

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 568**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 8/02 (2006.01)

C08L 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2003 E 03808702 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1551373**

54 Título: **Uso de cuerpos moldeados para aplicación externa**

30 Prioridad:

16.10.2002 DE 10248314

17.04.2003 DE 10317982

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

23.02.2015

73 Titular/es:

MEDSKIN SOLUTIONS DR. SUWELACK AG

(100.0%)

Josef-Suwelack-Strasse

48727 Billerbeck, DE

72 Inventor/es:

FRAHLING, STEFAN y

MALESSA, RALF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 529 568 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

Uso de cuerpos moldeados para aplicación externa

5 La invención se refiere al uso de un cuerpo moldeado, que contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares, que se caracteriza por que presenta la forma geométrica de una esfera con un diámetro de al menos 5 mm y una velocidad de solución de menos de 1 minuto, de manera correspondiente al método de medición del "tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" por medio de aparato de ensayo de PharmEU, para aplicación externa, a un procedimiento para la producción de los cuerpos moldeados mencionados así como a nuevos cuerpos moldeados.

15 Por los documentos de patente alemana DE 42 01 172, DE 42 01 173 así como el documento DE 42 01 179 se describen microgránulos para la aplicación farmacéutica o cosmética, que presentan formadores de estructura a base de proteínas. Los microgránulos sirven en particular para la producción de formulaciones de fármacos orales. Los microgránulos se producen añadiéndose gota a gota dispersiones de los formadores de estructura de proteína y dado el caso principios activos cosméticos o farmacéuticos en líquidos inertes criogénicos, preferentemente nitrógeno líquido y separándose a continuación y liofilizándose los microgránulos congelados. Para formar microgránulos en estas condiciones, es necesaria sin embargo la presencia de formadores de estructura de proteína, en particular colágeno o derivados de colágeno, dado que sólo los formadores de estructura de proteína mencionados pueden formar microgránulos estables en estas condiciones. Esto está relacionado probablemente con las interacciones intermoleculares especiales de las moléculas de proteína.

25 El tamaño de los microgránulos producidos de acuerdo con los documentos de patente alemana mencionados se indica en parte general de las descripciones con 0,2 a 12 mm. En los ejemplos, el tamaño alcanzado como máximo se encuentra sin embargo únicamente en 4 mm. A este respecto se trata de un tamaño promedio, es decir los microgránulos están sujetos a oscilaciones de tamaño más o menos grandes.

30 En particular para la aplicación cosmética externa se prefieren sin embargo cuerpos moldeados relativamente grandes de forma y tamaño uniformes. El usuario final puede manipular tales cuerpos moldeados de manera sencilla. Los polvos o pequeños microgránulos o cuerpos moldeados de forma irregular no son adecuados por regla general para estos fines. Se pretende proporcionar cuerpos moldeados de un tamaño tal que permita utilizar, por aplicación, una forma farmacéutica, además facilitar cuerpos moldeados más grandes, que puedan formarse por ejemplo con color, también una impresión estética más fuerte.

35 La aplicación de formadores de estructura de proteína no se prefiere además en algunos casos. De este modo, algunos usuarios finales prefieren cada vez más la aplicación de productos vegetales puros en particular en la cosmética. Los motivos de esto resultan a este respecto, entre otras cosas, de consideraciones éticas fundamentales.

40 El tratamiento de proteínas requiere además por regla general etapas de tratamiento complicadas. Así mismo, las propiedades de los formadores de estructura de proteína en la aplicación externa sobre la piel están demasiado limitadas en muchos casos en su espectro de propiedades, dado que éstas están siempre compuestas por los mismos aminoácidos.

45 Existe por lo tanto cada vez más el deseo de formulaciones cosméticas o farmacéuticas, en particular cuerpos moldeados para aplicación externa, que no se basen en proteínas. Sin embargo, si se desean formadores de estructura de base vegetal, tal como por ejemplo alginatos, según lo cual trabajan los procesos usados en los documentos de patente mencionados anteriormente, entonces se establece sorprendentemente que de esta manera no puede producirse ningún cuerpo moldeado con formas regulares, en particular en tamaño suficiente y con solubilidad suficiente, tal como son necesarios para la aplicación externa.

55 Numerosas publicaciones se ocupan de la producción de formulaciones orales, cuya producción incluye una etapa de liofilización. De este modo, por el documento EP-A-0352190 se conocen composiciones que se componen de formas unitarias sólidas y porosas, que comprenden micropartículas o nanopartículas. Estas se producen, entre otras cosas, de modo que se colocan pastas en cavidades de un molde y a continuación se lleva a cabo una liofilización. El planteamiento del documento EPA-0352190 consistía en encontrar formulaciones orales con un enmascaramiento del sabor, que se disolvieran rápidamente en agua. No se menciona una aplicación tópica de las formulaciones. De manera similar, el documento EP-A-0399902 da a conocer formulaciones producidas mediante liofilización, que sirven así mismo para proporcionar formulaciones de fármaco rápidamente solubles, con sabor enmascarado. Por el documento US-A-4758598 se conocen formulaciones producidas mediante liofilización, que sirven así mismo exclusivamente para la aplicación oral. Por el documento US-A-4079018 se conocen materiales de soporte solubles para la administración de fármacos para la aplicación oral. Por el documento US 4 695 463 se describen sistemas de administración con liberación controlada para la administración oral. Así mismo, por el documento EP-A-0412449 se conocen composiciones liofilizadas que no presentan sin embargo geometría regular alguna.

El documento DE 4328329 A1 da a conocer biomatrices liofilizadas estratificadas con un grosor de 1 mm. Las biomatrices estratificadas que se dan a conocer en este caso se usan tras humedecerse como mascarilla facial o se convierten en forma de gel y se aplican dando un masaje en la piel.

5 El documento EP 0888769 A1 da a conocer así mismo preparaciones cosméticas liofilizadas estratificadas a base de alginatos y principios activos para su uso como mascarillas para la aplicación sobre la piel durante un periodo de tiempo de 10 a 15 minutos.

10 Ninguna de las oposiciones anteriores da a conocer sin embargo la posibilidad de la producción de cuerpos moldeados regulares de formato relativamente grande, que se disuelvan fácilmente con la aplicación externa sobre la piel y que puedan funcionar como soporte de principios activos.

15 El objetivo de la presente invención consistía por lo tanto en proporcionar un nuevo uso de cuerpos moldeados que contienen principio activo, que presentan formadores de estructura, que no se basan en proteínas, para la aplicación externa. Los cuerpos moldeados serán a este respecto relativamente grandes, presentarán una cohesión suficiente, es decir una estabilidad mecánica, tendrán una forma regular, se disolverán fácilmente con la aplicación sobre la piel y llevarán a una sensación de aplicación agradable. Además, estos cuerpos moldeados serán adecuados estos cuerpos moldeados para absorber distintos principios activos tal como, en particular, principios activos cosméticos y principios activos terapéuticos o farmacéuticos y, funcionarán como soporte de ello.

20 La invención proporciona por lo tanto el uso de un cuerpo moldeado, que contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares para aplicación externa.

25 Por un cuerpo moldeado en el sentido de la invención se entiende un cuerpo geométrico de forma regular en forma de una esfera, paralelepípedo rectangular, pirámides, estrellas, pero también cuerpos moldeados formados según formas naturales tales como por ejemplo aquellos en forma de animales, tales como por ejemplo animales marinos, tales como por ejemplo estrellas de mar, mariscos, tales como moluscos, etc. plantas, y partes de plantas, tales como hojas etc. se encuentran accesibles de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la producción de los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención está comprendida también una pluralidad de los cuerpos moldeados mencionados en un recipiente. Los cuerpos moldeados pueden estar envasados individualmente. Preferentemente, sin embargo en particular en la aplicación cosmética, existe una pluralidad de los cuerpos moldeados uno junto a otro en contacto en un recipiente.

35 Los volúmenes de los cuerpos moldeados usados no están en sí limitados debido al procedimiento de su producción. Convenientemente, los volúmenes se encuentran preferentemente en al menos aproximadamente $0,1 \text{ cm}^3$, preferentemente $0,3 \text{ cm}^3$, más preferentemente al menos aproximadamente $0,5 \text{ cm}^3$, aún más preferentemente al menos aproximadamente $0,8 \text{ cm}^3$. Por arriba se limitan los volúmenes usados convenientemente hasta aproximadamente 6 cm^3 , preferentemente hasta aproximadamente 5 cm^3 , más preferentemente hasta aproximadamente 4 cm^3 . El tamaño de los cuerpos moldeados se determina, entre otras cosas, mediante el lugar de la aplicación externa de los cuerpos moldeados. Así, la aplicación sobre superficies corporales más grandes o el cabello (por ejemplo la aplicación directa de los cuerpos moldeados humedecidos sobre la espalda, etc., o el uso como sales de baño) permite el uso de cuerpos moldeados más grandes, mientras que en el caso de la aplicación sobre partes del cuerpo más pequeñas (por ejemplo, la mejilla, etc.) se prefieren cuerpos moldeados más pequeños.

45 El diámetro de un cuerpo moldeado de acuerdo con la invención (distancia máxima entre dos puntos en un cuerpo moldeado en forma de una esfera se encuentra convenientemente en al menos 5 mm, más preferentemente al menos aproximadamente 7 mm, aún más preferentemente al menos aproximadamente 8 mm hasta de manera conveniente aproximadamente 60 mm, preferentemente de manera aproximada 50 mm, más preferentemente de manera aproximada 40 mm, aún más preferentemente de manera aproximada 30 mm.

50 Un cuerpo moldeado especialmente preferido presenta una geometría esencialmente esférica, encontrándose el diámetro de la esfera entre 3 y 30 mm, preferentemente entre 5 y 20 mm, más preferentemente entre 7 y 15 mm, aún más preferentemente entre 8 y 13 mm.

55 El cuerpo moldeado usado de acuerdo con la invención contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas. En el caso del formador de estructura se trata en general de los denominados hidrocoloides, es decir polímeros (parcialmente) solubles en agua, naturales o sintéticos, que forman en sistemas acuosos geles o disoluciones viscosas. Los formadores de estructura se seleccionan convenientemente de polisacáridos o polímeros sintéticos. Preferentemente el formador de estructura se selecciona del grupo de los polisacáridos. Los polisacáridos incluyen por ejemplo homoglicanos o heteroglicanos, tales como por ejemplo alginatos, especialmente alginato de sodio, carragenanos, pectinas, tragacanto, goma guar, harina de semilla de algarroba, agar-agar, goma arábiga, xantana, almidones naturales y modificados, dextranos, dextrina, maltodextrinas, quitosano, glucanos, tales como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano, tales como celulosa, mucopolisacáridos, tales como ácido hialurónico etc. Los polímeros sintéticos incluyen por ejemplo: éteres de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados de celulosa sintéticos, tales como metilcelulosa,

carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, ésteres de celulosa, éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc. Pueden usarse también mezclas de varios formadores de estructura. De acuerdo con la invención se prefieren especialmente alginatos, en particular se prefiere alginato de sodio. Se prefieren formadores de estructura de baja viscosidad, en particular alginatos de sodio libres de calcio, (alginato de sodio con un contenido de calcio < 3 % en peso, más preferentemente < 2 % en peso, aún más preferentemente < 1,5 % en peso), es decir aquellos formadores de estructura, que presentan preferentemente una viscosidad de menos de 2000 mPas, aún más preferentemente de menos de 1000 mPas, con la mayor preferencia menos de 100 mPas (es decir una solución de 1 g del formador de estructura en 99 ml de agua dest. (solución al 1 % p/p) a 20 °C y un valor de pH de 6-8 tiene una viscosidad de menos de 2000, o 1000 o 100 mPas). El uso de tales formadores de estructura de baja viscosidad, tal como alginato de sodio por un lado se prefiere debido a la producción, por otro lado, la aplicación de tales formadores de estructura de baja viscosidad lleva a una más fácil solubilidad de la formulación o en el caso de la adición de agua a una mayor velocidad de descomposición o velocidad de disolución y con ello a una más fácil capacidad de distribución sobre la piel. En particular el uso de tipos de alginato de baja viscosidad puede llevar a una mayor velocidad de disolución de los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención.

Los polisacáridos usados de acuerdo con la invención preferentemente como formador de estructura presentan convenientemente pesos moleculares promedio de convenientemente de manera aproximada desde 103 hasta aproximadamente 108, preferentemente de manera aproximada de 104 a 107.

Los formadores de estructura son compatibles con la piel y llevan preferentemente en el caso de la aplicación sobre la piel a la formación de una película, que presenta una función protectora.

Como aclaración se mencionará que la formulación "formador de estructura, exceptuándose proteínas", en el sentido de la invención no excluye la presencia de principios activos a base de proteína, tal como enzimas, hormonas, etc.

Los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención contienen dado el caso uno o varios principios activos, preferentemente al menos un principio activo. Los principios activos incluyen en particular principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos, adecuados para la aplicación externa. Preferentemente el cuerpo moldeado usado de acuerdo con la invención contiene al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. De manera correspondiente se trata en el caso de los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención preferentemente de agentes cosméticos o terapéuticos. Los cuerpos moldeados cosméticos o, en el caso de cuerpos moldeados producidos con el uso de principios activos cosméticos en el sentido de la invención son esencialmente agentes en el sentido de la ley de alimentos y bienes de consumo (*Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandegesetz*) (LMBG), es decir, sustancias o preparaciones de sustancias, que son apropiadas para emplearse exclusivamente en seres humanos para la limpieza, el cuidado o para influir en la apariencia o en el olor corporal, o para proporcionar impresiones de olor, a no ser que sean apropiados principalmente para aliviar o eliminar enfermedades, males, daños corporales o dolores patológicos. En este sentido se trata en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos usados de acuerdo con la invención a modo de ejemplo de preparaciones de baño, agentes de lavado y de limpieza de la piel, agentes para el cuidado de la piel, en particular 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, en particular agentes para el lavado del cabello, agentes de acondicionamiento del cabello, suavizantes para el cabello etc., agentes fotoprotectores, agentes de bronceado, agentes de despigmentación, desodorantes, antihidrólicos, agentes depilatorios, repelentes de insectos etc. o agentes de este tipo en combinación.

Los ejemplos de compuestos de acción cosmética, dado el caso también por ejemplo dermatológicos, de acción terapéutica incluyen: agentes antiacné, agentes antimicrobianos, agentes antitranspirantes, agentes astringentes, agentes desodorantes, agentes depilatorios, agentes de acondicionamiento para la piel, agentes de alisado de la piel. Agentes para el aumento de la hidratación de la piel tales como por ejemplo glicerol o urea, agentes protectores solares, queratolíticos, capturadores de radicales para radicales libres, antiseborreicos, agentes anticasca, 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 tales como vitamina C, principios activos con efecto secundario irritante, tal como alfa-hidroxiácidos, β-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β-cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico) antralinas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (en particular peróxido de benzoílo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, sustancias grasas tales como aceites minerales, tales como aceites de parafina o aceites de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales tales como aceite de coco, aceite de almendras dulces, aceite de albaricoque, aceite de maíz, aceite de yoyoba, 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, aceite de cardamomo, aceite de azahar, 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 del mismo, aceite de onagra, lecitinas vegetales (por ejemplo lecitina de soja), esfingolípidos/ceramidas aislados de plantas, aceites o grasas animales, tales como sebo, lanolina, aceite de manteca, ésteres de ácido graso, ésteres de alcoholes grasos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, tales como cera de abejas, cera de carnauba y cera de candelilla, ceras minerales, tales como ceras microcristalinas, y ceras sintéticas, tales como ceras de polietileno o ceras de silicona),

así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos, tal como se mencionan por ejemplo en el tratado de CTFA, *Cosmetic Ingredient Hand-book*, 1ª edición, 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (por ejemplo ácido linoleico gamma), enzimas, coenzimas, inhibidores de enzimas, agentes hidratantes, agentes calmantes de la piel, detergentes o agentes formadores de espuma, y agentes de mateado inorgánicos o sintéticos, agentes abrasivos.

Además pueden mencionarse extractos de principios activos vegetales o extractos o sustancias individuales extraídos a partir de los mismos. En general, el extracto de principio activo vegetal se selecciona por regla general del grupo que consiste en extractos vegetales sólidos, extractos vegetales líquidos, extractos vegetales hidrófilos, extractos vegetales lipófilos, sustancias contenidas vegetales individuales; así como sus mezclas, tales como flavonoides y sus agliconas: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, hesperitina, Ginkgo Biloba (por ejemplo glicósidos de flavona de ginkgo), extracto de Crataegus (por ejemplo procianidinas oligoméricas), alforfón (por ejemplo rutina), Sophora Japonica (por ejemplo rutina), hojas de abedul (por ejemplo glicósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de saúco (por ejemplo rutina), flores del tilo (por ejemplo aceite etéreo con quercetina y farnesol), aceite de hierba de San Juan, (por ejemplo extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (por ejemplo extractos oleosos de las flores con aceite etéreo, extractos polares con flavonoides), melisa (por ejemplo flaconas, aceite etéreo); inmunoestimulantes: Echinacea purpurea (por ejemplo extractos alcohólicos, sumo de vegetales frescos, zumo prensado), Eleutherokokkus senticosus; alcaloides: Rauwolfia (por ejemplo prajmalina), siempreviva (por ejemplo vincamina); fitofármacos adicionales; aloe, castaña de indias (por ejemplo aescina), ajo (por ejemplo aceite de ajo), piña (por ejemplo bromelaina), ginseng (por ejemplo ginsenosides), frutos de cardo mariano (por ejemplo extracto estandarizado con respecto a silimarina), raíz de rusco (por ejemplo ruscogenina), valeriana (por ejemplo valepotriatos, Tct. Valerianae), kava-kava (por ejemplo vavalactona), flores de lúpulo (por ejemplo sustancias amargas de lúpulo), extr. de passiflorae, genciana (por ejemplo extracto de etanol), extractos de drogas que contienen antraquinona, por ejemplo zumo de aloe vera que contiene aloína, extracto de polen, extracto de algas, extractos de raíz de regaliz, extracto de palma, galfimia (por ejemplo tintura madre), muérdago (por ejemplo extracto de etanol acuoso), fitoesteroles (por ejemplo beta-sitosterina), flores de lana (por ejemplo extracto de alcohol acuoso), drosera (por ejemplo extracto de vino reforzado), frutos de espino falso (por ejemplo aceite de espino falso o zumo obtenido del mismo), raíz de malvavisco, extracto de raíz de primula, extractos de vegetales frescos de malva, consuelda, hiedra, cola de caballo, milenrama, llantén menor (por ejemplo zumo prensado), ortiga, celidonia, perejil; extractos vegetales de *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Teeoma siems*, *Momordica charantia*, y extractos de aloe vera.

Principios activos cosméticos preferidos son factores hidratantes naturales y sintéticos tales como por ejemplo glicerol, urea y ceramidas, agentes protectores de la piel, agentes blanqueantes de la piel, vitaminas, antioxidantes, los denominados agentes antienvjecimiento, agentes anti-irritantes, agentes protectores solares, etc.

A diferencia de los cuerpos moldeados descritos anteriormente usados esencialmente en la cosmética, en el caso de los cuerpos moldeados usados terapéuticamente (fármacos) se trata de aquellos que contienen al menos un principio activo farmacéutico o terapéutico en particular también dermatológico y que en el sentido de la ley de medicamentos son apropiado, entre otras cosas, para curar, aliviar o prevenir enfermedades, males, daños corporales o dolores patológicos. Tales agentes o principios activos son apropiados para la aplicación externa, pudiendo tratarse de principios activos activos para la piel pero también de principios activos transdérmicos. Estos incluyen por ejemplo: agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, analgésicos de uso externo, por ejemplo dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina: antirreumáticos/antiflogísticos (NSAR), por ejemplo indometacina, diclofenaco, naproxeno ketoprofeno ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados salicílicos tales como ácido acetilsalicílico, oxicam; hormonas esteroideas, por ejemplo betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; agentes contra la gota, por ejemplo benzbromarona, alopurinol; agentes dermatológicos externos, inclusive agentes antibacterianos, antimicóticos, principios activos antivirales, principios activos anti-inflamatorios, principios activos antipruriginosos, principios activos anestésicos, por ejemplo benzocaína, corticoides, agentes antiacné, principios activos antiparasitarios; hormonas de uso externo; agentes terapéuticos venosos; inmunosupresores etc. todos para la aplicación externa.

Los agentes terapéuticos preferidos son analgésicos, por ejemplo inmunosupresores, hormonas, agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como de la neurodermitis, de la dermatitis atópica etc., y agentes anti-herpes.

También los formadores de estructura, en particular los polisacáridos, pueden presentar ciertos efectos terapéuticos (entonces, el formador de estructura usado preferentemente alginato (de sodio) en cierta medida antiviral), no son sin embargo ningún principio activo en el sentido de la invención.

Los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención contienen además dado el caso una o varias sustancias auxiliares, sustancias auxiliares incluyen: agentes tensioactivos además de los tensioactivos de lavado mencionados anteriormente, tales como agentes de dispersión, emulsionantes etc., materiales de relleno, agentes de ajuste de pH, tales como sustancias tampón, estabilizadores, codisolventes, colorantes y pigmentos comunes farmacéutica y cosméticamente u otros colorantes y pigmentos, agentes conservantes, plastificantes, lubricantes o agentes de deslizamiento, etc. El escualano representa una sustancia auxiliar especialmente preferida.

Los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención sirven para la aplicación externa en seres humanos o animales. La aplicación externa tiene lugar a este respecto de modo que el cuerpo moldeado de acuerdo con la invención se humedece con agua o una solución acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o sustancias auxiliares, o se disuelve en agua. En función de la cantidad de líquido y de la solubilidad del material de cuerpo moldeado que se usan, el cuerpo moldeado puede disolverse por completo con la formación de una solución o se descomponen con la formación de un gel. Si el cuerpo moldeado de acuerdo con la invención se disuelve en una mayor cantidad de agua, se trata por regla general de una aplicación de baño y esta aplicación está contenida de acuerdo con la invención en la aplicación externa. Preferentemente la aplicación tiene lugar sin embargo de modo que los cuerpos moldeados se humedecen con una pequeña cantidad de agua o una solución de principio activo y/o sustancia auxiliar con la formación de un gel directamente sobre la piel o en el cabello y se distribuyen frotando en los mismos o se aplican dando un masaje sobre los mismos.

La presente invención se refiere a también una combinación, que contiene al menos un cuerpo moldeado usado de acuerdo con la invención así como al menos una solución acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o sustancias auxiliares, en una disposición espacial correspondiente (paquete de aplicación, conjunto, kit de partes, etc.). En el caso de la solución de principios activos puede tratarse por ejemplo de disoluciones de principios activos y/o sustancias auxiliares altamente volátiles, que no deben o pueden incorporarse en los cuerpos moldeados debido al procedimiento de producción mediante la liofilización, tal como por ejemplo ciertas partes de aceites etéreos, perfumes, etc.

En función de la cantidad y del tipo presente de los principios activos y/o sustancias auxiliares adicionalmente presentes, el cuerpo moldeado usado de acuerdo con la invención contiene preferentemente al menos aproximadamente el 10 % en peso del formador de estructura, con respecto al peso total del cuerpo moldeado, preferentemente al menos aproximadamente el 15, más preferentemente el 30, aún más preferentemente al menos aproximadamente del 50 % en peso al 100 % en peso del formador de estructura, especialmente polisacáridos, tal como alginato de sodio.

Los cuerpos moldeados contienen en general también restos de agua. En función del principio activo [hidrófilo, hidrófobo) el contenido de agua puede encontrarse en hasta el 20 % en peso. El contenido de agua puede aumentarse por regla general después de la producción del cuerpo moldeado mediante liofilización durante el almacenamiento. Preferentemente, el contenido de agua del cuerpo moldeado después de la producción puede encontrarse en aproximadamente del 2 al 15, más preferentemente en del 2 al 12 % en peso.

Los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención contienen desde el 0 hasta el 85 % en peso, preferentemente desde el 0,000001 % en peso hasta el 50 % en peso de uno o varios principios activos. Las relaciones de cantidades dependen muy fuertemente de si en el caso del principio activo se trata de un principio activo cosmético o terapéutico. En particular los principios activos terapéuticos se aplican en determinadas circunstancias en cantidades muy pequeñas.

Los cuerpos moldeados contienen del 0 al 85 % en peso de una o varias sustancias auxiliares. Los cuerpos moldeados pueden contener del 0,1 al 70 % en peso de las sustancias auxiliares, aún más preferentemente del 5 al 60 % en peso de sustancias auxiliares.

En particular en la aplicación con una solución de principio activo adicional pueden emplearse también cuerpos moldeados que se componen únicamente del formador de estructura hidrófilo y dado el caso sustancias auxiliares adicionales.

Una sustancia auxiliar preferida es escualano. A este respecto se trata de un aceite cosmético. El escualano provoca sorprendentemente a pesar de su naturaleza hidrófoba una solubilidad mejorada del cuerpo moldeado, lo que facilita la aplicación externa sobre la piel. El escualano tiene además también efectos de cuidado de la piel, aunque no principio activo en el sentido de la invención. En una forma de realización preferida, el cuerpo moldeado contiene de aproximadamente el 10 al 60 % en peso de escualano (determinable mediante extracción con dietil éter según el método de Welbull Stoldt en la Compilación oficial de procedimientos de ensayo ASU según §35 LMBG)

La clasificación de las sustancias mencionadas anteriormente en la categoría de las sustancias auxiliares en el contexto de la presente invención no excluye que estas sustancias auxiliares también puedan mostrar ciertos efectos cosméticos y/o terapéuticos.

Un cuerpo moldeado especialmente preferido contiene:

- al menos el 10 % en peso de uno o varios formadores de estructura, en particular polisacáridos, tales como alginato de sodio, en particular alginato de sodio libre de calcio, su solución al 1 por ciento en peso o suspensión en agua (1 g en 99 ml de agua a 20 °C, pH 6-8) preferentemente presenta una viscosidad de menos de 2000, preferentemente menos de 1000, de manera especialmente preferente menos de 100 mPas,
- desde el 0,000001 % en peso hasta el 50 % en peso de uno o varios principios activos,

- del 0,1 al 70 % en peso % en peso de una o varias sustancias auxiliares, tal como en particular escualano, así como
- hasta el 20 % en peso, preferentemente hasta el 15 % en peso de agua,

5 con la condición de que el cuerpo moldeado no presente ninguna proteína como formador de estructura.

Preferentemente, el cuerpo moldeado usado de acuerdo con la invención, tal como por ejemplo la composición mencionada anteriormente, que contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares, para aplicación externa, presenta

- una densidad desde 0,005 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³ preferentemente desde 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³,
- un volumen de 0,1 cm³ a 6 cm³, preferentemente de 0,8 cm³ a 6 cm³, y
- un diámetro (distancia máxima entre dos puntos del cuerpo moldeado) de al menos 6 mm.

15 Los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención representan cuerpos moldeados porosos con distribución homogénea de las sustancias contenidas (exceptuando recubrimientos dado el caso presentes).

20 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención, medida de manera correspondiente a un método para la medición del "tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU asciende preferentemente a menos de 1 minuto (en el caso de cuerpos moldeados con 9 mm de diámetro se encuentra después de hidratación completa de < 20 segundos sin núcleo reconocible).

25 Los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución o una suspensión, que contienen al menos un biopolímero, dado el caso uno o varios principios activos fisiológicamente activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares,
- (b) verter la solución en un molde, que presenta cavidades que corresponden a una forma geométrica esférica con un diámetro de al menos 5 mm,
- (c) congelar la solución en el molde y
- (d) liofilizar la solución congelada con la formación del cuerpo moldeado que presenta la forma geométrica de una esfera y un diámetro de al menos 5 mm.

35 Dado el caso entre estas etapas pueden llevarse a cabo etapas adicionales, en particular es posible, después de la etapa (c) puede llevarse a cabo un tratamiento de la superficie de los cuerpos moldeados mediante tratamiento mecánico o mediante pulverización con por ejemplo disoluciones de principios activos, disoluciones de colorantes y/o la velocidad de disolución de agentes de modificación. Preferentemente el cuerpo moldeado no presenta sin embargo ningún recubrimiento superficial y está construido de forma homogénea, en el sentido de una distribución igual de los constituyentes a lo largo de todo el cuerpo moldeado.

45 Convenientemente, en el caso de la producción se procede de modo que se produce en primer lugar una solución acuosa del formador de estructura y a continuación se agregan y se mezclan dado el caso uno o varios principios activos o una o varias sustancias auxiliares.

50 Para que pueda conferirse al cuerpo moldeado una estabilidad mecánica suficiente, es necesario que la solución o la suspensión presenten una cierta concentración del formador de estructura. Esta concentración depende naturalmente del tipo del formador de estructura usado. Esta asciende convenientemente a aproximadamente al menos al 0,1 % en peso con respecto a la cantidad total de la solución, preferentemente al menos aproximadamente desde el 0,25 % en peso hasta aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente menos del 15 % en peso, aún más preferentemente menos del 10 % en peso (peso del formador de estructura con respecto al peso total de la solución). No se prefieren concentraciones mayores porque entonces la viscosidad de la solución se vuelve demasiado alta, y de esta manera se dificulta la procesabilidad de la solución. La cantidad del formador de estructura contenido de la solución o suspensión influye de manera determinante en la densidad (peso del cuerpo moldeado con respecto al volumen de la forma geométrica del cuerpo moldeado) del cuerpo moldeado obtenido. La densidad es a su vez una magnitud importante para la velocidad de disolución del cuerpo moldeado al humedecerse con agua o una solución de principio activo y/o sustancia auxiliar. Cuanto mayor sea la concentración del formador de estructura en la solución, mayor será la densidad (menor será el grado de porosidad) del cuerpo moldeado y a la inversa. Desde el punto de vista de la densidad/grado de porosidad o de la velocidad de disolución se selecciona la concentración del formador de estructura en la solución o suspensión producida en la etapa (a) preferentemente de un intervalo de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso. La concentración del formador de estructura usado preferentemente alginato de sodio asciende preferentemente a desde el 0,5 hasta el 5 % en peso, preferentemente del 1 al 4 % en peso.

65 Las densidades de los cuerpos moldeados usados de acuerdo con la invención se encuentran convenientemente en

aproximadamente desde 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³, preferentemente de manera aproximada desde 0,015 g/cm³ hasta 0,5 g/cm³. Preferentemente de manera aproximada desde 0,02 g/cm³ hasta 0,1 g/cm³. El término de la densidad, tal como se usa en el presente caso, designa el peso del cuerpo moldeado con respecto al volumen de la forma geométrica exterior del cuerpo moldeado.

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 de 10 a 200 mg, preferentemente de 20 a 100 mg. Por ejemplo, esferas de 12 mm de diámetro presentan un peso en el intervalo de preferentemente 20 a 80 mg, más preferentemente de 30 a 60 mg. Para esferas de otro diámetro se calculan los intervalos preferidos correspondientes.

La preparación de la solución, que se somete a la liofilización, tiene lugar preferentemente de modo que en primer lugar se prepara una solución del formador de estructura y a continuación se incorporan en la solución del formador de estructura los principios activos o sustancias auxiliares dado el caso presentes. Si se usan principios activos solubles en aceite, estos se disuelven preferentemente en aceites usados dado el caso en sustancias auxiliares (en particular escualano) y a continuación se añaden a la solución del formador de estructura. Este modo de procedimiento tiene la ventaja de que se forman disoluciones o suspensiones estables. No se necesita ningún emulsionante, y durante el procesamiento no tiene lugar ninguna separación de fases de la solución o de la suspensión con el uso de sustancias auxiliares o principios activos oleosos o solubles en aceite.

La solución así preparada se vierte entonces en un molde, que presenta las cavidades que corresponden a los cuerpos moldeados de las formas geométricas deseadas. El molde se compone preferentemente de caucho, caucho de silicona, caucho vulcanizado (goma) etc. Se prefieren moldes de caucho. Los materiales de molde pueden estar recubiertos dado el caso. Las cavidades de los cuerpos moldeados, en los que se vierte la solución, presentan en general la forma del cuerpo moldeado deseado. Es decir, que el volumen de la cavidad corresponde esencialmente al volumen de los cuerpos moldeados obtenidos posteriormente.

Dado que el volumen de las disoluciones o suspensiones cargadas en las cavidades aumenta con la congelación (diferencia de densidad entre agua y hielo), las cavidades no se llenan por completo por regla general. De esta manera se obtienen cuerpos moldeados completamente simétricos. Esto no es posible por ejemplo de acuerdo con el procedimiento mediante adición por goteo en disoluciones criogénicas (tal como en nitrógeno líquido), dado que en el mismo se producen distribuciones de temperatura no simétricas, de modo que siempre resultan desviaciones más o menos intensas de una forma regular. Tales cuerpos moldeados de forma irregular sin embargo no se desean precisamente en el intervalo de los productos finales cosméticos. Esto significa por regla general, que estos cuerpos moldeados producidos de acuerdo con el procedimiento de adición por goteo requieren un tratamiento posterior mecánico, lo que no es necesario de acuerdo con el procedimiento, tal como se usa de acuerdo con la invención. En el caso de los cuerpos moldeados producidos de acuerdo con el procedimiento de adición por goteo es cada vez más necesario un tratamiento posterior de este tipo con volumen creciente del cuerpo moldeado, dado que en el caso de este procedimiento aparecen claras irregularidades exteriores, que se manifiestan más intensamente en particular en cuerpos moldeados más grandes.

Después del llenado de la solución en las cavidades del molde se congela la solución o suspensión. El enfriamiento o la congelación de la solución pueden tener lugar en sí de cualquier manera. Preferentemente el enfriamiento, en el procedimiento usado de acuerdo con la invención, tiene lugar mediante soplado con aire frío. Otros procedimientos incluyen por ejemplo sumergir los moldes en gases líquidos, tal como por ejemplo la inmersión en nitrógeno líquido. La velocidad de enfriamiento influye a este respecto en el tamaño de los cristales de hielo formados. Estos influyen a su vez en la distribución del tamaño de poro 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 se vuelven más pequeños cuanto mayor es la velocidad de enfriamiento de la solución o de la suspensión.

La temperatura de congelación, que es necesaria, depende entre otras cosas de la intensidad de la disminución del punto de congelación mediante los principios activos o las sustancias auxiliares contenidos en la solución. Convenientemente la temperatura se encuentra por debajo del punto de congelación del agua hasta la temperatura de nitrógeno líquido (- 196 °C). Preferentemente la temperatura de congelación es aproximadamente de -20 a -80 °C. Después de congelarse la solución o suspensión se sacan los cuerpos moldeados del molde y dado el caso se someten a un tratamiento posterior. El tratamiento posterior puede tener lugar de manera mecánica, por ejemplo mediante un tratamiento de superficie (amolado, lijado, etc.). Además, es posible un tratamiento de recubrimiento tal como por ejemplo la pulverización con una solución salina, por ejemplo para la formación de menos formas solubles de los formadores de estructura, en particular con el uso de alginato de sodio y soluciones salinas de iones metálicos polivalentes. También puede aplicarse una solución de color superficialmente sobre los cuerpos moldeados congelados, lo que lleva a cuerpos moldeados coloreados.

A continuación se someten los cuerpos moldeados a la liofilización. La liofilización puede tener lugar de manera en sí conocida, tal como se describe por ejemplo en el documento DE 4328329 C2 o el documento DE 4028622 C2. La invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 (esferas de alginato de sodio, diámetro 12 mm)

5

Versión básica sólo alginato

2 g	de Protanal LF 10/60 (alginato de Na)
98 g	de agua

10

2 g de alginato de Na (Protanal LF 10 / 60) se añaden con agitación en 98 g de agua (solución al 2 % p/p). La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida. Se obtienen aproximadamente 110 esferas.

15 Ejemplo 2 (esfera, diámetro 12 mm)

Alginato con escualano

2 g	de Protanal LF 10 / 60 (alginato de Na)
1 g	de escualano
97 g	de agua

20

2 g de alginato de Na se añaden con agitación en 97 g de agua y se mezclan de manera homogénea. A continuación se agrega con agitación 1 g de escualano. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.

25

Ejemplo 3 (esfera, diámetro 9 mm)

Alginato con escualano y glicerol

2,0 g	de Propanal LF 10 / 60 (alginato de Na)
0,9 g	de escualano
0,6 g	de glicerol
96,5 g	de agua

30

2 g de alginato de Na se disuelven con agitación en 96,5 g de agua. A continuación se agrega con agitación una mezcla de 0,9 g de escualano y 0,6 g de glicerol. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.

35

40 Ejemplo 4: (esfera, diámetro 12 mm)

Alginato con escualano y urea

2,0 g	de Protanal LF 10 / 60 (alginato de Na)
1,0 g	de escualano
1,0 g	de urea
96,0 g	de agua

45

2 g de alginato de Na y 1,0 g de urea se disuelven con agitación en 96,0 g de agua. A continuación se agrega con agitación 1,0 g de escualano. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.

50

Ejemplo 5: (esfera, diámetro 12 mm)

Alginato con escualano y ceramidas

2,0 g	de Protanal LF 10 / 60 (alginato de Na)
1,5 g	de escualano
0,01 g	de ceramida
96,4 g	de agua

60

2 g de alginato de Na se disuelven con agitación en 96,4 g de agua. A continuación se agrega con agitación una mezcla de 1,5 g de escualano y 0,01 g de ceramida. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se saca del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.

65

REIVINDICACIONES

1. Cuerpo moldeado liofilizado para aplicación externa, que contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares, que **se caracteriza por que** presenta la forma geométrica de una esfera con un diámetro de al menos 5 mm y una velocidad de solución de menos de 1 minuto, de manera correspondiente al método de medición del "tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" por medio de los aparatos de ensayo de PharmEU.
2. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta una densidad de 0,01 g/cm³ a 0,8 g/cm³.
3. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el formador de estructura es un formador de estructura de baja viscosidad, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C y pH 6-8 presenta una viscosidad de menos de 2000 mPas.
4. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el formador de estructura es un polisacárido o un derivado del mismo, un polímero sintético o una mezcla de los mismos.
5. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el formador de estructura es alginato de sodio con un contenido de calcio < 3 % en peso, un almidón natural o modificado o un polímero sintético del grupo que comprende poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polimetacrilato PMA, derivados de celulosa sintéticos y éteres de celulosa.
6. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cuerpo moldeado presenta un volumen de 0,1 cm³ a 6 cm³.
7. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que puede obtenerse mediante liofilización de una solución o una dispersión congelada en forma de una esfera con un diámetro de al menos 5 mm, que contiene al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares.
8. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que puede obtenerse mediante un procedimiento, que comprende las etapas de:
- preparar una solución o una suspensión, que contienen al menos un formador de estructura, exceptuándose proteínas, dado el caso uno o varios principios activos fisiológicamente activos así como dado el caso una o varias sustancias auxiliares,
 - verter la solución en un molde, que presenta cavidades que corresponden a una forma geométrica esférica con un diámetro de al menos 5 mm,
 - congelar la solución en el molde y
 - liofilizar la solución congelada con la formación del cuerpo moldeado que presenta la forma geométrica de una esfera y un diámetro de al menos 5 mm.
9. Cuerpo moldeado liofilizado que puede obtenerse mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la concentración del formador de estructura en la etapa a.) asciende al menos a desde el 0,1 % en peso hasta el 20 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la solución.
10. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene:
- al menos el 10 % en peso de uno o varios formadores de estructura, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C y pH 6-8, presenta una viscosidad de menos de 2000 mPas,
 - desde el 0,000001 % en peso hasta el 50 % en peso de uno o varios principios activos,
 - del 0,1 % en peso al 70 % en peso de una o varias sustancias auxiliares, así como
 - hasta el 20 % en peso de agua,
- con la condición de que el cuerpo moldeado no contenga ninguna proteína como formador de estructura y presente la forma geométrica de una esfera con un diámetro de al menos 5 mm.
11. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene uno o varios principios activos farmacéuticos o cosméticos o sustancias auxiliares, que se seleccionan del grupo que comprende agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel tales como agentes dermatológicos externos, inclusive agentes antibacterianos, principios activos anti-inflamatorios, antipruriginosos y anestésicos así como agentes para el tratamiento de neurodermitis o dermatitis atópica, agentes blanqueantes de la piel, antioxidantes, agentes anti-irritantes, vitaminas, aceites cosméticos, glicerol, urea y escualano.
12. Cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 para aplicación terapéutica externa.

13. Combinación, que contiene al menos un cuerpo moldeado tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12 así como al menos una solución acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o sustancias auxiliares, en disposición espacial correspondiente.

5

14. Uso de un cuerpo moldeado liofilizado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 para aplicación cosmética externa.