

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 154**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
C08J 9/28 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05742986 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1749047**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos que contienen alginato**

30 Prioridad:

21.05.2004 DE 102004025495

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

30.05.2016

73 Titular/es:

**MEDSKIN SOLUTIONS DR. SUWELACK AG
(100.0%)
Josef-Suwelack-Strasse
48727 Billerbeck, DE**

72 Inventor/es:

MALESSA, RALF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 572 154 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

Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos que contienen alginato

5 Estado de la técnica

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos o esponjosos que contienen alginato, así como los cuerpos moldeados que pueden obtenerse correspondientemente y su uso.

- 10 Se conoce que alginatos alcalinos como, por ejemplo, alginato de sodio, son solubles en agua; en cambio, alginatos alcalinotérreos como, por ejemplo, alginato de calcio, son insolubles en agua. Por eso, se pueden producir capas finas insolubles en agua, por ejemplo, por pulverización de una película de alginato de sodio fina con una solución de CaCl_2 . En cambio, si se quiere producir capas más gruesas, existe la dificultad de que la incorporación homogénea de iones de calcio libres en una solución de alginato de sodio se dificulta por un aumento considerable de la viscosidad de la solución, de manera que no se produce ningún producto uniforme, sino aglomerados de alginato de calcio incoherentes.

- Para superar este problema, el documento US 5718916 propone, por ejemplo, mezclar la solución acuosa de la composición de alginato soluble en agua con un agente complejante soluble en agua como, por ejemplo, citrato de sodio. Si se añade a continuación, por ejemplo, una sal de calcio ligeramente soluble como cloruro de calcio, la precipitación inmediata del alginato de calcio se retrasa por la presencia del agente complejante, mediante lo cual debería evitarse la formación de glóbulos de alginato de calcio insolubles en el producto. Sin embargo, en los ejemplos de la solicitud de patente estadounidense mencionada se trabaja en escalas de pocos mililitros. El tiempo de gelatinización de la solución de alginato tras la adición del cloruro de calcio asciende únicamente de 30 a 60 segundos. Si se intenta aplicar este procedimiento a escalas mayores, se comprueba que el retraso deseado por la añadidura del agente complejante a la solución del alginato de sodio no es suficiente, y no puede obtenerse un producto relativamente de gran tamaño con una homogeneidad elevada. Además, en el procedimiento mencionado es obligatoria la aplicación de agentes tensioactivos para lograr una dispersión suficiente de los componentes. Sin embargo, el uso de agentes tensioactivos de este tipo puede dar como resultado intolerancias, por ejemplo, en la aplicación sobre la piel. El hecho de que en el procedimiento del documento US 5718916 no se logre ningún retraso suficiente de la precipitación por la añadidura anterior del agente complejante también se confirma en el documento GB 235 7765 del mismo inventor, en el que el procedimiento del documento US 571 891 6 se describe consecuentemente como desventajoso. El documento GB 2357765 revela un procedimiento para la fabricación de esponjas de alginato o productos de espuma insolubles en agua para la fabricación de esparadrapos para heridas o productos quirúrgicos, en que se reticula asimismo alginato soluble en agua por la adición de iones metálicos polivalentes en presencia de un agente espumante. A este respecto, se prescinde deliberadamente de la presencia de un agente complejante. En una variante preferente, se trabaja en presencia de hidróxido de amonio para reducir la viscosidad del alginato de calcio. En los ejemplos, se añade, por ejemplo, sulfato de calcio y, a continuación, ácido acético. El procedimiento requiere la presencia de un espumante, agentes tensioactivos, un tampón de borato así como los compuestos de amonio mencionados. Esta mezcla de sustancias compleja hace que el procedimiento sea difícil de controlar, y los productos obtenidos contienen una pluralidad de componentes cuyos efectos fisiológicos deben tenerse en cuenta.

- Por el documento DE 202 19 666 U1 están descritos recubrimientos para aplicaciones dermatológicas que contienen un material portador de base polimérica, especialmente a base de ácido algínico. No se pueden deducir ejemplos concretos para la fabricación de estos recubrimientos en este modelo de utilidad. Los documentos GB 621 230 A, WO 2004/104076 y JP 02 208332 A revelan modificaciones posibles de estos recubrimientos, como la incorporación de sales de calcio.

- Además, el documento DE 43 28 329 revela biomatrices liofilizadas para la hidratación de la piel y para la administración transdérmica tópica de principios activos farmacéuticos cosméticamente activos que contienen polisacáridos naturales y polisacáridos modificados. Esta etapa también menciona ya la estabilización de la biomatriz por la formación de estructuras de alginato de calcio por la adición de iones de calcio. No se puede deducir de esta publicación cómo se producen capas de alginato homogéneas más gruesas.

- La fabricación de esponjas de alginato de pequeño tamaño para la toma oral por la mezcla de la solución de alginato de sodio con una sal de calcio soluble (gluconato de calcio) se describe en el documento WO 01/17377. Sin embargo, este procedimiento no es adecuado para la fabricación de esponjas de alginato de gran tamaño por las razones ya anteriormente mencionadas (no hay una incorporación homogénea de los iones de calcio). Además, la carga con principios activos ahí propuesta está dificultada por las inhomogeneidades que resultan.

- Por el documento WO 94/00512 se conoce un procedimiento para la formación de espumas de polisacárido, especialmente a base de alginato. En una forma de realización, esta solicitud de patente revela también la variante en la que un carbonato o sal de bicarbonato insoluble de cationes metálicos polivalentes se dispersan en el polisacárido espumado, y la espuma se trata a continuación con un ácido fuerte para liberar dióxido de carbono y, por los cationes que se forman, el polisacárido se reticula formando una estructura de espuma dimensionalmente

estable. Según las indicaciones en la publicación, de esta manera se pueden estabilizar grosores de espuma de hasta 5 mm. Sin embargo, estos grosores son insuficientes especialmente cuando se desea cortar a continuación los cuerpos moldeados de espuma en capas más finas. Además, el uso del carbonato de calcio da como resultado una formación de gas (deseada) durante la fabricación, con lo que los tamaños de poros apenas pueden controlarse y resultan inhomogeneidades considerables en la espuma.

Se conoce otro procedimiento para la fabricación de esponjas de alginato por el documento US 3653383. A este respecto, se produce primero alginato de calcio de ácido algínico y carbonato de calcio, a continuación se tritura el alginato de calcio que surge y el gel resultante se somete a liofilización. De esta manera, aunque pueden producirse materiales a modo de esponja de tamaño relativamente grande, los productos obtenidos se desintegran relativamente rápido en agua. Por eso, las esponjas de alginato (especialmente incluso cuando se cortan en capas finas) poseen una resistencia en húmedo, especialmente resistencia al desgarro en húmedo, insuficiente para recubrimientos cosméticos o medicinales.

En la solicitud de patente alemana DE 10323794.1 aún sin publicar hasta el momento se describe un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados de alginato porosos que requiere la adición de agentes complejantes para iones metálicos polivalentes o de una sal de un ion metálico polivalente con anión complejante polidentado. No se enseña el uso de sulfato de calcio y de un ácido mineral en la fabricación de los cuerpos moldeados de alginato porosos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consistió en la puesta a disposición de cuerpos moldeados de tamaño relativamente grande muy homogéneos a base de compuestos entre alginatos e iones metálicos polivalentes, que disponen de una gran resistencia en húmedo, especialmente de una gran resistencia al desgarro en húmedo, que pueden cortarse en capas finas con dispositivos de corte habituales, que son visualmente atractivos, es decir, presentan especialmente un gran grado de blancura y que, por lo tanto, pueden usarse en aplicaciones cosméticas o medicinales, por ejemplo, como recubrimiento para la piel cosmético o como recubrimiento para heridas medicinal, etc. Además, el procedimiento para la fabricación de los cuerpos moldeados debería ser sencillo de controlar, y prescindir en lo posible de adiciones fisiológicamente no inocuas como espumantes, agentes tensioactivos, tampones de borato así como compuestos de amonio.

Además, debería posibilitar la puesta a disposición de capas de alginato porosas gruesas homogéneas para producir a partir de las cuales de manera sencilla, por compresión y/o perforación, formas de administración adecuadas cosméticas o medicinales que también pueden administrarse oralmente como, por ejemplo, cuerpos moldeados para implantes, comprimidos de saturación, agentes para la liberación de principios activos controlada, especialmente retardada, o similares.

Los inventores de la presente solicitud de patente consiguieron, sorprendentemente, poner a disposición cuerpos moldeados de gran tamaño homogéneos relativamente gruesos a base de alginatos de sales metálicas polivalentes, que pueden obtenerse por el procedimiento especial que forma asimismo el objeto de esta invención, que resuelven los problemas anteriormente mencionados de los cuerpos moldeados del estado de la técnica y que, por eso, sirven de manera excelente para la fabricación de productos cosméticos o medicinales. Los cuerpos moldeados no contienen preferentemente ni espumantes, ni agentes tensioactivos, ni tampones de borato ni compuestos de amonio.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la presente solicitud de patente pone a disposición un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos que contienen alginato, que comprende la mezcla de una solución de alginato acuosa con sulfato de calcio en presencia de al menos un ácido mineral, el vertido de la mezcla obtenida en un molde y el secado de la mezcla. Los ácidos minerales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Resulta preferente ácido clorhídrico.

Los alginatos solubles en agua usados de acuerdo con la invención son preferentemente alginatos de metales alcalinos, como alginatos de sodio, potasio, etc.

El ácido algínico que sirve de base es un polisacárido ácido natural que se extrae sobre todo de las denominadas algas pardas (*Phaeophyceae*) con un elevado peso molecular que oscila aproximadamente de 30 000 a 200 000 daltons y contiene cadenas que se forman de ácido D-manurónico y ácido L-gulurónico. El grado de polimerización se modifica dependiendo del tipo del alga usada para la extracción, de la estación del año en la que se recolectaron las algas y del lugar de origen de las algas, así como de la edad de las plantas. Los tipos principales de algas pardas de las cuales se obtiene ácido algínico son, por ejemplo, *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria cloustoni*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria flexicaulis*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* y *Fucus serratus*. Sin embargo, también pueden conseguirse ácido algínico o alginatos alcalinos microbiológicamente, por ejemplo, por fermentación con *Pseudomonas aeruginosa* o mutantes de *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens* o *Pseudomonas mendocina* (véase, por ejemplo, el documento EP-A-251905 y Römpp Chemie Lexikon "Naturstoffe" Thieme Verlag, 1997 y documentos citados ahí).

De acuerdo con la invención, resultan preferentes alginatos con un tamaño de partícula medio de hasta aproximadamente 0,2 mm y una viscosidad en la solución acuosa (solución al 1 %, pH 7, 20 °C) de 300 a 800 mPas.

De acuerdo con la invención, resulta especialmente preferente alginato de sodio.

5 La solución acuosa usada del alginato soluble en agua presenta preferentemente una concentración tal que en la suspensión acuosa formada tras la adición del sulfato de calcio y del ácido mineral se ajusta una concentración del 0,2 al 3,0 %, preferentemente del 0,3 al 2,5 %, aún más preferentemente del 0,4 al 1,2 % (p/p) de alginato respecto a la cantidad de agua utilizada. La solución puede prepararse por suspensión de la cantidad de alginato deseada, por ejemplo, en agua destilada. La concentración del alginato en la suspensión acuosa influye sobre la dureza de los cuerpos moldeados porosos formados. Concentraciones de más del 2 % (p/p) dan como resultado cuerpos moldeados relativamente duros o quebradizos, lo cual es menos preferente. Concentraciones de menos del 2 % (p/p) dan como resultado menos cuerpos moldeados quebradizos, lo cual es más preferente.

15 En otra forma de realización preferente, los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención contienen carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio. La adición de carboximetilcelulosa de sodio da como resultado, sorprendentemente, una mejora de la densidad óptica de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención sin aumentar, a este respecto, la dureza o la fragilidad de los cuerpos moldeados. Al contrario, la adición de carboximetilcelulosa de sodio da como resultado una mejora de la flexibilidad de los cuerpos moldeados porosos obtenidos. Además, la adición de carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio, da como resultado una estabilización de los cuerpos moldeados. En la fabricación de cuerpos moldeados que contienen carboximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio, también evita sorprendentemente una sedimentación de la sal difícilmente soluble, especialmente de CaSO_4 y permite, por lo tanto, su incorporación más homogénea en la suspensión acuosa y un aumento de la homogeneidad de los cuerpos moldeados obtenidos. Por eso, en el procedimiento de acuerdo con la invención, se forma una suspensión del CaSO_4 y de la carboximetilcelulosa de sodio en agua, y esta se mezcla con la solución de alginato de sodio acuosa que contiene el ácido mineral y, opcionalmente, otras sustancias contenidas, como se describe más adelante.

30 La carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio, puede existir en los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención en una cantidad de hasta el 90 % en peso respecto al contenido seco del cuerpo moldeado. Esto corresponde a intervalos preferidos que van a ajustarse en la suspensión acuosa de aproximadamente hasta el 3 % en peso, preferentemente del 0,2 al 3 % en peso.

35 Una forma de realización preferente del cuerpo moldeado de acuerdo con la invención contiene carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio, y ácido hialurónico o sus sales o derivados.

40 En el procedimiento de acuerdo con la invención, en principio también es posible añadir un agente complejante para calcio para reducir la concentración de los iones de calcio en la solución y, por lo tanto, inhibir la reticulación del alginato, aunque esto no es forzosamente necesario. Un tal agente complejante puede ser un carboxilato de un ácido α -hidroxipolicarboxílico, como un citrato o malato que, sin embargo, puede servir como componente cosméticamente activo, por ejemplo, como hidratante de la piel.

45 De acuerdo con la invención, se demuestra sorprendentemente que el valor de pH ajustado por el ácido mineral posee una influencia sobre la resistencia al desgarro de los cuerpos moldeados porosos obtenidos. Para lograr una mayor resistencia al desgarro, es preferente, por eso, un valor de pH de menos de 6, más preferentemente de menos de 5. Estos valores de pH bajos son, por el contrario, especialmente preferentes en combinación con una concentración de alginato baja de menos del 2 % (p/p) en la suspensión obtenida.

50 La cantidad del CaSO_4 se selecciona convenientemente de manera que la concentración de la sal en la suspensión resultante asciende aproximadamente de 0,1 a 500 mmol/litro, queriendo decir, en este caso, la cantidad total de sal respecto al volumen de la suspensión.

55 La cantidad del CaSO_4 añadido respecto a la cantidad del alginato soluble en la solución se selecciona preferentemente de manera que la relación molar del alginato al CaSO_4 asciende de 0,001 a 1.

60 La formación de los alginatos difícilmente solubles se controla convenientemente de manera que al menos aproximadamente 1 minuto, preferentemente aproximadamente 2 minutos, aún más preferentemente al menos aproximadamente 3 minutos, se posibilita una fluidez de la solución de alginato, expresada como viscosidad a temperatura ambiente (20 °C), por debajo de aproximadamente 1000 mPas.

La mezcla conjunta de solución de alginato acuosa, sulfato de calcio y al menos un ácido mineral puede realizarse preferentemente en mezcladores con un sistema de estátor/rotor, por ejemplo, en un molino coloidal.

65 De acuerdo con la invención, la composición de alginato (aún) fluida se vierte en un molde deseado para el secado posterior. A este respecto, son posibles grosores de capa de la composición de alginato fluida de hasta aproximadamente 50 cm. Los moldes preferentes son moldes de caja con planta rectangular. El vertido puede

realizarse en cualquier fase adecuada del procedimiento. De esta manera, puede verse ya la solución del alginato soluble en agua en el molde usado posteriormente para el secado si puede garantizarse un entremezclado suficiente en este molde. Sin embargo, el vertido se realiza preferentemente tras haber puesto en marcha la reticulación o precipitación del alginato difícilmente soluble.

5 El secado de la suspensión de alginato acuosa vertida en el molde se realiza de una manera conocida en sí. Resulta especialmente preferente la liofilización. Esto puede realizarse asimismo de una manera conocida en sí y, en este caso, puede remitirse, por ejemplo, al documento DE 4328329 C2 o al documento DE 4028622 C2, a los que debería remitirse expresamente en relación con la etapa de secado del procedimiento de acuerdo con la invención y que son, por lo tanto, parte del procedimiento de acuerdo con la invención.

10 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, se realiza preferentemente, antes del vertido de la suspensión en un molde, la adición de al menos otro componente seleccionado del grupo que consta de: principios activos cosméticos o medicinales, otros polímeros naturales o sintéticos que forman hidrocoloides y excipientes o aditivos cosméticos o medicinales.

15 Otros polímeros naturales o sintéticos que forman hidrocoloides incluyen polímeros (parcialmente) solubles en agua, naturales o sintéticos, que forman geles o soluciones viscosas en sistemas acuosos. Se seleccionan convenientemente de otros polisacáridos naturales, derivados sintéticamente modificados de los mismos o polímeros sintéticos. Otros polisacáridos incluyen, por ejemplo, homoglicanos o heteroglicanos como, por ejemplo, carragenanos, pectinas, tragacanto, goma guar, harina de semilla de algarroba, agar-agar, goma arábiga, xantana, almidones naturales y modificados, dextranos, dextrina, maltodextrinas, quitosano, glucanos, como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano, tales como celulosa, mucopolisacáridos, como ácido hialurónico, etc. Los polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo: éteres de celulosa, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa sintéticos, como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, especialmente carboximetilcelulosa de sodio, ésteres de celulosa, éteres de celulosa como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc. Pueden usarse también mezclas de varios de estos polímeros. Sin embargo, el uso de proteínas que forman hidrocoloides como, por ejemplo, no es preferente, puesto que algunos consumidores finales prefieren cada vez más la aplicación de productos puramente vegetales, especialmente en la cosmética.

20 De acuerdo con la invención, se agrega adicionalmente, de manera especialmente preferente, ácido hialurónico y/o sus sales y/o sus derivados. El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano natural de alta viscosidad con ácido β ₁₋₃-glucurónico y porcentajes de β ₁₋₄-glucosamina alternantes; su peso molecular se encuentra entre 50 000 y algunos millones. El ácido hialurónico se usa frecuentemente como sal de sodio, por ejemplo, en terapia, principalmente en la oftalmología, la cirugía y la cosmética. Las sales del ácido hialurónico, que se forman con iones alcalinos, alcalinotérreos, de magnesio, de aluminio o de amonio sustituidos, pueden usarse como portadores para el aumento de la absorción de medicamentos (véase, por ejemplo, Römpp Chemie Lexikon "Naturstoffe" Thieme Verlag, 1997 y los documentos citados ahí). De acuerdo con la invención, resulta especialmente preferente hialuronato de sodio con un peso molecular de aproximadamente 1 000 000 a 2 500 000 daltons. La adición de ácido hialurónico en el procedimiento de acuerdo con la invención da como resultado, de manera completamente sorprendente, un grado de blancura aumentado de los cuerpos moldeados porosos que contienen alginato obtenidos. Esto resulta muy preferente por razones estéticas, especialmente en la aplicación cosmética. Pero, aparte de eso, el ácido hialurónico también desarrolla su efecto terapéutico especialmente en la aplicación tópica o exterior como, por ejemplo, la hidratación de la piel o la promoción de la curación de heridas.

45 El ácido hialurónico o sus sales se añaden a los cuerpos moldeados porosos que contienen alginato de acuerdo con la invención en una cantidad respecto al cuerpo moldeado seco de aproximadamente el 0,1 al 90 % en peso, preferentemente del 1 hasta aproximadamente el 67 % en peso.

50 Los principios activos añadidos de acuerdo con la invención incluyen especialmente principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos, especialmente adecuados para la aplicación externa. Preferentemente, el cuerpo moldeado producido de acuerdo con la invención contiene al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. De manera correspondiente, en el caso de los cuerpos moldeados preferentes de acuerdo con la invención se trata preferentemente de agentes cosméticos o terapéuticos. Los cuerpos moldeados cosméticos o, en el caso de cuerpos moldeados producidos usando principios activos cosméticos en el sentido de la invención, son fundamentalmente agentes en el sentido de la Ley de alimentos y bienes de consumo (LMBG, del alemán *Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandegesetz*), es decir, sustancias o preparaciones de sustancias que están destinadas para aplicarse 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 estén destinados principalmente para aliviar o acabar con enfermedades, males, daños corporales o dolores patológicos. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos producidos de acuerdo con la invención, se trata, por ejemplo, de recubrimientos cosméticos como, por ejemplo, mascarillas faciales, etc., que pueden servir, por ejemplo, como agentes de lavado y de 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 así como agentes para el cuidado del cabello, en particular

agentes para el lavado del cabello, agentes para el cuidado del cabello o de los dientes.

Ejemplos de compuestos de acción cosmética, opcionalmente 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, 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, principios activos con efecto secundario irritante, como alfa-hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico), antralininas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (especialmente peróxido de benzóilo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, sustancias grasas, como aceites minerales, tales como aceites de parafina o aceites de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales como aceite de coco, aceite de almendras dulces, 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, 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, como sebo, lanolina, aceite de manteca, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, como cera de abejas, cera de carnauba y cera de candelilla, ceras minerales, como ceras microcristalinas, y ceras sintéticas, como ceras de polietileno o ceras de silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos como se mencionan, por ejemplo, en el tratado de CTFA, *Cosmetic Ingredient Handbook*, 1.^a 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 espumantes, y sustancias de relleno matificantes inorgánicas o sintéticas, agentes abrasivos.

Además, pueden mencionarse extractos de principios activos vegetales o extractos o sustancias individuales obtenidos a partir de los mismos que pueden añadirse a los cuerpos moldeados producidos de acuerdo con la invención. En general, el extracto de principio activo vegetal se selecciona, por regla general, del grupo que consta de extractos vegetales sólidos, extractos vegetales líquidos, extractos vegetales hidrófilos, extractos vegetales lipófilos, sustancias contenidas vegetales individuales; así como sus mezclas, 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 esencial 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 esencial, extractos polares con flavonoides), melisa (por ejemplo, flavonas, aceite esencial); inmunoestimulantes: *Echinacea purpurea* (por ejemplo, extractos alcohólicos, zumo de vegetales frescos, zumo prensado), *Eleutherokokkus senticosus*; alcaloides: *Rauwolfia* (por ejemplo, prajmalina), siempreviva (por ejemplo, vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaña de Indias (por ejemplo, aescina), ajo (por ejemplo, aceite de ajo), piña (por ejemplo, bromelaina), ginseng (por ejemplo, ginsenosidos), frutos de cardo mariano (por ejemplo, extracto estandarizado respecto a silimarina), raíz de rusco (por ejemplo, ruscogenina), valeriana (por ejemplo, valepotriatos, Tct. *Valerianae*), kava-kava (por ejemplo, kavalactona), 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), *Verbascum* (por ejemplo, extracto de alcohol acuoso), drosera (por ejemplo, extracto de vino fortificado), 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*, *Teoma siems*, *Momordica charantia*, y extractos de aloe vera.

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

Otros principios activos cosméticos preferentes son grasas y aceites naturales, es decir, triglicéridos de ácidos grasos naturales, por ejemplo, por su efecto rehidratante y nutritivo sobre la piel.

Un principio activo cosméticos especialmente preferente es la urea, que se supone que también actúa como anestésico local.

A diferencia de los cuerpos moldeados descritos anteriormente usados esencialmente en la cosmética, en el caso de los cuerpos moldeados usados terapéuticamente (medicamentos/productos sanitarios) se trata preferentemente de

aquellos que contienen al menos un principio activo farmacéutico o terapéutico especialmente también dermatológico y que, en el sentido de la legislación sobre medicamentos, están destinados, entre otras cosas, para curar, aliviar o prevenir enfermedades, males, daños corporales o dolores patológicos. Sin embargo, el alginato en sí también puede considerarse como tal como componente farmacéuticamente/terapéuticamente activo. Los agentes o principios activos están destinados para la aplicación externa, pudiendo tratarse de principios activos para la piel pero también de principios activos transdérmicos. Incluyen, por ejemplo: agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, analgésicos de uso externo, por ejemplo, dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; antirreumáticos/antiinflamatorios (NSAR), por ejemplo, indometacina, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados salicílicos 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 antiinflamatorios, 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 preferentes son analgésicos, por ejemplo, inmunosupresores, hormonas, agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, como la neurodermitis, la dermatitis atópica etc., y agentes antiherpes.

Los cuerpos moldeados porosos producidos de acuerdo con la invención contienen además, opcionalmente, una o varias sustancias auxiliares. Las sustancias auxiliares incluyen: sustancias de relleno, agentes de ajuste de pH, 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 escualeno representa una sustancia auxiliar especialmente preferente. El escualeno posee un efecto calmante y alisante de la piel.

Por la presente invención, se pueden producir cuerpos moldeados porosos que contienen alginatos de iones metálicos polivalentes, que presentan un grosor de al menos un centímetro, preferentemente de al menos 2 cm, y que se obtienen por reticulación (o precipitación) de soluciones acuosas que contienen alginato con sales de iones metálicos polivalentes y posterior secado de la suspensión acuosa del alginato reticulado obtenido. A este respecto, el grosor del cuerpo moldeado quiere decir la distancia más corta entre 2 puntos en un tal cuerpo moldeado. La fabricación de cuerpos moldeados de gran tamaño gruesos de este tipo con la resistencia en húmedo deseada, especialmente resistencia al desgarramiento en húmedo, capacidad de corte, etc., no era posible hasta el momento en el estado de la técnica. Estos cuerpos moldeados porosos se obtienen preferentemente según el procedimiento de acuerdo con la invención. El procedimiento que contiene la liofilización de alginatos insolubles triturados da como resultado materiales a modo de esponja o porosos que se desintegran fácilmente inadecuados para el presente uso pretendido.

Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención presentan, en la suspensión de 1 g del cuerpo moldeado en 100 g de agua a 20 °C, un valor de pH de la fase acuosa de menos de 7, preferentemente menos de 6. Un tal valor de pH ácido resulta preferente especialmente en la aplicación cosmética sobre la piel.

El cuerpo moldeado poroso de acuerdo con la invención presenta preferentemente un grosor de 0,005 a 1 g/cm³, preferentemente de 0,01 a 0,5 g/cm³ (determinado según la norma DIN 53420).

El cuerpo moldeado poroso de acuerdo con la invención presenta preferentemente una resistencia al desgarramiento en húmedo de al menos aproximadamente 10 mN/mm de grosor de capa (determinado según la norma DIN 53328).

Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención no constan o no constan fundamentalmente de fibras de alginato hiladas como, por ejemplo, fibras de alginato de calcio.

Los cuerpos moldeados porosos mencionados de acuerdo con la invención pueden contener, como se ha mencionado anteriormente, adicionalmente al menos otro componente seleccionado del grupo que consta de: principios activos cosméticos o medicinales, otros polímeros naturales o sintéticos que forman hidrocoloides y excipientes o aditivos cosméticos o medicinales. Estos pueden estar contenidos en los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención en cantidades de hasta 0,75 g/g, preferentemente menos de 0,5 g/g del cuerpo moldeado.

Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención sirven de manera excelente para la fabricación de cuerpos moldeados estratiformes por el corte de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención de una manera conocida en sí. Esto no es posible, por ejemplo, con los materiales a modo de esponja producidos por la liofilización de alginatos insolubles triturados. Por el corte de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención se obtienen, por ejemplo, grosores de capa de 0,5 a 20 mm. La invención también se refiere a los cuerpos moldeados porosos estratiformes así obtenidos. Los cuerpos moldeados porosos estratiformes de este tipo sirven especialmente para la aplicación externa, por ejemplo, como recubrimiento cosmético o medicinal, como material de vendaje para heridas, como recubrimiento para heridas, como material de implante, como matriz de cultivo celular,

etc.

5 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención sirven además, de manera excelente, también para la fabricación de cuerpos moldeados a modo de esponja expansibles comprimidos como se describen, por ejemplo, en el documento EP 0901 792 del solicitante a base de colágeno. Pueden producirse de manera sencilla también a escala industrial a partir de los cuerpos moldeados porosos de gran tamaño obtenidos especialmente tras la liofilización por perforación y/o compresión especialmente, lo cual no es posible hasta ahora fácilmente según los métodos del estado de la técnica.

10 Los comprimidos de este tipo sirven especialmente para la aplicación oral, bucal o nasal como, por ejemplo, como comprimidos de saturación que pueden contener, opcionalmente, adicionalmente principios activos, complementos alimenticios o vitaminas (por ejemplo, el documento DE 19942417).

15 Por el carácter difícilmente soluble de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención, sirven además para la fabricación de moldes cargados de principio activo desde los cuales se libera el principio activo de manera controlada, especialmente retardada. Los moldes de este tipo incluyen tanto esponjas que contienen principio activo, como implantes, supositorios vaginales así como moldes que pueden administrarse oralmente, los últimos especialmente como comprimidos que se expanden en el estado húmedo, como en el estómago, a un múltiple de su volumen comprimido y liberan el principio activo contenido de la matriz en forma de esponja (por ejemplo, el documento WO 98/0961 7).

25 La presente invención se refiere además a cuerpos moldeados porosos que contienen alginatos de iones metálicos polivalentes y ácido hialurónico y/o sus sales y/o sus derivados, que se obtienen según el procedimiento de acuerdo con la invención. Estos cuerpos moldeados disponen, de manera completamente sorprendente, como ya se ha expuesto anteriormente, de un grado de blancura aumentado, lo cual resulta muy preferente en la aplicación cosmética pero también en la aplicación medicinal. En relación con la composición de cuerpos moldeados porosos de este tipo que contienen ácido hialurónico puede remitirse, por ejemplo, a las realizaciones anteriores. Los cuerpos moldeados porosos que contienen ácido hialurónico se producen preferentemente según el procedimiento de acuerdo con la invención.

30 La presente invención se refiere además al uso de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o a los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención como agentes cosméticos.

35 La aplicación de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención en la cosmética se realiza preferentemente en forma de recubrimientos para la piel cosméticos que se aplican húmedos sobre la piel y se vuelven a retirar tras un cierto tiempo de actuación, por ejemplo, tras la penetración de los principios activos contenidos en estos. El alginato en sí también desarrolla ya un efecto cosmético como la hidratación y alisado de la piel.

40 La presente invención se refiere además al uso de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o a los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de un producto medicinal. Los productos medicinales de este tipo incluyen, por ejemplo, recubrimientos para heridas, recubrimientos transdérmicos, esparadrapos para heridas, implantes, sustratos para el cultivo de células, agentes para la administración controlada, especialmente retardada, de principios activos en forma de implantes anteriormente mencionados, pero también como preparados retardadores que pueden administrarse oralmente, o como los denominados comprimidos de saturación, que desarrollan un efecto de saturación por la expansión del cuerpo moldeado poroso comprimido en el estómago. Los últimos también pueden cargarse con complementos alimenticios, vitaminas, minerales u otros principios activos.

50 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención sirven preferentemente para la aplicación externa, por ejemplo, especialmente como recubrimiento cosmético o medicinal. Sin embargo, al mismo tiempo, como se ha mencionado, también es posible, por ejemplo, la aplicación oral, bucal, vaginal, nasal, etc. Los cuerpos moldeados de alginato porosos gruesos homogéneos disponibles de acuerdo con la invención permiten, como se ha dicho, la fabricación de cualquiera de estas formas de aplicación a escala industrial con métodos conocidos, como corte, prensado, o compresión y/o perforación.

60 Los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención especialmente preferentes contienen, respecto a la sustancia seca, así, sin humedad residual:

65 aproximadamente del 6 al 100 % en peso de alginato,
del 0 a aproximadamente el 90 % en peso de carboximetilcelulosa, especialmente su sal de sodio,
del 0 a aproximadamente el 70 % en peso de ácido hialurónico o sus sales o derivados,
del 0 a aproximadamente el 90 % en peso de aceites naturales o sintéticos,
del 0 a aproximadamente el 70 % en peso de ácido cítrico o sus sales,
lo cual corresponde a contenidos preferidos en la suspensión acuosa liofilizada en la etapa c) de

aproximadamente del 0,2 al 3 % en peso de alginato,
 del 0 a aproximadamente el 3 % en peso de carboximetilcelulosa, especialmente su sal de sodio,
 del 0 a aproximadamente el 1 % en peso de ácido hialurónico o sus sales o derivados,
 del 0 a aproximadamente el 3 % en peso de aceites naturales o sintéticos,
 del 0 a aproximadamente el 1 % en peso de ácido cítrico o sus sales.

Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención existen preferentemente en forma de una capa, es decir, la longitud y anchura del cuerpo moldeado son al menos 10 veces, preferentemente al menos 20 veces, tan grandes como el grosor del cuerpo moldeado. Tales capas también pueden cortarse en formas, por ejemplo, en forma de una mascarilla facial. Las capas tienen una superficie de preferentemente al menos aproximadamente 25 cm², más preferentemente de al menos aproximadamente 50 cm², aún más preferentemente de al menos aproximadamente 100 cm².

La invención se refiere además a laminados que contienen al menos una capa, como se ha descrito anteriormente, que está laminada en al menos un lado con al menos otra capa de soporte. Preferentemente, la capa de acuerdo con la invención solo está laminada en un lado con preferentemente solo una capa de soporte. La capa de soporte consta preferentemente de una red de rayón (de viscosa). Los laminados de este tipo se usan preferentemente como recubrimiento para heridas o esparadrapos para heridas y más preferentemente como mascarilla cosmética.

La invención también se refiere a una combinación que contiene al menos uno de los cuerpos moldeados porosos 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 coherente (paquete de aplicación, set, kit de piezas, etc.). En la solución de principio activo, puede tratarse, por ejemplo, de soluciones de principios activos y/o sustancias auxiliares fácilmente volátiles que, por el procedimiento de fabricación por liofilización, no deberían o pueden incorporarse en los cuerpos moldeados, como, por ejemplo, ciertos porcentajes de aceites esenciales, perfumes, etc. Además, la solución puede contener principios activos farmacéuticos o cosméticos sensibles a la temperatura.

La invención se explica con más detalle en cuanto al siguiente ejemplo.

30

Etapa 1:

2500 g	Agua osmotizada (agua desmineralizada, ósmosis inversa)
32,5 g	Alginato de sodio
10,0 g	Ácido cítrico
HCl	

Incorporar el polvo de alginato y el ácido cítrico en el agua osmotizada mediante un mezclador hasta que se produzca una mezcla homogénea. A continuación, se añade HCl. (En esta mezcla, también pueden incorporarse en este punto, de manera conveniente, opcionalmente principios activos cosméticos y/o medicinales y/o aceites u otras sustancias, etc.).

35

Etapa 2:

50 g	Agua osmotizada
10,0 g	Sulfato de calcio
10,0 g	Carboximetilcelulosa de sodio

El sulfato de calcio y la carboximetilcelulosa de sodio se añaden con agitación en 50 ml de agua osmotizada.

40 Etapa 3:

Las soluciones de la etapa 1 y la etapa 2 se mezclan íntimamente durante aproximadamente 30 segundos.

Etapa 4:

45

La mezcla de la etapa 3 se vierte en un molde y se deja reaccionar completamente durante aproximadamente 1 hora.

Etapa 5:

50

El cuerpo moldeado gelatinizado se congela criogénicamente y se liofiliza.

Etapas 6:

El cuerpo moldeado liofilizado de gran tamaño poroso o a modo de esponja, cargado opcionalmente con sustancias adicionales, puede confeccionarse como se ha explicado anteriormente.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos que comprende la mezcla de una solución de alginato acuosa con una suspensión de sulfato de calcio y carboximetilcelulosa de sodio en presencia de al menos un ácido mineral, el vertido de la mezcla obtenida en un molde y el secado de la mezcla.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el ácido mineral es ácido clorhídrico.
- 10 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el cual la solución de alginato acuosa es la solución acuosa de un alginato de metal alcalino.
4. Procedimiento según una de la reivindicaciones 1 a 3, en el cual el secado se realiza por liofilización.
- 15 5. Procedimiento según una de la reivindicaciones 1 a 4, en el cual adicionalmente antes del secado se añade al menos otro componente seleccionado del grupo que consta de: principios activos cosméticos o medicinales, otros polímeros naturales o sintéticos que forman hidrocoloides y excipientes o aditivos cosméticos o medicinales.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el cual el otro componente es al menos un polisacárido natural o un derivado modificado del mismo.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 5 o 6, en el cual el otro componente es ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 25 8. Procedimiento según una de la reivindicaciones 5 a 7, en el cual se añade urea como otro componente.
9. Procedimiento según una de la reivindicaciones 5 a 8, en el cual se añade escualeno como otro componente.
- 30 10. Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados estratiformes por corte de los cuerpos moldeados que pueden obtenerse según una de las reivindicaciones 1 a 9, existiendo los cuerpos moldeados en forma de una capa, es decir, siendo la longitud y anchura del cuerpo moldeado al menos 10 veces el grosor del cuerpo moldeado y, dado el caso, el laminado de los cuerpos moldeados que pueden obtenerse en al menos un lado con al menos otra capa de soporte.