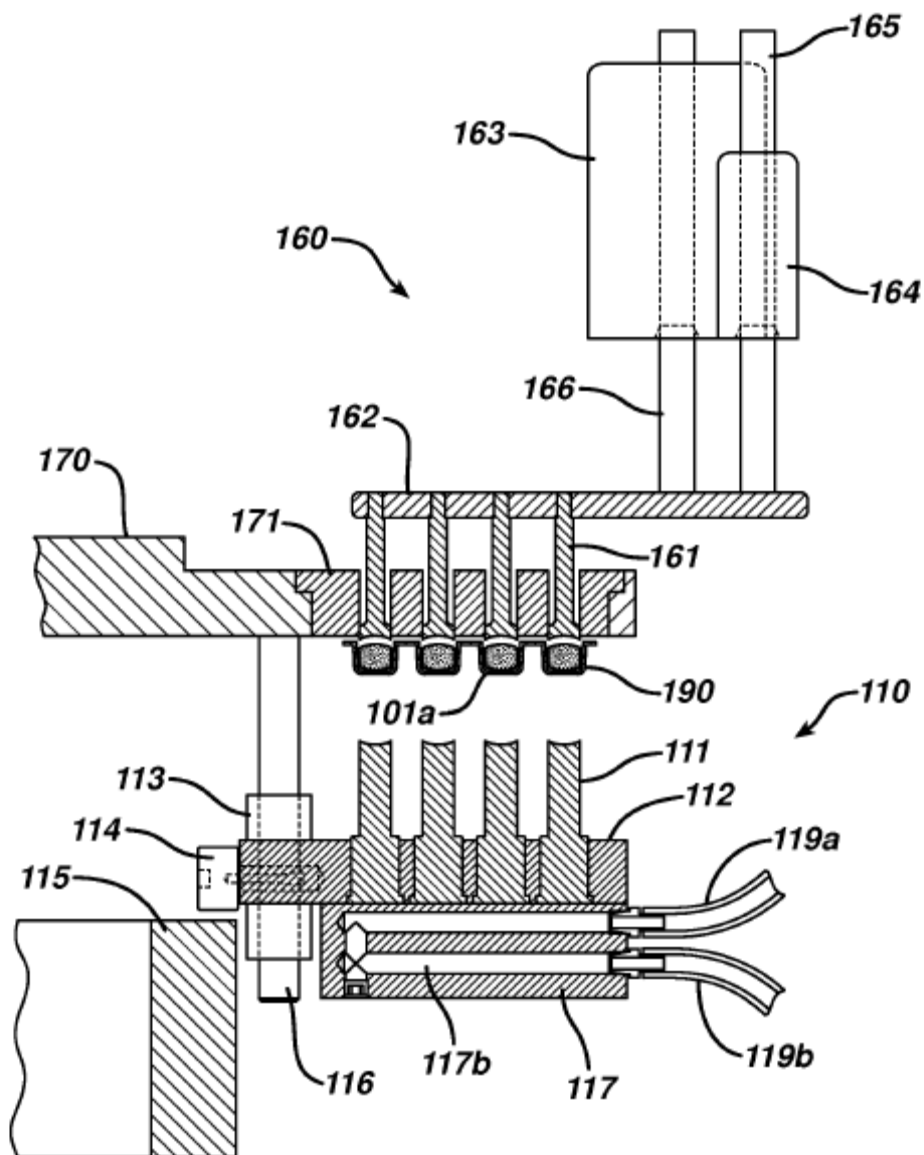
**FIG. 8**



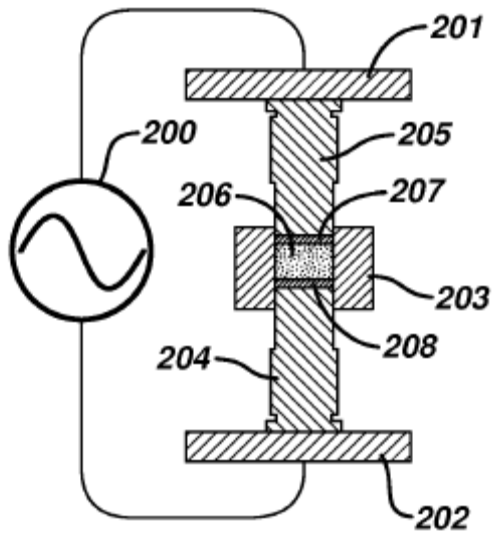
**FIG. 9**



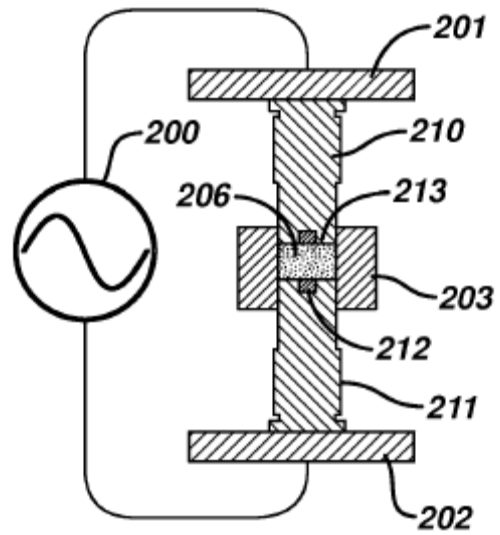
**FIG. 10**



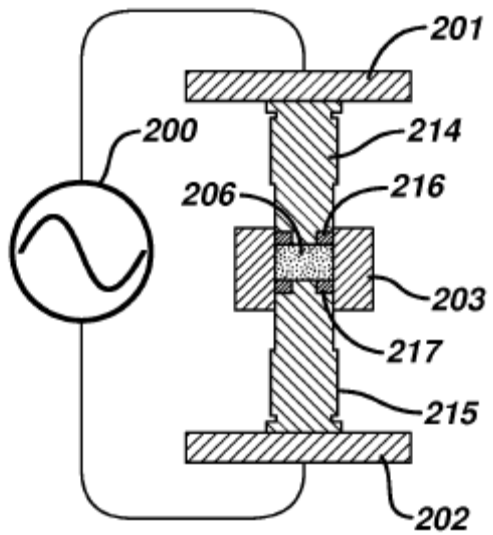
**FIG. 11A**



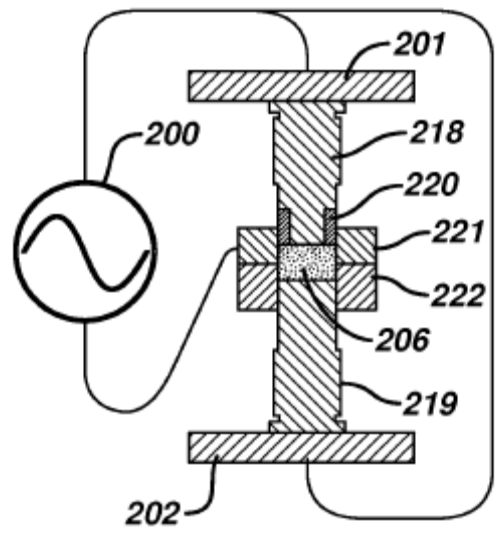
**FIG. 11B**



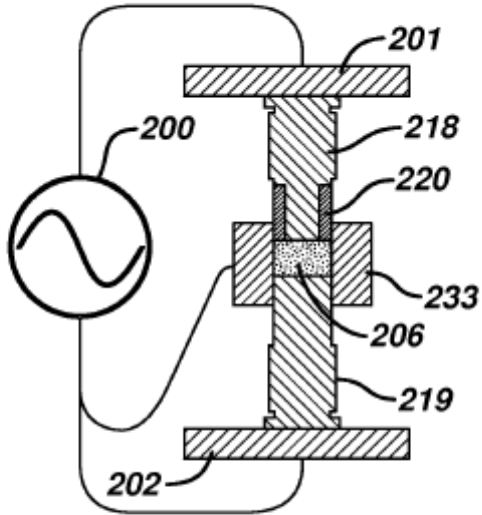
**FIG. 11C**



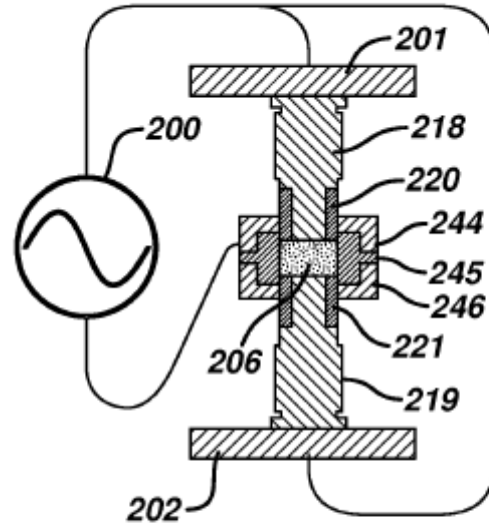
**FIG. 11D**



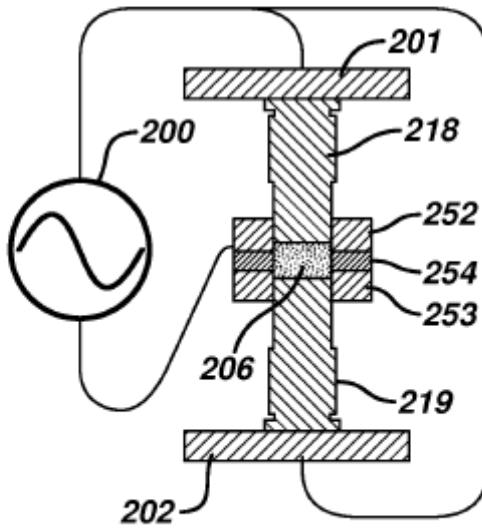
**FIG. 12A**



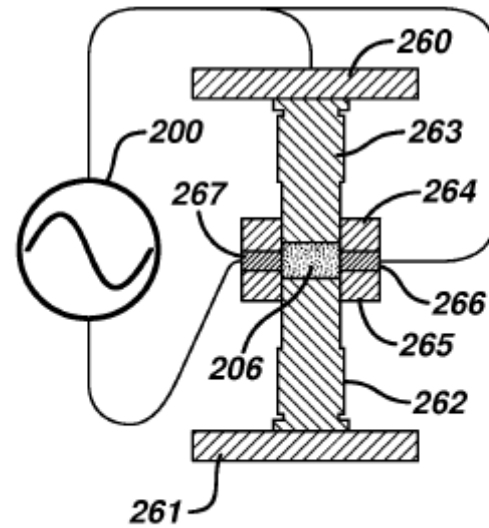
**FIG. 12B**



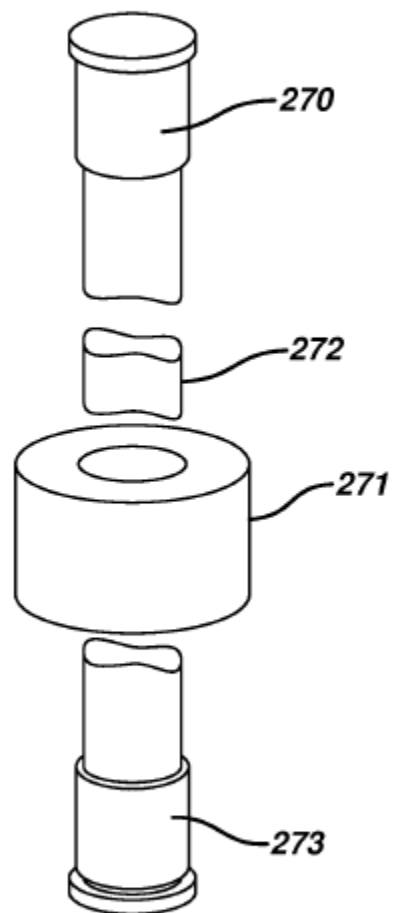
**FIG. 12C**



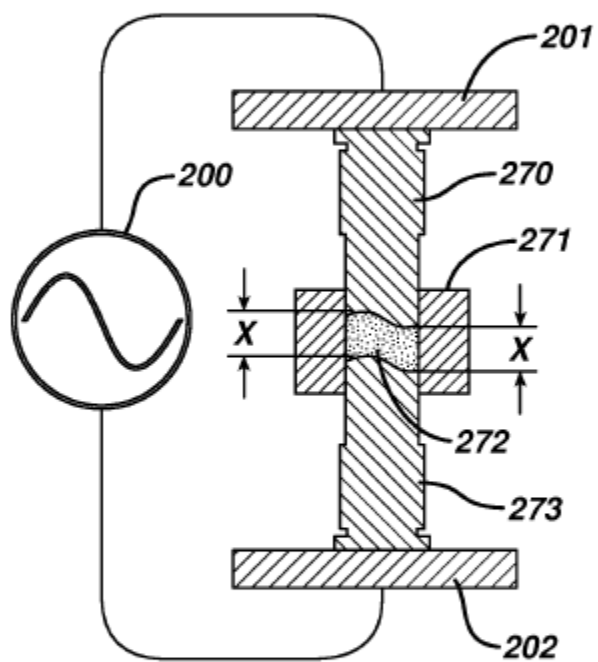
**FIG. 12D**



**FIG. 13B**



**FIG. 13A**



**FIG. 14**

