

PRODUCTO DE GOMA DE MASCAR ANTIÁCIDA QUE NO SE TRAGA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y USOS DEL MISMO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a gomas de mascar antiácidas que no se tragan. Más particularmente, la invención se refiere a un nuevo producto de goma de mascar, que es capaz de producir un potente efecto antiácido sin necesidad de tragarlo manteniendo al mismo tiempo unas adecuadas propiedades organolépticas y de liberación de antiácido. La invención también se refiere a un procedimiento de preparación del producto de goma de mascar de la invención, así como a sus usos.

10 Antecedentes de la invención

En la técnica se han descrito varias gomas de mascar que tienen un efecto antiácido. Sin embargo, la gran cantidad de antiácido utilizado por razones de eficacia no se presta para dar un buen sabor a la goma de mascar producida. Por otra parte, las elevadas cantidades de azúcar en algunos productos no son aceptables para el consumidor.

15 Los documentos WO 02/17966, WO 02/17731 o WO02/051259 de Wrigley describen formulaciones de gomas de mascar recubiertas que tienen un recubrimiento con propiedades antiácidas.

En particular, los documentos WO 02/17966 y WO 02/17731 utilizan carbonato de calcio como componente antiácido en el recubrimiento, y el documento WO02/051259 utiliza un
20 componente antiácido que no es carbonato de calcio en el recubrimiento.

El documento WO 02/17966 describe un método para fabricar productos de goma de mascar revestidos con antiácido. De acuerdo con el documento WO 02/17966, se cree que proporcionar el antiácido en un recubrimiento de goma de mascar que produce una mayor viscosidad en la saliva cuando el recubrimiento se dispersa y disuelve al masticar hace que el
25 antiácido sea más efectivo. Sin embargo, cuando el recubrimiento contiene altos niveles de carbonato de calcio (alrededor de 25% a 60%), los polioles generalmente carecen de la dulzura suficiente para dar un producto con buen sabor. Las mediciones directas de la viscosidad de la saliva son difíciles debido a la naturaleza variable de la saliva. El recubrimiento antiácido comprende un edulcorante relevante; carbonato de calcio y un agente
30 aglutinante. El uso de un agente aglutinante aumenta la viscosidad de la solución de recubrimiento y, cuando se mastica, aumenta el tiempo de residencia del antiácido en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, describe un jarabe de recubrimiento que contiene carbonato de

calcio suspendido en combinación con un edulcorante de alta intensidad y un agente aglutinante.

Aunque el documento WO 02/17966 menciona dos veces el alginato, el alginato se menciona como un agente aglutinante en el recubrimiento para los fines del agente aglutinante y en combinación con carbonato de calcio y un edulcorante a granel. No se describe ni sugiere ningún alginato de sodio antiácido en el núcleo, además, no se mencionan porcentajes.

Por lo tanto, el documento WO 02/17966 describe que el carbonato de calcio se combina con un edulcorante a granel y un agente aglutinante para producir una solución más viscosa que con los ingredientes de recubrimiento utilizados con anterioridad. Esta combinación da como resultado un aumento del tiempo de residencia del antiácido en el tracto gastrointestinal, proporcionando, por lo tanto, un alivio prolongado.

De manera similar, el documento WO 01/95738 de Wrigley también describe un método para fabricar productos de goma de mascar revestidos, pero en este documento se describe más específicamente cómo se hace el revestimiento. El método para fabricar productos de goma de mascar revestidos comprende proporcionar un primer jarabe de revestimiento que comprende un edulcorante a granel; proporcionando un segundo jarabe de recubrimiento separado del primer jarabe de recubrimiento y que comprende un edulcorante de alta intensidad. Cuando se incluye un antiácido en el recubrimiento, se incluye en el primer jarabe de recubrimiento que esencialmente no contiene edulcorantes de alta intensidad, lo que significa que el jarabe no contiene ninguno, o contiene una cantidad tan baja de edulcorante de alta intensidad que el edulcorante de alta intensidad no aporta un dulzor adicional perceptible. Aunque el documento WO 01/95738 menciona dos veces el alginato, el alginato es un agente aglutinante en el recubrimiento en combinación con carbonato de calcio, un edulcorante a granel y un edulcorante de alta intensidad. No se describe ni sugiere ningún alginato de sodio antiácido en el núcleo, además, no se mencionan porcentajes.

En el documento WO 02/17731, se utiliza carbonato de calcio que tiene un tamaño de partícula medio de más de aproximadamente 3 micrómetros para producir un recubrimiento antiácido que tiene una eficacia prolongada.

El documento WO02/051259 utiliza compuestos antiácidos distintos del carbonato de calcio como se indicó anteriormente. El compuesto antiácido distinto de carbonato de calcio se selecciona del grupo que consiste en sales de aluminio, sales de bismuto, sales de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, tartrato de potasio y sodio, fosfato tricálcico y mezclas de los mismos. El compuesto/composición antiácido se suspende

en un jarabe de recubrimiento, a continuación se aplica a los núcleos para obtener una goma de mascar recubierta con propiedades antiácidas.

En la técnica también se han descrito otras preparaciones sólidas diferentes a las de las gomas de mascar que contienen alginato de sodio como componente antiácido.

- 5 Las preparaciones sólidas, tales como los comprimidos, comercializados con la marca comercial GAVISCON de Reckitt, están formuladas para administración oral. En la ingestión, el producto medicamentoso reacciona rápidamente con el ácido gástrico para formar una masa flotante de gel de ácido algínico que tiene un pH casi neutro y los estudios han demostrado que la masa flotante interactúa con la bolsa de ácido en el estómago y tapa la
- 10 misma, reduciendo la exposición al ácido esofágico. La masa flotante flota sobre el contenido estomacal impidiendo eficazmente el reflujo gastroesofágico, hasta 4 horas, y protegiendo el esófago del ácido, la pepsina y la bilis. En casos severos, la propia masa flotante puede refluir en el esófago, con preferencia al contenido del estómago, y ejercer un efecto demulcente. El carbonato de calcio neutraliza el ácido gástrico para proporcionar un alivio rápido de la
- 15 indigestión y la acidez estomacal. Este efecto se ve incrementado por la adición de bicarbonato de sodio, que también tiene una acción neutralizante. La capacidad neutralizante total del producto con la dosis más baja de dos comprimidos es de aproximadamente 10 mEqH⁺. Sin embargo, estos comprimidos masticables deben tragarse después de ser masticados.
- 20 El documento WO03/068246 de Reckitt también describe composiciones sólidas e ingeribles. En este caso, la composición sólida e ingerible comprende: alginato; bicarbonato de sodio y/o carbonato de calcio y un poliol C₂-C₅ o poli(alquilenglicol C₂-C₅) que tiene un peso molecular de al menos 6.000. El alginato se utiliza para fines antiespumantes en vista del ácido algínico. Sin embargo, el alginato es pegajoso y hace que la composición se pegue en el paladar y
- 25 especialmente en los dientes, siendo la presencia de poliol C₂-C₅ o poli(alquilenglicol C₂-C₅) esencial para mitigar los inconvenientes del alginato. El alginato se administra en una cantidad de 100 a 2.000 mg por dosis y, en la composición, el poliol o polialquilenglicol y el alginato se encuentran en una relación en peso de 2:1 a 1:25. El procedimiento de preparación incluye: los ingredientes en conjunto en forma particulada se mezclan y, a continuación, se granulan
- 30 o aglomeran. Alternativamente, uno o más de los ingredientes se pueden añadir después de la granulación. El ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 3 a 7 revelan que los mejores resultados se obtuvieron utilizando la mayor cantidad de PEG. Sin embargo, se debe realizar un control preciso de las cantidades de poliol C₂-C₅ o poli(alquilenglicol C₂-C₅), ya que la cantidad de este componente que se ingiere está limitada por las autoridades reguladoras.

Por otra parte, cuando se utiliza alginato, la cantidad se limita por razones organolépticas como se describe en el documento WO 2000/030466 de Wrigley. Esta solicitud de patente describe gomas de mascar que incluyen hasta el 1 % de alginatos para aumentar la liberación de sabor y el carbonato de calcio como componente de carga.

- 5 En vista de los inconvenientes mencionados anteriormente en la técnica, todavía existe la necesidad de resolver el problema de formular alginato en una goma de mascar.

El alginato de sodio se ha utilizado para prevenir el reflujo formando una masa flotante en el estómago que actúa como una barrera física contra el movimiento del contenido del estómago. Sin embargo, estas formulaciones no han sido totalmente aceptadas por los
10 consumidores; la gran cantidad de este antiácido no se presta a dar un buen sabor al producto. Por otra parte, el uso de alginato concentrado en la región orofaríngea puede causar un "reflejo nauseoso".

La cantidad de alginato de sodio se limita en las formulaciones de gomas de mascar de la técnica.

- 15 Por tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar un producto antiácido totalmente aceptable para el consumidor, que proporcione un producto de buen sabor, con un efecto antiácido mejorado, que no necesite ser tragado y que se pueda obtener a escala industrial.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un producto de goma de mascar que tenga una acción antiácida mejorada y propiedades organolépticas mejoradas en
20 comparación con los comprimidos de goma de mascar del estado de la técnica, y en el que se minimice o elimine el reflejo nauseoso derivado del uso de alginato en la formulación. El producto de goma de mascar de la invención está formulado para ser masticado, y no para ser tragado, evitando así el malestar que la ingestión provoca en el consumidor que padece regurgitación ácida, acidez estomacal, dispepsia, reflujo gástrico, esofagitis y/o ulceración
25 péptica.

También es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de obtención del producto de goma de mascar de la invención que se pueda escalar a escala industrial.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se realizó en vista de la técnica anterior descrita anteriormente, y el
30 primer objeto de la presente invención es proporcionar un producto de goma de mascar antiácida que se formule y se obtenga con el fin de masticar y no de tragar. Este es un objetivo principal de la invención que proporciona varias ventajas sobre la técnica anterior, así como

también es especialmente adecuado para un grupo de pacientes que tienen dificultad para tragar.

- Goma de mascar antiácida -

Por consiguiente, la presente invención proporciona un comprimido de goma de mascar, para fines antiácidos que es no ingerible, que comprende un núcleo y un recubrimiento.

El comprimido de goma de mascar antiácida que no se traga comprende un núcleo y un recubrimiento, y se caracteriza porque el comprimido comprende carbonato de calcio como principio activo antiácido, y el núcleo comprende:

- goma base,
- alginato de sodio como principio activo antiácido, y
- bicarbonato de sodio como principio activo antiácido,

donde el alginato de sodio está entre 12,0 y 25,0% p/p con respecto al núcleo.

El comprimido de goma de mascar antiácido que no se traga preferible comprende un núcleo y un recubrimiento, y se caracteriza porque el comprimido comprende carbonato de calcio como ingrediente activo antiácido, y el núcleo comprende:

- goma base en un porcentaje entre 32,0% y 52,0% p/p respecto al núcleo,
- alginato de sodio como ingrediente activo antiácido en un porcentaje entre 12,0% y 25,0% p/p respecto al núcleo, y
- bicarbonato de sodio como ingrediente activo antiácido en un porcentaje entre 4,0% y 9,0% p/p respecto al núcleo

El comprimido de goma de mascar de la invención comprende alginato de sodio en un porcentaje entre el 12,0 % y el 25,0 % p/p del núcleo con la condición de que el comprimido de goma de mascar no incluye un poliol C₂-C₅ o poli(alquilenglicol C₂-C₅).

El comprimido de goma de mascar preferible comprende alginato de sodio en un porcentaje entre 13,0% y 18,0% p/p del núcleo y la condición que no incluye un poliol C₂-C₅ o poli(alquilenglicol C₂-C₅) en el comprimido de goma de mascar.

En una realización, el carbonato de calcio se encuentra en el núcleo.

En la realización más preferida, el carbonato de calcio se encuentra en el recubrimiento. Los autores de la invención han encontrado una liberación mejorada, de hasta el 100 %, de carbonato de calcio cuando éste se encuentra en el recubrimiento.

El producto de goma de mascar antiácida de la invención se formula en forma de un comprimido que tiene un núcleo y un recubrimiento que cubre total o parcialmente el núcleo.

La presente invención proporciona un comprimido de goma de mascar antiácida que no se traga que comprende tres componentes antiácidos.

Desde un punto de vista antiácido, la suma de los componentes antiácidos, así como su distribución en el comprimido proporciona una nueva goma de mascar con una acción antiácida mejorada unida a propiedades organolépticas mejoradas en comparación con los comprimidos masticables de Gaviscon Forte de la técnica anterior.

El mecanismo del efecto antiácido de los comprimidos de la invención se conoce en la técnica, por ejemplo, a partir de comprimidos masticables de Gaviscon Forte. En presencia de ácido gástrico, los alginatos se precipitan formando un gel, y el bicarbonato se convierte en dióxido de carbono que queda atrapado dentro del precipitado de gel, convirtiéndolo en una espuma que flota en la superficie del contenido gástrico. Aparte de eso, el bicarbonato y el carbonato neutralizan el exceso de ácido en el estómago. Es bien conocido en la técnica que el alginato de sodio es un buen componente antiácido; sin embargo, su contenido está limitado por las razones indicadas anteriormente.

Según el comprimido de goma de mascar de la invención, el alginato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente el 12% a aproximadamente el 25% p/p del núcleo. A pesar de la elevada cantidad de alginato utilizado junto con la presencia de componentes aromatizantes, no se ha detectado alteración alguna en su velocidad de liberación. Por otra parte, el inconveniente del "reflejo nauseoso" se ha mitigado y/o eliminado.

El alginato de sodio puede estar presente en una relación en peso de goma base:alginato de sodio de aproximadamente 2,3:1 a aproximadamente 3,5:1, preferentemente de aproximadamente 2,6:1 a aproximadamente 3:1.

Es de conocimiento para un experto en la materia en este campo de la técnica que el comprimido también puede comprender componentes opcionales adicionales. Los componentes opcionales adicionales pueden comprender uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes, emulsionantes, plastificantes, humectantes, agentes de pulido, ingredientes de ajuste del pH y cargas.

La invención también se refiere a un comprimido de goma de mascar que no se traga de la composición descrita anteriormente que se puede obtener mediante un procedimiento de extrusión.

La goma de mascar de la invención es preferentemente un comprimido de goma de mascar extruida.

Procedimiento de preparación

Hay varias técnicas conocidas en la materia para preparar comprimidos de goma de mascar.

Los presentes inventores han descubierto que la técnica de compresión, en este caso, puede funcionar a escala de laboratorio. Sin embargo, surgen muchos problemas cuando se intenta aumentar a escala industrial. Por ejemplo, la etapa de tamizado provoca una mayor fricción entre las partículas y la temperatura se eleva por encima de los 50 °C, por lo que la masa se adhiere a las superficies del tamiz, y aunque la goma base se utiliza en forma de polvo para evitar las etapas de tamizado, la compresión no puede realizarse tan rápido como se haría en los comprimidos convencionales. Las técnicas de compresión deben realizarse a una velocidad muy baja para controlar el aumento de la temperatura. Asimismo, la máquina de compresión debe detenerse varias veces para su limpieza.

Se ha teorizado que los componentes de la formulación de goma de mascar de la invención para proporcionar una goma de mascar que no se traga cuyos componentes antiácidos requieren ser liberados en un perfil adecuado durante la acción de mascar, limita los procedimientos de preparación del comprimido de goma de mascar de la invención. Los principales problemas radican en la dificultad para que el producto (el núcleo de goma de mascar) se endurezca lo suficiente para ser recubierto más tarde. Probablemente, esta puede ser la razón por la que aún no se haya proporcionado en la técnica una goma de mascar que no se trague que tenga un potente efecto antiácido.

Parece que la naturaleza de los componentes antiácidos, así como su distribución en el producto acabado, pueden afectar negativamente a la fabricación de las gomas de mascar antiácidas a escala industrial.

Uno de los problemas con las gomas de mascar es que el alginato, en una cantidad alta como es el caso en la presente invención, descompone la goma base, y la unidad de la goma base apenas se mantiene después de la masticación.

Por lo tanto, un problema adicional resuelto por la presente invención es la estabilidad física de la goma de mascar no ingerible después de liberar los componentes antiácidos de modo que siga siendo masticable.

Los presentes inventores han descubierto que la técnica de extrusión se puede utilizar para preparar el comprimido de goma de mascar de la invención resolviendo los problemas de estabilidad física, así como para su preparación a escala industrial.

Por tanto, la goma de mascar de la invención se obtiene preferentemente mediante un procedimiento de extrusión.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento de extrusión capaz de preparar fácilmente la goma de mascar no ingerible del primer aspecto de la invención a escala industrial.

El procedimiento de extrusión comprende las etapas de:

- 5 a) preparar una mezcla utilizando los ingredientes del núcleo en forma de polvo;
- b) extruir la mezcla de la etapa a) para obtener núcleos;
- c) preparar un jarabe de recubrimiento utilizando los ingredientes de recubrimiento;
- d) recubrir los núcleos obtenidos en la etapa b) con el jarabe de recubrimiento preparado en la etapa c) para proporcionar la goma de mascar antiácida no ingerible.
- 10 Ventajosamente, el procedimiento de extrusión resuelve los problemas de temperatura y adherencia mencionados anteriormente y proporciona un comprimido de goma de mascar antiácida en el que la goma base soporta la liberación del alginato sin deshacerse. El procedimiento de extrusión produce un comprimido de goma de mascar antiácida que consiste en dos antiácidos en el núcleo y un antiácido en el recubrimiento.
- 15 En un tercer aspecto, la invención hace referencia al comprimido de goma de mascar extruida obtenido según el procedimiento de extrusión definido en el segundo aspecto de la invención.

El comprimido de goma de mascar extruida de la invención es totalmente aceptable para el consumidor, con buenas propiedades organolépticas y potentes propiedades antiácidas.

Los presentes inventores han descubierto que el comprimido de goma de mascar antiácida
- 20 extruida es físicamente estable adicionalmente después de un tiempo de masticación en comparación con la estabilidad física del comprimido de goma de mascar de procedimientos de compresión en los que la masa se desintegra y en los que la consistencia del chicle se pierde durante la masticación.

En un cuarto aspecto, el comprimido de goma de mascar antiácida extruida de la invención
- 25 es adecuado para su uso como un medicamento antiácido no ingerible.

El comprimido de goma de mascar antiácida extruida de la invención es adecuado para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de regurgitación ácida, acidez estomacal, dispepsia, reflujo gástrico, esofagitis y ulceración péptica.
- 30 En una realización, el comprimido de goma de mascar antiácida extruida de la invención es adecuado para un grupo de pacientes que tienen dificultad para tragar.

Lo anterior y otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas, cuando se lea junto con los ejemplos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

- 5 Figura 1. Resistencia de la masa flotante (g) de un comprimido de la invención y de Gaviscon Forte.

Figura 2. Prueba de resiliencia de la invención y de Gaviscon Forte.

Figura 3. Disolución promedio de calcio (en mg) de la invención respecto al tiempo en minutos.

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza en esta invención, la expresión "goma de mascar" incluye chicle de globo y todos los tipos de goma de mascar.

En la presente invención, las expresiones "que no se traga" y "no ingerible" se han utilizado indistintamente. Por lo tanto, "no tragable" significa "no ingerible", o que no debe ser ingerido, ni siquiera después de ser masticado o mantenido en la boca. La "goma de mascar" de la invención comprende una goma base que se desecha después de ser masticada, es decir, el sólido restante, que es la goma base no se traga ni se ingiere. Los otros ingredientes de la goma de mascar, en particular, los principios activos, se ingieren, ya que se liberan al tracto gastrointestinal durante el acto de masticación.

La presente invención hace referencia a una goma de mascar antiácida que comprende un núcleo y un recubrimiento que cubre total o parcialmente el núcleo. La goma de mascar antiácida está formulada en forma de comprimido.

Todos los porcentajes utilizados en esta invención son porcentajes en peso a menos que se especifique lo contrario.

Núcleo

El núcleo comprende alginato de sodio, bicarbonato de sodio y goma base.

El peso del alginato de sodio puede ser de aproximadamente el 12% a aproximadamente el 25% del peso del núcleo. En una realización preferible, el peso del alginato de sodio puede ser de aproximadamente el 13% a aproximadamente el 18% del peso del núcleo.

El peso del bicarbonato de sodio puede ser de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 9% del peso del núcleo. En una realización preferible, el peso del bicarbonato de sodio puede ser de aproximadamente el 5,5% a aproximadamente el 7,5% del peso del núcleo.

El peso de la goma base puede ser de aproximadamente el 32% a aproximadamente el 52% del peso del núcleo. En una realización preferible, el peso de la goma base puede ser de aproximadamente el 38% a aproximadamente el 47% del peso del núcleo.

El peso de un núcleo puede ser de 1,2 a 1,9 g. El peso de un núcleo puede variar $\pm 5\%$. En una realización preferible, el peso de un núcleo es de 1,5 a 1,7 g.

Como se indicó anteriormente, en la realización más preferida, el núcleo comprende los componentes antes mencionados y el carbonato de calcio está en el revestimiento. Sin embargo, la presente invención también contempla la alternativa en la que el núcleo además comprende el carbonato de calcio.

Recubrimiento

En la realización más preferida, el carbonato de calcio del comprimido se encuentra en el recubrimiento. En esta realización preferida, el peso del carbonato de calcio puede ser de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 34% del peso del recubrimiento. En una
5 realización preferible, el peso del carbonato de calcio puede ser de aproximadamente el 22% a aproximadamente el 32% del peso del recubrimiento. En una realización todavía preferible, de aproximadamente el 24% a aproximadamente el 30% del peso del recubrimiento.

En una realización preferida, el recubrimiento recubre completamente el núcleo. En otra realización, el recubrimiento recubre parcialmente el núcleo.

10 Comprimido de goma de mascar

El peso del núcleo puede ser de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 80% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso del núcleo puede ser de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 75% del peso del comprimido de goma de mascar.

15 El peso del alginato de sodio puede ser de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 14% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso del alginato de sodio puede ser de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 12,5% del peso del comprimido de goma de mascar.

20 El peso del bicarbonato de sodio puede ser de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso del bicarbonato de sodio puede ser de aproximadamente el 3,5% a aproximadamente el 5,2% del peso del comprimido de goma de mascar.

25 El peso de la goma base puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso de la goma base puede ser de aproximadamente el 27% a aproximadamente el 32% del peso del comprimido de goma de mascar.

30 El peso del recubrimiento puede ser de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso del recubrimiento puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% del peso del comprimido de goma de mascar.

El peso del carbonato de calcio puede ser de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 10% del peso del comprimido de goma de mascar. En una realización preferible, el peso del carbonato de calcio puede ser de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 9% del peso

del comprimido de goma de mascar. En una realización aún más preferible, el peso del carbonato de calcio puede ser de aproximadamente el 7,5% a aproximadamente el 8,5% del peso del comprimido de goma de mascar.

5 El peso de un único comprimido de goma de mascar es de 2,1 a 2,5 g. El peso de un único comprimido puede variar $\pm$ 6%. En una realización preferible, el peso de un comprimido individual de goma de mascar es de 2,2 a 2,4 g.

El comprimido individual pesa e incluye alginato de sodio de 237 a 263 mg, bicarbonato de sodio de 100 a 113 mg y carbonato de calcio de 180 a 207 mg.

10 Están disponibles comercialmente diversas calidades de alginato de sodio que producen soluciones acuosas de viscosidad variable. El alginato de sodio preferible es de grado de baja viscosidad, particularmente de 200 a 800 mPa.s. Generalmente, la viscosidad de una solución acuosa al 10% en peso/volumen, cuando se determina en un viscosímetro Brookfield RVT utilizando el husillo número 3 a 20 rpm a 20 °C, se encuentra dentro del intervalo de 200 a 800 mPa.s. El alginato de sodio preferible se selecciona teniendo una viscosidad entre 300 y 700 mPa.s. Para más información, véase "*International Journal of Pharmaceutics* 294 (2005) 137–147".

20 La goma base insoluble generalmente comprende elastómeros, resinas, grasas y aceites, ceras, suavizantes y cargas inorgánicas. Los elastómeros pueden incluir poliisobutileno, copolímero de isobutieno-isopreno, caucho de estireno-butadieno y látex naturales tales como chicle. Las resinas pueden incluir resinas de polivinilacetato y terpeno. El polivinilacetato de bajo peso molecular es una resina preferida. Las grasas y aceites pueden incluir aceites de sebo, de soja y de semilla de algodón, aceites vegetales hidrogenados y manteca de cacao. Las bases de goma típicamente también contienen antioxidantes, colorantes y emulsionantes. La presente invención contempla el empleo de cualquier goma base comercialmente

25 aceptable.

El experto en la materia conoce que el núcleo y el recubrimiento también pueden comprender componentes opcionales adicionales.

Preferentemente, el núcleo comprende además al menos uno de edulcorantes, humectantes, agentes espesantes y agentes saborizantes.

30 Preferentemente, el recubrimiento comprende además al menos uno de agentes colorantes, edulcorantes, agentes saborizantes, emulsionantes y agentes de pulido.

Los edulcorantes preferibles se seleccionan del grupo que consiste en Isomalt Cristalino 16502 (Isomalt®), Isomalt Cristalino 16506 (Isomaltidex®), maltitol, acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina, licasina (jarabe de maltitol 80/55) y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, los humectantes se pueden seleccionar de glicerina, licasina (jarabe de maltitol 80/55) y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el emulsionante se selecciona de goma arábica.

Fabricación del comprimido de goma de mascar

El procedimiento de extrusión para fabricar el comprimido de goma de mascar antiácida que no se traga del primer aspecto de la invención comprende las etapas de:

- 10 a) preparar una mezcla con los ingredientes del núcleo;
- b) extruir la mezcla obtenida en la etapa a) y formar los núcleos;
- c) preparar un jarabe de recubrimiento con los ingredientes de recubrimiento;
- d) recubrir los núcleos extruidos y formados de la etapa b) utilizando el jarabe de recubrimiento de la etapa c) para obtener el comprimido de goma de mascar antiácida
- 15 que no se traga.

- Etapa a – Preparar una mezcla con los ingredientes del núcleo.

Los ingredientes del núcleo se mezclan con la goma base de mascar en una mezcladora. Debido al procedimiento de mezcla, la temperatura aumenta y favorece que todos los ingredientes se mezclen y/o fundan. Preferentemente, la temperatura alcanzada durante el

20 procedimiento es de alrededor de 30 °C–55 °C.

Por ejemplo, el procedimiento de mezcla se puede realizar en una mezcladora doble sigma.

- Etapa b – Extruir la mezcla obtenida en la etapa a) y formar los núcleos.

La mezcla de goma de mascar obtenida en la etapa a) se corta en porciones para alimentar una extrusora que producirá una lámina gruesa de goma de mascar que una conformadora

25 laminará y producirá núcleos precortados al espesor adecuado que una vez acondicionada se recubrirán.

Preferentemente, la temperatura durante esta etapa está por debajo de los 50 °C.

Por ejemplo, esta etapa se realiza en máquinas de laminación y ranurado.

Preferentemente, los núcleos formados reposan hasta endurecerse antes de ser recubiertos

30 en la etapa d. Preferentemente, reposan en condiciones controladas de humedad y temperatura. Preferentemente, reposan en condiciones controladas de menos del 60% de

humedad relativa (HR). Preferentemente, reposan en condiciones controladas de temperatura de menos de 25 °C, más preferentemente entre 14 y 22 °C.

- Etapa c - Preparar un jarabe de recubrimiento con los ingredientes de recubrimiento.

Un jarabe de recubrimiento es preferentemente un jarabe de recubrimiento antiácido que
5 contiene carbonato de calcio.

Preferentemente, el carbonato de calcio está presente en forma de polvo en el jarabe antiácido. El carbonato de calcio preferible tiene una pureza igual o superior al 99%.

En una realización, el jarabe de recubrimiento antiácido comprende carbonato de calcio, un agente edulcorante, agua y un mucílago de jarabe.

10 El mucílago de jarabe es una solución acuosa espesa que se puede preparar, por ejemplo, con una goma tal como goma arábica o con una dextrina. El mucílago de jarabe, en el jarabe de recubrimiento antiácido, se utiliza para suspender sustancias insolubles y para aumentar la viscosidad. El mucílago de jarabe comprende preferentemente agua y un agente de recubrimiento. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es un agente
15 emulsionante o un agente plastificante. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es goma arábica o una dextrina. Preferentemente, el mucílago comprende agua y un agente de recubrimiento en una relación de aproximadamente 55:45 y 45:55% p/p, más preferentemente en una relación de aproximadamente 50:50% p/p. En una realización, el mucílago de jarabe es agua y goma arábica en una relación de 50:50% p/p.

20 El agente edulcorante es preferentemente isomalt.

En una realización alternativa, también contiene un saborizante.

En una realización preferida, el recubrimiento comprende varios recubrimientos o subrecubrimientos. En una realización preferible, se preparan tres jarabes de recubrimiento o subrecubrimientos y se utilizan en recubrimientos posteriores para obtener un primer
25 recubrimiento sellador, un segundo recubrimiento antiácido y un tercer recubrimiento de acabado, para un aspecto pulido y brillante. En otra realización, cuando el carbonato de calcio solo está presente en el núcleo y no en el recubrimiento, no hay un segundo recubrimiento antiácido.

En una realización preferida, los jarabes de recubrimiento respectivos para obtener cada uno
30 de los recubrimientos (o subrecubrimientos) incluidos en el recubrimiento se preparan de la siguiente manera:

En una realización, el primer jarabe de recubrimiento es el jarabe de recubrimiento sellador que debe aplicarse para cubrir los núcleos endurecidos formados en la etapa b).

El jarabe de recubrimiento sellador se obtiene a partir de una mezcla que comprende agua y un agente de recubrimiento. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es un agente emulsionante o un agente plastificante. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es goma arábica o una dextrina. En una realización preferible, este jarabe inicial
5 comprende preferentemente agua y un agente de recubrimiento en una relación de 75:25 a 65:35% p/p. Preferentemente, comprende agua y un agente de recubrimiento en una relación de aproximadamente 70:30% p/p. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es goma arábica o una dextrina. En una realización más preferida, este jarabe inicial es un mucílago que comprende agua y goma arábica en una relación de aproximadamente 70:30%
10 p/p.

En una realización, el subrecubrimiento que tiene las propiedades antiácidas es el segundo recubrimiento. El subrecubrimiento antiácido se obtiene a partir de la aplicación del jarabe de recubrimiento antiácido que comprende carbonato de calcio.

En una realización, se prepara un tercer jarabe de recubrimiento para un tercer
15 subrecubrimiento, siendo dicho recubrimiento un recubrimiento de acabado para un aspecto pulido y brillante. El jarabe de recubrimiento de acabado comprende preferentemente agua, un agente colorante y un mucílago de jarabe. En una realización preferida, también comprende agentes aromatizantes.

El mucílago de jarabe preparado para este recubrimiento de acabado comprende
20 preferentemente agua y un agente de recubrimiento. En una realización preferida, el agente de recubrimiento del recubrimiento de acabado es un agente emulsionante o un agente plastificante. En una realización preferida, el agente de recubrimiento es goma arábica o una dextrina. Preferentemente, el mucílago de jarabe comprende agua y un agente de recubrimiento en una relación de aproximadamente 55:45 y 45:55% p/p, más preferentemente
25 en una relación de aproximadamente 50:50% p/p. Preferentemente, el mucílago de jarabe comprende agua y goma arábica en una relación de aproximadamente 50:50% p/p.

En una realización, todo el contenido de agua de los recubrimientos de jarabe se seca durante un procedimiento de recubrimiento. En otra realización, menos del 1,1% del agua residual permanece en los comprimidos de goma de mascar finales.

30 - Etapa d - Recubrir los núcleos de la etapa b) utilizando el jarabe de recubrimiento de la etapa c) para obtener el comprimido de goma de mascar antiácida que no se traga.

Una vez endurecida la goma de mascar en los núcleos, es decir, los núcleos formados en la etapa b) se endurecen, los mismos están listos para ser recubiertos. Esta operación de recubrimiento comprende preferentemente repetir el siguiente procedimiento: i) humedecer

los núcleos con el jarabe de recubrimiento preparado en la etapa c); ii) distribuir el jarabe; y iii) secar.

En una realización preferida, la operación de recubrimiento comprende aplicar varios jarabes de recubrimientos o de subrecubrimientos.

5 En una realización preferida, la operación de recubrimiento comprende una primera etapa de aplicación del jarabe de recubrimiento sellador tal como se preparó en la etapa c) para recubrir los núcleos. Esta operación de recubrimiento comprende repetir el siguiente procedimiento: i) humedecer los núcleos con el jarabe de recubrimiento sellador preparado en la etapa c; ii) distribuir el jarabe; y iii) secar.

10 En una realización preferida donde el comprimido comprende carbonato de calcio en el recubrimiento, la operación de recubrimiento comprende una etapa de aplicación del jarabe de recubrimiento antiácido tal como se preparó en la etapa c) que cubre el recubrimiento sellador seco. Esta realización de la operación de recubrimiento comprende repetir el siguiente procedimiento: i) humedecer los núcleos secos recubiertos con el recubrimiento
15 sellador con el jarabe de recubrimiento antiácido preparado en la etapa c; ii) distribuir el jarabe; y iii) secar.

En una realización preferida, la operación de recubrimiento comprende una etapa adicional de aplicación del jarabe de recubrimiento de acabado tal como se preparó en la etapa c), que cubre el recubrimiento antiácido. Esta operación de recubrimiento comprende repetir el
20 siguiente procedimiento: i) humedecer los núcleos secos recubiertos con el recubrimiento antiácido con el jarabe de recubrimiento de acabado preparado en la etapa c; ii) distribuir el jarabe; y iii) secar. En una realización alternativa donde el comprimido comprende carbonato de calcio solo en el núcleo, la operación de recubrimiento comprende una etapa adicional de aplicación del jarabe de recubrimiento de acabado tal como se preparó en la etapa c), que
25 cubre el recubrimiento sellador.

En una realización preferida, el procedimiento de recubrimiento i) de humectación de los núcleos (no recubiertos o ya recubiertos) se realiza añadiendo el jarabe de recubrimiento a los núcleos cargados en una bandeja de recubrimiento.

En una realización preferida, el procedimiento de recubrimiento ii) de distribución del jarabe
30 se realiza dejando girar la bandeja de recubrimiento para distribuir el jarabe.

En una realización preferida, el procedimiento de recubrimiento iii) de secado se realiza mediante el siguiente procedimiento preferido: mediante la adición de isomalt en polvo y/o soplando aire, el aire preferentemente a una temperatura de aproximadamente 10 a 30 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 10% al 30%.

Las etapas de fabricación posteriores pueden comprender pasar las gomas de mascar recubiertas a través de un detector de metales, empaquetado, envasado, llenado de botellas, etc.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describe con más detalle y específicamente con referencia a los Ejemplos y Figuras, que, sin embargo, no pretenden limitar la presente invención.

- 5 Los comprimidos de goma de mascar de la invención se desechan después de ser masticados por completo, es decir, la goma de mascar no se traga.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del núcleo -

- 10 En esta realización, el núcleo pesa 1.600 mg. Dado que el peso del núcleo puede variar $\pm 5\%$, esta realización también abarca esta variación al disminuir o aumentar este intervalo en cada ingrediente.

Las cantidades de ingredientes del núcleo de la tabla 1 a continuación se añaden a una mezcladora doble sigma.

Tabla 1

Ingredientes del núcleo	% (en peso)	Cantidad (mg)
Sacarina	0,200	3,2
Glicerina	0,500	8,0
Isomalt	24,769	396,3
Licasina, jarabe de maltitol 80/55	3,500	56,0
Acesulfamo	0,100	1,6
Aspartamo granular	0,100	1,6
Goma base ZEUS-T	42,000	672,0
Bicarbonato de sodio	6,656	106,5
Alginato de sodio	15,625	250,0
Eucamentol líquido	1,550	24,8
Luctadry Eucamentol en polvo	5,000	80,0
Total	100,000	1.600

- 15 Cuando finaliza el procedimiento de mezcla, la masa se descarga. La masa anterior se corta en partes para alimentar la extrusora que produce una lámina gruesa. Los rodillos de la siguiente conformadora proporcionarán tamaño y formato a los núcleos. Los núcleos se mantienen en una sala de acondicionamiento en condiciones controladas de humedad (<60% de HR) y temperatura (14 °C-22 °C) para su endurecimiento.

Ejemplo 2 - Jarabes de recubrimiento -

Jarabe inicial: Un ejemplo de mucílago de recubrimiento inicial es goma arábica:agua, 30:70.

Jarabe antiácido: Un ejemplo de jarabe antiácido comprende:

Jarabe de carbonato	% (en peso)
Agua	27,500
Isomalt	34,117
Goma arábica	1,500
Carbonato de calcio	36,883
Total	100,00

Un ejemplo de un jarabe de acabado comprende:

Jarabe de acabado	% (en peso)
Agua	30,550
Isomalt	67,900
Goma arábica	1,500
Total	100,00

5 Ejemplo 3 - Recubrimiento de los núcleos -

Se entiende por "jarabe antiácido" el jarabe de subrecubrimiento que incluye el carbonato cálcico como principio activo antiácido del recubrimiento.

El término "microgránulo" significa un núcleo recubierto, en el que el núcleo está recubierto por la cantidad total del recubrimiento o solo por una parte de la cantidad total utilizada en el recubrimiento.

1. La bandeja de recubrimiento o recubridor se cargó con los núcleos del Ejemplo 1 cuando eran lo suficientemente duros, generalmente después de 2 a 14 días en la sala de acondicionamiento ($T < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{HR} < 60\%$). El peso unitario es de 1,6 g por unidad ($\pm 5\%$).

2. La operación de recubrimiento tiene 3 fases. El recubridor siempre está girando.

a. El jarabe inicial (mucílago de agua:goma arábica 70:30) del Ejemplo 2 se aplicó sobre los núcleos secos mediante la aplicación de capas de la siguiente manera:

- i. Añadir el jarabe para humedecer los núcleos
- ii. Dejar la bandeja girar para distribuir el jarabe
- iii. Secar añadiendo isomalt en polvo

Obteniendo así los núcleos recubiertos con goma arábica e isomalt.

b. El jarabe antiácido (jarabe de carbonato de calcio) se aplicó sobre los núcleos secos recubiertos con goma arábica e isomalt de la siguiente manera:

- i. Añadir el jarabe para humedecer los núcleos
- ii. Dejar girar la bandeja de recubrimiento para distribuir el jarabe
- iii. Secar el jarabe:
 1. Con adición de isomalt en polvo en las primeras 3 aplicaciones de jarabe o
 2. Soplar aire a 10 °C-30 °C, HR del 10%-30% para las siguientes capas de jarabe.

Estas etapas (i, ii y iii) se repitieron hasta que se alcanzó el peso deseado de carbonato de calcio y:

iv. cuando los microgránulos (núcleos recubiertos) alcanzaron alrededor de 1,89 g, el acesulfamo se disolvió en el jarabe para la aplicación de una capa, que se añadió a la bandeja de recubrimiento para continuar con las etapas i, ii y iii.

v. Cuando los microgránulos (núcleos recubiertos) alcanzaron alrededor de 1,92 g, el aromatizante se añadió en dos aplicaciones, se secó por isomalt en polvo, se separó por dos aplicaciones normales.

vi. El recubrimiento continuó hasta que el peso del microgránulo fuese de alrededor de 2,15 g.

c. Acabado

El procedimiento continuó con las mismas etapas i, ii y iii hasta que el peso fuese de 2,3 g por microgránulo, pero utilizando el jarabe de acabado del Ejemplo 2.

3. Pulido

A los microgránulos obtenidos se les añadió la mitad de la cera de carnauba. La bandeja de recubrimiento continuó girando durante un tiempo. Por último, se añadió la cera de carnauba restante a los microgránulos en la bandeja de recubrimiento giratoria, obteniendo microgránulos brillantes finales (el comprimido de goma de mascar antiácida).

El peso unitario del comprimido o microgránulo final del Ejemplo es de 2,3 g ($\pm$ 6%).

Ejemplo 4 - Ingredientes de recubrimiento -

La tabla a continuación incluye un Ejemplo de una composición final del recubrimiento en la goma de mascar antiácida fabricada de la invención. El recubrimiento pesa 700 mg, aunque puede variar.

Tabla 2

Ingredientes de recubrimiento	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbonato de calcio	26,983	188,881
Isomalt	12,396	86,772
Goma arábica	2,212	15,484
Cera carnauba	0,329	2,303
Acesulfamo	0,036	0,252
Isomaltidex	56,073	392,511
Eucamentol líquido	1,971	13,797
Total	100,00	700,00

El contenido de la Tabla 1 que incluye las cantidades de los ingredientes del núcleo y el contenido de la Tabla 2 que incluye las cantidades de los ingredientes del recubrimiento se resumen a continuación junto con el porcentaje parcial en peso del núcleo y del recubrimiento, así como el porcentaje global del comprimido de goma de mascar.

5

Material	Cantidad unitaria (mg)	Fórmula parcial (% p/p)	Fórmula global (% p/p)
NÚCLEO			
Alginato sódico (API)	250	15,63	10,87
Bicarbonato sódico (API)	106,5	6,66	4,63
Goma Base	672	42	29,22
Isomalt	396,3	24,77	17,23
Licasina Jarabe de Maltitol 80/55	56	3,5	2,43
Glicerina	8	0,5	0,35
Sacarina	3,2	0,2	0,14
Luctadry Eucamentol en Polvo	80	5	3,48
Eucamentol líquido	24,8	1,55	1,08
Aspartamo granular	1,6	0,1	0,07
Acesulfamo	1,6	0,1	0,07
TOTAL NÚCLEO	1600	100	69,6
RECUBRIMIENTO			
Carbonato cálcico (API)	187,5	26,79	8,15
Goma Arábica	15,5	2,21	0,67
Isomalt	86,8	12,4	3,77
Cera Carnauba	2,3	0,33	0,1
Acesulfamo	0,2	0,03	0,01
Isomaltidex	393,9	56,27	17,13
Eucamentol líquido	13,8	1,97	0,6
TOTAL RECUBRIMIENTO	700	100	30,4

TOTAL COMPRIMIDO GOMA DE MASCAR	2300	-	100
--	-------------	----------	------------

Ejemplo 5- Estudios comparativos con otros productos antiácidos -

Los siguientes procedimientos se publican en *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 294, 137-147, así como algunos de los resultados de los productos en el mercado. Los inventores obtuvieron los resultados de Gaviscon Forte en el laboratorio como ejemplos de la invención.

La velocidad y el carácter de la formación de la masa flotante de la goma de mascar antiácida del Ejemplo 3 se comparan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Velocidad y carácter de la formación de la masa flotante por producto			
Producto	Velocidad de formación	Flotación	Adhesión
Algicon	Inmediata	Parcial	Mala
Gastrocote	Lenta	Parcial	Buena
Gaviscon Advance	Inmediata	Completa	Buena
Gaviscon Liquid	Inmediata	Completa	Buena
Gaviscon Regular Strength (EE. UU.)	Lenta	Muy baja	Mala
Gaviscon Extra Strength (EE. UU.)	Lenta	Muy baja	Mala
Alivio de la acidez estomacal de Mylanta	Inmediata	Completa	Buena
Peptac	Lenta	Parcial	Buena
Rennie Duo	Inmediata	Completa	Buena
Gaviscon Forte	Inmediata	Completa	Buena
Ejemplo 3 (invención)	Inmediata	Completa	Buena

La Tabla 4 a continuación muestra la resistencia de la masa flotante (g) y el volumen de masa flotante (ml) de la goma de mascar antiácida del Ejemplo 3 en comparación con otros productos antiácidos en el mercado. Los resultados obtenidos por Gaviscon Forte y el Ejemplo 3 de la invención se muestran en la Figura 1.

Tabla 4 - Resistencia de la masa flotante (g) y volumen de la masa flotante (ml) –

Producto	Resistencia de la masa flotante (g)	Volumen de la masa flotante (ml)
Algicon	1,6	11,2
Gastrocote	7,9	21,1
Gaviscon Advance	16,5	25,8
Gaviscon Liquid	12,9	88,7
Gaviscon Regular Strength (EE. UU.)	1,8	5,8
Gaviscon Extra Strength (EE. UU.)	1,1	10,4
Alivio de la acidez estomacal de Mylanta	4,6	36,8
Peptac	10,8	42,3
Rennie Duo	4,1	28,0
Gaviscon Forte	15,9	47,0
Ejemplo 3 (invención)	18,5	52,8

Ejemplo 6 - Resiliencia -

La resistencia de la masa flotante también se relaciona con la resiliencia de la masa flotante. La resistencia a la rotura en las condiciones de movimiento en la prueba de resiliencia de la masa flotante se mejora con el aumento de la resistencia de la masa flotante.

En el Ejemplo 5, Tabla 4, Gaviscon Forte y la goma de mascar del Ejemplo 3 muestran una alta resistencia de la masa flotante.

Como se muestra en la Figura 2, Gaviscon Forte y la goma de mascar del Ejemplo 3 presentan una resistencia alta y similar a la ruptura de la masa flotante en la prueba de resiliencia.

Ejemplo 7- Disolución de calcio -

La liberación de carbonato de calcio de la goma de mascar de la invención se determina mediante la medición de calcio por el procedimiento ICP-OES según la Farmacopea Europea (procedimiento 2.9.3): prueba de disolución para formas farmacéuticas orales sólidas, en las condiciones descritas en la sección 2.1. La prueba se realizó con seis muestras (V1-V6).

Véase a continuación la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Promedio	DT	DER	máx	mín
0 min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0 %	0,00	0,00
5 min	224,37	216,96	149,19	199,76		233,08	204,67	33,35	16,3 %	233,08	149,19
10 min	219,94	197,69	198,64	221,74	203,08	211,26	208,72	10,55	5,1 %	221,74	197,69
20 min	247,45	192,92	179,80	172,87	197,87		198,18	29,30	14,8 %	247,45	172,87
30 min	205,02	173,32	202,23	185,57	226,34	179,34	195,30	19,69	10,1 %	226,34	173,32

La Figura 3 muestra los resultados de la columna promedio.

Ejemplo 8- Capacidad de neutralización de ácido -

La capacidad de neutralización de ácido (CNA) de un antiácido es la cantidad de ácido que se puede neutralizar y se determina mediante un procedimiento de retrovaloración hasta un criterio de valoración establecido de pH 3,5.

5 Preparaciones de soluciones

- Agua purificada
- Hidróxido de sodio 0,5 N: Se pesa alrededor de 20 g de hidróxido de sodio con precisión y se transfiere a un matraz volumétrico limpio de 1000 ml. A continuación, se disuelve y se diluye hasta la marca con agua libre de dióxido de carbono.

- 10 • Ácido clorhídrico 1,0 N: tomar 87 ml de ácido clorhídrico al 37 % y transferir a un matraz volumétrico de 1000 ml. A continuación, se disuelve y se diluye hasta la marca con agua libre de dióxido de carbono.

Preparación de muestras

Goma de mascar:

- 15 • Pesar una goma de mascar y molerla hasta obtener un polvo fino o cortarla en los mínimos trozos posibles.
- Transferir a un vaso de precipitados adecuado (150-250 ml) y añadir 70 ml de agua purificada.
- Agitar y homogeneizar la solución durante 1 minuto.
- 20 • Añadir con precisión 30 ml de ácido clorhídrico 1,0 N y agitar bien durante 15 min exactamente.
- Después de eso, el exceso de ácido clorhídrico se titula inmediatamente con NaOH 0,5 N hasta que se logra un pH estable de 3,5 (durante aproximadamente 10-15 segundos).

Cálculos

25 **$Total\ mEq = (30 \times N_{HCl}) - (V_{NaOH} \times N_{NaOH})$**

donde:

N_{HCl} = Normalidad del ácido clorhídrico

V_{NaOH} = Volumen de NaOH utilizado

N_{NaOH} = Normalidad del hidróxido de sodio

Los resultados de dos comprimidos se muestran a continuación:

Peso (mg)	Muestras	N HCl	V NaOH	N NaOH	mEq total
2.282,1	Comprimido de goma de mascar de la invención 1C-03/21_M1	1	51,9	0,5	4,1
2.219,6	Comprimido de goma de mascar de la invención 1C-03/21_M2	1	50,3	0,5	4,9
Promedio					4,5

Los resultados de la capacidad de neutralización de ácido (CNA) del comprimido de goma de mascar de la invención son similares a los valores de la técnica anterior pero, además, el comprimido de goma de mascar de la invención está formulado para ser masticado sin la
5 necesidad de ser tragado con el fin de revelar con alta eficacia el efecto antiácido.

Ejemplo 9 – Comprimido de goma de mascar que contiene todos los IFAs en el núcleo-

Se preparó una goma de mascar antiácida que contenía todos los IFAs en el núcleo por compresión que contenía los siguientes ingredientes:

Tabla 6

Nombre del ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
Principio activo	
Alginato de sodio	250,00 mg
Carbonato de calcio	197,38
Hidrogenocarbonato sódico	106,50
Excipientes	
Goma base	915,62
Isomalt	50,08
Acesulfamo K	4,50
Sacarina	2,00
Dióxido de silicio	12,00
Estearato de magnesio	16,00
Sabor a Menta de Durarome	85,00
Aceite de menta de Naefco	16,50
Peso del núcleo	1655,68
Opadry	49,67
Suma de comprimido	1705,35

La siguiente materia prima se cargó en la mezcladora de alto cizallamiento (MAC): alginato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, isomalt, acesulfamo, sacarina, dióxido de silicio y aromatizantes. Los ingredientes se mezclaron durante 15 minutos a una velocidad de impulsor de 300 rpm y se cortaron.

- 5 La goma base se tamizó en Quadro Comil U20 a través de un tamiz de 1,80 mm (en otro ejemplo se utilizó un tamiz de 1,905 mm).

La goma tamizada se cargó en la MAC y se mezcló con el resto de ingredientes durante 15 minutos a una velocidad de impulsor de 600 rpm y una velocidad de la cortadora de 1500 rpm. Se pulverizó y se mezcló más aromatizante.

- 10 La mezcla se tamizó y se combinó con estearato de magnesio.

La mezcla se cargó en una máquina de formación de comprimidos y los comprimidos se obtuvieron por compresión.

Los comprimidos se recubrieron en una bandeja de recubrimiento con una solución homogénea previamente preparada de Opadry/agua 10:90.

- 15 La goma antiácida anterior se fabricó a escala de laboratorio y proporcionó buenos resultados. Sin embargo, la ampliación a escala del procedimiento de fabricación a gran escala era inviable.

Los inventores consideran que las temperaturas alcanzadas por el procedimiento de compresión en grandes cantidades hicieron que la mezcla anterior fuera difícil de manipular a

- 20 gran escala.