

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 616**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A23L 1/00 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10160424 .7**

96 Fecha de presentación: **20.04.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2243469**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Cuerpo moldeado liofilizado que contiene ascorbilfosfato de magnesio**

30 Prioridad:
22.04.2009 EP 09158475

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2012

73 Titular/es:
Suwelack Skin & Health Care AG
Josef Suwelack Strasse
48727 Billerbeck, DE

72 Inventor/es:
Malessa, Ralf

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 616 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cuerpo moldeado liofilizado que contiene ascorbilfosfato de magnesio

5 La invención se refiere a cuerpos moldeados liofilizados que contienen ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso uno o varios principios activos y/o adyuvantes. Además, la invención se refiere a procedimientos para la producción de estos cuerpos moldeados liofilizados, a la combinación de aquellos cuerpos moldeados liofilizados en disposiciones de kit de partes ("Kit-of-parts") junto con soluciones acuosas, así como al uso de los cuerpos moldeados liofilizados y de combinaciones de kit de partes ("Kit-of-parts") para la aplicación farmacéutica y cosmética.

10 En la aplicación farmacéutica y cosmética y la administración de principios activos y sustancias de cuidado u otras sustancias activas, la elección y el proporcionar la forma de administración adecuada para la aplicación de los principios activos y/o sustancias de cuidado desempeña especialmente una función fundamental. A este respecto, deben considerarse factores como, por ejemplo, contenidos de principio activo reproducibles y eficaces, alta seguridad durante el almacenamiento y la aplicación, disponibilidad buena y reproducible de los principios activos después de la aplicación, dado el caso puede ser importante una estabilización de los principios activos contenidos
15 contra la degradación o descomposición, así como también el proporcionar los principios activos en una forma de administración óptimamente adaptada al fin de aplicación respectivo. A este respecto, la elección de la forma de administración adecuada también depende especialmente del tipo y del sitio de aplicación, el grupo objetivo de usuarios finales y sus características, el tipo y la cantidad de dosificación de los principios activos o, por ejemplo, también las características físicas y bioquímicas de los principios activos, especialmente en lo referente a su
20 disponibilidad biológica y modo sistémico de acción.

A este respecto, la estabilización y conservación de las preparaciones representa un aspecto especialmente importante en la administración de principios activos y sustancias activas o sustancias de cuidado cosméticas. Formas de administración especialmente duraderas y estables son preparaciones anhidras o sólidas y secas que además presentan propiedades de almacenamiento y de transporte especialmente buenas. Precisamente en los
25 sistemas de administración en forma secada o seca, como cuestión fundamental en la administración sobre o en el cuerpo humano o animal surge la disolución o solubilidad de la forma de administración y, por tanto, la liberación y disponibilidad de los principios activos, sustancias de cuidado o sustancias activas contenidos en ella. Los requisitos al tipo, velocidad y el sitio de disolución varían con la aplicación especial, las sustancias que van a aplicarse, así como dado el caso otros factores que deben considerarse.

30 Especialmente en la aplicación cosmética de los principios activos se desean especialmente formas de administración que hagan óptimamente posible la administración externa de principios activos, sustancias activas y de cuidado sobre la piel y el pelo, pero la aplicación externa también desempeña una gran función en la aplicación farmacéutica de principios activos, además de la administración oral de principios activos.

35 Para la aplicación rápida y específica de principios activos, especialmente de aquellos que presentan una cierta inestabilidad a factores externos como humedad, oxidación o temperatura, las formas de administración anhidras son un agente eficaz. A este respecto son de especial interés preparaciones secas que disponen de un comportamiento de disolución especialmente rápido y completo. Esto es especialmente relevante en la disponibilidad de principios activos inestables a la humedad, así como en general en la aplicación oral de principios activos que serán absorbidos, por ejemplo, por la mucosa bucal o para usuarios que tienen problemas al tragar comprimidos o cápsulas.
40

Otras desventajas de formas de administración secas conocidas como mezclas en polvo, gránulos, comprimidos o cápsulas son especialmente la solubilidad frecuentemente mala o lenta y, por tanto, la liberación retardada del principio activo, la alta proporción de adyuvantes y cargas inactivos, pero necesarios para el procesamiento, la idoneidad generalmente mala para la aplicación externa, así como una capacidad de dosificación insuficiente y, por tanto, manipulabilidad segura o problemas en la aplicación por el usuario final.
45

Una posibilidad adecuada y conocida para proporcionar principios activos en una forma de aplicación o dosificación seca fácilmente soluble consiste en dispersar los principios activos en un sistema de sustancias de soporte y someter esta mezcla a liofilización. A este respecto, como sustancias de soporte se eligen la mayoría de las veces aquellas sustancias que presentan un buen comportamiento de disolución o hinchamiento y a este respecto,
50 mediante el hinchamiento, se hace posible una buena formación de textura, de manera que el sistema de principios activos disuelto o dispersado en el agente de hinchamiento puede usarse directamente como forma de aplicación. Aquellos sistemas son conocidos debido a la buena solubilidad y son adecuados para proporcionar formas de aplicación orales, además de también para la producción de formas de administración cosméticas o farmacéuticas para la aplicación externa. A este respecto, cada vez hay un mayor interés en proporcionar las llamadas formas de aplicación de una única unidad ("single-unit"), lo que hace posible una aplicación de dosis de principio activo simple y precisa para el usuario final. Como formas de aplicación de una única unidad ("single-unit") se entiende aquí sistemas de aplicación que, a diferencia de polvos o gránulos por unidad de aplicación, contienen la cantidad de principio activo deseada y necesaria en una única unidad de aplicación como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas,
55

sin que a este respecto lleven consigo las desventajas de la dificultad de la capacidad de tragar, la mala solubilidad o la falta de idoneidad para la aplicación externa.

5 Tanto para la aplicación cosmética como también para la farmacéutica de cuerpos moldeados de una sola aplicación se prefieren cuerpos moldeados relativamente grandes de forma y tamaño uniforme, ya que éstos, a diferencia de los polvos o pellas pequeñas y gránulos, son más fáciles de manipular por el usuario final, de manera que la intención es proporcionar cuerpos moldeados de un tamaño tal que permitan usar por aplicación una forma farmacéutica. Además, cuerpos moldeados mayores que, por ejemplo, pueden diseñarse coloreados, también dan un impresión estética más fuerte.

10 Por tanto, cada vez son más interesantes las configuraciones de mayor formato de aquellas formas de aplicación de una única unidad ("single-unit") estabilizadas por secado para la administración oral y/o externa de principios activos que destacan por un comportamiento de solubilidad especialmente rápido, fidedigno y completo, a ser posible sin residuos no homogéneos incompletamente disueltos.

15 El comportamiento de solubilidad de un cuerpo moldeado es una función compleja de parámetros físicos/químicos. La base física para el aspecto cinético del proceso de hidratación lo forman parámetros individuales como la capacidad de hinchamiento de las sustancias de soporte usadas, la integridad estructural del cuerpo moldeado al hincharse, el tamaño de poros, las fuerzas capilares provocadas por la estructura porosa, los componentes de la formulación modificadores de la tensión superficial, la densidad del cuerpo moldeado, etc. Además de la pura "solubilidad", o en caso de sustancias de soporte basadas en polímeros la "capacidad de hinchamiento", la estabilidad mecánica del cuerpo moldeado desempeña a este respecto una función elemental. Si el material polimérico se hincha muy rápidamente, el cuerpo moldeado pierde muy rápidamente su integridad física y colapsa. 20 El cuerpo moldeado se funde durante la adición de humedad y concretamente en la mayoría de los casos con formación de zonas "internas" todavía no hinchadas con menor proporción de líquido.

25 Si las interacciones estabilizadoras dentro del material son demasiado grandes, aunque el material se hinche con la adición de agua, a continuación sólo se descompone bajo carga mecánica como, por ejemplo, por agitación mecánica, frotamiento, aplastamiento o masajeador. Es extraordinariamente difícil alcanzar un término medio, resistencia mecánica suficiente para la compensación del aumento de peso al hincharse y posterior hidratación rápida.

30 La empresa R. P. Scherer o la empresa Cardinal Health producen formas farmacéuticas rápidamente solubles conocidas, por ejemplo, para la aplicación oral de principios activos, con el nombre Zydis®, envasándose a este respecto la composición de principio activo líquido en un envase alveolado y liofilizándose en el envase final. Este procedimiento es necesario debido a la baja estabilidad mecánica de las formas farmacéuticas orales ligeramente solubles que pueden obtenerse de esta manera. Sin embargo, la falta de estabilidad mecánica es desventajosa, especialmente para la aplicación externa. Además, obviamente no pueden obtenerse cuerpos moldeados que van a manipularse individualmente de esta manera con suficiente estabilidad mecánica para el uso como formas de 35 aplicación de una única unidad ("single-unit") con comportamiento de disolución especialmente rápido y completo. Además, un procedimiento de liofilización en envases alveolados es técnicamente complejo y de costes extremadamente altos y las formas de administración que pueden obtenerse de esta manera están limitadas en sus posibilidades de presentación y combinación a envases alveolados convencionales, lo que no se desea especialmente para aplicaciones cosméticas.

40 Otras preparaciones rápidamente solubles que también se liofilizan en envases alveolados debido a la falta de estabilidad mecánica son objeto de los documentos US 4.758.0598 y US 4.305.502.

45 Por el contrario, el documento DE 69727922 se diferencia al producir formas de administración rápidamente solubles orales con mayor estabilidad que contienen proporciones relativamente altas de cargas como, por ejemplo, manitol, así como aglutinantes como, por ejemplo, alginato y que no pueden obtenerse por procedimientos de liofilización caros y complejos. Las formas farmacéuticas orales que pueden obtenerse de esta manera destacan por una solubilidad de < 15 segundos. Sin embargo, del documento DE 69727922 no puede deducirse que con el procedimiento descrito puedan obtenerse cuerpos moldeados con suficiente estabilidad mecánica, que también es especialmente necesaria para una aplicación externa. Además, aquí no se habla de la problemática de la disolución rápida y completa sin acción mecánica y a este respecto sin la formación de zonas internas no hinchadas no homogéneas. Como las formas farmacéuticas descritas en el documento DE 69727922 están exclusivamente 50 pensadas para aplicación oral, un comportamiento de disolución especial tal tampoco es absolutamente relevante, ya que naturalmente los movimientos de la lengua y el paladar representan inevitablemente una acción mecánica que soporta zonas dado el caso no uniformemente disueltas en la posterior disolución. Otros procedimientos conocidos para proporcionar formas de aplicación de principio activo rápidamente solubles que puedan usarse como 55 formas farmacéuticas de una única unidad ("single-unit") con un cierto tamaño se describen en los documentos US 5.405.616 y DE 4201179. Los materiales de soporte usados en ellas son preferiblemente aquellos basados en proteínas. Las pellas se producen goteando dispersiones de formadores de esqueletos de proteínas y dado el caso principios activos cosméticos o farmacéuticos en líquidos inertes criogénicos, preferiblemente nitrógeno líquido, y separando y liofilizando a continuación las pellas congeladas. Sin embargo, para formar pellas bajo estas

condiciones, es necesaria la presencia de esqueletos formadores de proteínas, especialmente colágeno o derivados de colágeno, ya que los esqueletos formadores de proteínas sólo puede formar pellas estables bajo estas condiciones. Sin embargo, los materiales de soporte proteinógenos no son adecuados para alcanzar un comportamiento de disolución especialmente rápido y completo sin residuos de zonas hinchadas y especialmente sin acción mecánica, como aquí se desea, debido a los altos requisitos de una estabilización intramolecular de la composición en el procedimiento de goteo usado.

Una problemática similar resulta del procedimiento descrito en el documento US 5.843.347 para la producción de partículas galénicas porosas que según la parte descriptiva se obtendrán en tamaños de hasta 5 mm. En el procedimiento usado en el presente documento, una mezcla de los principios activos se extruye en una matriz y se corta en partículas de tamaño deseado que a continuación forman los cuerpos moldeados porosos mediante liofilización. Sin embargo, los ejemplos de realización sólo muestran que las llamadas microperlas pueden obtenerse con diámetros de hasta como máximo 1,5 mm. Esto se atribuye al uso según la invención de un procedimiento de extrusión y corte que supone una cierta estabilidad mecánica de la masa extruida. Esto puede alcanzarse generalmente mediante una proporción relativamente alta de polímeros formadores de esqueleto o sustancias de soporte y estabilizadores o cargas. Sin embargo, si sólo se usan pequeñas cantidades de sustancias de soporte o adyuvantes estabilizadoras en comparación con el contenido de principio activo, entonces pueden obtenerse microperlas de formato muy pequeño como se muestra en este documento.

Otro procedimiento que proporciona la producción de cuerpos moldeados cargados de principio activo fácilmente solubles es objeto del documento WO 05/073296, así como del documento WO 04/011537, no facilitando ambos documentos ninguna indicación más precisa sobre el tipo, así como especialmente la velocidad de disolución. Especialmente no se menciona la disolución especialmente rápida y libre de residuos sin acción mecánica.

Un cuerpo moldeado de gran formato rápidamente soluble adecuado para la administración externa de principios activos es objeto del documento DE 10248314, como también desvela el documento WO 2004/035023. Las formas de aplicación que pueden obtenerse por el procedimiento allí descrito son cuerpos moldeados cargados de principios activos de formato grande regularmente moldeados que pueden obtenerse mediante un procedimiento de liofilización de una mezcla de principio activo-formador de esqueleto vertida en moldes. Los cuerpos moldeados que pueden obtenerse según el procedimiento descrito destacan por una buena estabilidad mecánica y una alta velocidad de disolución de < 4 minutos, siendo esto no obstante fundamentalmente dependiente del contenido respectivo de formadores de esqueleto. Se describen velocidades de disolución de hasta < 20 segundos, consiguiéndose una disolución rápida de este tipo sólo mediante la aplicación de fuerzas mecánicas, por ejemplo, en forma de agitación, frotamiento o masajeado.

Por tanto, para poder obtener formas farmacéuticas incluso más rápidas y más solubles con acción de descomposición completa y sin residuos que se descompongan homogénea y uniformemente, especialmente sin acción mecánica, y que a este respecto no dejen atrás zonas no homogéneas hinchadas y que, por tanto, sean especialmente adecuadas para la administración de principios activos, sustancias activas y de cuidado cosméticos y farmacéuticos, por el estado de la técnica no se conoce hasta la fecha ningún procedimiento y composición adecuado.

Por tanto, el objetivo de la presente invención consistió en poner a disposición una composición para la administración de principios activos que destacara por una solubilidad especialmente rápida, realizándose la disolución completamente y a ser posible sin residuos sin formación de zonas hinchadas no homogéneas, así como especialmente sin acción mecánica, y presentara el comportamiento de disolución mejorado en comparación con formas de administración fácilmente solubles conocidas. Además, el objetivo consistió en diseñar estas composiciones de principio activo especialmente rápida y completamente solubles de forma que presentaran una alta resistencia mecánica y un tamaño suficiente para poder usarse especialmente para la aplicación cosmética o farmacéutica en forma de la llamada aplicación de una única unidad de dosificación ("single-dosage-unit") o dosis únicas. A este respecto, las composiciones serán igualmente adecuadas para la aplicación externa, así como para una aplicación oral o peroral.

Sorprendentemente se encontró que una disolución rápida y completa de este tipo puede obtenerse cuando el comportamiento de disolución se somete a un transcurso de dos etapas especial durante el cual el cuerpo moldeado se empapa primero completamente en contacto con el disolvente o el agente humectante y a este respecto conserva su forma durante algunos segundos y a continuación se descompone en un gel con pérdida de su forma física. Una cinética de hidratación de dos etapas tal puede obtenerse con cuerpos moldeados liofilizados que contienen una mezcla de al menos dos componentes de formulación, alginato de sodio y ascorbilfosfato de magnesio. A este respecto, constituyentes de formulación adicionales como aceites cosméticos como, por ejemplo, triglicéridos, aceite de jojoba o escualano, así como sustancias activas cosméticas o farmacéuticas, no influyen en la cinética de hidratación fundamental. Sorprendentemente, los aditivos de adyuvantes tales como aceites pueden ser a este respecto cantidades claramente mayores que las cantidades contenidas de alginato o ascorbilfosfato de magnesio. Los aceites no son obligatoriamente necesarios para alcanzar la cinética de hidratación especial.

Se supone que el ascorbilfosfato de magnesio estabiliza el esqueleto de alginato en la composición de forma que

una fuerza mecánica adicional, por ejemplo, causada por la presión hidrostática en el hinchamiento, puede absorberse durante un corto tiempo. El equilibrio de estabilidad sólo se supera después de la hidratación completa y el cuerpo moldeado se descompone. Experimentos con la sustitución del ascorbilfosfato de magnesio por diversas sales de magnesio (por ejemplo, MgCl, MgSO₄, etc.) o también mezclas de aquellas sales con ácido ascórbico o mediante otros derivados de ácido ascórbico como glucósido de ascorbilo muestran que este efecto de hidratación especial sólo se alcanza mediante la incorporación de ascorbilfosfato de magnesio.

El ascorbilfosfato de magnesio es conocido por el estado de la técnica como sustancia contenida en preparaciones cosméticas. Así, el documento JP 2231496 da a conocer un procedimiento para la liofilización de ascorbilfosfato de magnesio para la aplicación cosmética, obteniéndose un polvo de ascorbilfosfato de magnesio fácilmente soluble.

Otros documentos como los documentos US 6.458.379, DE 4002532 o JP 2004-149468 describen el uso de ascorbilfosfato de magnesio en preparaciones cosméticas como principio activo, especialmente como principio activo aclarador de la piel, el llamado blanqueante ("whitening").

En ninguno de los documentos mencionados del estado de la técnica se describen cuerpos moldeados farmacéuticos o cosméticos liofilizados con una combinación de alginato y ascorbilfosfato de magnesio tan especial que además destaquen por un comportamiento de disolución tan especial.

Aunque el documento FR 2886845 da a conocer preparaciones sólidas en forma de, por ejemplo, esferas para la aplicación de principios activos en el uso cosmético y farmacéutico que se hidratan y se disuelven antes de la aplicación, y que además pueden presentar la combinación especial según la invención de material de soporte polimérico de alginato y ascorbilfosfato de magnesio, en el presente documento el ascorbilfosfato de magnesio se encuentra en una forma estabilizada especial con un copolímero de ácido maleico especial. Además, en el documento no se encuentran indicaciones más precisas sobre las propiedades y velocidades de descomposición reales de los cuerpos moldeados descritos. Sólo se especifica una "disolución inmediata" de composiciones liofilizadas en relación con el Ejemplo de realización 1, no conteniendo las composiciones allí descritas ascorbilfosfato de magnesio sino ácido ascórbico. Sin embargo, el comportamiento de disolución de dos etapas especial no puede alcanzarse con ácido ascórbico a cambio del ascorbilfosfato de magnesio como se mostró en experimentos comparativos. Más bien el objetivo en el que se basa el documento FR 2886845 no está en proporcionar una forma de administración con comportamiento de disolución modificado, sino en ver la estabilización del ascorbilfosfato de magnesio que, sin embargo, en este documento se usa puramente como principio activo, concretamente como vitamina C estabilizada o derivado de ácido ascórbico, y no debido a sus funciones técnicas especiales referentes al comportamiento de hidratación de los cuerpos moldeados que pueden obtenerse. Indicaciones sobre las acciones técnicas del ascorbilfosfato de magnesio en lo referente a alcanzar una cinética de hidratación especial no pueden extraerse del documento FR 2886845. El documento tampoco facilita ninguna indicación sobre los tiempos de descomposición, especialmente sobre aquellos que presentan < 30 segundos, o sobre un valor de pH de la preparación de > 4 que va a elegirse especialmente.

Por el documento WO 2008/020066 se conocen composiciones liofilizadas que contienen alginato de sodio, así como principios activos, que pueden elegirse del grupo de las vitaminas, en forma estabilizada, preferiblemente en forma de derivados y/o precursores de principios activos. A este respecto, como derivado de vitamina preferido se menciona ascorbilfosfato de magnesio. Sin embargo, como formas de realización concretas sólo se dan a conocer aquellas que contienen alginato de sodio en combinación con glucósido de ascorbilo. Un cambio de ascorbilfosfato de magnesio por el glucósido de ascorbilo tampoco conduce al comportamiento de disolución de dos etapas especial modificado, empapándose completamente primero el cuerpo moldeado liofilizado con mantenimiento de su forma al humedecerse y luego descomponiéndose, lo que también se mostró en experimentos comparativos.

El documento WO 2009/014347 da a conocer partículas de pequeño tamaño con un diámetro de 15 µm que se producen mediante secado por pulverización y que como antioxidantes pueden contener ascorbilfosfato de magnesio, así como como estabilizadores, por ejemplo, ácido algínico. Nos se describe una forma de realización concreta que contiene ascorbilfosfato de magnesio y un alginato. Tampoco se facilitan indicaciones sobre el comportamiento de disolución de las partículas según la invención.

Por tanto, la presente invención proporciona cuerpos moldeados liofilizados que contienen ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso uno o varios principios activos y/o adyuvantes, y que, debido a esta composición específica, se caracterizan por un comportamiento de disolución modificado especial. La invención también proporciona además un procedimiento para la producción de estos cuerpos moldeados liofilizados, así como su posibilidad de uso en el uso cosmético y farmacéutico.

Por un cuerpo moldeado en el sentido de la invención se entiende un cuerpo geométrico regularmente moldeado, por ejemplo, especialmente esferas, paralelepípedos rectangulares, pirámides, estrellas, pero también cuerpos moldeados que imitan formas naturales como, por ejemplo, aquellos en forma de animales como, por ejemplo, animales marinos como, por ejemplo, estrellas de mar, marisco como almejas, etc. plantas y partes de plantas como hojas, etc. Según el procedimiento descrito más adelante para la producción de los cuerpos moldeados usados según la invención, todas estas formas están accesibles. Según la invención se prefieren formas esféricas regulares

5 uniformes como especialmente una geometría esférica, ya que ésta destaca de forma especialmente ventajosa debido a la relación de superficie/volumen especialmente favorable. La distancia de sublimación por el producto ya seco es simétrica y pequeña hacia todos los lados, lo que facilita el transporte de vapor por el artículo ya seco en el marco del proceso de liofilización y, por tanto, acorta el proceso de liofilización y, por tanto, lo configura de forma más eficaz y más rentable y además influye positivamente en la estabilidad de los cuerpos moldeados obtenidos.

Según la invención, una pluralidad de los llamados cuerpos moldeados también están comprendidos en un recipiente. También puede tratarse de mezclas de cuerpos moldeados de distintas geometrías o diferentes tamaños. Los cuerpos moldeados pueden envasarse por separado; sin embargo, especialmente en la aplicación cosmética, una pluralidad de los cuerpos moldeados se encuentran preferiblemente en contacto entre sí en un recipiente.

10 Los volúmenes de los cuerpos moldeados usados no están en sí limitados debido al procedimiento de su producción. Los volúmenes se encuentran apropiadamente preferiblemente en al menos aproximadamente $0,1 \text{ cm}^3$, preferiblemente $0,3 \text{ cm}^3$, más preferiblemente en al menos aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$, todavía más preferiblemente en al menos aproximadamente $0,7 \text{ cm}^3$. Por arriba, los volúmenes usados se limitan apropiadamente hasta aproximadamente 6 cm^3 , preferiblemente hasta aproximadamente 5 cm^3 , más preferiblemente hasta
15 aproximadamente 4 cm^3 . El tamaño de los cuerpos moldeados se determina, entre otros, por la forma de aplicación deseada o el sitio de aplicación externa de los cuerpos moldeados. Así, en el uso cosmético o farmacéutico externo, la aplicación sobre mayores superficies del cuerpo o el pelo (por ejemplo, la aplicación directa de los cuerpos moldeados humedecidos sobre la espalda, o el uso como sales de baño) hace posible el uso de mayores cuerpos moldeados, mientras que en la aplicación sobre partes del cuerpo más pequeñas (por ejemplo, mejillas, etc.) se prefieren cuerpos moldeados más pequeños.

En la producción de cuerpos moldeados para aplicación oral también puede adecuarse el tamaño. Así, por ejemplo, es concebible adaptar el tamaño del cuerpo moldeado al grupo objetivo correspondiente, siendo concebible ofrecer a usuarios mayores cuerpos moldeados mayores con mejor facilidad de empleo y manipulación más fácil y, por ejemplo, a usuarios más jóvenes o niños aquellos que se encuentran en una relación adaptada a su tamaño corporal y el cumplimiento en la aplicación que es de esperar debido a la edad.

25 El diámetro de un cuerpo moldeado (distancia máxima entre dos puntos en un cuerpo moldeado de cualquier geometría) se encuentra apropiadamente en al menos aproximadamente 3 mm, preferiblemente en al menos aproximadamente 5 mm, más preferiblemente en al menos aproximadamente 7 mm, todavía más preferiblemente en al menos aproximadamente 8 mm hasta apropiadamente aproximadamente 60 mm, preferiblemente aproximadamente 50 mm, más preferiblemente aproximadamente 40 mm, todavía más preferiblemente aproximadamente 30 mm.

Un cuerpo moldeado especialmente preferido presenta por los motivos mencionados una geometría esencialmente esférica, encontrándose el diámetro de la esfera entre 3 y 30 mm, preferiblemente entre 5 y 20 mm, más preferiblemente entre 7 y 15 mm, todavía más preferiblemente entre 8 y 13 mm. Se prefieren especialmente cuerpos moldeados en forma de una esfera con un diámetro de al menos 6 mm.

35 En el caso del ascorbilfosfato de magnesio que se usa según la invención en combinación con alginato para conseguir la cinética de hidratación de dos etapas modificada especial en la preparación de los cuerpos moldeados liofilizados se trata de un derivado de ácido ascórbico (denominación común: vitamina C, (R)-5-[(S)-1,2-dihidroxi-3,4-dihidroxi-5H-furan-2-ona], más exactamente de un monoéster de ácido fosfórico de ácido ascórbico. El ascorbilfosfato de magnesio destaca especialmente por una mayor estabilidad a la luz, temperatura, humedad y oxidación en comparación con el ácido ascórbico. No obstante, aquellos derivados de éster también presentan una menor disponibilidad biológica que el ácido ascórbico puro. No obstante, el ascorbilfosfato de magnesio se usa ampliamente como principio activo cosmético, especialmente como derivado de vitamina C estabilizado, así como especialmente como agente de aclaramiento o blanqueamiento de la piel (llamado blanqueante ("whitening")). A este respecto, el ascorbilfosfato de magnesio se añade a preparaciones cosméticas generalmente en concentraciones entre el 3-5 %. Hasta ahora no se ha descrito una acción especialmente técnica referente a la estabilización de los formadores de esqueleto como, por ejemplo, alginato o la influencia sobre las propiedades de hidratación de preparaciones secadas.

40 Como material de soporte, los cuerpos moldeados según la invención contienen, además, del grupo de los polisacáridos formadores de hidrocoloides, es decir, polímeros naturales (parcialmente) solubles en agua que forman geles o soluciones viscosas en sistemas acuosos, alginato, especialmente alginato de sodio.

También pueden usarse mezclas de alginato y otros formadores de esqueleto, por ejemplo, del grupo de los polisacáridos como, por ejemplo, carragenina, pectinas, traganto, goma guar, harina de semilla de algarrobo, agar-agar, goma arábiga, pululano, trehalosa, xantana, almidones naturales y modificados como, por ejemplo, almidones catiónicamente modificados, dextranos, dextrina, maltodextrinas, quitosano, glucanos, como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano como celulosa, del grupo de los mucopolisacáridos, como ácido hialurónico, etc., o los polímeros sintéticos como, por ejemplo, éter de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados sintéticos de celulosa como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa catiónicamente modificada, éster de
55

celulosa, éter de celulosa como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc.

5 Con la presente combinación según la invención de alginato y ascorbilfosfato de magnesio pudieron obtenerse sorprendentemente aquellos cuerpos moldeados que, además de la estabilidad mecánica especial en el proceso de rehidratación, también disponen de una excelente estabilidad a la abrasión mecánica, por ejemplo, en la manipulación, envasado, almacenamiento y transporte y, por tanto, hacen posible poder proporcionar cuerpos moldeados de principios activos no pulverulentos.

10 Los alginatos preferiblemente usados según la invención y dado el caso otros formadores de esqueleto presentan apropiadamente masas molares en promedio de aproximadamente 10^3 hasta aproximadamente 10^8 , preferiblemente de aproximadamente 10^4 a 10^7 .

Los alginatos y dado el caso otros formadores de esqueleto son tolerables por la piel y la mucosa y no provocan potencial toxicológico, efectos irritantes u otras reacciones de incompatibilidad ni en la aplicación externa ni en la oral o peroral. Son farmacológicamente completamente inocuos y, por tanto, óptimamente adecuados como material de soporte para los usos externos y orales o perorales cosméticos y farmacéuticos según la invención.

15 Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención también pueden contener adicionalmente al menos uno o varios principios activos, dado el caso además del alginato y el ascorbilfosfato de magnesio. A este respecto puede señalarse que el ascorbilfosfato de magnesio también posee por sí mismo una acción cosmética o terapéutica y además está ampliamente extendido como principio activo cosmético y se usa frecuentemente. Sin embargo, en la presente invención, el ascorbilfosfato de magnesio se usa principalmente debido a su función especialmente técnica en la estabilización de los cuerpos moldeados en el proceso de disolución. Por tanto, no se entiende como principio activo en el sentido de la invención según se reivindica.

20 Los alginatos y dado el caso otros formadores de esqueleto también pueden presentar ciertas acciones terapéuticas. Así, el formador de esqueleto preferiblemente usado alginato de sodio tiene a un cierto grado un efecto antivirico y el ácido hialurónico se le atribuye una cierta acción en la reepitelización y como antioxidante y humectante en el cuidado de la piel; sin embargo, tampoco se entienden como principios activos en el sentido de la invención.

25 Los principios activos incluyen especialmente principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos, para la aplicación externa, así como adecuados para la aplicación oral o peroral. Los cuerpos moldeados usados según la invención contiene preferiblemente al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. Correspondientemente, en el caso de los cuerpos moldeados liofilizados según la invención se trata preferiblemente de agentes cosméticos o terapéuticos.

30 Cuerpos moldeados cosméticos o cuerpos moldeados fabricados usando principios activos cosméticos en el sentido de la invención son esencialmente agentes en el sentido del Código de alimentos, bienes de consumo y piensos (LFGB), es decir, sustancias o preparaciones de sustancias que están destinadas para ser aplicadas externamente en el ser humano para la limpieza, cuidado o para influir en el aspecto o el olor corporal, o para mediar en las impresiones olfativas, a menos que estén destinadas principalmente para aliviar o eliminar enfermedades, dolencias, dolores corporales o molestias patológicas. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos usados según la invención se trata, por ejemplo, de preparaciones para el baño, agentes de lavado y limpieza de la piel, agentes para el cuidado de la piel, especialmente agentes para el cuidado de la piel de la cara, cosméticos para los ojos, agentes para el cuidado de los labios, agentes para el cuidado de las uñas, agentes para el cuidado de los pies, agentes para el cuidado del cabello, especialmente champús, acondicionadores para el pelo, suavizantes para el pelo, etc., agentes fotoprotectores, agente de bronceado y aclarado de la piel, despigmentantes, desodorantes, antisudoríferos, agentes depilatorios, repelentes de insectos, etc. o agentes de este tipo en combinación.

35 Ejemplos de compuestos cosméticamente, dado el caso también, por ejemplo, dermatológicamente, terapéuticamente, activos incluyen: agente antiacneico, agentes antimicrobianos, agentes antitranspirantes, agentes astringentes, agentes desodorantes, agentes depilatorios, agentes acondicionadores para la piel, agentes suavizantes para la piel, agentes para aumentar la hidratación de la piel como, por ejemplo, glicerina o urea, cremas protectoras para el sol, queratolíticos, capturadores de radicales para radicales libres, antiseborreicos, agentes anticaspa, principios activos antisépticos, principios activos para el tratamiento de los signos del envejecimiento de la piel y/o agentes que modulan la diferenciación y/o proliferación y/o pigmentación de la piel, vitaminas como vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados como, por ejemplo, glucósidos como glucósido de ascorbilo, o ésteres de ácido ascórbico como ascorbilfosfato de sodio o magnesio o ascorbilpalmitato y ascorbilestearato, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos como sales de magnesio y calcio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales metálicas trivalentes como sale de aluminio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico como sales de sodio y potasio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos como sales de magnesio y de calcio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales metálicas trivalentes como sales de aluminio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio de ésteres de ácido L-ascórbico; sales de metales

alcalinotérricos como sales de magnesio y de calcio de ésteres de ácido L-ascórbico; y sales metálicas trivalentes como sales de aluminio de ésteres de ácido L-ascórbico, principios activos con efecto secundario estimulante como alfa-hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retínico) antralinas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (especialmente peróxido de benzoilo), minoxidil, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (por ejemplo, ácido gamma-linolénico), enzimas, coenzimas, inhibidores de enzimas, agentes hidratantes, agentes relajantes de la piel, detergente o espumantes y cargas de mateado inorgánicas o sintéticas, o sustancias decorativas como pigmentos o colorantes y partículas coloreadas para bases de maquillaje, formulaciones de maquillaje y otros agente para el embellecimiento cosmético y diseño coloreado de ojo, labios, cara, etc., así como agentes abrasivos.

Además, pueden mencionarse extractos de principios activos de plantas o extractos o sustancias individuales obtenidos a partir de ellos. En general, el extracto de principios activos de plantas se selecciona generalmente del grupo constituido por extractos de plantas sólidos, extractos de plantas líquidos, extractos de plantas hidrófilos, extractos de plantas lipófilos, sustancias contenidas de plantas individuales; así como sus mezclas, como flavonoides y sus agliconas: rutina, quercetina, diosmina, hiperosido, (neo)hesperidina, hesperitina, Ginkgo biloba (por ejemplo, glucósidos flavonoides de Ginkgo), extracto de Crataegus (por ejemplo, procianidinas oligoméricas), trigo sarraceno (por ejemplo, rutina), Sophora japonica (por ejemplo, rutina), hojas de abedul (por ejemplo, glucósidos de quercetina, glucósidos y rutina), flores de saúco (por ejemplo, rutina), flores de tilo (por ejemplo, aceite etéreo con quercetina y farnesol), aceite de hipérico (por ejemplo, extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (por ejemplo, extractos oleaginosos de flores con aceite etéreo, extractos polares con flavonoides), melisa (por ejemplo, flavonas, aceite etéreo); inmunoestimulantes: *Echinacea purpurea* (por ejemplo, extractos alcohólicos, jugo de plantas frescas, jugo prensado), *Eleutherokokus senticosus*; alcaloides: *Rauwolfia* (por ejemplo, Prajmalin), siempreviva (por ejemplo, vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaño de Indias (por ejemplo, aescine), ajo (por ejemplo, aceite de ajo), piña (por ejemplo, bromelaina), ginseng (por ejemplo, ginsenósido), fruto del cardo mariano (por ejemplo, extracto normalizado a silimarina), raíz de rusco (por ejemplo, ruscogenina), valeriana (por ejemplo, valepotriatos, *Tct. Valerianae*), kava-kava (por ejemplo, kavalactonas), flores del lúpulo (por ejemplo, amargantes del lúpulo), extracto de Passiflorae, genciana (por ejemplo, extracto etanólico), extracto de drogas que contienen antraquinona, por ejemplo, jugo de Aloe vera que contiene aloína, extracto de polen, extractos de algas, extractos de raíz de regaliz, extracto de palmera, galfimia (por ejemplo, tintura madre), muérdago (por ejemplo, extracto acuoso-etanólico), fitosteroles (por ejemplo, beta-sitosterina), flores de gordolobo (por ejemplo, extracto acuoso-alcohólico), Drosera (por ejemplo, extracto de vino licoroso), frutos del espino amarillo (por ejemplo, jugo obtenido del mismo o aceite de espino amarillo), raíz de malvavisco, extracto de raíces de primavera, extracto de plantas frescas de malva, consuelda mayor, hiedra, cola de caballo, milenrama, llantén menor (por ejemplo, jugo prensado), ortiga mayor, celidonia mayor, perejil; extractos de plantas de *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Teeoma siems*, *Momordica charantia*, y extractos de *Aloe Vera*.

Principios activos cosméticos preferidos son factores humectantes naturales y sintéticos como, por ejemplo, glicerina, urea y ceramidas, productos de protección de la piel, aclaradores de la piel, vitaminas, antioxidantes, llamados agente contra el envejecimiento, agentes anti-irritantes, cremas protectoras para el sol, etc.

A diferencia de los cuerpos moldeados anteriormente descritos usados esencialmente en la cosmética, en el caso de los cuerpos moldeados (fármacos) terapéuticamente usados se trata de aquellos que contienen al menos un principio activo farmacéutico o terapéutico, especialmente también dermatológico, y que en el sentido de la ley de fármacos, están destinados para curar, aliviar o prevenir enfermedades, dolencias, dolores corporales o molestias patológicas. Aquellos agentes o principios activos están destinados tanto para la aplicación externa como también para la aplicación oral o peroral.

En el caso de los principios activos para la aplicación externa se trata especialmente de principios de acción cutánea, pero también transdérmica. Incluyen, por ejemplo, un: agente para el tratamiento de enfermedades de la piel, analgésicos de aplicación externa, por ejemplo, dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; anti-reumáticos/antiflogísticos (NSAR), por ejemplo, indometacina, diclofenac, naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados del ácido salicílico como ácido acetilsalicílico, oxicams; hormonas esteroideas, por ejemplo, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotamina; antigotosos, por ejemplo, benzbromarona, alopurinol; agentes dermatológico externos, incluidos agentes antibacterianos como plata coloidal y sales de plata, antimicóticos, principios activos antivíricos, principios activos antiinflamatorios, principios activos antripuríficos, principios activos anestésicos, por ejemplo, benzocaína, corticoides, agentes antiacneico, principios activos antiparasíticos; hormonas de aplicación externa; agentes terapéuticos venosos; inmunosupresores, etc., todos para la aplicación externa.

Agentes terapéuticos preferidos para la aplicación externa con analgésicos, por ejemplo, inmunosupresores, hormonas, agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel como neurodermitis, dermatitis atópica, etc., y agentes antiherpéticos.

Principios activos terapéuticos para la aplicación oral o peroral pueden seleccionarse del grupo de los antihistamínicos, de los antibióticos, de los fármacos peptídicos, antimicóticos, agentes terapéuticos bronquiales

como antiasmáticos, antitusivo, mucolíticos, etc., anti diabéticos como, por ejemplo, glibenclamida, hormonas, hormonas esteroideas como dexametasona, glucósidos cardíacos como digitoxina, agentes terapéuticos cardíacos y para la circulación como, por ejemplo, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, antihipertónicos, antagonistas del calcio, etc., agentes psicofarmacéuticos y antidepresivos como, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (NSMRI), inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRI), inhibidores de monoaminoxidasa (inhibidores MAO), etc., 5
neurolepticos, anticonvulsivos o antiepilépticos, hipnóticos, sedantes, anestésicos, agentes terapéuticos gástricos, intestinales, hipolipemiantes, analgésicos como, por ejemplo, antiartríticos, paracetamol, ácido salicílico y derivados de ácido salicílico como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, etc., 10
antiflogísticos, vasodilatadores, diuréticos, antigotosos, citostáticos, relajantes musculares, extractos de plantas, provitaminas como por ejemplo, beta-caroteno, vitaminas como, por ejemplo, vitamina C, A, B, E, etc., tierra silíceas, minerales y oligoelementos como, por ejemplo, potasio, magnesio, calcio, selenio, yodo, etc., suplementos dietéticos y complementos alimenticios, etc., todos para la aplicación oral o peroral.

Un principio activo farmacéutico especialmente preferido que se usa tanto para la aplicación externa como también la oral o peroral es el ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (ASS). 15

Principios activos preferiblemente usados son principios activos especialmente solubles en agua que se disuelven especialmente bien en la mezcla acuosa de alginato y ascorbilfosfato de magnesio. Sin embargo, también es posible incorporar principios activos solubles en grasas. Éstos pueden disolverse o dispersarse preferiblemente en los adyuvantes del grupo de las sustancias grasas y aceites antes que añadirse a la mezcla acuosa de alginato- 20
ascorbilfosfato de magnesio.

Los cuerpos moldeados usados según la invención contienen además dado el caso uno o varios adyuvantes. Los adyuvantes incluyen: sustancia grasas como aceites minerales, como aceites de parafina o aceites de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales como aceite de coco, aceite de almendra dulce, aceite de albaricoque, aceite de maíz, aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de sésamo, aceite de palma, aceite de eucalipto, aceite de romero, aceite de lavanda, aceite de pino, aceite de tomillo, aceite de menta piperita, aceite e 25
cardamomo, aceite de flores del naranjo, aceite de soja, aceite de salvado, aceite de arroz, aceite de colza y aceite de ricino, aceite de germen de trigo y vitamina E aislada de los mismos, aceite de onagra, lecitinas vegetales (por ejemplo, lecitina de soja), esfingolípidos/ceramidas aislados de plantas, aceites o grasas animales como sebo, lanolina, aceite butírico, aceite neutro, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos como triglicéridos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales como cera de abeja, cera carnauba y cera canelilla, ceras minerales como ceras microcristalinas y ceras sintéticas como ceras de polietileno o silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos (los llamados aceites cosméticos) como se mencionan, por ejemplo, en el Tratado CTFA, Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª edición, 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes de ajuste del pH como tampones, ácidos o bases 30
inorgánicos y orgánicos, agentes tensioactivos, además de los tensioactivos de lavado anteriormente mencionados, como agentes dispersantes, emulsionantes, etc., cargas, estabilizadores, codisolventes, colorantes y pigmentos farmacéuticamente y cosméticamente usuales u otros, especialmente aquellos que se usan principalmente para la configuración coloreada de los cuerpos moldeados y no para la aplicación y la configuración coloreada en el cuerpo humano como aquellos pigmentos y colorantes como los colorantes decorativos, conservantes, plastificantes, lubricantes o deslizantes, etc. citados bajo el grupo de los principios activos. 40

Un adyuvante especialmente preferido se selecciona del grupo de los agentes de ajuste del pH, preferiblemente solución de sosa cáustica para ajustar el valor de pH deseado según la invención de ≥ 4 , preferiblemente $\geq 4,5$, más preferiblemente $\geq 5,0$, además más preferiblemente $\geq 5,5$, todavía más preferiblemente $\geq 6,0$, así como $\geq 6,5$.

Si la composición de ascorbilfosfato de magnesio y alginato y dado el caso otros principios activos y adyuvantes ya presenta por sí misma el valor de pH deseado según la invención, entonces evidentemente puede omitirse la adición de agentes de ajuste del pH. 45

Otros adyuvantes preferidos son aquellos que se seleccionan del grupo de las grasas y aceites, como especialmente del grupo de los aceites cosméticos. A este respecto se elige preferiblemente escualano. Sorprendentemente, a pesar de su naturaleza hidrófoba, el escualano provoca una solubilidad mejorada del cuerpo moldeado, lo que facilita la aplicación externa sobre la piel. Además, el escualano también posee efecto de cuidado de la piel, aunque no el principio activo en el sentido de la invención. Otros adyuvantes preferidos del grupo de las sustancias grasas y aceites cosméticos o farmacéuticos son el aceite neutro (triglicérido) y aceite de jojoba. 50

La clasificación de las sustancias previamente mencionadas en la categoría de los adyuvantes en el marco de la presente invención no excluye que estos adyuvantes también puedan desarrollar ciertos efectos cosméticos y/o terapéuticos, lo que se aplica determinadamente a los aceites cosméticos mencionados. 55

Esencialmente para la cinética de descomposición de dos etapas especial, que es determinante para la disolución sin residuos especialmente rápida y completa de los cuerpos moldeados según la invención sin acción mecánica, es el valor de pH de la composición. Este asciende según la invención a $\geq 4,0$, preferiblemente a $\geq 5,0$, más

preferiblemente a $\geq 6,0$, de manera que un 1 por ciento en peso de la disolución o suspensión de los cuerpos moldeados según la invención en agua a 20 °C presenta por consiguiente un pH valor de $\geq 4,0$, preferiblemente $\geq 4,5$, más preferiblemente $\geq 5,0$, además más preferiblemente $\geq 5,5$, todavía más preferiblemente $\geq 6,0$, así como $\geq 6,5$. A este respecto se ha mostrado sorprendentemente que cuanto mayor sea el valor de pH, más rápidamente se realizará la disolución de los cuerpos moldeados.

Los cuerpos moldeados según la invención sirven para aplicación cosméticos y farmacéuticas externa, así como oral o peroral, en seres humanos o animales. A este respecto, la aplicación externa se realiza de forma que los cuerpos moldeados según la invención se humedezcan o disuelvan con agua o una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o uno o varios adyuvantes. A este respecto se usan preferiblemente predominantemente soluciones acuosas que además contienen alcoholes humectantes de la piel como glicerina, butilenglicol o pentilenglicol, así como aquellos que son de baja viscosidad (una viscosidad < 50 mPas) y contienen ninguna o sólo bajas proporciones de aceite (< 10 % en peso referido a la composición total de la solución acuosa). Además, se prefieren aquellas soluciones de activador que están libres de iones alcalinotérreos como especialmente iones calcio y/o magnesio (contienen menos del 1 % en peso de iones calcio y/o magnesio referido a la composición total de la solución acuosa), así como aquellos con un valor de pH entre aproximadamente pH 4,0 y 8,0.

Preferiblemente, el cuerpo moldeado se coloca encima o en la superficie de 0,75 hasta 5,0 ml de líquido o solución de activador. La cantidad de líquido en la aplicación puede seleccionarse en función de la viscosidad del gel prevista. Apropiadamente asciende a aproximadamente de 10 a 100 veces el peso de la esfera. Para un cuerpo moldeado con un peso de aproximadamente 50 mg, el volumen de la solución de hidratación ascenderá a al menos 0,75 ml. A este respecto, el cuerpo moldeado se empapa con la solución de activador manteniendo su forma geométrica externa para luego descomponerse completamente en una solución homogénea o un gel en el transcurso de pocos segundos. Este proceso de descomposición se realiza sin acción mecánica del exterior, por ejemplo, mediante agitación, frotamiento, aplastamiento o masajeado. A este respecto, la descomposición se realiza en ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos. En una forma de realización especialmente preferida, este proceso de hidratación y disolución especial transcurre en ≤ 5 segundos.

Según la invención, en la aplicación externa, la solución del cuerpo moldeado según la invención también está contenida en una cantidad de agua adecuada para la aplicación en baño. Sin embargo, la aplicación se realiza preferiblemente de forma que los cuerpos moldeados se humedezcan y se disuelvan directamente sobre la piel o en el pelo o en un recipiente adecuado con una pequeña cantidad de aproximadamente 0,5 a 5,0 ml de agua o una solución de principio activo y/o adyuvante, la llamada solución de activador, especialmente con una composición como se ha mencionado anteriormente, con formación de una solución sin residuos homogénea y uniforme o de un gel y a continuación se apliquen en forma disuelta sobre la piel o sobre el pelo.

La presente invención también se refiere a una combinación que contiene al menos un cuerpo moldeado usado según la invención, así como al menos una solución de activador acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o al menos uno o varios adyuvantes, en una disposición espacial combinada (envase de aplicación, conjunto, kit de partes ("Kit-of-parts"), etc.). En el caso de la solución de principio activo puede tratarse, por ejemplo, de soluciones de principios activos fácilmente volátiles y/o adyuvantes que, debido al procedimiento de producción, no se incorporarán o podrán incorporarse en los cuerpos moldeados mediante la liofilización como, por ejemplo, ciertas proporciones de aceites etéreos, perfumes, etc. También pueden estar contenidos aquellos principios activos y/o adyuvantes que alcanzan una acción humectante que se desea y se prefiere especialmente en la aplicación externa sobre la piel, y que debido a esta acción humectante o debido a las tendencias hacia la higroscopía no pueden incorporarse en los cuerpos moldeados liofilizados según la invención, ya que de esta manera puede perjudicarse su estabilidad. Además, es concebible añadir a la solución de activador aquellos principios activos o adyuvantes que liberan el ácido ascórbico mucho más activo (vitamina C) del ascorbilfosfato de magnesio después de la rehidratación por reacción química u otras influencias activantes (por ejemplo, desplazamiento del pH, u otras) en la solución formada o el gel, de manera que al ascorbilfosfato de magnesio, se le atribuye además una función de precursor de principio activo, además de la acción estabilizadora que influye en la cinética de hidratación.

A este respecto, la configuración de aquellas combinaciones de kit de partes ("Kit-of-parts") de, por una parte, el cuerpo moldeado según la invención y, por otra parte, la solución de principio activo puede preverse extrayéndose ambos constituyentes por separado de la disposición del kit de partes ("Kit-of-parts") y se combinan y se disuelven fuera del mismo para el uso posterior. Sin embargo, también es concebible que se realice una combinación de ambos componentes dentro del propio envase del kit de partes ("Kit-of-parts") y que la composición disuelta se introduzca luego de éste directamente al posterior uso cosmético o farmacéutico externo, oral y/o peroral. Esto puede preferiblemente realizarlo directamente el usuario final.

Los cuerpos moldeados según la invención contienen preferiblemente ≥ 5 % en peso, más preferiblemente ≥ 10 % en peso, todavía más preferiblemente ≥ 20 % en peso, con especial preferencia ≥ 25 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio, referido al peso total del cuerpo moldeado liofilizado.

Además, los cuerpos moldeados según la invención contienen preferiblemente ≥ 5 % en peso, más preferiblemente ≥ 10 % en peso, todavía más preferiblemente ≥ 20 % en peso, con especial preferencia ≥ 25 % en peso de alginato,

especialmente alginato de sodio, referido al peso total del cuerpo moldeado liofilizado.

La relación cuantitativa de ascorbilfosfato de magnesio con respecto a alginato asciende según la invención a preferiblemente 0,1:1 a 5:1, preferiblemente 0,2:1 a 3:1 más preferiblemente 0,5:1 a 2:1.

5 Los cuerpos moldeados pueden contener además hasta el 80 % en peso de uno o varios principios activos, más preferiblemente hasta el 40 % en peso, todavía más preferiblemente hasta el 25 % en peso de uno o varios principios activos.

Se prefieren especialmente principios activos del grupo de las vitaminas como especialmente ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados y/o ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (ASS) y sus derivados.

10 Los cuerpos moldeados pueden además contener hasta aproximadamente el 80 % en peso de uno o varios adyuvantes, preferiblemente hasta el 25 % en peso, más preferiblemente hasta el 20 % en peso de uno o varios adyuvantes.

Adyuvantes preferidos son, por ejemplo, agentes de ajuste del pH como, por ejemplo, solución de sosa cáustica, aceites cosméticos como, por ejemplo, escualano, aceite de jojoba o aceite neutro, o pigmentos coloreados o cargas inertes.

15 Los cuerpos moldeados también contienen dado el caso restos de agua. Sin embargo, como los cuerpos moldeados liofilizados son extraordinariamente sensibles a la humedad debido a sus sustancias contenidas y su muy rápida capacidad de disolución según la invención, el contenido de agua debe mantenerse tan bajo como sea posible. A este respecto, el contenido de agua puede encontrarse en hasta el 10 % en peso. El contenido de agua puede modificarse después de la producción del cuerpo moldeado por liofilización durante el almacenamiento, generalmente elevarse. El contenido de agua del cuerpo moldeado después de la producción se encuentra preferiblemente en como máximo el 10 % en peso, preferiblemente en menos del 5 % en peso, más preferiblemente en menos del 1 % en peso.

Un cuerpo moldeado especialmente preferido contiene:

≥ 20 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio,

25 ≥ 20 % en peso de alginato, preferiblemente alginatos de sodio, especialmente alginato de sodio libre de calcio de baja viscosidad, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua (1 g en 99 ml de agua a 20 °C, pH 6-8) presenta preferiblemente una viscosidad inferior a 2000, preferiblemente inferior a 1000, con especial preferencia inferior a 100 mPas,

≤ 50 % en peso de uno o varios principios activos,

30 hasta el 60 % en peso de uno o varios adyuvantes, como especialmente aquellos del grupo de las grasas y aceites cosméticos, como especialmente triglicéridos o agentes de ajuste del pH como bases inorgánicas, especialmente, por ejemplo, solución de sosa cáustica, así como hasta el 10 % en peso, preferiblemente hasta el 5 % en peso, más preferiblemente menos del 1 % en peso de agua,

35 con la condición de que de los cuerpos moldeados se empapan al introducir líquido manteniendo su forma física y a continuación se descompongan completamente sin acción mecánica en ≤ 30, preferiblemente ≤ 20, más preferiblemente ≤ 10, con especial preferencia ≤ 5 segundos, y que cuya solución o suspensión del 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presente un valor de pH ≥ 4, preferiblemente ≥ 4,5, más preferiblemente ≥ 5,5, todavía más preferiblemente ≥ 6,5.

40 El cuerpo moldeado según la invención presenta preferiblemente, como, por ejemplo, la composición mencionada previamente, que contiene ascorbilfosfato de magnesio y alginato

- un valor de pH ≥ 4,5, más preferiblemente ≥ 5,5, todavía más preferiblemente ≥ 6,5, medido en una solución o suspensión del 1 por ciento en peso del cuerpo moldeado en agua a 20 °C,
- una densidad de 0,005 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³ preferiblemente de 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³,
- un volumen de 0,1 cm³ hasta 6 cm³, preferiblemente de 0,6 cm³ hasta 6 cm³,

45 - un diámetro (distancia máxima entre dos puntos del cuerpo moldeado) de al menos 6 mm y/o

- posee preferiblemente una configuración esférica, con especial preferencia la forma de una esfera.

Los cuerpos moldeados según la invención representan cuerpos moldeados porosos con distribución homogénea de las sustancias contenidas en el sentido de una misma distribución de las sustancias contenidas en todo el cuerpo moldeado.

Los cuerpos moldeados según la invención como, por ejemplo, aquellos que se han mencionado anteriormente, se disuelven preferiblemente con un líquido acuoso / solución de activador que contiene:

- al menos 70 % en peso de agua,
- al menos 5 % en peso de alcoholes polihidroxílicos,
- 5 - hasta el 10 % en peso de uno o varios principios activos como especialmente aquellos del grupo de los principios activos cosméticos,
- hasta el 20 % en peso de uno o varios adyuvantes, como especialmente aquellos del grupo de los aceites cosméticos, como especialmente triglicéridos de ácido caprílico/caproico y que presenta un valor de pH de 5 - 7 y además un contenido de iones alcalinotérreos como especialmente iones calcio y/o magnesio inferior al 1 % en peso.

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados usados según la invención asciende a ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos, con especial preferencia ≤ 5 segundos, medida en cuerpos moldeados con 11 mm de diámetro y un peso de 50 mg, medidas por colocación del cuerpo moldeado sobre una superficie de agua. A este respecto, la relación en peso de agua con respecto a cuerpo moldeado asciende a aproximadamente 5:1 a 100:1. Aquellos cuerpos moldeados según la invención ya muestran después de < 5 segundos hidratación completa sin núcleo no hidratado apreciable.

Los cuerpos moldeados según la invención pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar una suspensión acuosa o una solución de ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso de uno o varios principios activos y/o adyuvantes
- (b) dado el caso ajustar del valor de pH de la suspensión o solución acuosa a $\text{pH} > 4$, preferiblemente $> 4,5$, más preferiblemente $> 5,5$, con especial preferencia $> 6,5$
- (c) verter la mezcla en un molde
- (d) congelar la mezcla en el molde y
- 25 (e) liofilizar la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.

Dado el caso, entre estas etapas pueden realizarse otras etapas, especialmente es posible extraer los cuerpos moldeados congelados del molde después de la etapa (d). Además, a continuación es posible realizar un procesamiento de la superficie de los cuerpos moldeados congelados mediante procesamiento mecánico.

Apropiadamente, en la producción se procede preparando inicialmente una solución acuosa del alginato y a continuación dispersando y disolviendo en ella el ascorbilfosfato de magnesio. A continuación se añaden el o los principios activos, así como dado el caso uno o varios adyuvantes y se mezclan. Dado el caso, después de la mezcla de todos los constituyentes, el valor de pH deseado se ajusta dado el caso a ≥ 4 , preferiblemente a $\geq 4,5$, más preferiblemente a $\geq 5,0$, además preferiblemente a $\geq 5,5$, con especial preferencia a $\geq 6,0$, así como a $\geq 6,5$, mediante la adición de los adyuvantes del grupo de los agentes de ajuste del pH. El ajuste del valor de pH se realiza preferiblemente mediante la adición de bases inorgánicas, preferiblemente mediante la adición de solución de sosa cáustica.

La cantidad de sustancias sólidas contenidas en la solución o suspensión como material de soporte alginato y ascorbilfosfato de magnesio, así como dado el caso otros principios activos y adyuvantes, influye determinadamente en la densidad (peso del cuerpo moldeado referido al volumen de la forma geométrica del cuerpo moldeado) del cuerpo moldeado obtenido. La densidad es a su vez una magnitud para la porosidad del cuerpo moldeado y, por tanto, a su vez para la velocidad de disolución del cuerpo moldeado al humedecerse con agua o una solución de principio activo y/o adyuvante. La estructura porosa de los cuerpos moldeados liofilizados es una base esencial para la rápida solubilidad, ya que, debido a la gran superficie en el material poroso, puede tener lugar un intercambio íntimo entre la fase acuosa y el cuerpo moldeado sólido durante el proceso de rehidratación. Cuanto mayor sea la concentración de principios activos, del formador de esqueleto, así como dado el caso de los adyuvantes en la solución, mayor será la densidad y, por tanto, menor será el grado de porosidad del cuerpo moldeado e inversa. No obstante, el grado de porosidad de los cuerpos moldeados no sólo depende de la densidad del material. Más bien, la porosidad del material es esencialmente una función de dos parámetros, la densidad del material y el tamaño del cristal de hielo. Altos contenidos de sólidos en la suspensión acuosa elevan la densidad del materia en el producto final liofilizado y reducen la superficie de contacto agente de rehidratación/sólido. Altos gradientes de congelación conducen a pequeños cristales de hielo que conducen a grandes superficies de material inerte, lo que a su vez favorece la rehidratación. Para la rápida humectación y disolución de los cuerpos moldeados liofilizados también son ventajosas densidades de material más bajas y pequeños cristales de hielo, siendo, por otra parte,

también necesario un cierto grado de estabilidad para alcanzar la cinética de disolución de dos etapas especial de la presente invención.

5 Así, además de la pura "solubilidad", o en caso de sustancias de soporte basadas en polímeros como alginato la "capacidad de hinchamiento", la estabilidad mecánica del cuerpo moldeado también desempeña una función elemental. Si el material se hincha demasiado rápido, el cuerpo moldeado pierde demasiado rápido su integridad física y colapsa, fundiéndose el cuerpo moldeado, es decir, durante la adición de humedad, y concretamente en la mayoría de los casos con formación de zonas „internas" todavía no hinchadas con menor proporción de líquido. La solución o el gel que así puede obtenerse es no homogénea y presenta una composición no uniforme y, por tanto, también va acompañado de una distribución no uniforme de las sustancias contenidas.

10 Sin embargo, si las interacciones estabilizantes dentro del material son demasiado grandes, aunque el material se hinche con la adición de agua, se a continuación descompone sólo bajo carga mecánica como, por ejemplo, mediante agitación mecánica, frotamiento, aplastamiento o masajeado. Por tanto, es necesaria una cuidadosa adaptación de los componentes de formulación y de las relaciones cuantitativas en los intervalos especificados para, por una parte, alcanzar suficiente resistencia mecánica para la compensación del aumento de peso al hincharse y, por otra parte, una posterior hidratación rápida.

15 Además, desde el punto de vista de la densidad/grado de porosidad o de la velocidad de disolución, la formulación y producción de los cuerpos moldeados según la invención, además de la elección de la relación cuantitativa adecuada de ascorbilfosfato de magnesio y alginato, se ajusta de forma que las densidades de los cuerpos moldeados que pueden obtenerse con la misma se encuentren apropiadamente en aproximadamente $0,01 \text{ g/cm}^3$ hasta $0,8 \text{ g/cm}^3$, preferiblemente en aproximadamente $0,015 \text{ g/cm}^3$ hasta $0,5 \text{ g/cm}^3$, preferiblemente en aproximadamente $0,02 \text{ g/cm}^3$ hasta $0,2 \text{ g/cm}^3$. El término de la densidad, como se usa en la presente, designa el peso del cuerpo moldeado referido al volumen de la forma geométrica externa del cuerpo moldeado.

20 El peso de los cuerpos moldeados individuales depende naturalmente de su tamaño. En general, el peso de los cuerpos moldeados individuales se encuentra en aproximadamente 10 a 200 mg, preferiblemente en 20 a 100 mg. Por ejemplo, esferas de 11 mm de diámetro presentan un peso en el intervalo de preferiblemente 20 a 80 mg, más preferiblemente 30 a 60 mg. Para esferas de otro diámetro, los intervalos preferidos se calculan correspondientemente al cambio de volumen.

25 La selección de una configuración esférica, como especialmente una geometría esférica, influye además extraordinariamente positivamente el secado del cuerpo moldeado, especialmente en la interacción con una geometría de congelación en la que el cuerpo moldeado se congela a al menos $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ al mismo tiempo en todos los lados. Debido a la favorable relación de superficie/volumen de la forma esférica, la sublimación por el producto es simétrica hacia todos los lados y dirigida a distancias pequeñas, mediante lo cual se favorece a su vez el transporte de vapor durante la sublimación. Este procedimiento, congelación dentro de un molde, por ejemplo, mediante insuflación con aire frío, reduce además a un mínimo la proporción de agua no congelable, mediante lo cual puede secarse a continuación a mayores temperaturas, lo que a su vez reduce considerablemente los costes para el proceso de liofilización.

30 La preparación de la solución que se somete a la liofilización se realiza preferiblemente de forma que inicialmente se prepare una solución del alginato y a continuación se incorpora el ascorbilfosfato de magnesio. A continuación se incorporan los otros principios activos y/o adyuvantes dado el caso presentes. Si se usan principios activos solubles en aceite, éstos se disuelven preferiblemente en aceites usados dado el caso como adyuvantes (especialmente escualano, aceite de jojoba y triglicéridos) y a continuación se añade la mezcla de alginato-ascorbilfosfato de magnesio. Este modo de preparación posee la ventaja de que se forman soluciones o suspensiones estables por poco tiempo. No se necesitan emulsionantes o sustancias tensioactivas como, por ejemplo, tensioactivos y durante el procesamiento no tiene lugar la separación de fases de la solución o suspensión en el uso de adyuvantes o principios activos solubles en aceite u oleosos.

35 Sin embargo, se usan preferiblemente principios activos solubles en agua.

La solución o suspensión así preparada presenta preferiblemente una composición de

- 0,25 - 10 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio,
- 0,5 - 5 % en peso de alginato,
- 50 - 0 - 20 % en peso de uno o varios principios activos y
- 0 - 25 % en peso de uno o varios adyuvantes, referido en cada caso a la composición total de la suspensión o solución acuosa.

La solución o suspensión se vierte luego en moldes que presentan las cavidades correspondientes a los cuerpos moldeados de las formas geométricas deseadas. El molde preferiblemente está constituido por caucho, caucho de

silicona, caucho vulcanizado (goma), etc. Se prefieren moldes de goma. Dado el caso, los materiales del molde pueden estar recubiertos. Las cavidades de los cuerpos moldeados en las que se vierte la solución, presentan en general la forma del cuerpo moldeado deseado. Es decir, que el volumen de la cavidad se corresponde esencialmente con el volumen de los cuerpos moldeados posteriormente obtenidos.

5 Como el volumen de las soluciones o suspensiones cargadas en las cavidades aumenta al congelarse (diferencia de densidad entre el agua y el hielo), generalmente las cavidades no se llenan completamente. De esta manera se obtienen cuerpos moldeados completamente simétricos. Esto no es posible, por ejemplo, según el procedimiento mediante goteo en soluciones criogénicas (como en nitrógeno líquido), ya que allí se producen distribuciones de temperatura asimétricas, de manera que siempre se producen desviaciones más o menos fuertes de una forma regular. Sin embargo, aquellos cuerpos moldeados irregularmente moldeados son precisamente no deseados en el sector de los productos finales cosméticos. Esto significa generalmente que estos cuerpos moldeados producidos según el procedimiento de goteo requieren un procesamiento mecánico posterior, lo que no es necesario según el procedimiento que se usa según la invención. En los cuerpos moldeados producidos según el procedimiento de goteo, un procesamiento posterior de este tipo es cada vez más necesario con volumen creciente del cuerpo moldeado, ya que en este procedimiento aparecen claras irregularidades externas que se manifiestan más fuertemente especialmente en cuerpos moldeados más grandes.

20 Después de cargarse la solución en las cavidades del molde, la solución o suspensión se congela. El enfriamiento o la congelación de la solución puede realizarse de forma en sí discrecional como, por ejemplo, mediante insuflación de aire frío, enfriamiento mediante la aplicación sobre una placa atravesada por salmuera o también la inmersión de los moldes en gases líquidos como, por ejemplo, la inmersión en nitrógeno líquido. A este respecto, la velocidad de enfriamiento influye en el tamaño de los cristales de hielo formados. Éstos influyen a su vez en el tamaño de la distribución de poros del cuerpo moldeado formado. Si se forman pocos cristales grandes, entonces el cuerpo moldeado presenta pocos poros grandes. Si se forman muchos cristales pequeños, el cuerpo moldeado presenta muchos poros pequeños. Los cristales serán más pequeños cuanto mayor sea la velocidad de enfriamiento de la solución o suspensión. Como ya se ha citado, se prefiere una geometría de congelación en la que los cuerpos moldeados se congelen en al menos $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el molde al mismo tiempo por todos los lados.

30 La temperatura de congelación que se necesita depende, entre otras cosas, de cómo de fuerte sea la reducción del punto de congelación por los principios activos o adyuvantes contenidos en la solución. La temperatura se encuentra apropiadamente por debajo del punto de congelación del agua hasta la temperatura de nitrógeno líquido ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se prefiere la temperatura de congelación de aproximadamente -10 a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, con especial preferencia -20 a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la congelación de la solución o suspensión, los cuerpos moldeados se sacan del molde y dado el caso se somete a un tratamiento posterior. El tratamiento posterior puede realizarse mecánicamente, por ejemplo, mediante un tratamiento superficial (lijado, raspado etc.). A continuación, los cuerpos moldeados se someten a liofilización.

35 La liofilización puede realizarse en una forma en sí conocida según procedimientos de liofilización conocidos generales como, por ejemplo, también se describen en los documentos DE 4328329 C2, DE 4028622 C2 o DE 10350654 A1.

La invención comprende especialmente las siguientes formas de realización preferidas:

40 1. Cuerpos moldeados liofilizados que contienen ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso uno o varios principios activos y/o adyuvantes.

2. Cuerpos moldeados liofilizados según la forma de realización 1, en los que el alginato es alginato de sodio.

45 3. Cuerpos moldeados liofilizados según una de las formas de realización 1 a 2, en lo que como principio activo se selecciona al menos uno del grupo de las vitaminas y sus derivados, preferiblemente del grupo de la vitamina C y sus derivados.

4. Cuerpos moldeados liofilizados según una de las formas de realización 1 a 3, en los que como adyuvantes se selecciona al menos uno del grupo de los aceites cosméticos y/o farmacéuticos.

5. Cuerpos moldeados liofilizados según la forma de realización 4, en los que del grupo de los aceites se selecciona triglicéridos, aceite de jojoba y/o escualano.

50 6. Procedimiento para la producción de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 que comprende las etapas

a. preparación de una suspensión acuosa o una solución de ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso uno o varios principios activos y/o adyuvantes

b. dado el caso ajuste del valor de pH de la suspensión acuosa o solución a $\text{pH} > 4$

- c. vertido de la mezcla en un molde
- d. congelación de la mezcla en el molde y
- e. liofilización de la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.

- 5 7. Procedimiento según la forma de realización 6, en el que la suspensión o solución acuosa de la etapa (a) contiene
- 0,25 - 10 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio,
 - 0,5 - 5 % en peso de alginato, preferiblemente alginato de sodio,
 - 0 - 20 % en peso de uno o varios principios activos y
 - 0 - 25 % en peso de uno o varios adyuvantes, respectivamente, referido a la composición total de la suspensión o de la solución acuosas.
- 10 8. Procedimiento según una de las formas de realización 6 a 7, en el que el ajuste del valor de pH en la etapa (b) se realiza mediante la adición de bases inorgánicas, preferiblemente mediante la adición de solución de sosa cáustica.
- 15 9. Procedimiento según una de las formas de realización 6 a 8, en el que la mezcla congelada de la etapa (d) se saca del molde antes de la liofilización según la etapa (e).
10. Cuerpo moldeado liofilizado que puede obtenerse según el procedimiento según una de las formas de realización 6 de hasta 9.
- 20 11. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 y 10 cuya solución o suspensión del 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un pH valor $\geq 4,0$, más preferiblemente $\geq 5,0$, todavía más preferiblemente $\geq 6,0$.
12. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 y 10 a 11 que al introducir líquido se descompone completamente en ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos, todavía más preferiblemente ≤ 5 segundos.
- 25 13. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 y 10 a 12 que se caracteriza por una cinética de hidratación de dos etapas, en el que el cuerpo moldeado en contacto con un líquido de humectación absorbe éste manteniendo su forma física y a continuación se descompone completamente con pérdida de su forma física.
- 30 14. Cuerpo moldeado liofilizado según la forma de realización 13, en el que el cuerpo moldeado en contacto con un líquido de humectación absorbe éste manteniendo su forma física en una relación en peso de líquido de humectación con respecto a cuerpo moldeado de 5:1 a 100:1 y a continuación se descompone completamente con pérdida de su forma física.
15. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 y 10 a 14, en el que la relación en peso de ascorbilfosfato de magnesio con respecto a alginato asciende a 0,1:1 a 5:1.
- 35 16. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 y 10 a 15 que presenta un volumen de 0,1 cm³ a 6 cm³, una densidad de 0,01 g/cm³ a 0,8 g/cm³ y/o la forma geométrica de una esfera con un diámetro de al menos 6 mm.
17. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 ó 10 a 16 como agente cosmético.
- 40 18. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 ó 10 a 16 como agente farmacéutico.
19. Uso según la forma de realización 17 ó 18, en el que la aplicación se realiza externamente obre la piel o el pelo.
- 45 20. Uso según una de las formas de realización 17 a 19, en el que el cuerpo moldeado liofilizado se humedece con agua o una solución acuosa de uno o varios principios activos y/o dado el caso adyuvantes y se descompone sin acción mecánica en ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos, todavía más preferiblemente ≤ 5 segundos y a continuación se aplica en forma disuelta sobre la piel o sobre el pelo.
21. Uso según la forma de realización 20 en el que la disolución se realiza en dos etapas, en el que

- a. el cuerpo moldeado se empapa con el líquido introducido y mantiene con ello su forma y
- b. se descompone a continuación con pérdida de su forma física.

22. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 ó 10 a 16 para aplicación oral o peroral de principios activos.

5 23. Combinación de kit de partes ("Kit-of-parts") que contiene al menos un cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5 ó 10 a 16, así como al menos una solución acuosa que contienen uno o varios principios activos y/o dado el caso uno o varios adyuvantes en disposición espacial combinada.

10 24. Uso de la combinación del kit de partes ("Kit-of-parts") según la forma de realización 23 como agente cosmético.

25. Uso de la combinación del kit de partes ("Kit-of-parts") según la forma de realización 23 como agente terapéutico.

26. Uso según una de las formas de realización 15 a 22 y 24 a 25 que realiza directamente el usuario final.

15 27. Uso de ascorbilfosfato de magnesio para modificar el comportamiento de disolución de cuerpos moldeados liofilizados basados en alginatos.

La invención se ilustra más detalladamente por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Esfera de alginato de sodio-ascorbilfosfato de magnesio, diámetro 9 mm

20 20 g de alginato de Na se añaden con agitación a 960 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 20 g de ascorbilfosfato de magnesio; a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH de pH 6,0-8,5, se mantiene a una temperatura de 15-25 °C. La mezcla (desgasificada) homogénea se vierte en moldes, se congela con insuflación de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza en una forma en sí conocida.

25 El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

50 % en peso de alginato de Na

50 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio

Ejemplo 2

Esfera de alginato de sodio-ascorbilfosfato de magnesio, diámetro 11 mm

30 30 g de alginato de Na se añaden con agitación a 955 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 15 g de ascorbilfosfato de magnesio; a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH 6-8,5, se mantiene a una temperatura de 15-25 °C. La mezcla (desgasificada) homogénea se vierte en moldes, se congela con insuflación de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza en una forma en sí conocida.

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

35 66,6 % en peso de alginato de Na

33,3 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio

Ejemplo 3

Esfera de alginato de sodio-ascorbilfosfato de magnesio, diámetro 13 mm

40 20 g alginato se añaden con agitación a 920 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 20 g de ascorbilfosfato de magnesio; a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH de pH 6,0-8,5, se mantiene a una temperatura de 15-25 °C. A continuación se incorporan homogéneamente por mezcla 40 g de triglicéridos de ácido caprílico/caproico y a continuación la mezcla (desgasificada) homogénea se vierte en moldes, se congela con insuflación de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza en una forma en sí conocida.

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

- 25 % en peso de alginato de Na
- 25 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio
- 50 % en peso de triglicéridos

5 **Ejemplo 4**

Esfera de alginato de sodio-ascorbilfosfato de magnesio, diámetro 15 mm

10 20 g de alginato de Na se añaden con agitación a 910 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 20 g de ascorbilfosfato de magnesio; a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH 6,0-8,5, se mantiene a una temperatura de 15-25 °C. A continuación se incorporan homogéneamente por mezcla 40 g de triglicéridos y 10 g de principios activos como extracto de té verde y a continuación la mezcla (desgasificada) homogénea se vierte en moldes, se congela con insuflación de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza en una forma en sí conocida.

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

- 15 22 % en peso de alginato de Na
- 22 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio
- 44 % en peso de triglicéridos
- 11 % en peso de principios activos (por ejemplo, extracto de té verde)

Experimento comparativo 1:

Cinética de disolución en función de la formulación

20 Material de partida: respectivamente 1 ml de agua RO (agua procedente de ósmosis inversa), con aproximadamente 20 °C.

Diámetro de esfera: 11 mm.

Muestra 1: cuerpo moldeado liofilizado según la invención según el Ejemplo 3.

25 Muestra 2: muestra comparativa; cuerpo moldeado liofilizado producido análogamente al Ejemplo 3, en el que el ascorbilfosfato de magnesio se cambia por ácido ascórbico (vitamina C).

La Fig. 1 muestra la construcción del experimento comparativo, el recipiente acuoso se dispone sobre vidrios de reloj.

La Fig. 2 muestra cómo la muestra 1 (cuerpo moldeado según la invención) se empapa con el agua dispuesta en el transcurso del 1º segundo.

30 La Fig. 3 muestra además que la muestra 1 se descompone en un gel completamente hidratado sin zonas no hidratadas apreciables después de aproximadamente 4 segundos con pérdida de la integridad estructural.

Las Fig. 4 a 6 muestran que la muestra comparativa 2 con vitamina C en lugar de MAP no se empapa completamente en el posterior desarrollo temporal e incluso después de 13 segundos (Fig. 6) todavía presenta una zona del cuerpo moldeado no hidratada blanca superior.

35 El comportamiento de disolución aquí representado es fundamentalmente independiente del diámetro de la esfera y en principio no se limita a cuerpos moldeados con un diámetro de 11 mm que se producen según el Ejemplo 3, sino que puede observarse de la misma forma para todos los cuerpos moldeados en el sentido de esta invención con diferente composición y diferentes diámetros o configuraciones geométricas.

Experimento comparativo 2:

40 Análogamente a las condiciones experimentales según el Experimento comparativo 1, además se realizó una comparación de la velocidad de disolución y del comportamiento de disolución de una composición según la invención según el Ejemplo 3 con la muestra comparativa en forma de un cuerpo moldeado liofilizado, producido análogamente al Ejemplo 3, en la que el ascorbilfosfato de magnesio se intercambia con ácido ascórbico (vitamina C) o con glucósido de ascorbilo. El resultado está representado en la Tabla 1. Después se muestra que la sustitución de MAP con otros compuestos de vitamina C no muestra el comportamiento de disolución especialmente rápido y

45

caracterizado por la cinética de dos etapas. Más bien se muestra que tanto la muestra de vitamina C como también la muestra de glucósido de ascorbilo mostraron un comportamiento de disolución claramente peor. No pudo conseguirse una descomposición del cuerpo moldeado sin acción mecánica, por tanto tampoco pudo observarse una cinética de descomposición de dos etapas.

Tabla 1

Muestra	Cinética de dos etapas	Retención de la forma antes de la descomposición [s]	Velocidad de disolución/descomposición [s]	Disolución / descomposición completa	Acción mecánica necesaria
MAP	+	1,50	1	+	-
Vitamina C	-	-	> 11	-	+
Glucósido de ascorbilo	-	-	> 16	-	+

REIVINDICACIONES

- 1.- Cuerpo moldeado liofilizado que contienen ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso uno o varios principios activos y/o adyuvantes.
- 2.- Cuerpo moldeado liofilizado según la reivindicación 1, en el que el alginato es alginato de sodio.
- 5 3.- moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que como principio activo se selecciona al menos uno del grupo de las vitaminas y sus derivados que se seleccionan del grupo de los glucósidos, ésteres y sus sales metálicas alcalinas, metálicas alcalinotérricas y metálicas trivalentes, y se selecciona preferiblemente del grupo de la vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados.
- 10 4.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que como adyuvantes se selecciona al menos uno del grupo de los aceites cosméticos y/o farmacéuticos.
- 5.- Procedimiento para la producción de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las etapas
- (a) preparación de una suspensión acuosa o una solución de ascorbilfosfato de magnesio y alginato, así como dado el caso de uno o varios principios activos y/o adyuvantes
- 15 (b) dado el caso ajuste del valor de pH de la suspensión acuosa o de la solución a $\text{pH} > 4$
- (c) vertido de la mezcla en un molde
- (d) congelación de la mezcla en el molde y
- (e) liofilización de la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la suspensión o la solución acuosas de la etapa (a) contiene
- 20 0,25 - 10 % en peso de ascorbilfosfato de magnesio,
- 0,5 - 5 % en peso de alginato,
- 0 - 20 % en peso de uno o varios principios activos y
- 0 - 25 % en peso de uno o varios adyuvantes, referido en cada caso a la composición total de la suspensión o de la solución acuosa.
- 25 7.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4 o que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 6, cuya solución o suspensión del 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de $\text{pH} \geq 4,0$, más preferiblemente $\geq 5,0$, todavía más preferiblemente $\geq 6,0$.
- 8.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 o que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 6, que al introducir líquido se descompone completamente en ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos, todavía más preferiblemente ≤ 5 segundos.
- 30 9.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 8 o que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 6, en el que la relación en peso de ascorbilfosfato de magnesio con respecto a alginato asciende a 0,1:1 a 5:1.
- 35 10.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 9 o que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 6 para uso como agente farmacéutico.
- 11.- Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10 o que puede obtenerse según un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6 para uso para la aplicación oral o peroral de principios activos.
- 40 12.- Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 9 o que puede obtenerse según un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6 como agente cosmético.
- 13.- Uso según la reivindicación 12, en el que el cuerpo moldeado liofilizado se humedece con agua o con una solución acuosa de uno o varios principios activos y/o dado el caso adyuvantes y se descompone sin acción mecánica en ≤ 30 segundos, preferiblemente ≤ 20 segundos, más preferiblemente ≤ 10 segundos, todavía más preferiblemente ≤ 5 segundos, y a continuación se aplica en forma disuelta sobre la piel o sobre el pelo.
- 45 14.- Uso según la reivindicación 13 en el que la disolución se realiza en dos etapas, en el que

- a. el cuerpo moldeado se empapa con el líquido introducido y con ello mantiene su forma y
- b. se descompone a continuación con pérdida de su forma física.

5 15.- Combinación de kit de partes ("Kit-of-parts") que contiene al menos un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 11 o que puede obtenerse según un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, así como al menos una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o dado el caso uno o varios adyuvantes en disposición espacial combinada.



Fig. 1

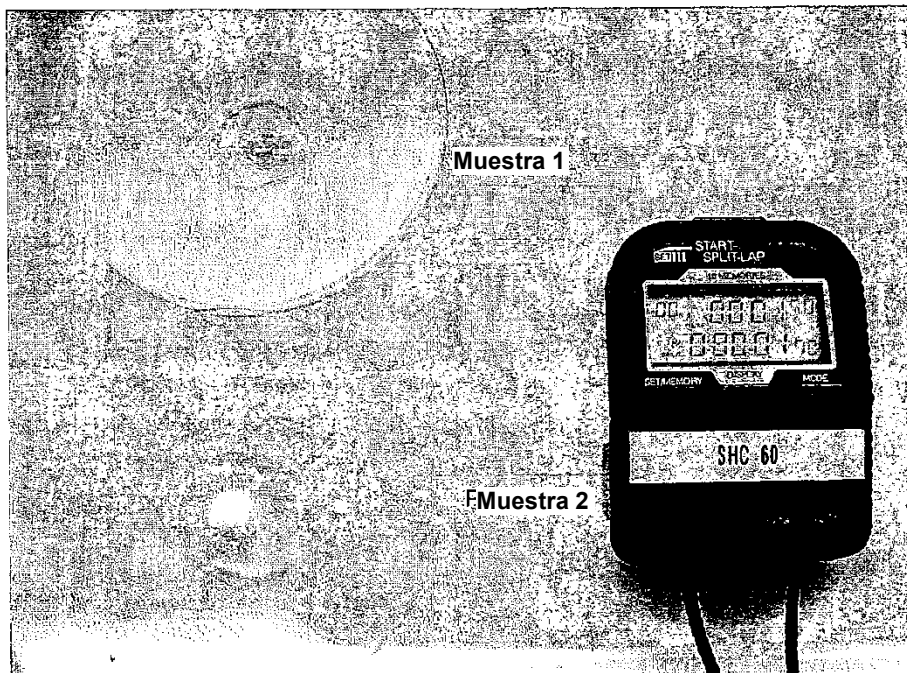


Fig. 2

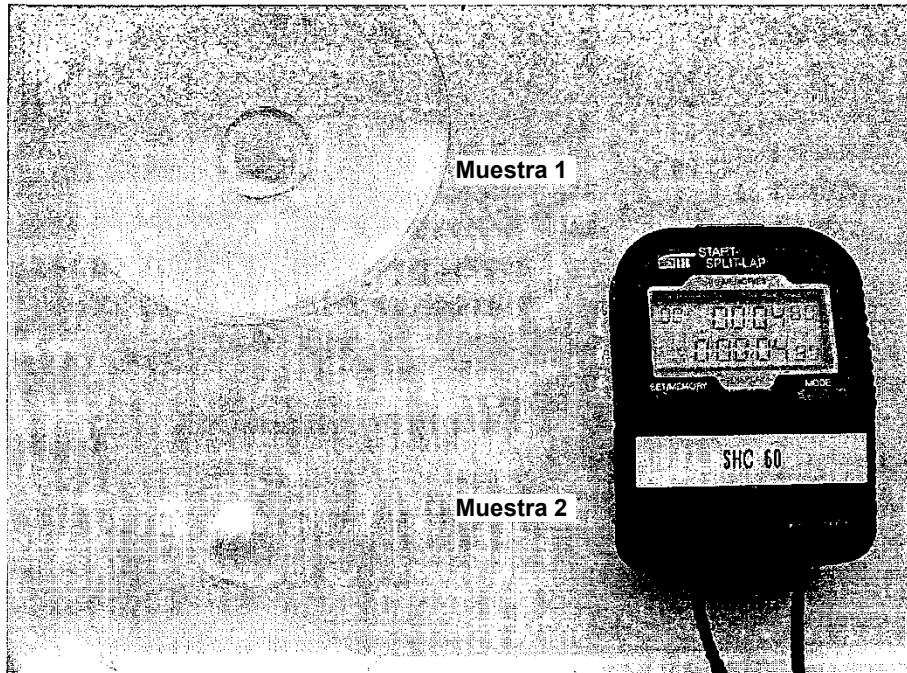


Fig. 3

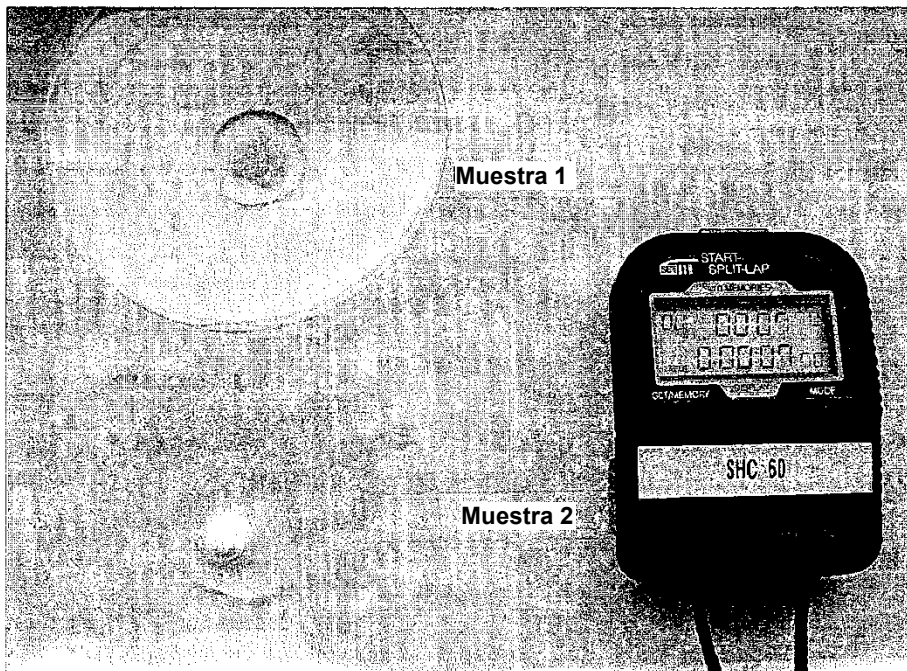


Fig. 4

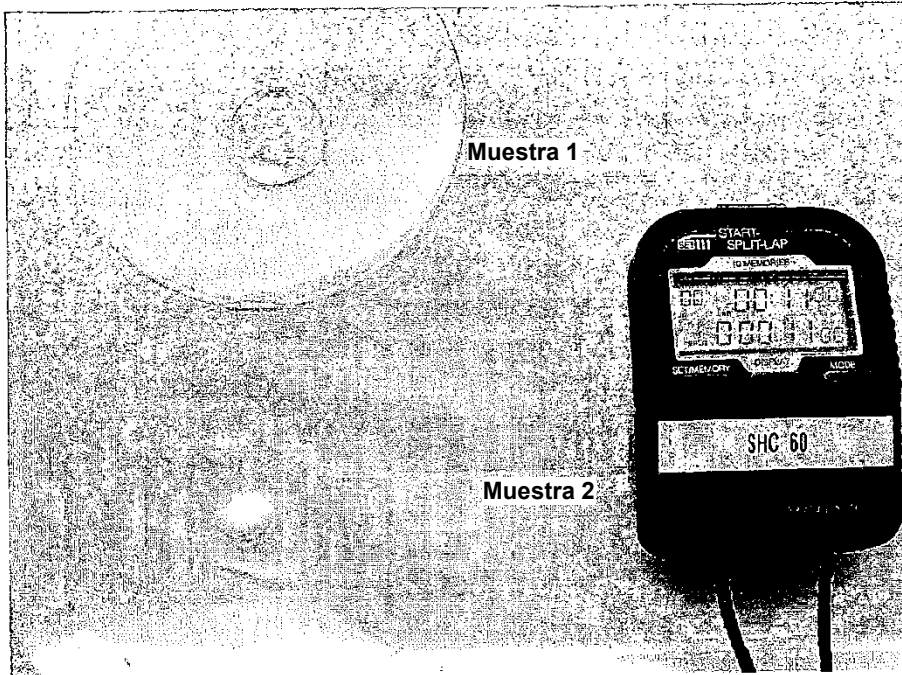


Fig. 5

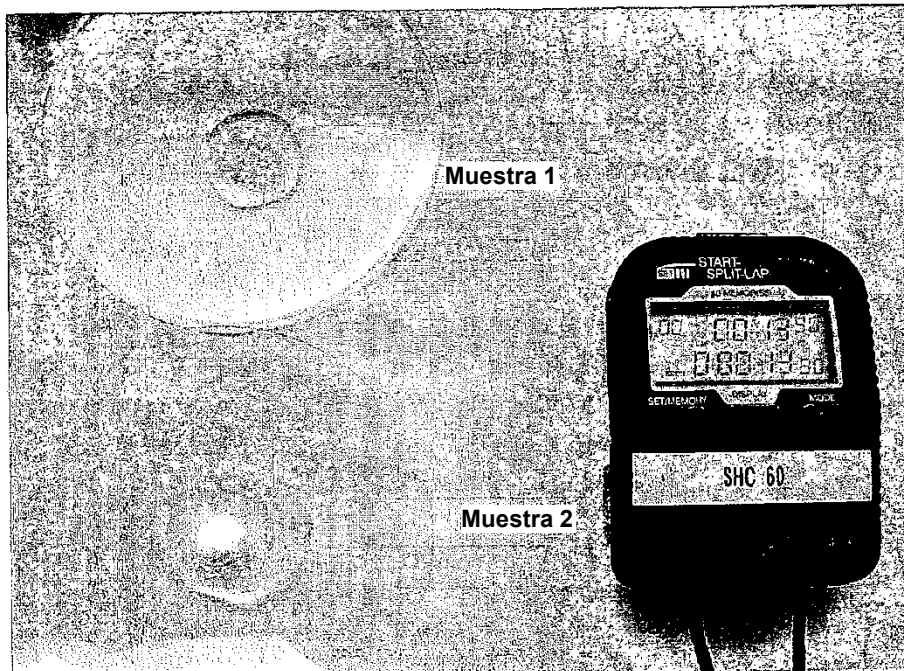


Fig. 6