



### OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



11) Número de publicación: 2 676 343

(51) Int. Cl.:

A61K 9/68 (2006.01) A61K 31/465 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01) A23G 4/00 (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

21.12.2010 PCT/DK2010/000181 (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional:

(87) Fecha y número de publicación internacional: 28.06.2012 WO12083947

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 21.12.2010 E 10803557 (7)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 18.04.2018 EP 2654738

(54) Título: Composición de goma de mascar que comprende ácido poliacrílico reticulado

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 18.07.2018

(73) Titular/es:

FERTIN PHARMA A/S (100.0%) Dandyvej 19 7100 Vejle, DK

(72) Inventor/es:

**NIELSEN, BRUNO PROVSTGAARD** 

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

#### **DESCRIPCIÓN**

Composición de goma de mascar que comprende ácido poliacrílico reticulado

#### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la goma de mascar. En particular, la presente invención se refiere al uso de un ácido poliacrílico reticulado en composiciones de goma de mascar. La invención puede usarse para potenciar la liberación de nicotina en una goma de mascar de nicotina.

#### Antecedentes

10

15

20

25

30

35

45

50

55

Una forma tradicional de producir una goma de mascar de nicotina es adicionar la nicotina en complejo con una resina de intercambio catiónico e incorporar este complejo en una formulación de goma de mascar.

El documento 3,901,248 describe una composición sustituta del fumado masticable con un complejo de resina de intercambio catiónico disperso en la base. Aunque la liberación de nicotina es controlada y permite liberar así la mayoría de la cantidad de nicotina que se adicionó inicialmente de la formulación de goma de mascar durante un período de tiempo predeterminado, la liberación de nicotina de la formulación de la goma de mascar no se parece a la liberación instantánea de nicotina de un cigarro.

El documento WO 96/00070 A1 describe composiciones orales para el tratamiento del ansia de nicotina. El Ejemplo II describe una goma de mascar que comprende nicotina y ácido poliacrílico que tiene un peso molecular promedio másico de aproximadamente 4500 disponible de Rohm y Haas. No se dan más detalles sobre el ácido poliacrílico del Ejemplo II.

#### Breve descripción de la invención

Por consiguiente, se proporciona una composición de goma de mascar que comprende una matriz de base de goma y una porción en masa, en donde la composición de goma de mascar incluye un ácido poliacrílico reticulado que se adiciona en una cantidad del 0,1 al 5,0 % en peso de la composición de goma de mascar, en donde el ácido poliacrílico reticulado es un policarbófilo o un carbómero.

Además, se proporciona un método para producir una composición masticable con el ácido poliacrílico reticulado que comprende las etapas de proporcionar una matriz de base de goma y una porción en masa, y adicionar un ácido poliacrílico reticulado como parte de la porción en masa después de mezclar la matriz de base de goma.

#### Descripción detallada

Sorprendentemente, se vio que la adición de un ácido poliacrílico reticulado, tal como un carbómero, en una cantidad del 0,1 al 5,0 % en peso de la composición de goma de mascar proporciona varias ventajas importantes en comparación con la técnica anterior.

Una de las ventajas de la presente invención es que la adición del ácido poliacrílico reticulado, tal como un carbómero, puede potenciar significativamente la liberación de nicotina en comparación con la técnica anterior.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una composición de goma de mascar que comprende una matriz de base de goma y una porción en masa, en donde la composición de goma de mascar comprende nicotina e incluye un ácido poliacrílico reticulado que se adiciona en una cantidad del 0,1 al 5,0 % en peso de la composición de goma de mascar, en donde el ácido poliacrílico reticulado es un policarbófilo o un carbómero. La mayor liberación de nicotina de la composición de goma de mascar es altamente inesperada y resuelve una necesidad largamente deseada en el campo de la goma de mascar de nicotina.

Desde que se lanzaron al mercado los primeros productos de goma de mascar de nicotina, el objetivo fue obtener los mismos efectos instantáneos que pueden verse al fumar un cigarrillo. Sin embargo, se cree que ha habido un prejuicio para permitir una liberación instantánea de nicotina de una goma de mascar. Esto se razonó principalmente por el hecho de que la goma de mascar comprende una base de goma hidrofóbica que tradicionalmente se cree que frena la liberación de nicotina.

El ácido poliacrílico reticulado se conoce en la industria farmacéutica también por ralentizar la liberación de los ingredientes activos. En particular se usaron ácidos poliacrílicos reticulados, tales como carbómeros, en pastillas como aglutinantes con el fin de retrasar la liberación de los ingredientes activos de la tableta. Además, los ácidos poliacrílicos reticulados, como los carbómeros, se usaron en pastillas como mucoadhesivos para retrasar la absorción de los ingredientes activos a través de la mucosa oral.

Los inventores de la presente invención encontraron el efecto opuesto en la goma de mascar, es decir una liberación aumentada de ingredientes activos, tales como nicotina, después de adicionar ácido poliacrílico reticulado, tal como un carbómero, a la formulación de goma de mascar, lo que es contrario a las expectativas.

- Aunque el ácido poliacrílico reticulado, tal como un carbómero, tiene el beneficio de ser de naturaleza hidrofóbica y por lo tanto es compatible con la naturaleza hidrofóbica de la base de goma de mascar tradicional, no se esperaba en absoluto que la liberación de ingredientes activos, tales como la nicotina, pudiera aumentarse mediante la adición del ácido poliacrílico reticulado a la composición de goma de mascar.
- Sin pretender imponer ninguna teoría se cree que la naturaleza reticulada del ácido poliacrílico de acuerdo con la invención es necesaria para obtener los beneficios de la presente invención. Se cree que la naturaleza reticulada permite una mayor absorción de agua durante la masticación de la goma de mascar, por lo que se cree que una cantidad aumentada del ingrediente activo, tal como nicotina, se libera de la composición de goma de mascar, mientras se mantiene al ácido poliacrílico reticulado como parte de la matriz de la goma de mascar durante la masticación.

15

60

Otra ventaja de la invención es que se obtiene una textura mejorada de acuerdo con la invención. Se cree que la naturaleza reticulada permite un aumento de la absorción de agua durante la masticación de la goma de mascar, mientras se mantiene el ácido poliacrílico reticulado como parte de la matriz de la goma de mascar durante la masticación. En el presente contexto este efecto puede medirse como un volumen aumentado de la matriz de goma de mascar después de la masticación en comparación con una situación en la que no se adicione un ácido poliacrílico reticulado. Este efecto técnico resuelve el problema de las pequeñas matrices de goma de mascar después de una masticación extensiva, y proporciona así un volumen aumentado de la matriz de la goma de mascar después de una masticación extensa.

- Dado que tradicionalmente se retiene una gran cantidad de ingredientes activos, tales como nicotina, en la formulación de goma de mascar incluso después de una masticación pronunciada, el impacto directo de la invención en términos de beneficio económico es que una cantidad menor de ingredientes activos, tales como nicotina, sería necesaria dar la misma cantidad de liberación de ingrediente activo o dar el mismo alivio de ansiedad cuando se usa nicotina.
- Para sorpresa de los inventores de la presente invención, se observó que la estabilidad de la formulación final de goma de mascar estaba en un nivel aceptable cuando se usaba el ácido poliacrílico reticulado de acuerdo con la invención en comparación con una formulación sin el ácido poliacrílico reticulado.
- En adición, la invención puede usarse en otro aspecto para mejorar la degradación de la goma de mascar degradable que tiene una matriz de base de goma con un polímero de base de goma degradable ambientalmente. En este contexto se cree que el aumento de la absorción de agua durante la masticación de la goma de mascar de acuerdo con la invención promueve la degradación después de que la masa de la goma de mascar se mastique y se deposite en condiciones ambientales.
- Como se usa en la presente descripción, el término "formulación de goma de mascar" pretende significar todos los productos de goma masticables.
  - El término "masticación in vitro" pretende significar que el sistema de goma de mascar se mastica de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C.
- En la presente descripción se pretende que términos tales como "liberación potenciada" o "liberación aumentada" o "liberación mejorada" signifique que la cantidad de ingrediente activo liberado de la formulación de goma de mascar de acuerdo con la invención a lo largo del tiempo en una configuración in vitro como se define en el presente contexto es mayor que la cantidad de ingredientes activos liberados de la formulación de goma de mascar a lo largo del tiempo cuando no se adiciona ácido poliacrílico reticulado a la formulación de goma de mascar.
  - El término "matriz de base de goma" pretende significar los ingredientes de base de goma principalmente insolubles que se mezclan juntos antes de que se adicione la porción en masa de la formulación de goma de mascar.
- El término "porción en masa" pretende significar los ingredientes de goma de mascar principalmente solubles que se mezclan en la matriz de base de goma después de que se mezcló.
  - El término "peso de la formulación de goma de mascar" o una fraseología similar que signifique lo mismo se define en el presente contexto como peso de la formulación de goma de mascar, sin incluir el peso de un recubrimiento externo, tal como un revestimiento duro, revestimiento blando, y similares.
  - Por la expresión "goma de mascar" se entiende cualquier goma de mascar tal como goma de mascar extruida, goma de mascar rellena en el centro, goma de mascar que imite un caramelo, goma de mascar comprimida, en losas o barras.
- El término "carbómero" se refiere habitualmente a polímeros de alto peso de ácido acrílico que se reticulan con alil 65 sacarosa o alil éteres de pentaeritritol, que contienen típicamente entre 52 y 68 % de grupos de ácido carboxílico calculados sobre la base seca.

Por el término "policarbófilo" se entiende usualmente un polímero de ácido acrílico de alto peso reticulado con divinilglicol.

En el presente contexto el término "estable" significa estable de acuerdo con las directrices ICH, es decir, al menos 18 meses cuando el producto primario empaquetado se almacena en una cámara climática a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa de 60 %.

5

10

20

25

30

35

50

65

La cantidad de ácido poliacrílico reticulado es importante de acuerdo con la invención. Cuando se usa una cantidad demasiado alta de ácido poliacrílico reticulado, la base de goma de mascar puede desintegrarse. Esto puede apreciarse particularmente en cantidades superiores a 5,0 % de ácido poliacrílico reticulado en peso de la formulación de goma de mascar, pero depende, además, de la composición real de la matriz de base de goma y de la porción en masa de la composición de goma de mascar. Cuando se usa una cantidad demasiado baja de ácido poliacrílico reticulado, el beneficio de la invención no es tan pronunciado. Sin embargo, tan solo 0,1 % en peso de ácido poliacrílico reticulado puede dar un efecto técnico.

En algunas modalidades de la invención se observa el efecto óptimo de la invención cuando se usa una cantidad de ácido poliacrílico reticulado del 0,1 al 5,0 % en peso de la formulación de goma de mascar.

Una de las perspectivas de la presente invención es que es posible diseñar la liberación de nicotina por la cantidad de ácido poliacrílico reticulado que se adiciona a la formulación de goma de mascar. En algunas situaciones puede ser deseable tener una liberación instantánea del ingrediente activo, es decir, nicotina, al inicio de la masticación. En algunas otras situaciones puede ser deseable tener una liberación del ingrediente activo, nicotina, que permita un alivio predeterminado del ingrediente activo para el paciente que lo necesite.

En algunas modalidades de la invención el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en forma de polvo.

En algunas modalidades preferidas de la invención el ácido poliacrílico reticulado se adiciona como parte de la porción en masa después de mezclar la matriz de base de goma. Se ha apreciado que la liberación del ingrediente activo, nicotina, puede potenciarse mediante la adición del ácido poliacrílico reticulado como parte de la porción en masa después de mezclar la matriz de base de goma. En algunas otras modalidades de la invención el ácido poliacrílico reticulado se adiciona como parte de los componentes en la matriz base de goma, aunque actualmente se contempla que el mejor efecto de liberación se observa cuando se adiciona el ácido poliacrílico reticulado como parte de la porción en masa.

En algunas modalidades, el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,1 a 4,5 % en peso de la composición de goma de mascar.

En algunas modalidades el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,2 a 4 % en peso de la composición de goma de mascar.

En algunas modalidades el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,5 a 3,5 % en peso de la composición de goma de mascar.

En algunas modalidades el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,5 a 3,0 % en peso de la composición de goma de mascar.

45 En algunas modalidades el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,5 a 2,5 % en peso de la composición de goma de mascar.

De acuerdo con la invención, la adición del ácido poliacrílico reticulado puede mejorar la liberación de nicotina de la composición de goma de mascar.

En algunas modalidades de la invención el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos 50 % del contenido que se adicionó inicialmente.

En algunas modalidades de la invención el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos el 60 % del contenido que se adicionó inicialmente.

En algunas modalidades de la invención el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos el 70 % del contenido que se adicionó inicialmente.

En algunas modalidades de la invención el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos 80 % del contenido que se adicionó inicialmente.

De acuerdo con la invención, la matriz de base de goma puede constituir de 50 a 80 % en peso de la composición de goma de mascar. La cantidad de base de goma puede en algunas modalidades constituir de 60 a 70 % en peso de la composición de goma de mascar. La cantidad de base de goma se considera que tiene un impacto en la liberación del ingrediente activo, nicotina. Una gran cantidad de base de goma puede en principio retrasar la liberación del ingrediente activo, nicotina, mientras que una baja cantidad de base de goma puede mejorar la liberación del ingrediente activo, nicotina.

De acuerdo con otras modalidades de la invención, la matriz de base de goma puede constituir de 20 a 50 % en peso de la composición de goma de mascar. La cantidad de base de goma puede en algunas modalidades constituir de 30 a 40 % en peso de la composición de goma de mascar.

En algunas modalidades de la invención el ácido poliacrílico reticulado es un policarbófilo.

En algunas modalidades de la invención el ácido poliacrílico reticulado es un carbómero.

15 En algunas modalidades de la invención, el carbómero se selecciona del grupo que consiste en Carbómero 934,

Carbómero 971, Carbómero 974 y mezclas de estos.

En algunas modalidades de la invención, el carbómero es Carbómero 934. En algunas modalidades de la invención, el 20 carbómero es Carbómero 971. En algunas modalidades de la invención, el carbómero es Carbómero 974.

En algunas modalidades de la invención, el ácido poliacrílico reticulado forma un vehículo para la nicotina.

Aunque la modalidad actualmente preferida de la invención consiste en adicionar el ácido poliacrílico reticulado separado 25 del ingrediente activo, en algunas modalidades puede preferirse usar el ácido poliacrílico reticulado como vehículo para el ingrediente activo, nicotina. La naturaleza ácida del ácido poliacrílico reticulado puede ser especialmente ventajosa como sustrato para la nicotina en su forma iónica. Se cree que un complejo entre nicotina y ácido poliacrílico reticulado es estable y proporciona efectos ventajosos particulares en términos de propiedades de liberación en comparación con la técnica anterior.

En algunas modalidades de la invención, la nicotina se une reversiblemente al ácido poliacrílico reticulado. La reversibilidad puede parecerse a de la resina de polacrilex de nicotina que se usa tradicionalmente.

Las resinas de intercambio iónico catiónicas se conocen bien en la técnica y la presente invención abarca todas estas. 35 Una resina de intercambio catiónico preferida es un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos. Las resinas de intercambio catiónico representativas adecuadas para usar de acuerdo con la presente invención se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 3.901.248. Las resinas de intercambio catiónico preferidas son las conocidas en la técnica como resinas Amberlite® de Rohm y Haas, París, Cedex, Francia e incluyen, por ejemplo, Amberlite® IR20, Amberlite® IRP69, Amberlite® IRP64, Amberlite® IRP58, Amberlite®. IRC50 y Amberlite® IRP69. Las resinas de intercambio catiónico preferidas son resina de intercambio iónico de polacrilex (Amberlite® IRP64) y una resina de intercambio ácido débil Purolite C115HMR de Purolite.

En una modalidad de la invención la resina de intercambio catiónico se selecciona del grupo que consiste en (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos tales como polacrilex (Amberlite® IRP64) (ii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente acídica que contiene grupos funcionales sulfónicos, y (iii) un tipo de resina de poliestireno, con acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos.

En algunas modalidades de la invención, la nicotina se selecciona del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, como una resina de nicotina de polacrilex, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a celulosa, tal como microesferas microcristalinas o de almidón, y mezclas de estas.

En una modalidad preferida de la invención, la nicotina incluye una resina de polacrilex de nicotina.

55 En algunas modalidades de la invención, la nicotina incluye una sal de nicotina, tal como un bitartrato de nicotina.

En algunas modalidades de la invención, la nicotina incluye una base de nicotina.

En una modalidad de la invención el ingrediente activo es nicotina en cualquier forma.

En algunas modalidades de la invención, la nicotina se incluye en una concentración de 1,0 a 5,0 mg.

Usualmente la goma de mascar de nicotina se proporciona en dos concentraciones, una de 2 mg y otra de 4 mg.

5

10

30

40

45

50

En algunas modalidades de la invención, la adición de ácido poliacrílico reticulado a la composición de goma de mascar implica que puede usarse una menor cantidad de nicotina para administrar la dosis requerida de nicotina al paciente que lo necesite.

5 En algunas modalidades de la invención, la nicotina se incluye en una concentración de 0,5 a 1,5 mg.

10

15

25

30

45

50

En algunas modalidades de la invención, se adiciona un tampón, el tampón se selecciona del grupo que consiste en tampones tris, tampones de aminoácidos, carbonato, que incluye monocarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio y sodio, por ejemplo, citrato trisódico y tripotásico, o amonio, y mezclas de estos.

Cuando se usa un tampón, el tampón preferido es bicarbonato de sodio. En algunas modalidades el tampón no es parte de la formulación de goma de mascar. Esto puede ser, por ejemplo, el caso cuando la nicotina está presente en su forma base. En algunas otras modalidades, el tampón es parte de la formulación de goma de mascar. Esto puede ser, por ejemplo, el caso cuando la nicotina está presente en forma de una sal o en su forma iónica.

En algunas modalidades de la invención el tampón se usa junto con resina de polacrilex de nicotina.

Sin pretender imponer ninguna teoría se cree que la unión del agua por el ácido poliacrílico reticulado puede dar lugar a un efecto tampón más pronunciado y a su vez a una liberación potenciada de nicotina de la formulación de goma de mascar. Esto puede verse especialmente cuando se usa nicotina en forma de resina de polacrilex de nicotina.

En algunas modalidades de la invención, la cantidad de tampón es del 0,5 a 10 % en peso de la composición de goma de mascar.

Se contempla que el pH en un sujeto humano es diferente de sujeto a sujeto. En consecuencia, algunos sujetos pueden tener un pH en la cavidad oral que es más bajo que otros sujetos. Por lo tanto, el aumento en el valor de pH dependerá del sujeto en cuestión, lo que a su vez hace que la distinción de un valor de pH absoluto no sea tan significativo como el valor de pH relativo, tal como un aumento en las unidades de pH.

En algunas modalidades de la invención la matriz de base de goma comprende una primera cantidad de tampón del 2 al 20 por ciento en peso de la matriz de base de goma. En estas modalidades la aglomeración se evita o se limita a un bajo grado.

En general el valor de pH de la saliva en un sujeto humano es justo por debajo de 7. En algunas modalidades de la invención un valor de pH superior a 8,0 es importante para obtener condiciones en la cavidad oral para una mejor higiene oral. Se cree que un pH superior a 8,0 previene la caries y disminuye los síntomas de la gingivitis u otros trastornos en la cavidad oral. En algunas otras modalidades se cree que un pH superior a 8,0 disminuye los síntomas de afecciones ácidas en el estómago de un sujeto humano. En algunas modalidades adicionales un pH superior a 8,0 soporta la liberación de ingredientes adicionales en la formulación de goma de mascar, tal como un ingrediente activo, tal como ingredientes farmacéuticos activos, tal como nicotina.

En algunas modalidades de la invención el tampón se selecciona del grupo que consiste en un carbonato, que incluye monocarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio y sodio, por ejemplo, citrato trisódico y tripotásico, o amonio, tampón tris, aminoácidos y mezclas de estos.

El tampón puede en cierta medida ser microencapsulado o recubierto de alguna manera como gránulos con polímeros y/o lípidos para ser menos soluble en la saliva que el uno o más agentes de tamponamiento. Tal microencapsulación controla la velocidad de disolución mediante la cual se extiende el marco de tiempo del efecto de tamponamiento. Con el fin de aumentar aún más la capacidad de tamponamiento sin aumentar correspondientemente el pH, puede usarse en modalidades específicas un segundo agente de tamponamiento o agente de tamponamiento auxiliar al primer agente de tamponamiento, tal como tampones de bicarbonato de sodio o de potasio.

55 Sin embargo, en una modalidad actualmente preferida se prefiere un tampón alcalino, tal como carbonato de sodio.

En una modalidad actualmente preferida, el primer tampón es carbonato de sodio y el segundo tampón es carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

- 60 En una modalidad actualmente preferida la cantidad del primer tampón es del 3 a 7,5 por ciento en peso de la matriz de base de goma y el tampón es carbonato de sodio, y la cantidad del segundo tampón es de 1 a 3 por ciento en peso de la composición de goma de mascar y el tampón es carbonato de sodio, y la cantidad del segundo tampón es de 0,5 a 1,5 por ciento en peso de la composición de goma de mascar y el tampón es bicarbonato de sodio.
- 65 Se contempla que el uso de un primer tampón en la matriz de base de goma y un segundo tampón en la formulación de goma de mascar, no adicionado durante la fabricación de la matriz de base de goma, proporciona una sinergia en el

sentido de que se optimiza el perfil de pH. La adición del tampón en una formulación de goma de mascar sin adicionar un tampón a la matriz de base de goma da lugar a un pico de pH alto inicial que es un inconveniente para el consumidor del producto ya que da un sabor de, por ejemplo, una sustancia alcalina. Esto se evita mediante la adición de tanto el primer tampón como del segundo tampón de acuerdo con la invención.

5

De acuerdo con la invención la presencia de un tampón permite en sinergia con un ingrediente activo, tal como un ingrediente farmacéutico activo, apoya la liberación. En particular cuando el ingrediente activo depende del pH, el tampón puede apoyar la liberación del ingrediente activo de tal manera que controle la liberación del ingrediente activo, tal como un ingrediente farmacéutico activo, tal como nicotina.

10

En algunas modalidades de la invención, la matriz de base de goma comprende un polímero de base de goma degradable ambientalmente y nicotina. Se contempla que un ácido poliacrílico reticulado potencia la degradación del polímero degradable mediante la unión del agua en la matriz de goma de mascar durante la masticación.

15

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para producir una composición de masticación con el ácido poliacrílico reticulado de acuerdo con la invención que proporciona una matriz de base de goma y una porción en masa, y la adición de un ácido poliacrílico reticulado como parte de la porción en masa después de mezclar la matriz de base de goma. Se describe, además, un método para potenciar la liberación de nicotina en una goma de mascar que comprende la composición de goma de mascar de acuerdo con la invención.

20

La matriz de base de goma de acuerdo con la presente invención puede comprender dos o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en elastómeros, plastificantes de elastómeros, resinas, polivinil acetato, resinas hidrogenadas, politerpeno, cargas, grasas y ceras, o cualquier combinación de estos.

25

Debe observarse que pueden aplicarse diversas concentraciones de matriz de base de goma en el núcleo de goma de mascar final dentro del alcance de la invención.

30

De acuerdo con la invención una cantidad preferida de matriz de base de goma en la goma de mascar final es superior al 30 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar, tal como superior al 35 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar, tal como superior al 40 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar, tal como superior al 45 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar, tal como de aproximadamente el 40 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar, tal como de aproximadamente el 47 por ciento en peso del núcleo de goma de mascar.

35

La composición de las formulaciones de base de goma puede variar sustancialmente en dependencia del producto particular a preparar y de la masticación deseada y otras características sensoriales del producto final. Sin embargo, los intervalos típicos (% en peso) de los componentes básicos de goma anteriores son: de 5 a 80 % en peso de compuestos elastoméricos, de 5 a 80 % en peso de plastificantes elastoméricos, de 0 a 40 % en peso de ceras, de 5 a 35 % en peso de suavizante, de 0 a 50 % en peso de carga, y de 0 a 5 % en peso de diversos ingredientes como antioxidantes, colorantes, etc. La base de goma puede comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento, en peso, de la goma de mascar, más comúnmente la base de goma comprende de 10 a aproximadamente 60 por ciento, en peso, de la goma.

40

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

45

Los plastificantes elastoméricos varían la firmeza de la base de goma. Su especificidad sobre la ruptura de la cadena intermolecular de elastómero (plastificación) junto con sus diferentes puntos de reblandecimiento provocan diversos grados de firmeza y compatibilidad de las gomas terminadas cuando se usan en la base. Esto puede ser importante cuando se guiere proporcionar una mayor exposición de la cadena elastomérica a las cadenas de alcano de las ceras.

50

Los compuestos elastoméricos pueden ser de origen natural pero, preferentemente, son de origen sintético, preferentemente, poliésteres sintéticos.

55

Los elastómeros (cauchos) que se emplean en la base de goma pueden variar en dependencia de diversos factores tales como el tipo de base de goma deseada, la textura de la composición de goma deseada y de los otros componentes usados en la composición para obtener el producto final de goma de mascar. El elastómero puede ser cualquier polímero insoluble en agua que se conozca en la técnica, e incluye los polímeros de goma que se utilizan para gomas de mascar y chicles. Ejemplos ilustrativos de polímeros adecuados en bases de goma incluyen tanto elastómeros naturales como sintéticos. Por ejemplo, aquellos polímeros que son adecuados en composiciones de base de goma incluyen, sin limitación, sustancias naturales (de origen vegetal) tales como goma de chicle, caucho natural, goma de corona, níspero, rosidinha, jelutong, perillo, niger gutta, tunu, balata, guttapercha, lechi capsi, sorva, gutta kay, y similares, y mezclas de estos. Los ejemplos de elastómeros sintéticos incluyen, sin limitación, copolímeros de estireno-butadieno (SBR), poliisobutileno, copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, polivinil acetato y similares, y mezclas de estos.

65

De acuerdo con la invención, el peso molecular preferido de los elastómeros está por debajo de 500.000 (MW) para dar un producto homogéneo que es más fácil de fabricar y que proporciona un perfil de liberación optimizado de pH y/o de agentes activos.

- Pueden usarse resinas naturales de acuerdo con la invención y pueden ser ésteres de colofonia naturales, a menudo denominados gomas éster que incluyen como ejemplos ésteres de glicerol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres de glicerol de colofonias polimerizadas, ésteres de glicerol de colofonias parcialmente dimerizadas, ésteres de glicerol de colofonias de tall oil, ésteres de pentaeritritol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres metílicos de colofonias, ésteres metílicos parcialmente hidrogenados de colofonias, ésteres de pentaeritritol de colofonias, resinas sintéticas tales como resinas de terpeno derivadas de alfapineno, betapineno y/o d-limoneno, y resinas de terpenos naturales.
  - En una modalidad de la invención, la resina comprende resinas terpénicas, por ejemplo, derivadas de alfapineno, betapineno y/o d-limoneno, resinas de terpeno naturales, ésteres de glicerol de colofonias, colofonias de tall oil, colofonias de madera u otros derivados de estos tales como ésteres de glicerol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres de glicerol de colofonias parcialmente dimerizadas, ésteres de pentaeritritol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres metílicos de colofonias, ésteres metílicos parcialmente hidrogenados de colofonias o ésteres de pentaeritritol de colofonias y combinaciones de estos.

15

- Sin embargo, en una modalidad preferida de la invención las resinas de politerpeno pueden evitarse para proporcionar un producto homogéneo que sea más fácil de fabricar y que proporcione un perfil de liberación optimizado de pH y/o de los ingredientes activos.
- Las bases de goma se preparan típicamente mediante la adición de una cantidad del elastómero, elastómero plastificante y carga, y en ocasiones de un polímero de vinilo, a una mezcladora de cuchillas sigma calentada (10 °C 120 °C) con una relación de velocidad de adelante hacia atrás de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1, la relación más alta se usa típicamente para la base de goma que requiere una combinación más rigurosa de sus elastómeros.
- Las cantidades iniciales de ingredientes que comprenden la masa inicial pueden determinarse por la capacidad de trabajo de la caldera de mezcla para alcanzar una consistencia adecuada y por el grado de combinación deseado para romper el elastómero y aumentar la ramificación de la cadena. Cuanto mayor sea el nivel de carga al inicio o con la selección de una carga que tenga una cierta distribución de tamaño de partícula, mayor será el grado de combinación y así se romperán más de la reticulación de las cadenas elastoméricas, lo que provoca más ramificación del elastómero por lo tanto bases de goma de menor viscosidad y por lo tanto bases de goma finales más blandas y gomas fabricadas a partir de tales bases de goma. Cuanto mayor sea el tiempo de combinación, con el uso de ingredientes de base de goma de punto de reblandecimiento o de peso molecular menores, menor será la viscosidad y la firmeza de la base de goma final.
  - La combinación normalmente comienza a ser efectiva una vez que los ingredientes se acumularon juntos. La duración del tiempo de combinación puede estar entre 15 minutos y 90 minutos.
  - Preferentemente, el tiempo de combinación es de 20 minutos a aproximadamente 60 minutos. La cantidad de plastificante de elastómero adicionado depende del nivel de elastómero y de la carga presente. Si se adiciona demasiado plastificante de elastómero, la masa inicial se vuelve más plastificada y no homogénea.
- Después de que los ingredientes iniciales se formen homogéneamente y se mezclen durante el tiempo deseado, el resto de los ingredientes de la base de goma se adiciona de manera secuencial hasta que se alcanza una masa fundida completamente homogénea. Típicamente, cualquier resto de elastómero, plastificante de elastómero, polímero de vinilo y carga, se adiciona dentro de los 60 minutos después del tiempo de combinación inicial. La carga y el plastificante de elastómero normalmente se pesarán individualmente y se adicionarán en porciones durante este tiempo. Las ceras y suavizantes opcionales se adicionan típicamente después del elastómero y de los plastificantes de elastómero y durante los siguientes 60 minutos. Después se permite que la masa se vuelva homogénea antes del vertido.
- Los tiempos típicos de procesamiento de la base de goma pueden variar de aproximadamente una a aproximadamente tres horas, preferentemente, de aproximadamente 1 1/2 a 2 1/2 horas, en dependencia de la formulación. La temperatura final de la masa cuando se vierte puede estar entre 70 °C y 130 °C y, preferentemente, entre 100 °C y 120 °C. La masa fundida completa se vacía desde la caldera de mezcla en recipientes revestidos o forrados, se extrude o se funde en cualquier forma deseable y se deja enfriar y solidificar. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden seguirse muchas variaciones del procedimiento descrito anteriormente.
- La goma de mascar se prepara mediante la mezcla, laminado y marcado y puede hacerse por un procedimiento convencional. Los mezcladores de cuchillas sigmas dobles se usan para mezclar la base de goma con los otros componentes de la formulación. La base de goma puede ablandarse en el mezclador. Por calor (de la camisa calefactora) y mezcla, la base de goma se vuelve plástica. Entonces, la base ablandada se mezcla con los componentes líquidos, por ejemplo, sabores, líquido, sorbitol y glicerol, nicotina en forma de base, y los materiales sólidos, tales como nicotina en cualquier forma que no sea en forma líquida, tampón, edulcorantes a granel, color como una mezcla en polvo. La masa caliente se descarga de la mezcladora en forma de barras apiladas en bandejas en un transportador y se almacena en

un área acondicionada hasta que comience el siguiente paso. Esto es para enfriar la goma. Después de esto, se produce el laminado y el marcado. La goma se extrude en una hoja gruesa, que se lamina mediante múltiples juegos de rodillos de calandrado con el grosor correcto. Los rodillos de marcado, generalmente dos juegos, cortan la goma en el tamaño correcto. Las hojas se transfieren después a un área acondicionada en bandejas, donde las hojas se enfrían para que se vuelvan lo suficientemente quebradizas para romperse. Las hojas de goma acondicionadas se pasan después a través de una trituradora, que es un tambor giratorio que parte las hojas en pedazos separados de goma a lo largo de los marcajes.

En una modalidad de la invención, dicha formulación de goma de mascar comprende dicha matriz de base de goma y uno o más ingredientes de goma de mascar.

En una modalidad de la invención, dichos ingredientes de goma de mascar se seleccionan del grupo que consiste en edulcorantes a granel, aromatizantes, aglutinantes secos, adyuvantes de tableta, agentes antiaglutinantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, tampones, edulcorantes de alta intensidad, suavizantes, colores o cualquier combinación de estos.

Además de los componentes de base de goma insolubles en agua anteriores, la porción en masa comprende una parte generalmente soluble en agua que comprende una gama de aditivos de goma de mascar. En el presente contexto, el término "aditivo de goma de mascar" se usa para designar cualquier componente, que en un proceso de fabricación de la goma de mascar convencional se adiciona a la base de goma. La proporción principal de tales aditivos usados convencionalmente es soluble en agua, pero los componentes insolubles en agua, tales como, por ejemplo, compuestos saborizantes insolubles en agua, también pueden incluirse.

En el presente contexto, los aditivos de goma de mascar incluyen edulcorantes a granel, edulcorantes de alta intensidad, agentes saborizantes, suavizantes, emulsionantes, colorantes, aglutinantes, acidulantes, cargas, antioxidantes y otros componentes tales como sustancias farmacéuticamente o biológicamente activas, que confieren las propiedades deseadas al producto final de goma de mascar.

Los edulcorantes a granel adecuados incluyen componentes edulcorantes tanto de azúcar como no azucarados. Los edulcorantes a granel típicamente constituyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % en peso de la goma de mascar, más típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso tal como de 30 a 70 % o de 30 a 60 % en peso de la goma.

Los edulcorantes de azúcar útiles son componentes que contienen sacáridos que se conocen comúnmente en la técnica de la goma de mascar, que incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrinas, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, y similares, solos o en combinación.

El sorbitol puede usarse como edulcorante sin azúcar. Otros edulcorantes no azucarados útiles incluyen, pero no se limitan a, otros alcoholes de azúcar tales como manitol, xilitol, hidrolizados de almidón hidrogenados, maltitol, isomalt, eritritol, lactitol y similares, solos o en combinación.

Los edulcorantes artificiales de alta intensidad pueden usarse, además, solos o en combinación con los edulcorantes anteriores. Los edulcorantes de alta intensidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina, esteriósido y similares, solos o en combinación. Con el fin de proporcionar una percepción de dulzor y sabor más duradera, puede ser deseable encapsular o controlar de otro modo la liberación de al menos una porción de los edulcorantes artificiales. Pueden usarse técnicas tales como granulación en húmedo, granulación en cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, conservación, encapsulación en células de levadura y extrusión de fibra para lograr las características de liberación deseadas. La encapsulación de agentes edulcorantes puede proporcionarse, además, mediante el uso de otro componente de goma de mascar tal como un compuesto resinoso.

El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores tales como la potencia del edulcorante, la velocidad de liberación, la dulzura deseada del producto, el nivel y el tipo de sabor usado y las consideraciones de costo. Así, el nivel activo de edulcorante artificial puede variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 8 % en peso (preferentemente, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 8 % en peso). Cuando se incluyen los vehículos que se usan para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente más alto. Combinaciones de azúcar y/o edulcorantes no azucarados pueden usarse en la formulación de goma de mascar procesada de acuerdo con la invención. Adicionalmente, el suavizante puede proporcionar, además, dulzor adicional tal como con soluciones acuosas de azúcar o alditol.

En una modalidad de la invención, la formulación de goma de mascar comprende uno o más ingredientes de goma de mascar que se seleccionan del grupo que consiste en edulcorantes a granel, saborizantes, aglutinantes secos, adyuvantes de tableta, agentes antiaglutinantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, tampones, o cualquier combinación de estos.

60

15

20

40

45

50

55

Componentes adicionales útiles de base de goma de mascar incluyen antioxidantes, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), butil hidroxianisol (BHA), propilgalato y tocoferoles, y conservantes.

Una formulación de base de goma puede, de acuerdo con la presente invención, comprender uno o más agentes suavizantes, por ejemplo, ésteres de sacarosa que incluyen los descritos en el documento WO 00/25598, sebo, sebo hidrogenado, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, manteca de cacao, cacao en polvo desengrasado, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerilo, lecitina, mono, di y triglicéridos, monoglicéridos acetilados, lanolina, estearato de sodio, estearato de potasio, lecitina de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, glicerina, ácidos grasos (por ejemplo, ácidos esteárico, palmítico, oleico y linoleico) y combinaciones de estos. Como se usa en la presente descripción, el término "suavizante" designa un ingrediente, que suaviza la base de goma o la formulación de goma de mascar y abarca ceras, grasas, aceites, emulsionantes, surfactantes y solubilizantes.

5

10

15

20

35

40

45

55

60

65

Para suavizar aún más la base de goma y proporcionarle propiedades de fijación de agua, que confieren a la base de goma una superficie lisa y agradable y reducen sus propiedades adhesivas, uno o más emulsionantes se adicionan normalmente a la composición, típicamente en una cantidad de 0 a 18 % en peso, preferentemente, de 0 a 12 % en peso de la base de goma. Los emulsionantes útiles pueden incluir, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de ácido láctico y ésteres de ácido acético de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, mono y diglicéridos acetilados, azúcar ésteres de ácidos grasos comestibles, estearatos de Na, K, Mg y Ca, lecitina, lecitina hidroxilada y lo similar y mezclas de estos son ejemplos de emulsionantes usados convencionalmente que pueden adicionarse a la base de goma de mascar. En el caso de la presencia de un ingrediente biológicamente o farmacéuticamente activo como se define a continuación, la formulación puede comprender ciertos emulsionantes específicos y/o solubilizantes para dispersar y liberar el ingrediente activo.

Las ceras y las grasas se usan convencionalmente para el ajuste de la textura y para el ablandamiento de la base de goma de mascar cuando se preparan bases de goma de mascar. En relación con la presente invención, puede usarse cualquier tipo de cera y grasa natural y sintética usada convencionalmente, tal como, por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de polietileno, cera de petróleo (cera microcristalina y parafina refinada), monoestearato de sorbitán, sebo, propilenglicol, parafina, cera de abejas, cera de carnauba, cera de candelilla, manteca de cacao, cacao en polvo desengrasado y cualquier aceite o grasa adecuado, como, por ejemplo, aceites vegetales hidrogenados total o parcialmente o grasas animales total o parcialmente hidrogenadas.

Una formulación de base de goma de mascar puede, si se desea, incluir uno o más cargas/texturizadores que incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, caliza molida, compuestos de silicato como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos mono, di y tricálcicos, polímeros de celulosa, tales como madera, y combinaciones de estos.

En una modalidad de la invención, dicha composición de goma de mascar comprende un polímero de base de goma degradable.

En el presente contexto, el término "polímero degradable de base de goma" se refiere a componentes de base de goma de mascar que, después de verter la goma de mascar, son capaces de someterse a un proceso físico, químico y/o degradación biológica por la cual los residuos de la goma de mascar vertidos se eliminan más fácilmente del sitio de vertido o eventualmente se desintegran a grumos o partículas que ya no son reconocibles como remanentes de goma de mascar. La degradación o desintegración de dichos polímeros degradables puede efectuarse o inducirse mediante factores físicos tales como la temperatura, luz, humedad, mediante factores químicos tales como la hidrólisis ocasionada por un cambio en el pH o por la acción de encimas capaces de degradar los polímeros. En otras modalidades útiles, todos los componentes del polímero de la base de goma son polímeros ecológicamente degradables o biodegradables.

50 Preferentemente, los productos de degradación final son dióxido de carbono, metano y agua.

De acuerdo con una definición preferida de biodegradabilidad de acuerdo con la invención, la biodegradabilidad es una propiedad de ciertas moléculas orgánicas por la que, cuando se exponen al entorno natural o se colocan dentro de un organismo vivo, reaccionan a través de un proceso enzimático o microbiano, a menudo en combinación con un proceso químico tal como la hidrólisis, para formar compuestos más simples, y en última instancia, dióxido de carbono, óxidos de nitrógeno, metano y agua.

Una característica importante de los polímeros degradables tal como se usa en la presente descripción es que contienen enlaces químicos inestables que pueden romperse en la goma de mascar masticada en condiciones ambientales. En el presente contexto, el término "condición ambiental" denota lugares interiores y exteriores y las condiciones de temperatura, luz y humedad que prevalecen en dichos entornos. Se apreciará que la velocidad de degradación del polímero degradable en los restos de goma de mascar caídos en un entorno dado dependerá de las condiciones físicas anteriores. En modalidades preferidas, el polímero degradable es uno donde, en cualquier condición ambiental dada excepto condiciones de temperatura extrema fría, es decir a temperaturas inferiores a 0 °C, al menos el 5 % de los enlaces inestables, preferentemente, al menos el 10 %, con mayor preferencia, al menos el 15 % que incluye al menos el 25 % de los enlaces inestables se rompe después de un mes a 12 meses en condiciones ambientales.

Por consiguiente, ejemplos adecuados de polímeros de base de goma de mascar ambientalmente o biológicamente degradables adicionales, que pueden aplicarse de acuerdo con la base de goma de la presente invención, incluyen poliésteres degradables, poli(éster-carbonatos), policarbonatos, poliéster amidas, polipéptidos, homopolímeros de aminoácidos tales como polilisina y proteínas que incluyen derivados de estos tales como, por ejemplo, hidrolizados de proteínas que incluyen un hidrolizado de zeína. Compuestos particularmente útiles de este tipo incluyen polímeros de poliéster que se obtienen mediante la polimerización de uno o más ésteres cíclicos tales como lactida, glicolida, carbonato de trimetileno, δ-valerolactona, β-propiolactona y ε-caprolactona, y poliésteres que se obtienen por policondensación de una mezcla de poliácidos y polioles de cadena abierta, por ejemplo, ácido adípico y di(etilenglicol). Los ácidos hidroxicarboxílicos tales como el ácido 6-hidroxicaproico pueden usarse, además, para formar poliésteres o pueden usarse junto con mezclas de poliácidos y polioles. Tales polímeros degradables pueden ser homopolímeros, copolímeros o terpolímeros, que incluyen polímeros de injerto y de bloque.

En una modalidad de la invención, el núcleo de goma de mascar se provee de un recubrimiento externo.

10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

15 En una modalidad de la invención, dicho recubrimiento externo se selecciona del grupo que consiste en revestimiento duro, revestimiento blando y revestimiento de película comestible o cualquier combinación de estos.

En una modalidad de la invención, la formulación de goma de mascar comprende un ingrediente farmacéuticamente activo en forma de resina de polacrilex de nicotina y el tampón en forma de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

En una modalidad de la invención, al menos una parte de los ingredientes farmacéuticamente activos se adhiere a partículas de aglutinante seco.

En una modalidad de la invención, al menos una parte de dichos ingredientes activos se incorpora en el núcleo de la goma de mascar.

En algunas modalidades, puede incluirse un sistema de administración. En algunas modalidades, los ingredientes pueden encapsularse o incluirse de otro modo por separado en diferentes sistemas de administración. Alternativamente, en algunas modalidades los ingredientes pueden encapsularse o incluirse de otro modo en el mismo sistema de administración. Como otra posibilidad, uno o más de los ingredientes pueden estar libres (por ejemplo, no encapsulados) mientras que uno o más de otros ingredientes pueden estar encapsulados. Una goma de mascar de acuerdo con la invención puede incluir un grupo de ingredientes para los que se desea la liberación controlada del grupo durante el consumo de la formulación de goma de mascar. Los grupos de dos o más ingredientes para los que puede desearse la liberación controlada a partir de una goma de mascar durante el consumo de la goma de mascar incluyen, entre otros: color y sabor, sabores múltiples, colores múltiples, agente de enfriamiento y sabor, agente de calentamiento y sabor, agente de enfriamiento y agente de calentamiento, agente de enfriamiento y edulcorante de alta intensidad, agente de calentamiento y edulcorante de alta intensidad, agentes de enfriamiento múltiple (por ejemplo, WS-3 y WS-23, WS-3 y succinato de mentilo), mentol y uno o más agentes refrescantes, mentol y uno o más agentes de calentamiento, agentes de calentamiento múltiple, edulcorantes de alta intensidad y activo(s) para blanquear los dientes, edulcorantes de alta intensidad y activo(s) para refrescar el aliento, un ingrediente con alguna amargura y un supresor de amargor para el ingrediente, múltiples edulcorantes de alta intensidad (por ejemplo, acesulfamo-k y aspartamo), múltiples ingredientes activos para el blanqueamiento de los dientes (por ejemplo, un ingrediente abrasivo y un ingrediente antimicrobiano, un peróxido y un nitrato, un agente de calentamiento y un poliol, un agente refrescante y un poliol, polioles múltiples, un agente de calentamiento y micronutriente, un agente refrescante y un micronutriente, un agente de calentamiento y un agente humectante de la boca, un agente refrescante y un agente humectante de la boca, un agente de calentamiento y un agente de cuidado de la garganta, un agente de enfriamiento y un agente de cuidado de la garganta, un agente de calentamiento y un ácido alimenticio, un agente de enfriamiento y ácido alimenticio, un agente de calentamiento y un emulsionante/surfactante, a agente de enfriamiento y un emulsionante/surfactante, un agente de calentamiento y un color, un agente de enfriamiento y un color, un agente de calentamiento y un potenciador de sabor, un agente de enfriamiento y un potenciador de sabor, un agente de calentamiento con un potenciador de dulzor, un agente de enfriamiento con un potenciador de dulzor, un agente de calentamiento y un supresor del apetito, un agente de enfriamiento y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad y un sabor, un agente de enfriamiento y un agente blanqueador de dientes, un agente de calentamiento y un agente blanqueador de dientes, un agente de calentamiento y un agente refrescante del aliento, un agente de enfriamiento y un agente refrescante del aliento, un agente de enfriamiento y un sistema efervescente, un agente de calentamiento y un sistema efervescente, un agente de calentamiento y un agente antimicrobiano, un agente de enfriamiento y un agente antimicrobiano, múltiples ingredientes anticálculos, múltiples ingredientes de remineralización, surfactantes múltiples, ingredientes de remineralización con ingredientes de desmineralización, ingredientes ácidos con ingredientes amortiguadores de ácido, ingredientes anticálculos con ingredientes antibacterianos, ingredientes de remineralización con ingredientes anticálculos, ingredientes anticálculos con ingredientes de remineralización con ingredientes antibacterianos, ingredientes surfactantes con ingredientes anticálculos, ingredientes surfactantes con ingredientes antibacterianos, ingredientes surfactantes con ingredientes de remineralización, surfactantes con ingredientes anticálculos con ingredientes antibacterianos, múltiples tipos de vitaminas o minerales, micronutrientes múltiples, múltiples ácidos, múltiples ingredientes antimicrobianos, múltiples ingredientes refrescantes del aliento, ingredientes refrescantes del aliento e ingredientes antimicrobianos, múltiples supresores del apetito, ácidos y bases que reaccionan a la efervescencia, un compuesto amargo con un edulcorante de alta intensidad, un agente de enfriamiento y un supresor del apetito, un agente de calentamiento y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad y un supresor del apetito, un edulcorante de alta intensidad con un ácido, un ingrediente probiótico y un ingrediente prebiótico, una vitamina y un mineral, un ingrediente potenciador del metabolismo con un macronutriente, un ingrediente potenciador del metabolismo con un micronutriente, una enzima con un sustrato, un edulcorante de alta intensidad con un potenciador del dulzor, un compuesto de enfriamiento con un potenciador de enfriamiento, un sabor con un potenciador del sabor, un compuesto de calentamiento con un potenciador del calentamiento, un sabor con sal, un edulcorante de alta intensidad con sal, un ácido con sal, un compuesto de enfriamiento con sal, un compuesto de calentamiento con sal, un sabor con un surfactante, un compuesto astringente con un ingrediente para dar sensación de hidratación, etc. En algunas modalidades, los ingredientes múltiples pueden ser parte del mismo sistema de administración o pueden ser parte de diferentes sistemas de administración. Los diferentes sistemas de administración pueden usar los mismos o diferentes materiales encapsulantes.

En algunas modalidades, pueden incluirse ingredientes antitusivos tales como hidrocloruro de clofedianol, codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, citrato de difenhidramina y clorhidrato de difenhidramina, y combinaciones de estos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En algunas modalidades, pueden incluirse agentes calmantes de la garganta tales como miel, propóleo, aloe vera, glicerol, mentol y combinaciones de estos. En otras formas de modalidad adicionales, pueden incluirse supresores de la tos. Tales supresores de la tos pueden dividirse en dos grupos: los que alteran la textura o la producción de flemas tales como los mucolíticos y expectorantes; y aquellos que suprimen el reflejo de la tos como la codeína (supresores de la tos narcóticos), antihistamínicos, dextrometorfano e isoproterenol (supresores de la tos no narcóticos). En algunas modalidades, pueden incluirse ingredientes de uno o ambos grupos.

En otras modalidades adicionales, los antitusivos pueden incluir, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en codeína, dextrometorfano, dextrorfano, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxivina y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los antihistamínicos pueden incluir, pero no se limitan a, acrivastina, azatadina, bromfeniramina, cloranofina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxicina, meclizina, fenilamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, tripelennamina, triprolidina y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los antihistamínicos no sedantes pueden incluir, pero no se limitan a, astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina y combinaciones de estos.

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

Típicamente, la encapsulación de un agente para el cuidado de la garganta provocará un retraso en la liberación de la cantidad predominante del ingrediente activo durante el consumo de una goma de mascar que incluye el agente encapsulado para el cuidado de la garganta (por ejemplo, como parte de un sistema de administración adicionado como ingrediente a la goma de mascar). En algunas modalidades, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el ingrediente activo de cuidado dental) puede gestionarse para una goma mediante la gestión de varias características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente y/o de la goma de mascar que contiene el sistema de administración y/o de cómo se fabrica el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material encapsulante, solubilidad en agua del sistema de administración, proporción de ingrediente y material encapsulante en el sistema de administración, tamaño de partícula promedio o máximo del sistema de administración en polvo, la cantidad del ingrediente o sistema de administración en la goma de mascar, relación de diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, hidrofobicidad de uno o más polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, hidrofobicidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento de un ingrediente antes de encapsular el ingrediente, etc.

En adición a los aceites esenciales y productos químicos derivados de ellos, en algunas modalidades, los refrescadores del aliento pueden incluir citrato de zinc, acetato de zinc, fluoruro de zinc, sulfato de zinc y amonio, bromuro de zinc, yoduro de zinc, cloruro de zinc, nitrato de zinc, pero no se limitan a flurosilicato, gluconato de zinc, tartrato de zinc, succinato de zinc, formiato de zinc, cromato de zinc, fenol sulfonato de zinc, ditionato de zinc, sulfato de zinc, nitrato de

plata, salicilato de zinc, glicerofosfato de zinc, nitrato de cobre, clorofila, clorofila de cobre, clorofilina, aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de cloro, beta ciclodextrina, zeolita, materiales basados en sílice, materiales basados en carbono, enzimas tales como lacasa, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los perfiles de liberación de probióticos pueden gestionarse para una goma que incluyen, pero no se limitan a microorganismos productores de ácido láctico tales como Bacillus coagulans, Bacillus subtilis, Bacillus laterosporus, Bacillus laevolacticus, Sporolactobacillus inulinus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus jenseni, Lactobacillus casei, Lactobacillus fermentum, Lactococcus lactis, Pedioccocus acidilacti, Pedioccocus pentosaceus, Pedioccocus urinae, Leuconostoc mesenteroides, Bacillus coagulans, Bacillus subtilis, Bacillus laterosporus, Bacillus laevolacticus, Sporolactobacillus inulinus y mezclas de estos. Los refrescantes del aliento se conocen, además, por los siguientes nombres comerciales: Retsyn™, Actizol™, y Nutrazin™. Los ejemplos de composiciones que controlan el mal olor se incluyen, además, en la patente de los Estados Unidos núm. 5,300,305 de Stapler y otros y en las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos núms. 2003/0215417 y 2004/0081713.

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

65

Típicamente, la encapsulación del ingrediente refrescante del aliento dará como resultado un retraso en la liberación de la cantidad predominante del ingrediente activo durante el consumo de una goma de mascar que incluye el ingrediente encapsulado refrescante del aliento (por ejemplo, como parte de un sistema de administración que se adiciona como un ingrediente a la composición de goma de mascar). En algunas modalidades, el perfil de liberación del ingrediente (por ejemplo, el ingrediente refrescante del aliento) puede gestionarse para una goma mediante la gestión de varias características del ingrediente, sistema de administración que contiene el ingrediente y/o de la goma de mascar que contiene el sistema de administración y/o de cómo se fabrica el sistema de administración. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de las siguientes: resistencia a la tracción del sistema de administración, solubilidad en agua del ingrediente, solubilidad en agua del material encapsulante, solubilidad en agua del sistema de administración, proporción de ingrediente y material encapsulante en el sistema de administración, tamaño de partícula promedio o máximo del ingrediente, tamaño de partícula promedio o máximo del sistema de administración en polvo, la cantidad del ingrediente o sistema de administración en la goma de mascar, relación de diferentes polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, hidrofobicidad de uno o más polímeros usados para encapsular uno o más ingredientes, hidrofobicidad del sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de recubrimiento en el sistema de administración, tipo o cantidad de r

30 En algunas modalidades, los minerales pueden incluir pero no se limitan a, sodio, magnesio, cromo, yodo, hierro, manganeso, calcio, cobre, fluoruro, potasio, fósforo, molibdeno, selenio, zinc y combinaciones de estos.

En algunas modalidades los micronutrientes pueden incluir pero no se limitan a, L-carnitina, colina, coenzima Q10, ácido alfalipoico, ácidos grasos omega 3, pepsina, fitasa, tripsina, lipasas, proteasas, celulasas y combinaciones de estas.

Los antioxidantes pueden incluir materiales que eliminan los radicales libres. En algunas modalidades, los antioxidantes pueden incluir pero no están limitados a ácido ascórbico, ácido cítrico, aceite de romero, vitamina A, vitamina E, fosfato de vitamina E, tocoferoles, fosfato de dialfatocoferilo, tocotrienoles, ácido alfa lipoico, ácido dihidrolipoico, xantofilas, beta criptoxantina, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, betacaroteno, carotenos, carotenoides mixtos, polifenoles, flavonoides y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, los fitoquímicos pueden incluir pero no se limitan a, cartotenoides, clorofila, clorofilina, fibra, flavonoides, antocianinas, cianuro, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, flavonoides, catequina, epicatequina, epigalocatequina, epigalocatecatoallato, teaflavinas, tearubiginas, proantocianinas, flavonoles, quercetina, kaempferol, miricetina, isorhamnetina, flavononeshesperetina, naringenina, eriodictiol, tangeretina, flavones, apigenina, luteolina, lignanos, fitoestrógenos, resveratrol, isoflavonas, daidzeína, genisteína, gliciteína, isoflavonas de soja, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades pueden incluirse ingredientes para el cuidado dental (que se conocen, además, como ingredientes para el cuidado oral) y blanqueadores dentales, quitamanchas, limpieza oral, agentes blanqueadores, agentes desensibilizantes, agentes de remineralización dental, agentes antibacterianos, agentes anticaries, agentes de tamponamiento del ácido de la placa, surfactantes y agentes anticálculos. Los ejemplos no limitantes de tales ingredientes pueden incluir, agentes hidrolíticos que incluven enzimas proteolíticas, abrasivos tales como sílice hidratada, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y alúmina, otros componentes activos que eliminan manchas tales como agentes de superficie activa, que incluyen, pero no se limitan a surfactantes aniónicos tales como estearato de sodio, palmitato de sodio, oleato de butilo sulfatado, oleato de sodio, sales de ácido fumárico, glicerol, lecitina hidroxilada, lauril sulfato de sodio y quelantes tales como polifosfatos, que se emplean típicamente como ingredientes de control del sarro. En algunas modalidades, los ingredientes para el cuidado dental pueden incluir, además, pirofosfato de tetrasodio y tripolifosfato de sodio, bicarbonato de sodio, pirofosfato de ácido de sodio, tripolifosfato de sodio, xilitol, hexametafosfato de sodio. En algunas modalidades, se incluyen peróxidos tales como peróxido de carbamida, peróxido de calcio, peróxido de magnesio, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno y peroxidifosfato. En algunas modalidades, se incluyen nitrato de potasio y citrato de potasio. Otros ejemplos pueden incluir glicomacropéptido de caseína, fosfato de calcio-peptona de caseína de calcio, fosfopéptidos de caseína, fosfato de calcio amorfo-fosfopéptido de caseína (CPP-ACP) y fosfato de calcio amorfo. Todavía otros ejemplos pueden incluir papaína, krillasa, pepsina, tripsina, lisozima, dextranasa, mutanasa, glicoamilasa, amilasa, glucosa oxidasa y combinaciones de estas. Otros ejemplos pueden incluir surfactantes tales como estearato de sodio, ricinoleato de sodio y surfactantes de laurilsulfato de sodio para su uso en algunas modalidades para lograr una mayor acción profiláctica y para hacer que los ingredientes de cuidado dental sean más aceptables desde el punto de vista cosmético. Los surfactantes pueden ser, preferentemente, materiales detersivos que confieren a la composición propiedades detergentes y espumantes. Ejemplos adecuados de surfactantes son sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tales como la sal sódica del monoglicérido monosulfonado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, alquilsulfatos superiores tales como lauril sulfato sódico, alquil arilsulfonatos tales como dodecilbencenosulfonato sódico, alquilsulfoacetatos superiores, laurilsulfoacetato de sodio, ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxipropanosulfonato y las acilamidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos aminocarboxílicos alifáticos inferiores, tales como los que tienen de 12 a 16 carbonos en el ácido graso, radicales alquilo o acilo, y similares. Los ejemplos de las últimas amidas mencionadas son N-lauroil sarcosina y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroilo, N-miristoilo o N-palmitoil sarcosina. Además de los surfactantes, los ingredientes para el cuidado dental pueden incluir agentes antibacterianos tales como, pero sin limitarse a, triclosán, clorhexidina, citrato de zinc, nitrato de plata, cobre, limoneno y cloruro de cetilpiridinio. En algunas modalidades, los agentes anticaries adicionales pueden incluir iones fluoruro o componentes que proporcionan fluor tales como sales de fluoruro inorgánico. En algunas modalidades, pueden incluirse sales de metales alcalinos solubles, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, monofluorofosfato de sodio, así como fluoruros de estaño, tales como fluoruro estañoso y cloruro estañoso. En algunas modalidades, un compuesto que contiene flúor que tiene un efecto beneficioso sobre el cuidado y la higiene de la cavidad oral, por ejemplo, la disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y la protección de los dientes contra la descomposición puede incluirse, además, como un ingrediente. Ejemplos de estos incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de estaño, fluoruro de potasio, fluoruro de estaño y potasio (SnF.sub.2 -KF), hexafluorostanonato de sodio, clorofluoruro de estaño, fluorozirconato de sodio y monofluorofosfato de sodio. En algunas modalidades, se incluye urea. Se incluyen ejemplos adicionales en las siguientes patentes de los Estados Unidos y solicitudes de patente publicadas en Estados Unidos: patentes de los Estados Unidos núms. 5,227,154 de Reynolds, 5,378,131 de Greenberg, 6,846,500 de Luo y otros, 6,733,818 de Luo y otros, 6,696,044 de Luo y otros, 6,685,916 de Holme y otros, 6,485,739 de Luo y otros, 6,479,071 de Holme y otros, 6,471,945 de Luo y otros, publicaciones de patente de los Estados Unidos núms. 20050025721. de Holme y otros, 2005008732 de Gebreselassie y otros, y 20040136928 de Holme y otros.

En una modalidad de la invención, dicha formulación de goma de mascar comprende uno o más sistemas de administración de encapsulación.

En una modalidad de la invención, se usa una cantidad de aglutinante en seco para adherir API al edulcorante a granel.

En una modalidad de la invención, el sabor puede usarse como enmascaramiento del sabor en la goma de mascar que comprende ingredientes activos, que por sí mismos tienen un sabor no deseado o que alteran el sabor de la formulación.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diferentes variaciones de la presente invención. Los ejemplos se destinan a indicar el concepto de la invención; por lo tanto los ejemplos mencionados no deben entenderse como exhaustivos para la presente invención.

#### 40 **EJEMPLOS**

10

15

20

25

30

35

45

50

55

60

65

Ejemplo 1

Preparación de la base de goma

La composición de diferentes bases de goma se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1 - Composiciones de la matriz de la base de goma. Las cantidades se dan en porcentaje en peso de la matriz de la base de goma. GB = Base de goma

	GB1	GB2	GB3	GB4
Elastómero	17,5	9,8	16,0	16,0
Acetato de polivinilo	20,0	21,6	25,1	19,9
Resina natural	28,0	28,3	19,4	20,1
Carga*	16,5	16,6	15,0	20,5
Emulsionante	4,0	4,2	4,4	8,9
Suavizante	14,0	19,4	20,0	14,6
Antioxidante	0,05	0,1	0,1	0,0

La preparación de la base de goma se lleva a cabo mediante la adición primero de un elastómero de alto peso molecular, acetato de polivinilo, carga a un mezclador de cuchilla z en caliente (aproximadamente 120 °C) y en funcionamiento. Después de aproximadamente veinte minutos de mezcla, se adiciona resina natural al mezclador en funcionamiento y se

continúa la mezcla durante aproximadamente cinco minutos seguido de la adición de más resina natural. Después de aproximadamente cinco minutos de mezclado continuo, se adicionan emulsionante y elastómero adicional al mezclador en funcionamiento, y la mezcla se continúa durante aproximadamente cinco minutos antes de la adición de suavizante y antioxidante al mezclador en funcionamiento. La mezcla se continúa durante aproximadamente media hora a una hora, y la masa final de la base de goma se vacía desde el mezclador en bandejas recubiertas o forradas, se extrude o se funde en cualquier forma deseable. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden seguirse muchas variaciones del procedimiento descrito anteriormente.

#### Ejemplo 2

5

10

15

20

25

30

Preparación de la goma de mascar

En el presente ejemplo la goma de mascar se prepara con diferentes tipos de carbómero o carbófilo, y la goma de mascar se prepara sin un contenido de carbómero o carbófilo.

El Carbómero 934, Carbómero 971, Carbómero 974 y Policarbófilo están disponibles, respectivamente, de B.F. Goodrich como Carbopol®934P NF, Carbopol®971P, Carbopol®974P NF y Noveon® AA-1.

Tabla 2 - Composiciones de la goma de mascar. Las cantidades se dan en porcentaje en peso de la composición de goma de mascar. CG = Goma de mascar

	CG1	CG2	CG3	CG4 Ref.
GB1	60	60	60	60
Polacrilex de nicotina 15 % (~ 2 mg nicotina por pieza)	1,3	1,3	1,3	1,3
Edulcorante a granel				
Xilitol	31,3	31,3	31,3	33,3
Tampón				
Carbonato de sodio anhidro	2	2	2	2
Bicarbonato de sodio	1	1	1	1
Sabor a menta	2	2	2	2
Edulcorantes intensos	0,4	0,4	0,4	0,4
Carbopol 971P	2			
Carbopol 974P		2		
Policarbófilo			2	

Las gomas de mascar se preparan mediante el uso de la base de goma GB1 en el Ejemplo 1 y se formulan de acuerdo con la Tabla 2. Se usa un procedimiento de mezclado mecánico convencional con el uso de solo calentamiento moderado.

La base de goma y la carga se mezclan en una caldera mezcladora provista de medios de mezcla como, por ejemplo, brazos en forma de Z colocados horizontalmente. El hervidor se precalentó a una temperatura de hasta aproximadamente 50 grados C.

Cuando el contenido es homogéneo, los demás ingredientes se adicionan de acuerdo con un cronograma específico. Se adiciona nicotina en la primera mitad del proceso de mezcla, y se adiciona Carbopol o carbófilo en forma de polvo después de que se adiciona la nicotina. Las piezas evaluadas comprenden 2 mg de nicotina por pieza.

La goma de mascar puede revestirse opcionalmente mediante revestimiento duro. El revestimiento puede, por ejemplo, aplicarse de acuerdo con los métodos descritos en la patente de los Estados Unidos núm. 6,627,234. Las piezas evaluadas son sin revestimiento.

## Ejemplo 3

Liberación in vitro

La velocidad de liberación a partir de la goma de mascar se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento establecido en la Ph.Eur. 6ta edición 2.9.25, mediante el uso de un tampón de fosfato con un pH = 7,4, una velocidad de masticación de 60 masticaciones por minuto, y con la temperatura del medio a 37 °C.

15

35

40

50

60

65

Tabla 3 - Medidas in vitro de la liberación de nicotina a partir de las composiciones de goma de mascar. % de nicotina liberada del contenido adicionado inicialmente.

Tiempo	CG1	CG2	CG3	CG4 Ref.
5 min	39	25	26	21
10 min	84	74	77	32
20 min	91	89	89	48
30 min	92	91	91	66

Los resultados muestran claramente una liberación significativamente más rápida de nicotina a partir de las formulaciones que contienen carbómeros o carbófilo en comparación con la formulación sin carbómeros o carbófilo.

Ejemplo 4

5

10

15

25

30

35

40

45

50

Preparación de la goma de mascar

20 En el presente ejemplo, la goma de mascar se prepara con cantidades variadas de Carbómero 974P, y se prepara goma de mascar sin un contenido de carbómero.

Tabla 4 - Composiciones de goma de mascar. Las cantidades se dan en porcentaje en peso de la composición de goma de mascar. CG = Goma de mascar

	CG5 Ref.	CG6	CG7	CG8	CG9	CG10	CG11
GB2	60	60	60	60	60	60	60
Polacrilex de nicotina 15 % (~ 2 mg nicotina por pieza)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Edulcorante a granel							
Xilitol	33,2	33,0	32,7	32,2	31,2	29,2	28,2
Tampón							
Sodio	2	2	2	2	2	2	2
carbonato	1	1	1	1	1	1	1
anhidro							
Sodio							
bicarbonato							
Sabor a menta	2	2	2	2	2	2	2
Edulcorantes intensos	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Carbopol 974P	0	0.2	0.5	1	2	4	5

La goma de mascar se prepara de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2

Ejemplo 5

55 Liberación in vitro

La velocidad de liberación a partir de la goma de mascar se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento establecido en la Ph.Eur. 6ta edición 2.9.25, mediante el uso de un tampón de fosfato con un pH = 7,4, una velocidad de masticación de 60 masticaciones por minuto, y con la temperatura del medio a 37 °C.

Tabla 5 - Mediciones in vitro de la liberación de nicotina de las composiciones de goma de mascar. % de nicotina liberada del contenido adicionado inicialmente.

65

Tiempo	CG5 Ref.	CG6	CG7	CG8	CG9	CG10	CG11
10 min	29	30	33	35	53	82	85
20 min	50	55	58	74	91	87	92
30 min	65	70	76	86	94	89	97

Los resultados muestran claramente el efecto de una concentración creciente de carbómero en una goma de mascar. A concentraciones más altas de carbómero, se observa una liberación más rápida y completa de nicotina. La velocidad de liberación cuando se usa GB2 es en general menor en comparación con la velocidad de liberación cuando se usa GB1, incluso para la misma cantidad de carbómero. Como será evidente para el experto, esto se debe a la influencia sobre la liberación por parte de los ingredientes de la base de goma en cuestión; por lo tanto los ejemplos con diferentes bases de goma no deben compararse directamente. En CG11, que comprende 5 % en peso de la goma de mascar de carbómero, se observó una desintegración inicial.

#### Ejemplo 6

Preparación de la goma de mascar

En el presente ejemplo la goma de mascar se prepara con Carbómero 971P, y se preparan diferentes bases de goma de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 6 - Composiciones de goma de mascar. Las cantidades se dan en porcentaje en peso de la composición de goma de mascar. CG = Goma de mascar

	CG12	CG13	CG 14
GB2	60		
GB3		60	
GB4			60
Polacrilex de nicotina 15 % (~ 2 mg nicotina por pieza)	1,3	1,3	1,3
Edulcorante a granel			
Xilitol	31,3	31,3	31,3
Tampón			
Carbonato de sodio anhidro	2	2	2
Bicarbonato de sodio	1	1	1
Sabor a menta	2	2	2
Edulcorantes intensos	0,4	0,4	0,4
Carbopol 971P	2	2	2

50 La goma de mascar se prepara de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2.

## Ejemplo 7

## Liberación in vitro

La velocidad de liberación a partir de la goma de mascar se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento establecido en la Ph.Eur. 6<sup>ta</sup> edición 2.9.25, mediante el uso de un tampón de fosfato con un pH = 7,4, una velocidad de masticación de 60 masticaciones por minuto, y con la temperatura del medio a 37 °C.

Tabla 7 - Mediciones in vitro de la liberación de nicotina de las composiciones de goma de mascar. % de liberación de nicotina del contenido adicionado inicialmente

Tiempo	CG5 Referencia	CG12	CG13	CG14
10 min	32	57	51	54

20

25

5

30

35

40

45

55

Los resultados muestran claramente que la adición de carbómero a una goma de mascar de nicotina produce una liberación más rápida.

La adición de cargas inorgánicas a la porción en masa de la composición de goma de mascar puede aumentar aún más la liberación de nicotina. De manera similar, un cambio en el peso molecular promedio de los elastómeros puede cambiar la liberación de nicotina. En todos los ejemplos presentados cada materia prima individual dentro del mismo ejemplo proviene del mismo número de lote.

#### Ejemplo 8

10

Preparación de goma de mascar con placebo para evaluación sensorial.

En el presente ejemplo, la goma de mascar placebo se prepara sin nicotina y con cantidades variadas de Carbómero 974P, y se prepara una goma de mascar de referencia sin un contenido de carbómero.

Tabla 8. Composiciones de la goma de mascar. Las cantidades se dan en porcentaje en peso de la composición de goma de mascar. CG = Goma de mascar

	CG15 Referencia	CG16	CG17	CG18	CG19
GB2	60	60	60	60	60
Edulcorante a granel	34,6	34,4	34,1	33,6	32,6
Xilitol					
Tampón					
Carbonato de sodio	2	2	2	2	2
anhidro	1	1	1	1	1
Bicarbonato de sodio					
Sabor a menta	2	2	2	2	2
Edulcorantes intensos	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Carbopol 974P	0	0,2	0,5	1	2

La goma de mascar se prepara de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2

### Ejemplo 9

Evaluación sensorial

Las formulaciones de goma de mascar del Ejemplo 8 se probaron en una prueba de intensidad de tiempo por un panel de 9 personas de prueba individuales entrenadas y se evaluaron para el volumen.

El volumen se evalúa en diferentes puntos durante la masticación de cero a quince minutos con una escala de 0-15. La evaluación sensorial se define en escala de la siguiente manera:

#### 1.5 Volumen bajo

13.5 Volumen alto

En general, se observa una diferencia significativa para el volumen. Las evaluaciones a 1, 3, 5 y 10 minutos para este parámetro se presentan a continuación.

Tabla 9 - Evaluaciones sensoriales.

	CG15 Referencia	CG16	CG17	CG18	CG19
Volumen:					
1 min	6,8	6,9	6,8	6,8	6,9
3 min	7,1	7,3	7,2	7,4	8,2
5 min	7,4	7,5	7,6	7,7	8,3
10 min	7,6	7,7	7,8	7,9	8,0

20

15

5

25

35

30

40

50

45

60

55

Se ve que el volumen de la goma de mascar aumenta durante la masticación, y que cuanto mayor es el contenido de carbómero, mayor es el volumen. La muestra CG19 tiene un crecimiento muy rápido en volumen y el volumen es constante después de 3 minutos.

#### Reivindicaciones

10

30

- Una composición de goma de mascar que comprende una matriz de base de goma y una porción en masa, en donde la composición de goma de mascar comprende nicotina e incluye un ácido poliacrílico reticulado que se adiciona en una cantidad de 0,1 a 5,0 % en peso de la composición de goma de mascar, en donde el ácido poliacrílico reticulado es un policarbófilo o un carbómero.
  - 2. La composición de goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en forma de polvo.
  - 3. La composición de goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el ácido poliacrílico reticulado se adiciona como parte de la porción en masa después del mezclado de la matriz de base de goma.
- La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido poliacrílico reticulado se adiciona en una cantidad del 0,5 a 3,0 % en peso de la composición de goma de mascar.
- 5. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos 50 % del contenido que se adicionó inicialmente.
- 6. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje de nicotina liberada después de 10 min. de masticación in vitro de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.25 en un tampón de fosfato de pH 7,4 con 60 masticaciones por minuto y a una temperatura de 37 °C es al menos 70 % del contenido que se adicionó inicialmente.
  - 7. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la matriz de la base de goma constituye del 50 al 80 % en peso de la composición de goma de mascar.
  - 8. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido poliacrílico reticulado es un policarbófilo.
- 9. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el ácido poliacrílico reticulado es un carbómero.
  - 10. La composición de goma de mascar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el carbómero se selecciona del grupo que consiste en Carbómero 934, Carbómero 971, Carbómero 974 y mezclas de estos.
- 40 11. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido poliacrílico reticulado forma un vehículo para la nicotina.
- 12. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la nicotina se selecciona del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, un intercambiador de cationes de nicotina, preferentemente, resina de polacrilex de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a microesferas de almidón, microcristalinas o celulosa, y mezclas de estas.
- 13. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la nicotina incluye una sal de nicotina, preferentemente, bitartrato de nicotina.
  - 14. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la nicotina incluye una base de nicotina.
- 55 15. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la nicotina se incluye en una concentración de 1 a 5 mg, preferentemente, 2 mg o 4 mg.
- 16. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la adición de ácido poliacrílico reticulado a la composición de goma de mascar implica que puede usarse una menor cantidad de nicotina para administrar la dosis requerida de nicotina al paciente que lo necesita.
  - 17. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende, además, un tampón que se selecciona del grupo que consiste en un carbonato, que incluye monocarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, preferentemente, potasio y citrato de sodio, preferentemente, trisódico y tripotásico, o amonio, y mezclas de estos.

- 18. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de tampón es de 0,5 a 10 % en peso de la composición de goma de mascar.
- 19. La composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la matriz de la base de goma comprende un polímero de la base de goma degradable ambientalmente y nicotina.
- 20. Un método para producir una composición de goma de mascar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 que comprende las etapas de proporcionar una matriz de la base de goma y una porción en masa, y adicionar un ácido poliacrílico reticulado como parte de la porción en masa después de mezclar la matriz de la base de goma.

10