(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 646 631**

(51) Int. CI.:

A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010 E 10171251 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2347796**

(54) Título: **Partículas compuestas para uso en higiene oral**

(30) Prioridad:

08.08.2009 DE 102009036767

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.12.2017

(73) Titular/es:

EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

(72) Inventor/es:

PISULA, WOJCIECH;
SCHÄFFER, STEPHANIE;
TSCHERNJAEW, JURI;
STORECK, ARNOLD y
HAHN, RAINER

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Partículas compuestas para uso en higiene oral.

La presente invención se refiere a partículas compuestas funcionales para el sector del cuidado oral, más en particular para pastas de dientes y enjuagues bucales, que están cargados con ingredientes activos que aseguran un efecto antimicrobiano o antibacteriano a largo plazo en la cavidad oral y por lo tanto reducen la formación de placa y halitosis. La invención se refiere además a un procedimiento para producir estas partículas compuestas y también a su uso para producir artículos de higiene oral.

La adición de sustancias que tienen propiedades antibacterianas/antimicrobianas a las pastas de dientes y enjuagues bucales, y su efecto, son bien conocidos. Sin embargo, el efecto de las sustancias activas es solo a corto plazo, puesto que la concentración de la sustancia en cuestión disminuye rápidamente después de la higiene oral y comienza de nuevo inmediatamente el desarrollo microbiano y el crecimiento bacteriano. En este contexto, se ha encontrado que los productos comerciales para el cuidado oral presentan solo un efecto a largo plazo muy limitado en la cavidad oral y que, por ejemplo, se elimina una gran proporción de los ingredientes activos de la boca por el enjuagado con agua después de lavar los dientes, por ejemplo, o bebiendo o consumiendo alimentos. Como resultado de esto, por ejemplo, no se puede prevenir el olor bucal a lo largo de un periodo prolongado.

Con el fin de lograr un efecto antibacteriano o antimicrobiano sostenido, estos ingredientes activos deben estar localizados en la cavidad oral y ser liberados posteriormente en una forma uniforme a lo largo de un periodo prolongado, directamente en la cavidad oral, en una concentración definida.

Hasta la fecha, las sustancias activas en general se han introducido mediante soporte y encapsulación en micropartículas, que a su vez se introducen en la región oral mediante la pasta de dientes o enjuague bucal. Así, por ejemplo, el documento US 2007/0036843 describe composiciones para para uso oral con liberación retardada del ingrediente activo. Los documentos WO 2007/024265 y WO 2008/013757 describen composiciones para la higiene oral que se basan en soportes poliméricos. El documento WO 01/58416 describe una composición de pasta de dientes que tiene diferentes partículas compuestas, algunas de las cuales comprenden ingredientes activos. El documento WO 2006/111761 describe también artículos de higiene oral que comprenden materiales vehículo en partículas, cargados con el ingrediente activo, que pretende asegurar la liberación retardada de los ingredientes activos. Los procedimientos descritos en los documentos citados antes no son adecuados para asegurar un efecto a largo plazo suficiente de los artículos de higiene oral. En estos procedimientos, de hecho, el objetivo es mejorar la liberación retardada del ingrediente activo de un material de soporte. Sin embargo, esto no sirve de nada si las partículas son arrastradas de la cavidad oral justo después de un tiempo corto. Además, las partículas usadas en la técnica anterior a menudo son tan grandes que producen una sensación “arenosa” en la boca.

El documento EP 0005302 A2 describe un gránulo poroso impregnado con un material que es al menos parcialmente inmiscible con agua. Cuyos poros están sellados con una membrana porosa de poliurea.

El documento WO 2009/100995 A2 describe un sistema de producto que comprende un vehículo poroso, al menos un ingrediente activo y al menos una sustancia adicional.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención era para proporcionar partículas compuestas nuevas que permitan un mejor efecto a largo plazo de los ingredientes activos que comprenden. Un objetivo adicional es proporcionar un procedimiento para producir estos ingredientes activos.

Un objeto específico era mejorar el efecto antimicrobiano o antibacteriano a largo plazo de los principios activos en la cavidad oral.

Objetos adicionales, no expuestos explícitamente, serán evidentes a lo largo del contexto de la descripción, ejemplos y reivindicaciones que siguen.

Los autores de la invención han encontrado sorprendentemente que la condición previa básica para un efecto a largo plazo suficiente, en particular la permanencia suficientemente larga de los ingredientes activos en la cavidad oral, se puede lograr, por una parte, mediante un nivel alto de interacción de las partículas compuestas con la mucosa, que ocurre en las membranas mucosas de la boca. Sin embargo, por otra parte, los autores de la invención también han encontrado que las partículas compuestas, cuando son de un tamaño particular, se pueden alojar entre los dientes y en pequeños huecos en la cavidad oral y por lo tanto permanecer en la cavidad oral a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo. Estos dos efectos, por supuesto, se pueden combinar, conduciendo a ventajas particulares. Finalmente, los efectos mencionados antes se pueden aumentar todavía más cuando las partículas compuestas no solo permanecen durante un tiempo suficientemente largo en la cavidad oral, sino que además ellas mismas aseguran la liberación retardada del ingrediente activo. Por lo tanto, mediante el uso de partículas compuestas diseñadas, se puede asegurar una mejora significativa en el efecto a largo plazo de los productos para el cuidado oral.

Por consiguiente, la presente invención proporciona partículas compuestas como aditivos para pasta de dientes y enjuague bucal, que comprende:

- un vehículo poroso de SiO_2 amorfo, que tiene un tamaño medio de partículas de 3 a 50 µm, preferiblemente de 4 a 40 µm, más preferiblemente de 5 a 30 µm, muy preferiblemente de 6 a 25 µm, y una superficie específica de entre 50 y 550 m^2/g, preferiblemente de 100 a 500 m^2/g, más preferiblemente de 150 a 500 m^2/g

- y al menos un material de envoltura,

liberando el material de envoltura, después de la activación en la cámara oral, una sustancia activa, y/o las partículas compuestas que comprenden además al menos una sustancia activa, y caracterizado porque al menos un material de la envoltura es un alginato de zinc gelificado, que, después de activación en la cámara oral, preferiblemente por intercambio iónico, cambio de pH o degradación enzimática, libera un ingrediente activo.

La invención proporciona además un procedimiento para producir las partículas compuestas de la invención, caracterizado porque se pone en contacto al menos un dióxido de silicio amorfo poroso con al menos una sustancia de la envoltura y/o al menos un ingrediente activo.

La presente invención proporciona además el uso de las partículas compuestas de la invención para producir artículos para la higiene oral.

Finalmente, la presente invención proporciona artículos para la higiene oral, preferiblemente pasta de dientes, enjuague bucal, gel bucal o pulverizador bucal, que comprenden al menos una partícula compuesta de la invención, preferiblemente en una fracción de 5% a 15% en peso.

Materias adicionales de la presente invención se harán evidentes a lo largo del contexto de la descripción, ejemplos y reivindicaciones más adelante.

Una ventaja de las partículas compuestas de la invención es que debido al pequeño tamaño de partículas no producen una sensación “arenosa” en la boca. Además, este pequeño tamaño de partículas asegura que las partículas pueden alojarse en “bolsillos” en la cámara oral y por lo tanto las partículas permanecen en la cámara oral durante un tiempo suficientemente largo.

Cuando se usan sustancias de envoltura mucoadhesivas, se mejora todavía más la adherencia en la cavidad oral.

Mediante la selección de un dióxido de silicio adecuado o mezcla de diferentes partículas de dióxido de silicio como material vehículo, se puede variar, por ejemplo, la difusión del ingrediente activo desde los poros del vehículo. Además, mediante la elección del material de envoltura, también se puede variar el mecanismo de liberación, y por lo tanto las partículas compuestas de la invención se pueden adaptar de forma muy flexible a los requisitos de los ingredientes activos particulares.

Mediante la selección de dióxidos de silicio como material vehículo, se puede lograr no solo la flexibilidad mencionada antes, sino también una alta estabilidad mecánica en la parte de las partículas compuestas, con la consecuencia, por ejemplo, de que cuando se incorporan en pastas de dientes o enjuagues bucales, o cuando se lavan los dientes con un cepillo de dientes, permanecen sin perder su capacidad para la liberación retardada del ingrediente activo.

Las partículas compuestas de la invención se pueden cargar con una multiplicidad de diferentes ingredientes activos, y por lo tanto, se pueden usar de forma universal.

Los artículos compuestos de la invención también tienen la ventaja de que permiten la liberación continua del ingrediente activo a lo largo de una serie de horas en la cavidad oral.

La materia objeto de la presente invención se describe con detalle a continuación. En el contexto de la presente invención, las expresiones “sustancia de envoltura”, “material de envoltura” y “sustancia protectora” se usan de forma sinónima.

Las expresiones “ingrediente activo” y “sustancia activa” se usan también de forma sinónima y se refieren a entidades capaces de producir un efecto antibacteriano y/o antimicrobiano en la cavidad oral o que propagan un olor particular y/o un aroma particular en la cavidad oral.

Las partículas compuestas de la invención comprenden un material vehículo compuesto de SiO_2 porosa, preferiblemente SiO_2 amorfa, más preferiblemente de sílice precipitada, sílice de pirólisis, sílice preparada basándose en sílice de pirólisis o gel de sílice, o formas híbridas de estas. Se prefiere en especial usar sílices precipitadas de acuerdo con los documentos EP 1398301 A2 o EP 1241135 A1 o EP 1648824 A1 o EP 0798348 A1 o EP 0341383 A1 o EP 0922671 A1. La materia objeto de estas solicitudes se incorpora por la presente explícitamente en la presente memoria descriptiva.

Además, se prefiere en particular, usar dióxidos de silicio que se han desarrollado en especial como abrasivos o componentes espesantes para formulaciones de pastas de dientes. Estos dióxidos de silicio tienen la ventaja de que se pueden incorporar particularmente bien en las formulaciones de pasta de dientes. Los ejemplos de los mismos son los conocidos con los nombres de marcas Sident® de Evonik Degussa o Tixosil® de Rhodia Chimie o Zeodent®

de Huber. Los geles de sílice para usar como una carga para pastas de dientes también han estado disponibles en el mercado durante mucho tiempo. Al igual que los dióxidos de silicio mencionados antes, también se pueden usar los que se han desarrollado como un material vehículo, tal como varios Sipernats® de Evonik Degussa. Se da particular preferencia a usar Sident® 22S y/o Sipernat® 50S de Evonik Degussa.

También se puede usar con preferencia especialmente gránulos secados por atomización de dióxido de silicio de pirólisis. Son particularmente muy preferidos los vendidos con el nombre de marca AEROPERL® de Evonik Degussa; se prefiere en especial AEROPERL® 300/30. La preparación de dichos productos AEROPERL® a partir de dióxido de silicio de pirólisis se describe en el documento EP0725037, cuyo contenido se adopta explícitamente por la presente en la descripción de la presente invención.

Sin embargo, es importante que los dióxidos de silicio usados de acuerdo con la invención tengan un tamaño medio de partículas d_{50} de 3 a 50 µm, preferiblemente de 4 a 40 µm, más preferiblemente de 5 a 30 µm, muy preferiblemente de 6 a 25 µm, en especial preferiblemente de 6 a 20 µm, y muy preferiblemente de 6 a 14 µm. Esto asegura que no hay sensación “arenosa” producida en la boca cuando se aplica. Además, estos tamaños de partículas aseguran que los poros en el interior de las partículas no son demasiado grandes, permitiendo la absorción suficientemente rápida del ingrediente activo y sustancia de envoltura.

Con el fin de tener una capacidad de vehículo suficiente, los dióxidos de silicio de la invención tienen una superficie específica BET de 50 a 550 m^2/g, preferiblemente de 100 a 500 m^2/g, más preferiblemente de 150 a 500 m^2/g.

En una realización preferida, las sílices de la invención tienen un número de DBP de 200 a 400 g/100 g, preferiblemente de 250 a 350 g/100 g. El número de DBP es una medida de la dispersabilidad del dióxido de silicio. Además, un número de DBP demasiado alto conduce a un espesamiento excesivo de la pasta de dientes.

Se prefiere asimismo si, cuando se usan en la formulación de pasta de dientes, los dióxidos de silicio usados de acuerdo con la invención tienen un índice de refracción de 1,43 a 1,47, preferiblemente de 1,44 a 1,46 y muy preferiblemente de 1,45 a 1,46. El índice de refracción debe estar lo más cerca posible del índice de refracción de la pasta de dientes con el fin de evitar turbideces indeseadas en la misma.

De forma muy particularmente preferida, los materiales vehículo tienen dos o más de las propiedades fisicoquímicas mencionadas en combinación, y muy preferiblemente todas las propiedades mencionadas en combinación.

La función más importante del material vehículo es acomodar y transportar la sustancia activa y el material de envoltura. El objetivo en este contexto es lograr una alta estabilidad mecánica y una dispersabilidad correspondiente de las micropartículas en la formulación final.

Los ingredientes activos que se pueden usar son los que tienen propiedades antibacterianas y/o antimicrobianas. Los ejemplos de los mismos son los siguientes:

bisbiguanidas, bispiridinas, pirimidinas, domifeno, benzalconio y bencetonio, alcaloides, iones de metales pesados tales como zinc y cobre, sustancias tensioactivas tales como lauril-sulfato y sarcosinato de laurilo y desoxicolato; triclosán, compuesto fenólicos tales como eucaliptol, hexilresorcinol, mentol, salicilato de metilo, fenol, 2-fenilfenol y timol; antibióticos tales como eritromicina, kanamicina, metronidazol, nidamicina, espiramicina y tetraciclina, enzimas, tales como amiloglicosidasa, glucosa oxidasa y mutanasa, sales de clorhexidina.

Como ingredientes activos se pueden usar además sustancias olorosas tales como mentol, aceite de menta, aceite de geranio y limoneno, por ejemplo, o sabores tales como mentol, aceite de menta, geraniol y limoneno, por ejemplo.

Los ingredientes activos pueden estar ya presentes en las partículas compuestas de la invención, aunque los ingredientes activos también pueden estar presentes en una forma unida químicamente y ser generados y/o liberados solo después de activación en la boca. Un ejemplo de esto es el uso de alginato de zinc como sustancia de envoltura. Mediante intercambio iónico en la boca, es decir, mediante el contacto con la saliva, los iones de zinc son sustituidos por cationes presentes en la saliva, tales como iones de sodio o potasio o calcio, por ejemplo. Esto tiene el efecto no solo de cancelar la gelificación del alginato de zinc, disolviendo así la envoltura protectora, sino también de liberar los iones de zinc, que actúan como sustancias antimicrobianas. Se describen ejemplos adicionales en el texto a continuación.

Son particularmente preferidos ingredientes activos que tiene una solubilidad de 20 a 300 g/l en disolventes orgánicos o agua, o un punto de fusión inferior a 200ºC.

Por consiguiente, la invención abarca aquellas partículas compuestas en las que está absorbido al menos un ingrediente activo, pero también aquellas en las que el ingrediente activo o ingredientes activos está/están presentes en forma químicamente unida, y aquellos, también, en los que hay tanto ingrediente(s) activo(s) como ingrediente(s) activo(s) químicamente unidos.

Las partículas compuestas de la invención comprenden al menos un material de envoltura. Un efecto de este material de envoltura es controlar el mecanismo de liberación del ingrediente activo.

Por lo tanto, se pueden usar materiales de envoltura que son degradados, y por lo tanto disueltos, por reacciones enzimáticas. Los ejemplos de estos son polisacáridos que son escindidos por la alfa-amilasa presente en la cavidad oral.

Otros materiales de envoltura, como los polielectrolitos, cambian por cambio de pH de modo que liberan el ingrediente activo o se disuelven o se vuelven permeables al ingrediente activo.

Otros grupos de posibles materiales de envoltura no se disuelven, sino que en su lugar permiten la difusión de los ingredientes activos a través de la capa de envoltura, con la consecuencia de que los ingredientes activos son liberados en la cavidad oral con un tiempo de retardo. Los ejemplos de los mismos son hidrogeles hechos de alginato gelificado, pectina, amilopectina, glucógeno, metilcelulosa, etilcelulosa, laca, ácido esteárico y otros ácidos grasos, alcoholes grasos, gelatina y Eudragits.

Con un cuarto grupo, el intercambio iónico se produce en la cavidad oral, tal como por ejemplo después de contacto con la saliva. Un ejemplo de esto es el alginato de zinc. Mediante el intercambio de los iones de zinc por cationes tales como iones de sodio o calcio, se disuelve la gelificación del alginato, y son liberados los iones de cinc. Estos iones de cinc constituyentes ellos mismos un ingrediente activo.

Alternativamente, otros ingredientes activos presentes en las partículas compuestas también pueden escapar de las partículas compuestas después de disolución del recubrimiento de gel. En este caso entonces, dos ingredientes activos, por ejemplo, o más, pueden ser liberados simultáneamente de las partículas compuestas. Otros ejemplos de sustancias de envoltura que son activadas por intercambio iónico son poliestirenosulfonato, zeolitas o resinas sintéticas. Aquí, se puede variar la sustancia activa mediante, por ejemplo, una elección adecuada de los cationes y/o de los iones incorporados.

Finalmente, también están abarcados materiales de envoltura que liberan el ingrediente activo y/o se hacen permeables al ingrediente activo como resultado de cambio de temperatura. Los ejemplos de estos son ácidos grasos saturados fundibles tales como ácido cáprico o ácido láurico, alcohol de laurilo, alcohol de miristilo; ácido graso insaturado tal como ácido elaidico, polietilenglicol de baja masa molar, o ceras, cuando estén aprobados.

Los materiales de envoltura particularmente preferidos se pueden aplicar a partir de una solución acuosa a las partículas vehículo, pero después de la aplicación presentan solubilidad baja en agua. Esto permite una alta estabilidad en el almacenamiento y previene la liberación no deseada del ingrediente activo de forma muy eficaz. Además, se vuelve fácil producir los materiales compuestos. Los ejemplos de estos son polisacáridos gelificados.

Son materiales de envoltura particularmente preferidos el alginato de cinc, amilasa o hidroximetilpropilcelulosa.

Como ya se ha indicado antes, la presente invención abarca partículas compuestas que comprenden el material vehículo y al menos un material de envoltura, siendo liberado un ingrediente activo del material de envoltura por activación en la cavidad oral. Sin embargo, también están abarcadas realizaciones en las que las partículas compuestas comprenden el material vehículo, al menos un ingrediente activo y al menos un material de envoltura, que por activación, libera ingrediente activo adicional. En estos casos, los ingredientes activos pueden ser iguales o diferentes. Una característica de otra realización más es que las partículas compuestas comprenden el material vehículo, al menos un ingrediente activo y al menos un material de envoltura que no libera ingrediente activo adicional. Están abarcadas asimismo formas híbridas de las realizaciones anteriores. Por lo tanto, por ejemplo, las partículas compuestas de la invención también pueden comprender el material vehículo, al menos un ingrediente activo, al menos un material de envoltura que libera ingrediente activo adicional por activación, y al menos un material de envoltura que no libera ingrediente activo adicional.

Mediante la elección de los materiales de envoltura y del material vehículo, se puede controlar el mecanismo de liberación. Por lo tanto, por ejemplo, la elección del material vehículo influye en la velocidad a la que el ingrediente activo se puede disolver fuera de los poros. La elección del material de envoltura también influye en la velocidad de liberación. Por consiguiente, por ejemplo, con la selección de dos materiales de envoltura, la capa más externa de un material de envoltura que libera ingrediente activo por activación, y la capa subyacente que permite la liberación controlada por difusión de un ingrediente activo adicional de los poros del vehículo, se puede liberar primero el ingrediente activo rápidamente de la capa de envoltura en la parte superior y después de esto, lentamente, liberar el ingrediente activo de los poros, por difusión.

Las partículas compuestas de la invención comprenden preferiblemente al menos un material de envoltura que tiene propiedades mucoadhesivas, promoviendo o permitiendo la unión de las partículas a la mucosa presente en la membrana mucosa de la boca. Esto asegura que las partículas de la invención permanecen en la cavidad oral durante un tiempo suficientemente largo y en cantidad suficiente.

En una realización alternativa no hay presente material de envoltura con propiedades mucoadhesivas. Sin embargo, como resultado del tamaño de partículas pequeño, en este caso también las partículas compuestas de la invención pueden asentarse ellas mismas entre los dientes y en pequeños huevos y depresiones en la cavidad oral, de modo que permanecen en la cavidad oral durante un tiempo suficientemente prolongado y en cantidad suficiente.

Se da preferencia particular a usar no solo materiales vehículo de dióxido de silicio, sino también materiales de envoltura que están aprobados para el sector cosmético, ventajosamente por el sector alimentario y el sector cosmético.

A partir de las posibles combinaciones identificadas antes, surge una serie de posibles estructuras para las partículas compuestas de la invención.

En una realización preferida, la estructura en cuestión es la denominada una estructura de núcleo-cubierta, donde el material vehículo, opcionalmente con el material de envoltura y/o el ingrediente activo absorbido en los poros, forma el núcleo, y este núcleo está envuelto, completamente en la medida de lo posible, por al menos un material de envoltura (cubierta).

Una segunda realización particularmente preferida se distingue por el hecho de que el ingrediente activo o ingredientes activos y la sustancia de envoltura o sustancias de envoltura están dispuestas en los poros del vehículo de SiO_2 poroso de forma tan extensa que, como se demuestra por análisis de XPS de la capa atómica más externa del sistema de producto, al menos algo, preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 15%, muy preferiblemente al menos 20%, de la superficie externa del sistema de producto está formado por el material vehículo.

En esta realización, las partículas compuestas de la invención tienen la ventaja de que son mecánicamente muy estables. Además, mediante el control de la estructura de poros del vehículo y también mediante la selección del ingrediente activo, se puede regular la difusión-liberación controlada del ingrediente activo a lo largo de un tiempo relativamente largo.

En esta segunda realización, además, las partículas compuestas de la invención tienen la ventaja de que se pueden incorporar de forma excepcional en los artículos de higiene oral tales como, por ejemplo, la pasta de dientes. De hecho, los autores de la invención encontraron que cuando se selecciona un material vehículo que se ha desarrollado como un aditivo para pastas de dientes y se optimiza para este propósito, las partículas compuestas de la invención se pueden incorporar con un efecto particularmente bueno en los artículos de higiene oral. Sin estar ligados por ninguna teoría particular, los autores de la invención piensan que el hecho de que el ingrediente activo y la sustancia de envoltura están presentes, entre en gran parte y exclusivamente, en los poros del vehículo, y que una gran parte de la superficie exterior del aditivo continúa estando formada por el material vehículo, significa que las propiedades de incorporación son tales como si no hubiera ingrediente activo o sustancia de envoltura presentes en el vehículo. Esto se puede explicar por interacciones que se producen esencialmente solo entre los otros componentes de las formulaciones de pasta de dientes y el material vehículo.

Las sustancias de envoltura están alojadas en gran medida, en otras palabras, preferiblemente en una extensión de al menos 30% en peso, más preferiblemente 50% en peso, muy preferiblemente 70% en peso, basado en cada caso en la cantidad de ingrediente activo usada, en los poros del material vehículo previamente impregnado con ingrediente activo. Se prefiere en particular que no haya ingrediente activo en la superficie de las partículas en esta realización. Por lo tanto, los aditivos de la invención se distinguen preferiblemente por la formación en los poros de una capa de ingrediente activo, situada más cerca del núcleo del material vehículo, y una capa protectora, situada hacia la superficie exterior del material vehículo. Por lo tanto, el ingrediente activo está protegido de las influencias de su alrededor. Por lo tanto, se prefiere para ello que no haya ingrediente activo en la superficie exterior de los sistemas de producto de la invención, de acuerdo con la medición por XPS de la capa atómica más externa, o que esté cubierta un máximo de 10%, preferiblemente un máximo de 5%, más preferiblemente un máximo de 1% de la superficie externa con ingrediente activo. Esto es ventajoso en particular para aplicaciones específicas en las que fracciones del ingrediente activo no van a producir ninguna reacción prematura no deseada, y no van a ejercer ningún efecto dañino indeseable en seres humanos, animales o plantas. Esto puede garantizarse con un efecto particularmente bueno en esta segunda realización.

Con respecto al modo de acción del sistema de protección se puede suponer, como se ha expuesto antes en la descripción de las sustancias de envoltura, que la sustancia de envoltura sella los poros del vehículo poroso que se ha provisto parcialmente con ingrediente activo. Después de la disolución parcial o destrucción parcial de este sellado de los poros, el ingrediente activo puede ser liberado. El sistema protector para el ingrediente/ingredientes activos preferiblemente se forma de modo que el sistema protector se disuelve de acuerdo con uno de los mecanismos definidos antes, permitiendo así que el ingrediente activo sea liberado. Sin embargo, también se prefiere que los aditivos de la invención tengan un sistema protector en forma de una matriz a través de la cual el ingrediente activo se puede difundir y/o el agua puede acceder al ingrediente activo.

Como resultado del hecho de que el sistema protector está en gran medida o completamente alojado en los poros del material vehículo, los materiales compuestos antimicrobianos de la invención son polvos secados externamente, preferiblemente polvos fluidos. Esto significa que la fluidez del producto, medida usando embudos de flujo de la norma DIN 53492, véase también la descripción de los métodos de medición más adelante, tiene un valor entre 1 y 4, preferiblemente entre 1 y 3, más preferiblemente entre 1 y 2, y muy preferiblemente un valor de 1. Como resultado, los aditivos de la invención tienen propiedades de procesamiento y transporte particularmente buenas.

Independientemente de si las partículas compuestas de la invención tienen una estructura de núcleo-cubierta o están configuradas de acuerdo con la segunda realización, se ha probado que es ventajoso si la relación en peso del sistema protector al ingrediente activo está en el intervalo de 10:1 a 1:10. La relación ideal depende de la naturaleza química y las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo y del material vehículo, y también de la sustancia de envoltura, y se puede determinar para cada combinación de materiales mediante una serie sencilla de experimentos. Una carga de material vehículo mayor puede significar que ya no se puede introducir suficiente sustancia protectora en los poros. Una carga demasiado baja no es económicamente razonable. Se prefiere en particular que la relación en peso del sistema protector al ingrediente activo esté en el intervalo de 10:1 a 1:10, muy preferiblemente en el intervalo de 5:1 a 1:5 y más en particular preferiblemente en el intervalo de 2:1 a 1:3.

Al igual que la relación en peso, puede ser ventajoso dependiendo de la combinación de materiales, observar una proporción definida entre la absorción de DBP y la cantidad de ingrediente activo absorbido. Sin querer estar limitado pro ninguna teoría particular, los autores de la invención piensan que el DBP, los ingredientes activos que van a ser absorbidos, y las sustancias protectoras con frecuencia tienen una ocupación de espacio similar en los poros del material vehículo y también penetran en poros de tamaño similar. Por consiguiente, esta proporción proporciona información de cuánto espacio está todavía presente en los poros que están accesibles al material de envoltura, y por lo tanto pueden asegurar que se puede introducir una cantidad suficiente de ingrediente activo y también sustancia protectora en los poros. Por lo tanto, se ha probado que es ventajoso que la carga de ingrediente activo del vehículo poroso sea al menos de 10% a 90% en peso, preferiblemente de 10% a 80% en peso, más preferiblemente de 20% a 70% en peso y muy preferiblemente de 30% a 60% en peso, basado en la absorción de DBP del vehículo poroso. En una realización especial, la carga de ingrediente activo del vehículo poroso es de 1% a 9% en peso, basado en la absorción de DBP del vehículo poroso.

Como ya se ha explicado antes, una característica esencial de las partículas compuestas de la invención, en la segunda realización, es que la mayor cantidad de la sustancia protectora está presente dentro de los poros del material vehículo y no absorbida en la superficie del material vehículo. De esta forma se puede prevenir que el sistema protector se dañe, por abrasión, por ejemplo, y se desactive. Por la misma razón, se ha probado que es ventajoso especificar la cantidad absorbida de la sustancia protectora en relación con la absorción de DBP del material vehículo. Se ha probado que es particularmente ventajoso que la carga de la sustancia de envoltura del vehículo poroso sea al menos de 10% a 90% en peso, preferiblemente de 10% a 80% en peso, más preferiblemente de 20% a 70% en peso y muy preferiblemente de 20% a 50% en peso, basado en la absorción de DBP del vehículo poroso. Si la carga es demasiado baja, entonces, dependiendo de la estructura de poros del material vehículo, puede haber un deterioro del efecto del sistema protector. Una cantidad demasiado alta del sistema protector puede tener consecuencias adversas para la desactivación dirigida y/o es económicamente ineficaz, puesto que el objetivo es acomodar la cantidad máxima de ingrediente activo y la cantidad mínima de la sustancia protectora.

Independientemente de si las partículas compuestas de la invención tienen una estructura de núcleo-cubierta o están configuradas de acuerdo con la segunda realización, pueden comprender uno o más ingredientes activos, y los ingredientes activos pueden estar presentes como una mezcla homogénea o en forma de capa dentro del vehículo poroso. En el caso de la variante de forma de capa, puede haber presentes dos, tres o más capas, que pueden diferir en la naturaleza y la composición de los ingredientes activos.

Las partículas compuestas de la invención se pueden producir poniendo en contacto al menos un dióxido de silicio amorfo poroso con al menos una sustancia de envoltura o con al menos un ingrediente activo y al menos una sustancia de envoltura.

En los casos en los que las partículas compuestas de la invención comprenden un ingrediente activo, su aplicación puede tener lugar como sigue:

En el caso de ingredientes activos líquidos, el ingrediente activo se puede absorber directamente en el material vehículo. Para este fin, el material vehículo se puede poner en una mezcladora adecuada y se puede añadir el ingrediente activo por dosificación, adición por goteo, pulverización, etc. El experto en la técnica conoce tecnologías correspondientes.

En el caso de ingredientes activos no líquidos, se pueden dispersar en un medio de dispersión o disolver en un disolvente. Después, el material vehículo se pone en contacto con la solución o dispersión, por inmersión, por ejemplo, o se pulveriza la solución o dispersión, y de esta manera el ingrediente activo junto con el disolvente o medio de dispersión es absorbido en los poros del vehículo. Posteriormente, el disolvente o medio de dispersión se elimina, por ejemplo, por evaporación.

En una variante del método de la invención, el propio ingrediente activo es producido realmente dentro del material vehículo. Esto se puede hacer produciendo la absorción de uno o más precursores del ingrediente activo en el material vehículo, y después generando el ingrediente activo por reacción química o exposición física. La exposición física puede ser, por ejemplo, un tratamiento térmico a alta temperatura (calcinación).

Un ejemplo de una síntesis química del ingrediente activo dentro del vehículo es cargar del vehículo con alginato sódico y posteriormente con solución de ZnCl, formando así alginato de cinc como sustancia activa en los poros del

vehículo.

Otra forma de absorber ingredientes activos no líquidos en el material vehículo es fundir el ingrediente activo, de modo que el material vehículo absorbe el ingrediente activo fundido. Sin embargo, esta forma solo funciona para ingredientes activos que puedan fundirse sin descomposición.

Como ya se ha observado, se prefiere particularmente que las partículas compuestas de la invención no tengan ningún ingrediente activo en su superficie externa. Por superficie externa se entiende la superficie que no está formada por poros u otras cavidades en el interior de las partículas vehículo. Esto se puede lograr lavando las partículas cargadas con un disolvente en el que el ingrediente activo es soluble. La operación de lavado debe controlarse de modo que sea suficientemente rápida para que se arrastrado por lavado sustancialmente solo el ingrediente activo que se adhiere a la superficie de las partículas, y no el ingrediente activo que se ha absorbido en los poros. Puesto que la liberación del ingrediente activo de los poros está controlada por difusión, es decir, controlada por un proceso lento, solo se pierde un poco de ingrediente activo de los poros en un lavado rápido. Alternativamente, el ingrediente activo que se adhiere a la superficie de las partículas de vehículo también se puede inhibir. Esto se puede hacer, por ejemplo, por reacción química con un agente adecuado.

Los ingredientes activos definidos antes se pueden usar en el método de la invención.

Las partículas compuestas de la invención comprenden al menos un material de envoltura, dicho material de envoltura/materiales de envoltura

I) se aplican como una cubierta o cubierta de múltiples capas sobre el vehículo que opcionalmente lleva una carga de ingrediente activo, o

II) se aplican parcialmente en los poros y parcialmente como una cubierta o cubierta de múltiples capas sobre el vehículo que opcionalmente lleva una carga de ingrediente activo, o

III) se acomodan sustancialmente en los poros del vehículo, de modo que, como se demuestra por análisis de XPS de la capa atómica más externa del sistema de producto, al menos algo, preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 15%, muy preferiblemente al menos 20%, de la superficie externa de las partículas compuestas está compuesta por el material vehículo.

En los casos I) y II), primero de todo se produce la carga del o de los ingredientes activos como se ha descrito antes. En el caso del método I), los poros se pueden llenar completamente con ingrediente(s) activo(s); en el caso del método II), al menos algo del volumen de los poros debe permanecer libre para el material de envoltura.

Cuando se usa un material de envoltura que comprende un ingrediente activo químicamente unido, es decir, un material de envoltura que, después de activación en la cámara oral, puede liberar un ingrediente activo, no es necesaria la carga previa con un ingrediente activo adicional. En este caso, puede ser que los poros estén completamente cargados con este material de envoltura, y las partículas de vehículo así cargadas son envueltas con una cubierta del mismo material de envoltura o uno diferente.

En las variantes del método I) y II), el material/materiales de envoltura se aplican preferiblemente de modo que las partículas están en gran medida completamente, preferiblemente completamente, encapsuladas con el material de envoltura. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, como sigue:

a) introducción de al menos un material vehículo en una unidad de mezclamiento de sólidos

b) opcionalmente extracción del aire de la unidad de mezclamiento de sólidos

c) opcionalmente preimpregnación del material vehículo con al menos un material de envoltura hasta un máximo de 50% en peso del valor de absorción (que corresponde al número de DBP)

d) opcionalmente adición de al menos un ingrediente activo en la unidad de mezclamiento de sólidos

e) opcionalmente impregnación del vehículo con ingrediente activo

f) opcionalmente inhibición del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa de las partículas del material vehículo, y/o lavado y/o secado

g) adición de al menos un material de envoltura

h) impregnación del vehículo con al menos un material de envoltura hasta que el material ya no puede ser absorbido por las partículas y hay un cambio en la fluidez del polvo

i) opcionalmente lavado y/o secado

j) opcionalmente inhibición por reacción del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa de las partículas del material vehículo, y/o lavado y/o secado.

En el caso del método III), el método de la invención comprende preferiblemente las siguientes etapas:

a) introducción de al menos un material vehículo en una unidad de mezclamiento de sólidos

b) opcionalmente extracción del aire de la unidad de mezclamiento de sólidos

c) opcionalmente preimpregnación del material vehículo con al menos un material de envoltura hasta un máximo de 50% en peso del valor de absorción (que corresponde al número de DBP)

d) opcionalmente adición de al menos un ingrediente activo en la unidad de mezclamiento de sólidos

e) opcionalmente impregnación del vehículo con ingrediente activo

f) opcionalmente inhibición del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa de las partículas del material vehículo, y/o lavado y/o secado

g) adición de al menos un material de envoltura

h) impregnación del vehículo con al menos un material de envoltura

i) opcionalmente lavado y/o secado

j) opcionalmente inhibir por reacción el ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa de las partículas del material vehículo, y/o lavado y/o secado.

Los ejemplos de unidades de mezclamiento de sólidos que se pueden usar en la etapa a) incluyen los siguientes: amasadoras, secadoras de paletas, mezcladoras de tambor, mezcladoras verticales, mezcladoras de paletas, mezcladoras Schugi, mezcladoras de cemento, mezcladoras continuas Gericke, mezcladoras Eirich y/o mezcladoras de silo. La temperatura en la unidad de mezclamiento, dependiendo del sistema de protección y del ingrediente activo, preferiblemente es entre 5ºC y 250ºC.

La etapa b) es opcional, es decir, no hay que llevarla a cabo necesariamente. Sin embargo, mediante la extracción de aire de la unidad de mezclamiento de sólidos después de la adición del material vehículo, se puede extraer el aire de los poros del material vehículo y se puede extraer gas o aire contenidos en los mismos, permitiendo así lograr una carga más completa del material vehículo con ingrediente(s) activo(s) y material(es) de envoltura.

La etapa c) es opcional y se lleva a cabo dependiendo de la estructura de poros existente del material vehículo. Para la eficacia del sistema protector de la invención es necesario sellar los poros externamente tan completamente como sea posible con material de envoltura, de modo que el ingrediente activo está protegido del contacto con disolventes. En la mayoría de los materiales vehículo porosos, los poros se comunican entre sí en un sistema más o menos complejo. Como resultado, los poros estrechos en el interior del material vehículo, en los que no puede penetrar ni ingrediente activo ni sustancia protectora, debido, por ejemplo, a la viscosidad, pueden estar en comunicación con un poro en el que ha penetrado ingrediente activo. De esta forma sería posible que el ingrediente activo, aunque no sea capaz de disolverse fuera del poro real en el que ha sido absorbido, no obstante, podría ponerse en contacto en el interior del vehículo con disolvente, a través del “poro secundario” más pequeño, y de esta forma ser, no obstante, disuelto en cierta medida. Mediante la preimpregnación del material vehículo con el material de envoltura se pueden prevenir dichos efectos no deseados, puesto que los “canales laterales” se pueden sellar por este medio, antes de que sea absorbido el ingrediente activo. En realizaciones particularmente preferidas, la sustancia protectora se introduce en forma de una solución o como un fundido.

En la etapa d), opcionalmente, es decir, en los casos en los que las partículas compuestas contienen al menos un ingrediente activo no liberado del material de envoltura, el ingrediente activo, o dos o más ingredientes activos, se añaden a la unidad de mezclamiento de sólidos. Si se van a añadir dos o más ingredientes, se pueden añadir simultáneamente o de forma sucesiva. Cuando son líquidos, los ingredientes activos se pueden añadir directamente o como un fundido, o también como una solución o en forma de una dispersión o suspensión. Los ingredientes activos que se pueden usar son todos los ingredientes activos descritos con más detalle antes.

En la etapa e), opcionalmente, es decir, en aquellos casos en los que las partículas compuestas contienen al menos un ingrediente activo que no es liberado del material de envoltura, el ingrediente/ingredientes activos se introducen en/sobre el material vehículo y/o el material vehículo preimpregnado. En este caso el tiempo de mezclamiento/incorporación se hace de modo que se asegure la penetración máxima de los ingredientes activos en los poros, o la adherencia completa. La impregnación con un ingrediente activo es en un final cuando la fluidez del producto, medida con los embudos de flujo de acuerdo con la norma DIN 53492, véase también la descripción de métodos de medición más adelante, tiene un valor entre 1 y 4, preferiblemente entre 1 y 3, más preferiblemente entre 1 y 2, y muy preferiblemente un valor de 1. En una realización particularmente preferida, el ingrediente activo se disuelve en un disolvente, la disolución se lleva al/sobre el soporte, y el producto resultante se seca con el fin de eliminar el disolvente.

En la variante del método I), los poros pueden llenarse completamente con el ingrediente activo, puesto que las

partículas están en gran medida completamente, preferiblemente completamente, envueltas con el material de envoltura.

En una variante específica del método III) de la presente invención, los ingredientes activos y también el sistema protector están en gran parte o completamente insertados en los poros del material vehículo, y por lo tanto, partes de la superficie externa del material vehículo están descubiertas. En este caso, los poros pueden no estar completamente llenos con ingrediente activo.

Puesto que durante la impregnación en la etapa e), es decir, durante la absorción del ingrediente activo en los poros, en general no se puede prevenir que al menos algunas moléculas del ingrediente activo se adhieran a la superficie externa del vehículo, puede ser razonable inhibir estas moléculas de ingrediente activo en una etapa opcional f) o eliminarlas de la superficie externa del vehículo, por lavado, con el fin de asegurar que el ingrediente activo está de hecho presente solo en los poros. En el caso de inhibición, el ingrediente activo que se encuentra en la superficie se hace reaccionar mediante un reaccionante correspondiente para formar una sustancia no reactiva. En el caso de lavado, el ingrediente activo se arrastra por lavado mediante un disolvente adecuado. Dependiendo del ingrediente activo, son necesarias dos o más operaciones de lavado. Cuando el ingrediente/los ingredientes activos se han añadido en forma de una solución o suspensión, preferiblemente el disolvente se separa antes de añadir la sustancia protectora, preferiblemente mediante extracción o cocción.

En la etapa g), el material de envoltura o dos o más materiales de envoltura, se añaden a la unidad de mezclamiento de sólidos. Si hay que añadir dos o más materiales de envoltura, se pueden añadir simultáneamente o en forma sucesiva. Cuando son líquidos, los materiales de envoltura se pueden añadir directamente o como un fundido o también como una solución o en forma de una dispersión o una suspensión. En una realización particularmente preferida, el material de envoltura se introduce en forma de una solución o como un fundido.

En las variantes del método I) y II), la cantidad de material de envoltura añadida y el tiempo de mezclamiento son suficientemente para asegurar que las partículas están en gran medida completamente, preferiblemente completamente, envueltas con el material de envoltura, es decir, que se ha formado una estructura de núcleo-cubierta.

En la variante del método III), en la que el material de envoltura está situado en gran medida en los poros, hay que asegurarse en la etapa h) que los poros están llenos, en la medida de lo posible completamente, puesto que los poros que conducen desde la superficie al núcleo de la partícula vehículo están comunicados entre sí por canales interporos, que transmiten disolvente y por lo tanto podrían dar como resultado la liberación del ingrediente activo. Cuando el material de envoltura/materiales de envoltura se ha añadido en forma de una solución o suspensión, se prefiere eliminar el disolvente por extracción o cocción.

Con el fin de eliminar el exceso de materiales de envoltura, en especial en la variante del método c), se puede, si es necesario, realizar una etapa de lavado con el posterior secado en la etapa i).

Dependiendo del ingrediente activo y el sistema protector, puede ser razonable, en lugar de la inhibición y/o arrastre por lavado del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa del vehículo, en la etapa f), llevar a cabo esta operación y/u operación de lavado después de la aplicación de la capa protectora, es decir, en la etapa j). En general, será más eficaz llevar a cabo el lavado y/o inhibición en la etapa j) en lugar de en la etapa f), puesto que en la etapa g) los poros se han sellado mediante el material de envoltura y por lo tanto en la etapa j) solo se eliminan las moléculas de ingrediente activo que se adhieren a la superficie externa. También se puede llevar a cabo el lavado y/o la inhibición ambos en la etapa f) y en la etapa j). También se puede llevar a cabo el lavado y la inhibición en la etapa f) y/o j).

En casos especiales, las etapas b) a e) y/o g) a h) se llevan a cabo repetidamente, y en el caso de la repetición de las etapas d) y e) y/o g) y h), se pueden usar materiales activos y/o materiales de envoltura iguales o diferentes en cada caso. Es ventajoso, además, seleccionar el material de envoltura y/o el ingrediente activo en las etapas c), d), e), g) y h), y también las condiciones de mezclamiento, de modo que el ingrediente activo y/o el material de envoltura siempre permanezcan líquidos y no se sequen o cristalicen en la superficie de la partícula.

En una realización del método de la invención, la etapa d) se lleva a cabo no después sino más bien antes de la etapa a), es decir, el material vehículo y el ingrediente/los ingredientes activos se mezclan antes de introducirlos en la unidad de mezclamiento de sólidos. Se encuentran en este caso ventajas particulares en la uniformidad de la distribución del ingrediente activo en las partículas de vehículo. Esto es muy importante en el caso de una carga de ingrediente activo alta, con el fin de posteriormente poder cargar todas las partículas uniformemente con el sistema protector.

En principio también se pueden llevar a cabo las etapas c) y d) simultáneamente y añadir una mezcla de al menos un ingrediente activo y al menos una sustancia protectora. Esto puede ser particularmente razonable cuando la sustancia protectora puede penetrar en poros más pequeños que el ingrediente activo, y por lo tanto, se puede producir el efecto descrito antes, es decir, el “sellado” de los poros secundarios, incluso cuando la introducción de la sustancia protector y el ingrediente activo sea simultánea.

Con el fin de proporcionar una garantía óptima de la mejor funcionalidad posible de las partículas compuestas de la invención, más en particular la estabilidad mecánica, debe tenerse cuidado de asegurar, por una parte, que no hay ingrediente activo en la superficie del vehículo, y por otra parte que tampoco hay, en la medida de lo posible, sustancia protectora presente en la superficie externa del vehículo. Idealmente, ambos componentes deberían haber sido absorbidos completamente en los poros del material vehículo. Con el fin de lograr esto, la cantidad de sustancia/sustancias de envoltura añadidas en la etapa g) en la variante del método III), debe ser regulada de modo que la cantidad total del ingrediente/ingredientes activos más la sustancia/sustancias de envoltura añadida durante la producción de los sistemas de productos corresponden de 50% a 100% del valor de absorción de DBP (de acuerdo con la norma DIN 53601) del material vehículo.

Sin embargo, alternativamente, la operación de producción también se puede controlar mediante el volumen de poros; en este caso, preferiblemente, la cantidad de sustancia/sustancias protectoras añadidas en la etapa g) es regulada de modo que la cantidad total de ingrediente/ingredientes activos y sustancia/sustancias de envoltura es mayor que el volumen de poros total del material vehículo, y que el exceso de sustancia/sustancias de envoltura es absorbido por adición del material vehículo y/o el material vehículo cargado con ingrediente/ingredientes activos.

Las intensidades de mezclamiento y la dosificación en el método de la invención deben estar en concordancia entre sí de modo que en la variante del método III), se asegura la fluidez al final del proceso de aplicación, es decir en todos los puntos de tiempo hay presente un polvo fluido en la mezcladora. Esto permite asegurar que la sustancia protectora y/o el ingrediente activo son absorbidos completamente en los poros y no se adhieren a la superficie externa del vehículo. Si la dosificación tiene lugar demasiado rápido o si la mezcla tiene lugar con intensidad demasiado baja, la carga de las partículas puede carecer de uniformidad, y finalmente esto puede dar como resultado que los poros de algunas partículas se llenen completamente con ingrediente activo, sin posibilidad ya de que penetre sustancia protectora. Se pueden encontrar detalles de este método en el documento DE102008000290. El contenido de dicha solicitud de patente se adopta por la presente en el contenido de la presente memoria descriptiva. En las variantes del método I y II, se puede añadir más sustancia de envoltura, y/o se puede añadir sustancia de envoltura durante más tiempo, para asegurar que se forma una estructura de núcleo-cubierta, siendo evidente la formación de dicha estructura, por ejemplo, a partir de un cambio en el comportamiento de flujo de la mezcla.

Los métodos convencionales en los que una gran cantidad de sustancia activa se añade rápidamente al material vehículo tienen la desventaja de que puede haber inclusiones de gases en los poros, es decir, que los poros no se llenan con ingrediente activo como se desea, sino más bien con gas.

En relación con la elección del montaje de mezclamiento, debería prestarse atención a asegurar que los elementos de agitación, p. ej., el elemento de mezclamiento IKA Duplex en la extrusora de registro H60 o Somakon MP, se seleccionen de modo que la tensión de cizalladura produce muy poca o no produce abrasión. El ensayo de abrasión en las partículas se lleva a cabo midiendo la distribución del tamaño de partículas. Para este fin, en la unidad de mezclamiento usada posteriormente, los materiales vehículo se introducen y se inicia la operación de mezclamiento de acuerdo con el posterior procedimiento. Después de un tiempo de mezclamiento definido, se toman muestras y se determina su distribución de tamaños de partículas. En la distribución de tamaños de partículas, la desviación del valor de d_{50} de la muestra inicial no debe ser mayor de 5%. Si, por ejemplo, el resultado de la distribución de tamaños de partículas antes del mezclamiento es como sigue:

Tamaño de partículas medio d_{50} = 23,72 µm

y el resultado de la distribución de tamaños de partículas después de mezclamiento es como sigue:

Tamaño de partículas medio d_{50} = 22,74 µm

entonces, se cumple esta condición.

Independientemente de las variantes de método I a III), puede ser necesario llevar a cabo una etapa de gelificación para algunos materiales de envoltura con el fin de endurecer el material de envoltura. Por lo tanto, por ejemplo, el material de envoltura puede ser un polisacárido, que después de aplicación gelifica por adición de Zn^{2+} o Ca^{2+}. Estas técnicas en principio son conocidas, y por lo tanto, un experto en la técnica es capaz de modificar o complementar adecuadamente los métodos descritos antes.

Las partículas compuestas de la invención se pueden usar para producir artículos para la higiene oral tales como, por ejemplo, pastas de dientes, enjuagues bucales y pulverizadores bucales. Estos artículos para la higiene oral en general contienen de 5% a 15% en peso de las partículas compuestas de la invención.

Métodos de medición

Análisis de XPS de la composición de la superficie

Una característica importante de las partículas compuestas descritas está en el mantenimiento de la superficie de la partícula de sílice. El ingrediente activo y la sustancia de envoltura se encuentran solamente en el sistema de poros,

y por lo tanto la superficie de la partícula sigue estando compuesta de grupos SiO_2. Esta característica es crítica con el fin de que mediante el uso de estas partículas compuestas, las propiedades de procesamiento originales y compatibilidades con diferentes formulaciones de recubrimiento, permanezcan inafectadas. La superficie de la partícula de sílice limpia, pura, se detecta mediante espectroscopia fotoelectrónica inducida por rayos X (XPS). Esta permite la detección sensible a la superficie de la composición elemental, y también un análisis de las condiciones de ligadura.

Principio de la medición

Una superficie del material es bombardeada en condiciones de ultra-alto vacío con radiación X suave (p. ej., MgKα, AlKα). Esto elimina lo que se llaman fotoelectrones, cuya energía cinética después de salir de la superficie del material se analiza usando un espectrómetro de electrones (figura 1).

Cuando la muestra medida es una muestra metálica que está en contacto de conducción eléctrica con el espectrómetro, la energía cinética de los fotoelectrones eliminados se da por:

$$E_{kin} = h\nu - E_B - \Phi_{Sp}'$$

es decir, la energía de la radiación X irradiada ($h\nu$) menos la energía de enlace (E_B) menos la función de trabajo del espectrómetro (Φ_{Sp}'). En el caso de materiales que no son conductores eléctricos, también hay contribuciones que hay que tener en cuenta. Por lo tanto, a partir de esta relación entre la energía de excitación y la energía cinética medida, se puede determinar la energía de enlace de los electrones a los átomos de la muestra. Esta energía depende directamente del estado de enlace químico de los elementos. Por lo tanto, por ejemplo, para platino metálico en un vehículo, el valor medido es diferente de aquel para platino divalente o tetravalente. El azufre sulfato da valores diferentes de los del azufre sulfuro o azufre sulfano, y PMMA da diferentes señales de oxígeno y carbono que el policarbonato, polioximetileno o teflón.

Un ejemplo clásico de un resultado de XPS se da en la figura 2. Es evidente que incluso se pueden identificar diferentes estados de enlace del carbono en el trifluoroacetato de etilo basándose en el “desplazamiento químico” de las señales de C. A partir del “desplazamiento químico” de las señales de XPS se puede, por lo tanto, diferenciar los átomos unidos de forma diferente unos de otros, como resultado de lo cual se puede determinar la magnitud de la fracción del vehículo y/o ingrediente activo y/o átomos de sustancia protectora en la superficie de los aditivos para la higiene oral de la invención. En vista de la posibilidad de poder diferenciar átomos unidos de diferente forma unos de otros, K. Siegbahn acuñó el nombre "ESCA" para esta técnica de medición (espectroscopia electrónica para análisis químico), puesto que suministra información química. Los espectros de XPS permiten determinar qué elementos están presentes en qué concentración en la región de las capas atómicas de la parte superior de los materiales, y el “desplazamiento químico” de las señales de XPS permite determinar el estado de enlace químico en el que existen.

Mediante métodos de evaluación asistidos por EDP se puede cuantificar esto con una alta reproducibilidad. Los valores determinados en este contexto típicamente corresponden a una cifra en porcentaje de área.

Usando el análisis de superficie general, por ejemplo, se puede capturar, por ejemplo, 0,5 cm^2 de una superficie de forma integral, aunque la profundidad de la penetración del análisis esté confinada a las capas atómicas en la parte superior. De esta forma, se promedian cualesquiera microinohomogeneidades presentes.

La medición de los fotoelectrones emitidos de la muestra, como en el caso de la técnica de XPS/ESCA, detecta exclusivamente la región de las capas atómicas de la parte superior, puesto que la longitud de paso libre promedio de estos electrones es solo unas pocas capas atómicas. Los electrones que son liberados por procedimientos de ionización en las capas más profundas ya no son capaces de alcanzar la superficie y por lo tanto no pueden salir de la muestra. Por consiguiente, la técnica de XPS que usa radiación de excitación de rayos X suaves y medición de los fotoelectrones de baja energía eliminados como resultado, es automáticamente específica de superficie y se centra en las propiedades de superficie de los materiales.

Una ventaja adicional de la XPS es que, aparte de hidrógeno y helio, se pueden detectar cuantitativamente incluso elementos ligeros tales como B, C, N y O, y hacer una observación directa de sus estados de enlace químico.

La figura 3 muestra, como una demostración general del funcionamiento del método de XPS, un espectro general de XPS de Sipernat® 50 cargado con 20% en peso de 2-Mi por el método de la invención de acuerdo con la reivindicación 15. Se puede ver claramente qué parte de la superficie está formada por SiO_2 y qué parte por 2-Mi (que no es un ingrediente activo de la invención, sino que es solamente una sustancia de demostración para el fin de ilustrar el método de XPS). Por resta del nivel de fondo y el uso de factores de sensibilidad relativa de los elementos, se pueden usar métodos estandarizados para determinar, a partir de estos datos, la información cuantitativa relacionada con la composición de la superficie.

Procedimiento para las mediciones de XPS

Las mediciones de XPS se llevan a cabo sobre lechos de polvo, con detección integral de 0,5 centímetros cuadrados en cada caso. Con el fin de prevenir la contaminación de la muestra y artefactos de la medición, las muestras se

ponen en un recipiente de muestra de tántalo ultra-puro, recubierto de oro (Alfa, 99,98%, aproximadamente 0,25 mm de espesor, aproximadamente de 1,5 a 2 cm de tamaño) de modo que no hay apelmazamiento, pegajosidad o compactación de las muestras. La cantidad de muestra se elige de modo que el soporte está mayoritariamente lleno y de modo que se pueda medir un área de al menos 0,5 centímetros cuadrados. Después, cada muestra se transfiere a una cámara preliminar del espectrómetro de XPS (sistema de XPS Leybold LHS12 o Leybold MAX 100) y se lleva a cabo extracción del aire de la cámara a 10^{-8} mbar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de esto, la muestra bajo análisis se transfiere a la cámara principal del espectrómetro de XPS y se aumenta el vacío a 4 x 10^{-10} mbar con el fin de prevenir impurezas y la medición de artefactos causados por posible contaminación con hidrocarburos o contaminación cruzada. La pureza del vacío y del gas residual en la cámara de medición del espectrómetro de XPS se vigila continuamente mediante un espectrómetro de masas del gas residual (Quadrex 200, Inficon).

Las mediciones de XPS se llevan a cabo por el método ESCA, usando radiación de MgKα, con una energía de 150 W. El analizador de energía de electrones (Leybold EA200) se hace trabajar con una energía de paso de 72 eV en el modo de "transmisión de analizador fija" (FAT). La referencia usada para la escala de energía de enlace del espectrómetro era la señal de $Au_4f_{7/2}$ de la referencia SCAA83 del National Physical Laboratory (NPL, Teddington, Reino Unido) a 84 eV, que se mide antes y después de la medición de la muestra que se analiza. La carga electrostática de las muestras que se analizan es compensada por electrones de baja energía de una fuente de electrones de incandescencia controlada que se monta en la proximidad del soporte de muestra. Esta fuente de emisión, a su vez, se protege y aísla térmicamente, con el fin de prevenir la transferencia de calor directa a la muestra que se analiza.

La evaluación se lleva a cabo de acuerdo con las recomendaciones generales del informe técnico DIN 39 y el National Physical Laboratory Report DMAA(A)97, Teddington, Reino Unido, enero de 1987, y del conocimiento existente del comité de trabajo sobre "surface and microregion analyses" NMP816 (DIN). Se usa un conjunto de datos DS 100 con el fin de evaluar los datos de XPS mediante rutinas convencionales (restando los satélites de rayos X y la señal de fondo, y teniendo en cuenta los factores de sensibilidad relativos válidos para el espectrómetro usado (y almacenado en el sistema de datos del espectrómetro) para el nivel de electrones indicado en cada caso). Todas las cifras se dan en porcentaje de área.

Análisis de las propiedades fisicoquímicas del material vehículo.

Determinación del número DBP:

La absorción de DBP (número de DBP), que es una medida de la absorbancia de una material vehículo poroso, se determina en un método basado en la norma DIN 53601, como sigue:

Se introducen 12,50 g de material vehículo en forma de polvo o de perla y con un contenido de humedad de 0%-10% (el contenido de humedad se ajusta si es necesario mediante secado en una cámara de secado a 105ºC) en una cámara de amasado (número de artículo 279061) del Brabender Absorptometer "E" (sin atenuación del filtro de salida del transductor de par). En el caso de gránulos, se usa la fracción tamizada de 3,15 a 1 mm (tamices de acero inoxidable de Retsch) (mediante presión suave de los gránulos a través del tamiz con un tamaño de poros de 3,15 mm usando una espátula de plástico). Con mezclamiento continuo (con rotación de los paneles de la amasadora a una velocidad de 125 rpm), se añade gota a gota ftalato de dibutilo a temperatura ambiente a la mezcla a una velocidad de 4 ml/min usando el dispositivo Brabender T 90/50 Dosiomat. Su incorporación mezclando tiene lugar con solo una pequeña cantidad de fuerza y se vigila mediante pantalla digital. Hacia el final de la determinación, la mezcla se convierte en una pasta, lo cual está indicado por un aumento notable de la fuerza necesaria. Cuando la pantalla muestra 600 dígitos (par de 0,6 Nm), un contacto eléctrico apaga tanto la amasadora como la alimentación de DBP. El motor sincrónico para el DBP se acopla a un contador digital, y así se puede leer el consumo de DBP en ml.

La absorción de DBP se da en la unidad de [g/(100 g)] sin cifras decimales, y se calcula usando la siguiente fórmula:

$$DBP = \frac{V * D * 100}{E} * \frac{g}{100g} + C$$

donde

DBP = absorción de DBP en g/(100 g)

V = consumo de DBP en ml

D = densidad de DBP en g/ml (1,047 g/ml a 20°C)

E = masa inicial de sílice en g

C = valor de corrección a partir de la tabla de corrección de humedad, en g/(100 g)

La absorción de DBP se define para materiales vehículos secados, anhidros. Cuando se usan materiales vehículo húmedos, en especial sílices precipitadas o geles de sílice, es necesario aplicar un factor en el valor de corrección de C para el cálculo de la absorción de DBP. Este valor se puede determinar a partir de la siguiente tabla de corrección; por ejemplo, un contenido de agua en el material vehículo de 5,8% implicaría una adición de 33 g/(100 g) para la absorción de DBP. El contenido de humedad del material vehículo se determina de acuerdo con el método descrito a continuación para la “Determinación del contenido de humedad o pérdida en el secado”.

Tabla 1: Tabla de corrección de la humedad para la absorción de ftalato de dibutilo, anhidro.

	,% contenido de humedad				
% contenido de humedad	,0	,2	,4	,6	,8
0	0	2	4	5	7
1	9	10	12	13	15
2	16	18	19	20	22
3	23	24	26	27	28
4	28	29	29	30	31
5	31	32	32	33	33
6	34	34	35	35	36
7	36	37	38	38	39
8	39	40	40	41	41
9	42	43	43	44	44
10	45	45	46	46	47

Determinación del contenido de humedad o pérdida en el secado

El contenido de humedad o pérdida en el secado (LoD, por sus siglas en inglés *Loss on Drying*) de los materiales vehículo se determina en un método basado en la norma ISO 787-2 después de 2 horas de secado a 105ºC. Esta pérdida en el secado está compuesta predominantemente de agua de humedad.

Procedimiento

Se pesan 10 g de material vehículo en forma de polvo, perla o gránulo con una precisión de 0,1 mg (masa inicial E) en una navecilla de pesada de vidrio seca con tapa de vidrio esmerilado (8 cm de diámetro, 3 cm de altura). Con la tapa abierta, la muestra se seca en un horno de secado a 105 ± 2ºC durante 2 h. Después, la navecilla de pesada se cierra y se enfría a temperatura ambiente en un armario desecador con gel de sílice como agente de secado. La navecilla de pesada/vaso de precipitados de vidrio se pesa con una precisión de 0,1 mg en una balanza de precisión, con el fin de determinar la masa final A. El contenido de humedad (LoD) en porcentaje se determina de acuerdo con

$$LoD = (1 - A/E) * 100,$$

donde A = masa final en g, y E = masa inicial en g.

Tamaño medio de partículas d_{50}

La distribución de partículas de los sistemas de producto de la invención se determina por el principio de difracción láser en un difractómetro láser (Horiba, LA-920).

El tamaño de partículas de los polvos se determina preparando una dispersión que tiene una fracción en peso de aproximadamente 1% en peso de SiO_2, agitando el polvo en agua.

Inmediatamente después de la operación de dispersión, la distribución de tamaños de partículas de una muestra de la dispersión se determina usando el difractómetro láser (Horiba, LA-920). El índice de refracción relativo que se va a seleccionar para la medición es 1,09. Todas las mediciones se hacen a temperatura ambiente. La distribución del tamaño de partículas y también las variables relevantes, tales como el tamaño de partículas medio d_{50} se calculan automáticamente mediante el instrumento y se presentan en una gráfica. Debe tomarse nota de las indicaciones en las instrucciones de operación.

Determinación de la superficie específica BET

La superficie específica por adsorción de nitrógeno (denominada en lo sucesivo como superficie específica BET) de la sílice en forma de polvo, que contiene partículas aproximadamente esféricas, o granulares, se determina en un método basado en la norma ISO 5794-1/Anexo D usando el instrumento TRISTAR 3000 (de Micromeritics) y la determinación de multipunto DIN-ISO 9277.

Determinación del volumen total de poros

El volumen total de poros se determina mediante porosimetría de mercurio. El método se basa en la intrusión de Hg de la norma DIN 66133 (con una tensión superficial de 480 mN/m y un ángulo de contacto de 140º) usando un instrumento Autopore IV 9500 de Micromeritics.

Antes de la medición, la sílice se somete a un tratamiento con presión. Esto se lleva a cabo usando una prensa hidráulica manual (Nº de orden 15011 de Specac Ltd., River House, 97 Cray Avenue, Orpington, Kent BR5 4HE, Reino Unido). Se pesan 250 mg de sílice en una boquilla de pelets con un diámetro interno de 13 mm, de Specac Ltd., y se carga con 1 t de acuerdo con la pantalla. Esta carga se mantiene durante 5 s y se reajusta si es necesario. Después, la muestra se descomprime y se seca en un armario de secado con aire forzado a 105 ± 2°C durante 4 h.

La sílice se pesa con una precisión de 0,001 g en el penetrómetro de tipo 10, y para la reproducibilidad eficaz de la medición, la masa inicial se selecciona de modo que el “volumen de capilar usado”, en otras palabras, el volumen en porcentaje de Hg consumido para llenar el penetrómetro es de 20% a 40%. Posteriormente se extrae el aire del penetrómetro lentamente a 50 µm de Hg y se deja a esa presión durante 5 min.

El instrumento Autopore trabaja de acuerdo con las instrucciones de operación con la versión de software IV 1.05. Cada medición se corrige mediante la medición de un blanco del penetrómetro. El intervalo de medición es 0,0042 - 414 MPa.

Determinación de la fluidez

La fluidez se evalúa usando recipientes de vidrio de flujo con diferentes diámetros de flujo de salida. La evaluación tiene lugar usando clasificaciones 1-7 (véase la tabla 2). La figura descrita es el recipiente de medición del cual el polvo todavía fluye sin llegar a detenerse.

Tabla 2

Recipiente nº	Anchura del flujo de salida [mm]	Evaluación mientras el flujo de polvo todavía es suave
1	2,5	Muy bueno
2	5	
3	8	
4	12	
5	18	
6	24	
7		Inadecuado (no pasa a través del nº 6)

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención, pero sin limitarla de ninguna forma.

Ejemplo 1:

Se añaden 40 ml de una solución de alginato sódico de concentración 1,5% en peso con agitación continua en una mezcladora de laboratorio Somakon a 20 g de SIPERNAT® 50 S. El polvo fluido resultante se introduce en 500 ml de una solución de $ZnCl_2$ de concentración 1% en peso y se agita en la misma usando un agitador magnético durante 1 hora. Las partículas se filtran y secan a 60º durante dos días. La concentración de iones de zinc es entonces 1% en peso, basado en la masa total de las partículas. Si la concentración de iones de zinc se va a aumentar, entonces se puede repetir el procedimiento de carga.

Ejemplo 2

En este ejemplo, los materiales vehículo se cargan con un ingrediente activo y además con un material de envoltura que libera un ingrediente activo adicional. Se cargan 20 g de SIPERNAT® 50 S en una mezcladora de laboratorio Somakon. La unidad de mezclamiento de doble pared se calienta a 50ºC y se añade 10% en peso de mentol cristalino al polvo de SiO_2. Mientras el mentol se funde y penetra en los poros, tiene lugar agitación continuamente a aproximadamente 200 rpm. Después, el aparato de mezcla se enfría lentamente, y el mentol solidifica en los poros.

Este ingrediente activo posteriormente se encapsula por el método descrito en el ejemplo 1, en el que debe asegurarse que no se supera la capacidad de acomodación máxima de las partículas, con el fin de que el polvo permanezca fluido en todo momento. Las partículas gelificadas en $ZnCl_2$ se secan en un armario de secado a vacío a 35ºC durante 3 días.

Ejemplo 3:

Del Sipernat cargado descrito en el ejemplo 1, se extraen 5 g y se dispersan en 100 ml de una solución de $CaCl_2$ 0,06 g/l o en 100 ml de una solución de NaCl 0,15 g/l. Los resultados para la liberación retardada se ilustran en la figura 4. Puede verse que, incluso después de 24 horas, todavía se libera ingrediente activo y por lo tanto se asegura el efecto a largo plazo.

Ejemplo 4:

Del Sipernat cargado descrito en el ejemplo 1, se extraen 5 g y se dispersan en 100 ml de una solución de NaCl 0,15 g/l, 2,5 g/l o 5 g/l. Los resultados para el efecto de la concentración de contraiones se ilustran en la figura 5. Esta muestra que también se puede influir en el tiempo y velocidad de liberación modificando la concentración de contraiones, como por ejemplo, mediante más adiciones al producto para el cuidado oral.

Ejemplo 5:

De las muestras producidas en el ejemplo 2, se toman 300 mg y se usan para ensayos antibacterianos en matraces de agitación de 50 ml. El microorganismo seleccionado era el microbio de ensayo convencional *Staphylococcus aureus,* y se documentó el efecto antibacteriano del material compuesto en la bacteria. El residuo del ensayo se expone en la figura 6. Es evidente que la exposición a las partículas compuestas de la invención mata más de 99% de los microbios.

REIVINDICACIONES

1.- Partículas compuestas como aditivo para pasta de dientes y enjuague bucal, que comprenden

- un vehículo poroso de SiO_2 amorfo, que tiene un tamaño medio de partículas de 3 a 50 µm, preferiblemente de 4 a 40 µm, más preferiblemente de 5 a 30 µm, muy preferiblemente de 6 a 25 µm, y una superficie específica de entre 50 y 550 m^2/g, preferiblemente de 100 a 500 m^2/g, más preferiblemente de 150 a 500 m^2/g

- y al menos un material de envoltura,

liberando el material de envoltura, después de la activación en la cámara oral, una sustancia activa, y/o las partículas compuestas que comprenden además al menos una sustancia activa,

y caracterizadas porque al menos un material de la envoltura es un alginato de zinc gelificado, que, después de activación en la cámara oral, preferiblemente por intercambio iónico, cambio de pH o degradación enzimática, libera un ingrediente activo.

2. Partículas compuestas según la reivindicación 1, caracterizadas porque al menos un material de envoltura es un material de envoltura mucoadhesivo y/o un material de envoltura que tiene efecto antibacteriano y/o antimicrobiano.

3. Partículas compuestas según la reivindicación 1, caracterizadas porque tienen una estructura de núcleo-cubierta en la que las partículas de SiO_2 están completamente envueltas con al menos un material de envoltura o porque la sustancia de envoltura o sustancias de envoltura se incorporan de forma tan extensa en los poros del vehículo de SiO_2 poroso que, como se demuestra por análisis de XPS de la capa atómica más externa del sistema de producto, al menos algo, preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 15%, muy preferiblemente al menos 20%, de la superficie externa de las partículas compuestas está formada por el material vehículo.

4. Partículas compuestas según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden un ingrediente activo y al menos un material de envoltura, teniendo las partículas compuestas bien una estructura de núcleo-cubierta en la que el ingrediente activo o ingredientes activos se alojan en los poros de las partículas de SiO_2 porosas y las partículas de SiO_2 están completamente envueltas con al menos un material de envoltura, o el ingrediente activo o ingredientes activos y la sustancia de envoltura o sustancias de envoltura se incorporan de forma tan extensa en los poros del vehículo de SiO_2 poroso que, como se demuestra por análisis de XPS de la capa atómica más externa del sistema de producto, al menos algo, preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 15%, muy preferiblemente al menos 20%, de la superficie externa de las partículas compuestas está formada por el material vehículo.

5. Partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque comprenden al menos un material de envoltura mucoadhesivo y al menos uno no mucoadhesivo.

6. Partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, caracterizadas porque la relación en peso de la sustancia de envoltura o la suma de las sustancias de envoltura al ingrediente activo o la suma de ingredientes activos está en el intervalo de 10:1 a 1:10.

7. Partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizadas porque dicho ingrediente activo tiene propiedades antibacterianas/antimicrobianas u odorizantes/aromatizantes.

8. Partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizadas porque el material de envoltura se selecciona de modo que el ingrediente activo es liberado en la cavidad oral por difusión, cambio de pH, degradación enzimática del material de envoltura, cambio de temperatura, intercambio iónico o disolución del material de envoltura.

9. Procedimiento para producir partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se pone en contacto al menos un dióxido de silicio amorfo poroso con al menos una sustancia de envoltura o con al menos un ingrediente activo y al menos una sustancia de envoltura.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se pone en contacto al menos un ingrediente activo con el dióxido de silicio amorfo, preferiblemente en forma de una solución o fundido del ingrediente activo, de modo que el ingrediente activo se absorbe en los poros del dióxido de silicio, que comprende las siguientes etapas:

a) introducción de al menos un material vehículo de SiO_2 amorfo en una unidad de mezclamiento de sólidos

g) adición de al menos una sustancia de envoltura

h) impregnación del vehículo con al menos una sustancia de envoltura.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque comprende además al menos una de las

siguientes etapas:

b) extracción del aire de la unidad de mezclamiento de sólidos

c) preimpregnación del material vehículo con al menos una sustancia de envoltura hasta un máximo de 50% en peso del valor de absorción de DBP

d) adición de al menos un ingrediente activo en la unidad de mezclamiento de sólidos

e) impregnación del vehículo con ingrediente activo

i) lavado y/o secado

f) inhibición del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa de las partículas del material vehículo, y/o lavado y/o secado

j) inhibición por reacción del ingrediente activo que se adhiere a la superficie externa del material vehículo, y/o lavado y/o secado.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque las etapas b) a e) y/o g) a h) se llevan a cabo repetidamente, siendo posible cuando se repiten las etapas d) y e) y/o g) y h), usar ingredientes activos y/o sustancias de envoltura iguales o diferentes en cada caso.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el material vehículo y el ingrediente/los ingredientes activos se mezclan antes de introducirlos en la unidad de mezclamiento de sólidos.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque la cantidad de sustancia/sustancias de envoltura añadida en la etapa g) es regulada de modo que la cantidad total de ingrediente/ingredientes activos y sustancia/sustancias de envoltura añadida en la producción de los sistemas de producto, es de 50% a 100% en peso del valor de absorción de DBP del material vehículo.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado porque la cantidad de sustancia/sustancias protectoras añadidas en la etapa g) es regulada de modo que la cantidad total de ingrediente/ingredientes activos y sustancia/sustancias de envoltura añadida en la producción de los sistemas de producto, es mayor que el volumen de poros total del material vehículo, y porque el exceso de sustancia/sustancias de envoltura es absorbido por adición del material vehículo y/o de material vehículo cargado con ingrediente/ingredientes activos.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizado porque el material de envoltura es un polisacárido que gelifica después de aplicación al vehículo, llevándose a cabo la gelificación preferiblemente mediante iones divalentes, más preferiblemente Zn^{2+} o Ca^{2+}.

17. Artículos para la higiene oral, preferiblemente pastas de dientes o enjuagues bucales, que comprenden al menos una partícula compuesta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, preferiblemente en una fracción de 5% a 15% en peso.

18. Uso de partículas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para producir artículos para la higiene oral.

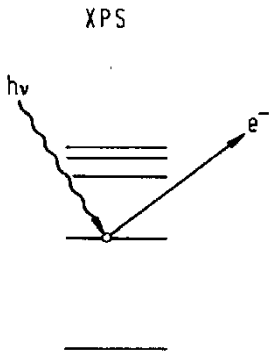

Figura 1 : Principio de espectrometría fotoelectrónica de rayos X XPS/ESCA

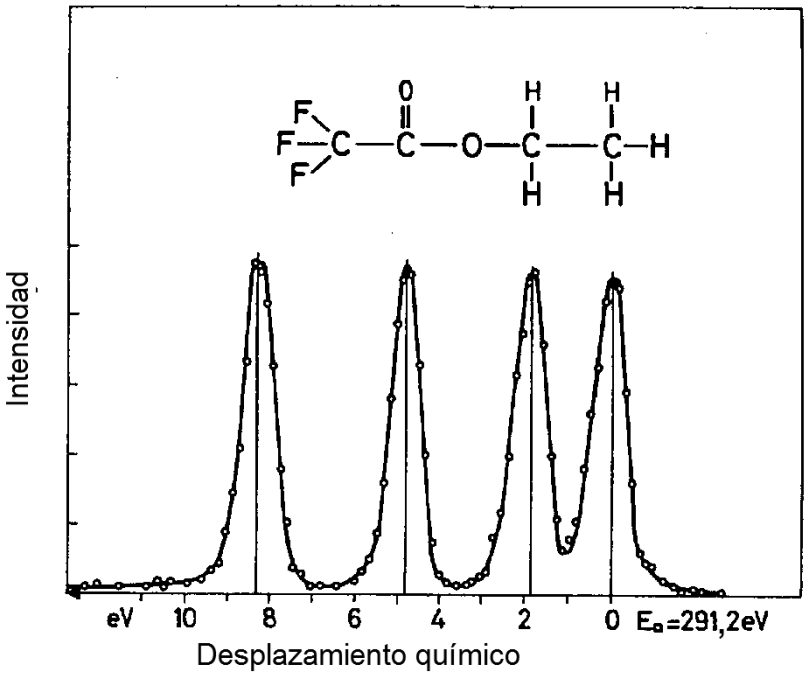

Figura 2: Espectro de XPS/ESCA para el ácido trifluoroacético

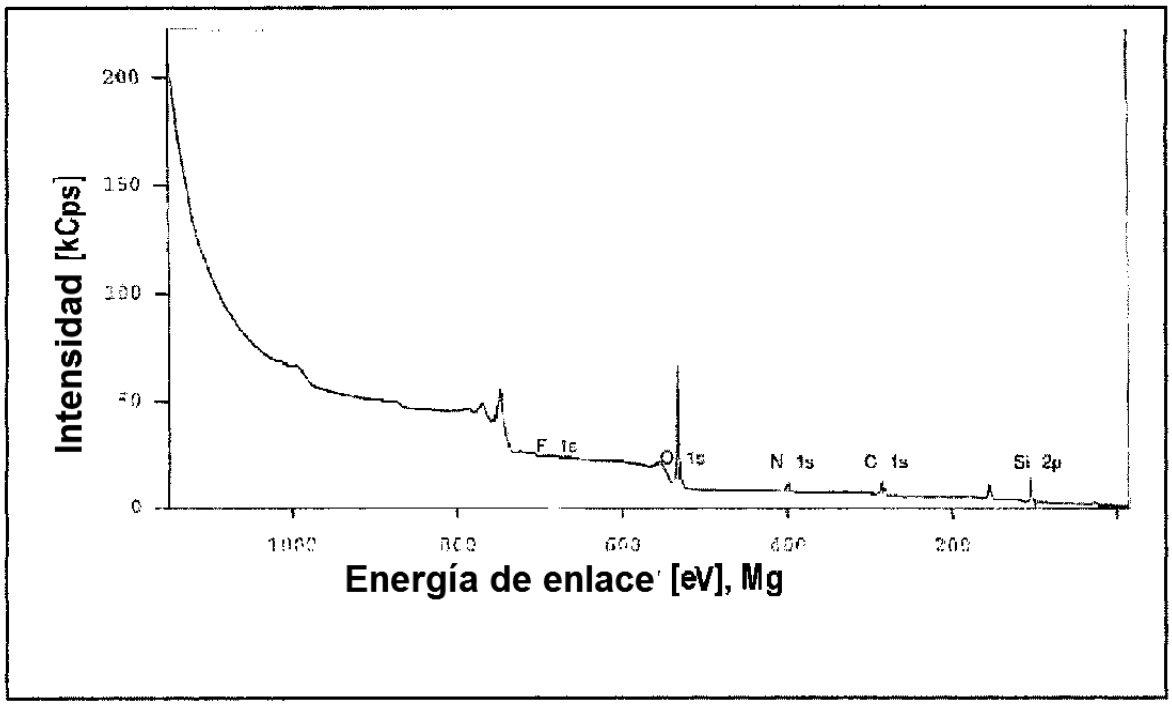

Figura 3:

Espectro general de XPS de Sipernat® 50 cargado con 20% en peso de 2-Mi, producido por el método de la invención

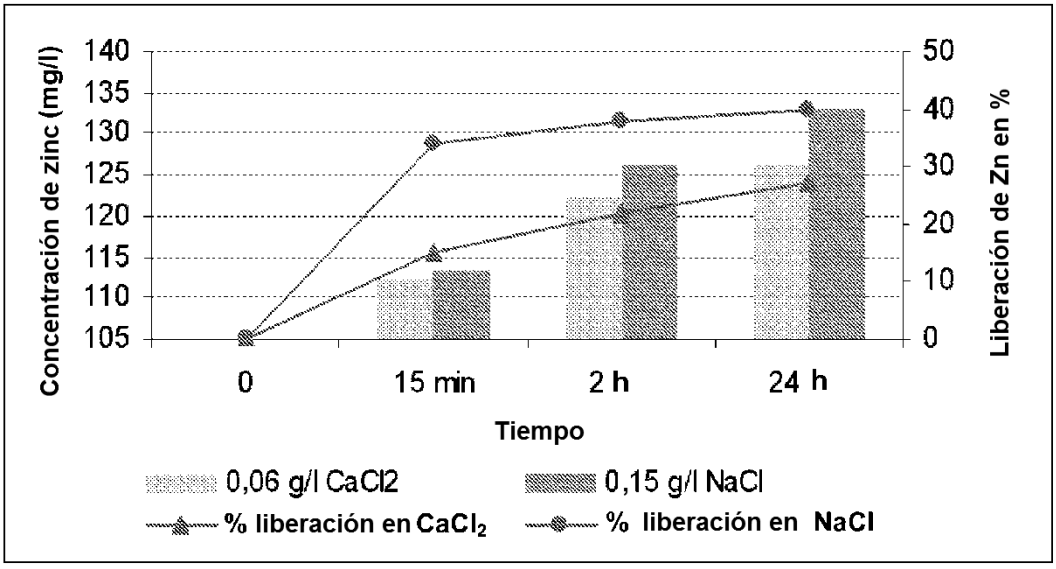

Figura 4:

Perfil de tiempo de la liberación de zinc iniciada por intercambio iónico del alginato de zinc en una solución de $CaCl_2$ o NaCl. Se puede ver que incluso después de 24 horas, todavía se libera ingrediente activo y por lo tanto se asegura el efecto a largo plazo.

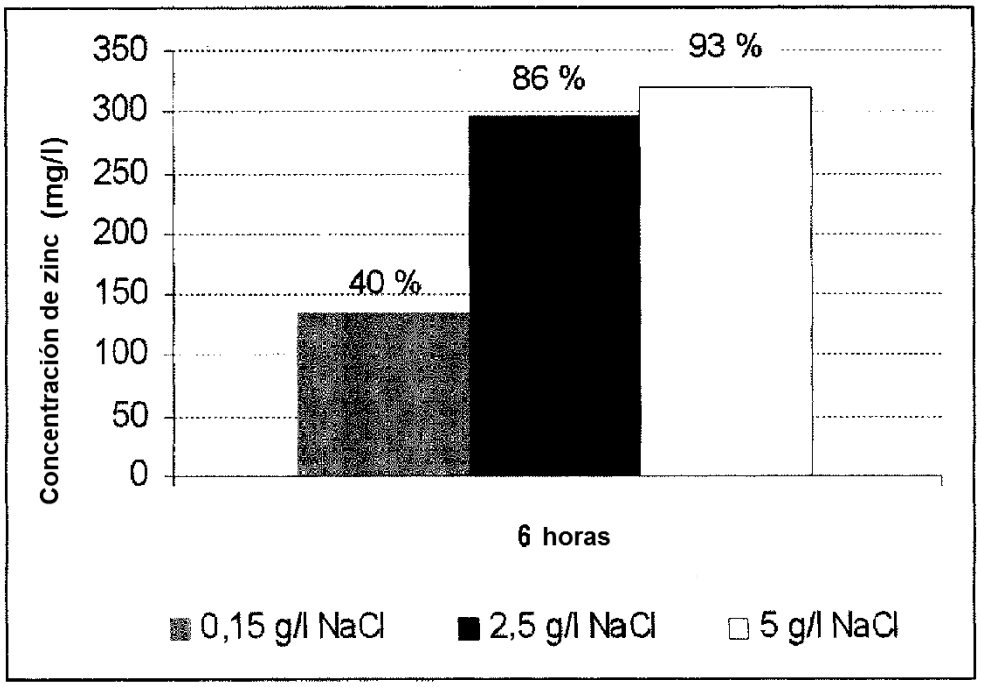

Figura 5:

Efecto de la concentración de contraiones en la liberación de zinc iniciada por intercambio iónico del alginato de zinc de las partículas compuestas de la invención después de 6 h.

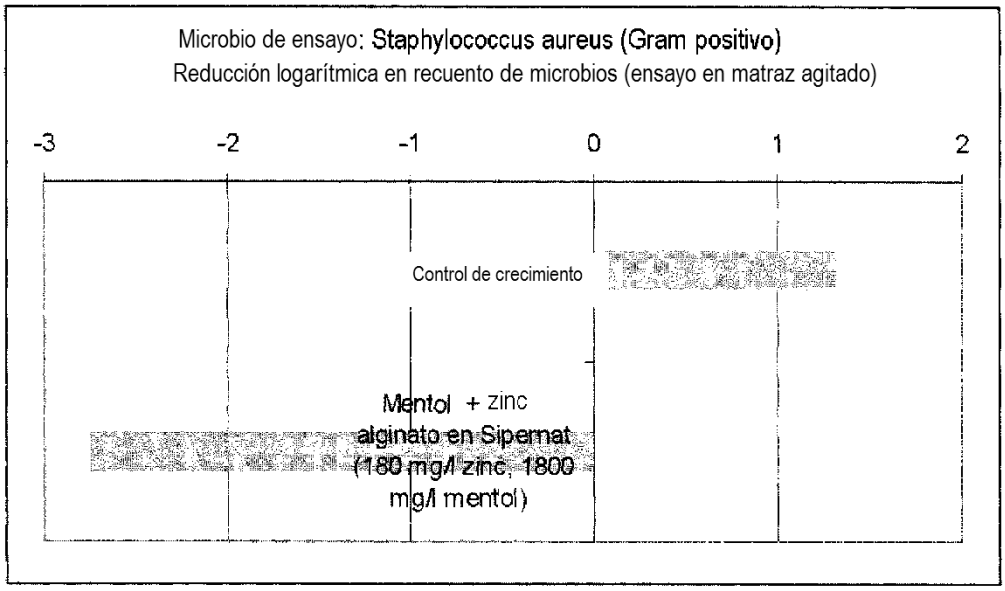

Figura 6:

Ensayo de la actividad de las partículas compuestas de la invención en Staphylococcus aureus.