

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 981**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010** E **10160421 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** EP **2243472**

54 Título: **Composición de principio activo liofilizada**

30 Prioridad:

22.04.2009 EP 09158473

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

10.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUHMANN, FABIAN;
ELSINGHORST, CLAUDIA;
WAGNER, UWE y
MALESSA, RALF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 636 981 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

Composición de principio activo liofilizada

5 La invención se refiere a cuerpos moldeados liofilizados que contienen > 50 % en peso de uno o varios, seleccionados del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de < 7, y ≤ 15 % en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH < 7.

Además, la invención se refiere a procedimientos para la preparación de estos cuerpos moldeados liofilizados, la combinación de tales cuerpos moldeados liofilizados en disposiciones de kits de partes junto con soluciones acuosas, así como al uso de los cuerpos moldeados liofilizados y de las combinaciones de kits de partes para aplicación farmacéutica y cosmética.

Una serie de principios activos importantes y de alta potencia para la aplicación farmacéutica o cosmética son conocidos por ser inestables y por alterarse o descomponerse, debido a las influencias externas, de tal forma que la acción deseada en la composición en la que están contenidos ya no puede cumplirse o no puede cumplirse suficientemente, o que los principios activos alterados o sus productos secundarios descompuestos incluso desarrollan una acción perjudicial. Entre tales principios activos lábiles pueden mencionarse aquí especialmente aquellos principios activos que presentan una alta inestabilidad frente a influencias térmicas, así como aquellos que son altamente sensibles a luz, humedad y/u oxidación.

Por tanto, existió un interés central en llevar tales principios activos altamente potentes y altamente inestables, y en peligro de ser descompuestos, a una forma que hiciera posible una alta estabilidad y a largo plazo y acompañada de una buena capacidad para ser almacenado, provisión del contenido de principio activo óptima y reproducible durante todo el periodo de almacenamiento y administración y, por tanto, la seguridad y efectividad más alta posible en el uso.

A este respecto, además de una efectiva estabilización de los principios activos, también es de interés especial el proporcionar éstos en una forma de administración óptimamente adecuada y adaptada lo mejor posible al fin de aplicación. La elección de la forma de administración adecuada depende a este respecto especialmente del tipo y del lugar de la aplicación, del grupo objetivo y sus particularidades, del tipo y la cantidad de dosificación de los principios activos o su forma de administración, así como, por ejemplo, también de las características físicas y bioquímicas de los principios activos, especialmente en lo que respecta a su disponibilidad biológica y modo de acción sistémico, que deben considerarse a este respecto.

Especialmente formas de administración para aplicación externa, así como formas de administración oral, son aquí de interés particular para proporcionar aquellos principios activos altamente potentes estables. A este respecto, para las aplicaciones de este tipo, formas de administración adecuadas y preferidas son especialmente aquellas que pueden utilizarse en formulaciones o entornos acuosos y/o que contienen agua y son rápidamente solubles en aquellos medios acuosos. Esto es especialmente de importancia en sistemas de principios activos para administración por vía oral.

Para proteger las sustancias biológicas u orgánicas contra la descomposición, deterioro o degradación condicionados por la humedad, se conoce el procedimiento de liofilización y encuentra una amplia aplicación. A este respecto, las sustancias frecuentemente se someten directamente a la liofilización y especialmente en los fármacos así se preservan los principios activos inestables. Para proporcionar los principios activos preservados liofilizados en formas de aplicación farmacéuticas o también cosméticas adecuadas para la aplicación por último lugar sobre o en el cuerpo, surge entonces a su vez el problema de la incorporación estable y además protectora de la humedad de los principios activos liofilizados y, por tanto, estabilizados en la forma de administración deseada. Son bien conocidas formas de administración secas como mezclas en polvo, mezclas comprimidas para dar comprimidos, principios activos rellenos en cápsulas o sistemas de principios activos procesados en gránulos. Las desventajas asociadas a aquellos sistemas de administración son especialmente la solubilidad frecuentemente mala y, por tanto, la lenta liberación de principio activo, la alta proporción de coadyuvantes y cargas inactivas, pero necesarias para el procesamiento, la idoneidad generalmente mala para la aplicación externa, así como una capacidad de dosificación insuficiente y, por tanto, la manipulabilidad poco segura o problemas en la aplicación por el usuario final.

Una posibilidad adecuada y conocida de proporcionar estabilizados los principios activos en una forma de aplicación o dosificación consiste en dispersar los principios activos en un sistema de sustancias de vehículo y someter esta mezcla a liofilización. Como sustancias de vehículo se eligen a este respecto la mayoría de las veces aquellas sustancias que presentan un buen comportamiento de disolución o hinchamiento y a este respecto hacen posible una buena formación de textura mediante el hinchamiento, de manera que el sistema de principios activos disuelto o dispersado en la sustancia de hinchamiento pueda aplicarse directamente como forma de aplicación. Aquellos sistemas son, debido a la buena solubilidad, conocidos y adecuados para proporcionar las formas de aplicación oral

como también para la preparación de formas de administración cosméticas o farmacéuticas para la aplicación externa. A este respecto, hay un interés creciente en proporcionar las denominadas formas de aplicación de unidad única, lo que hace posible una aplicación de dosis de principio activo sencilla y precisa para el usuario final. Como formas de aplicación de unidad única se entiende aquí sistemas de aplicación que, a diferencia de los polvos o gránulos por unidad de aplicación, contienen la cantidad de principio deseada y necesaria en una única unidad de aplicación como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, sin a este respecto traer consigo las desventajas de la mala solubilidad o de la falta de adecuación para la aplicación externa.

Por tanto, tales formas de aplicación de unidad única fácilmente solubles estabilizadas a la humedad por secado, para la aplicación oral y/o externa de principios activos inestables, están siendo cada vez más interesantes en forma de configuraciones de formato más grande, especialmente cuando deben administrarse altas cantidades de principios activos. A este respecto, el reto especial consiste generalmente en proporcionar altos contenidos de principio activo en forma rápidamente soluble y tan completa como libre de residuos como sea posible, deseándose un contenido de principio lo más alto posible a una proporción lo más baja posible de vehículos o coadyuvantes en la composición. Cuanto más baja sea la proporción de vehículos o coadyuvantes, más libre de residuos y más completa será generalmente la disolución, no obstante generalmente también es más pequeña la estabilidad mecánica de las formas individuales, lo que desempeña una función especialmente en cuerpos moldeados de gran formato para su envasado, almacenamiento y manipulación.

Los vehículos hinchables o solubles normalmente usados en tales formas de aplicación se seleccionan principalmente de vehículos que presentan especialmente en un medio de neutro a alcalino especialmente buenas propiedades de hinchamiento y solubilidad, en este intervalo de pH también pueden procesarse especialmente bien. Además, para formulaciones que van a usarse externamente normalmente se usan formulaciones de neutras a ligeramente alcalinas, ya que aquellas disponen en general de una compatibilidad con la piel mejor y muestran una tendencia a la irritación más baja. Pero de esto resulta, especialmente para el grupo de los principios activos ácidos, es decir, aquellos principios activos que presentan una tendencia a la disociación dependiente del pH y, por lo tanto, bajo condiciones neutralizadas o alcalinas en forma disociada, el problema de que aquellos sistemas, especialmente a altos contenidos de principio activo, solo pueden someterse a una liofilización en un grado limitado. Por una parte, debido a la alta tendencia a la disociación de aquellos principios activos, en la formulación que va a liofilizarse, se forma una concentración de iones tan alta que se produce una reducción del punto de congelación de la composición, que dificulta inaceptablemente las condiciones de liofilización. Además, la alta concentración de iones en el producto liofilizado aumenta su higroscopicidad de tal forma que, especialmente las formulaciones con bajos contenidos de vehículos, que condicionan decisivamente la estabilidad mecánica de las composiciones liofilizadas, no disponen de una estabilidad suficiente. Son de mencionar principios activos ácidos conocidos e importantes que presentan las propiedades mencionadas, por ejemplo ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, así como, por ejemplo, también ácido acetilsalicílico (AAS) y sus derivados.

También existe la necesidad de proporcionar formas de aplicación de unidad única de formato grande de buena dosificación con alta carga de principios activos inestables, especialmente ácidos, con alta tendencia a la disociación en función del pH y baja proporción de vehículo insoluble o hinchable y, por tanto, solubilidad más rápida y más completa y estabilidad mecánica lo más alta posible para uso externo y oral cosmético y farmacéutico.

Pellas cargadas de principio activo dosificables o fármacos de unidad única de un cierto tamaño, que deben hacer posible el proporcionar principios activos sensibles a la hidrólisis como, por ejemplo, vitaminas, especialmente vitamina C, tanto para la aplicación farmacéuticas como también cosmética, se describen en el documento US 5.405.616 y en el documento DE4201179. Los materiales de vehículo usados en ellas son preferiblemente aquellos basados en proteínas. Las pellas se preparan añadiendo gota a gota dispersiones de los formadores de estructura de proteína y dado el caso principios activos cosméticos o farmacéuticos en líquidos inertes criogénicos, preferiblemente nitrógeno líquido, y separando las pellas congeladas a continuación y liofilizándolas. Para formar pellas bajo estas condiciones, es, sin embargo, necesaria la presencia de formadores de estructura de proteína, especialmente colágeno o derivados de colágeno, ya que solo los formadores de estructura de proteína mencionados bajo estas condiciones pueden formar pellas estables. Además, con el procedimiento de fabricación aquí descrito no es posible fabricar aquellos cuerpos moldeados que presentan un alto contenido de principio activo y solamente una baja proporción de formadores de estructura. Aunque el procedimiento descrito se describe como especialmente adecuado para poner a disposición especialmente principios activos sensibles a la hidrólisis como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) o también ácido acetilsalicílico, las composiciones descritas en los ejemplos se caracterizan en su totalidad porque el contenido de constituyentes formadores de estructura es varias veces más alto que la proporción de principios activos. Por tanto, el procedimiento no es adecuado para proporcionar pellas con concentraciones de principio activo especialmente altas en comparación con material de vehículo formador de estructura. Esto también depende de los requisitos especiales a una alta estabilización de la composición en el procedimiento de goteo usado.

Una problemática similar resulta del procedimiento representado en el documento US 5.843.347 para la preparación de partículas galénicas porosas que según la parte descriptiva deberán obtenerse en tamaños de hasta 5 mm. En el procedimiento usado allí, se extruye en una matriz una mezcla de los principios activos y se corta en partículas del tamaño deseado, que a continuación forman los cuerpos moldeados porosos mediante liofilización. Los ejemplos de

- realización muestran, sin embargo, únicamente que las denominadas microperlas pueden obtenerse con diámetros de hasta como máximo 1,5 mm. Esto se atribuye al uso según la invención de un procedimiento de extrusión y corte que requiere una cierta estabilidad mecánica de la masa extruida. Esto puede conseguirse generalmente mediante una proporción relativamente alta de polímeros formadores de estructura o vehículos y estabilizadores o cargas. Sin embargo, si solo se utilizan bajas cantidades de vehículos o coadyuvantes estabilizadores en comparación con el contenido de principio activo, entonces solo pueden obtenerse, como se muestra en este documento, microperlas de formato muy pequeño. No es objeto de la divulgación una posibilidad especial para la estabilización de los principios activos inestables, especialmente los denominados ácidos.
- Otro procedimiento que contiene la preparación de una emulsión que contiene principio activo, vertido de esta emulsión en un molde y posterior liofilización de la emulsión, es objeto del documento WO 05/073296. Según las realizaciones en la parte descriptiva, los cuerpos moldeados que pueden fabricarse con este procedimiento pueden obtenerse en tamaños de 0,2 - 5 mm y mayores, son solubles o dispersables en agua y también este procedimiento deberá poner a disposición una posibilidad de estabilización de principios activos inestables como, por ejemplo, vitaminas. Sin embargo, es objeto del presente procedimiento principalmente el proporcionar cuerpos moldeados, en los que los principios activos se incorporan en una emulsión de aceite en agua, que para la preparación de esta emulsión contiene además emulsionantes como sustancias tensioactivas. En este procedimiento también se muestra, sin embargo, que no es posible la incorporación de contenidos de principio activo extremadamente altos a bajas cantidades de formadores de estructura por razones de la estabilidad de los cuerpos moldeados de formato grande. Así, la proporción de formadores de estructura se especifica del 10 al 95 % a un contenido de hasta el 5 % de agente tensioactivo. El ejemplo no especifica ninguna sugerencia de que el procedimiento descrito sea adecuado para la preparación de cuerpos moldeados, que están constituidos principalmente de un principio activo inestable a la humedad, especialmente ácido, con solo bajas cantidades de polímero estabilizante.
- En documento JP 2004-149468 también da a conocer un procedimiento para la estabilización de principio activos inestables a la humedad, 2-fosfato de ácido L-ascórbico, un derivado de ácido ascórbico (derivado de vitamina C), mediante la liofilización de una mezcla de principio activo-formador de estructura con la obtención de un cuerpo moldeado liofilizado fácilmente soluble para el tratamiento cosmético. En este procedimiento se consigue, sin embargo, la estabilización del principio activo mediante la utilización de combinaciones de formadores de estructura muy específicas constituidas por un oligosacárido, alcohol de azúcar y un polímero soluble en agua en relaciones cuantitativas específicas. A partir de las relaciones cuantitativas dadas a conocer resulta que también aquí solo se obtienen aquellos cuerpos moldeados cargados de principio activo liofilizados en los que la proporción de los formadores de estructura estabilizantes sobrepasan con diferencia la proporción de principio activo.
- Tanto para la aplicación cosmética como también para la farmacéutica de cuerpos moldeados de una sola aplicación, se prefieren cuerpos moldeados relativamente grandes de forma y tamaño uniforme, ya que éstos, a diferencia de los polvos o pellas pequeñas, microperlas y gránulos, son más fáciles de manipular por el usuario final, de manera que la intención está dirigida a proporcionar cuerpos moldeados de tamaño tal que permita usar una forma farmacéutica por aplicación. Además, los cuerpos moldeados más grandes que, por ejemplo, pueden configurarse coloreados también proporcionan una impresión estética más fuerte.
- A este respecto, la aplicación de formadores de estructura de proteína no se prefiere en algunos casos. Así, algunos consumidores finales prefieren cada vez más la aplicación de productos puramente vegetales, especialmente en la cosmética. Los motivos de esto resultan, a este respecto, entre otros, de consideraciones éticas básicas.
- El procesamiento de proteínas requiere además generalmente etapas de procesamiento y de purificación complicadas. Además, las propiedades de los formadores de estructura de proteína en la aplicación externa sobre la piel están en muchos casos demasiado limitadas en su espectro de propiedades, ya que siempre están compuestas de los mismos aminoácidos.
- Para obtener ahora especialmente cuerpos moldeados de gran formato rápidamente y lo más completamente posibles solubles con una carga de principio activo alta deseada tanto en la aplicación cosmética como también en la farmacéutica, que haga especialmente posible el proporcionar establemente principios activos sensibles a la humedad, y especialmente los denominados ácidos, como por ejemplo ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados, por tanto, a partir de los motivos mencionados son especialmente adecuados aquellos formadores de estructura que no son de origen proteínico, como especialmente formadores de estructura poliméricos vegetales como polisacáridos de alto peso molecular, por ejemplo, alginatos o poliaminosacáridos animales como quitina o sus derivados, especialmente quitosano, también debido a su comportamiento en disolución y su alta capacidad de formación de gel para la preparación de aquellos cuerpos moldeados de principio activo liofilizados.
- Así, por ejemplo, el documento DE 10248314, también publicado como WO 2004/035023, describe cuerpos moldeados de formato grande de forma regular cargados con principios activos que pueden obtenerse por un procedimiento de liofilización de una mezcla de principio activo-formador de estructura vertida en moldes. Los cuerpos moldeados que pueden obtenerse según el procedimiento descrito destacan por una buena estabilidad mecánica y una alta velocidad de disolución. Los cuerpos moldeados descritos pueden obtenerse con cantidades de formador de estructura vegetal de al menos el 10 % en peso referido a la composición total. Aunque como posibles

contenidos de principio activo se especifican fundamentalmente cantidades del 0-85 % en peso, se enfatizan como preferidas cargas de principio activo ≤ 50 % en peso. Por los ejemplos están soportadas solo las formas de realización de como máximo el 25 % en peso de principio activo (Ejemplo 4). De este documento tampoco resultan sugerencias sobre un valor de pH específico de los cuerpos moldeados allí dados a conocer como especialmente sobre un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Como posibles principios activos se enumeran numerosos grupos y clases de principios activos. Una orientación especial sobre la estabilización de los principios activos inestables, especialmente aquellos que presentan una baja estabilidad a la humedad y en medio de alcalino a neutro presentan un alta tendencia a la disociación (los denominados principios activos ácidos), no puede extraerse de este documento, tampoco como una indicación a una estabilización de principios activos ácidos inestables de este tipo mediante un ajuste de valor de pH específico. La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados descritos se encuentra en el intervalo de < 4 minutos, ésta es fundamentalmente dependiente del contenido respectivo de formadores de estructura.

En principio, aquellas preparaciones con proporción especialmente baja de formadores de estructura son más rápidas y más completamente solubles que aquellas con altas proporciones de formador de estructura. En el caso de cuerpos moldeados de formato especialmente grande, especialmente aquellos basados en formadores de estructura vegetales como, por ejemplo, alginatos, y su utilización en relación muy baja con respecto al principio activo presente, surge rápidamente el problema de obtener una estabilidad mecánica suficiente para poder fabricar cuerpos moldeados con configuración regular y con solubilidad más rápida y más completa, como son necesarios tanto para las aplicaciones externas como también para una aplicación oral.

Especialmente la incorporación y estabilización de altas cantidades de aquellos principios activos ácidos estables a la humedad, como ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados, que además de la alta sensibilidad a la humedad, presentan además una acción reductora del punto de congelación debido a la tendencia a la disociación, hasta ahora no ha sido posible en las composiciones liofilizadas, como aquellos cuerpos moldeados liofilizados que contienen formador de estructura dados a conocer en el documento DE 10248314. Debido al efecto reductor del punto de congelación de aquellos principios activos disociados, en los cuerpos moldeados congelados generalmente se forman cristales de hielo grandes con una alta proporción de agua no congelable con altas concentraciones de principios activos o concentraciones de iones, que conduce a un colapso estructural parcial del producto final liofilizado, a una denominada descongelación del cuerpo moldeado, de manera que hasta la fecha no ha podido realizarse la fabricación de cuerpos moldeados mecánicamente estables, uniformes y atractivos con el procedimiento descrito.

El documento DE 2017373 resuelve el problema de la descongelación de altas cantidades de vitamina C reductora del punto de congelación en la fabricación de formas de aplicación individuales farmacéuticas dosificables mecánicamente estables, rápida y completamente solubles, estables a la humedad, mezclando la proporción ya inusualmente alta de aproximadamente el 30 % en peso de vitamina C reductora del punto de congelación junto con una cantidad de aproximadamente el 70 % en peso de formador de estructura y la carga proteinogénica glicina, después de que la vitamina C se haya espumado previamente con un copolímero de bloque sintético.

Sin embargo, no se desea la utilización de tales copolímeros de bloque sintéticos en las preparaciones cosméticas y farmacéuticas, ya que fundamentalmente el uso de sustancias sintéticas o de vehículos, coadyuvantes o aditivos sin acción farmacológica propia deberá mantenerse tan baja como sea posible para evitar posibles efectos secundarios toxicológicos o farmacológicos. Además, como ya se citó, las adiciones de sustancias de vehículo poliméricas reducen fundamentalmente la solubilidad de las preparaciones a medida que aumenta la proporción, por lo tanto se desea trabajar con cantidades tan bajas como sea posible y a este respecto usar sustancias de polímero o de vehículo a ser posible naturales y toxicológicamente inocuas.

El objetivo de la presente invención consistió, por tanto, en poner a disposición una composición liofilizada en la que cantidades extremadamente altas de principios activos inestables, especialmente los denominados ácidos (principios activos con un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7), se mantienen estabilizados a largo plazo y pueden ser liberados y aplicados rápida, eficiente, específicamente y de forma altamente activa durante la aplicación. Además, el objetivo consistió en encontrar para estas composiciones liofilizadas una posibilidad para la incorporación de altas cantidades de tales principios activos ácidos que tengan fundamentalmente un efecto reductor del punto de congelación y, por lo tanto, no eran utilizados hasta la fecha en cantidades tales para la preparación de preparaciones liofilizadas. Además, el objetivo consistió además en configurar estas composiciones de principio activo estables de forma que presentaran una alta resistencia mecánica y un tamaño suficiente para poder ser usadas especialmente para la aplicación cosmética o farmacéutica en forma de las denominadas unidades de dosificación única o aplicación de dosis única. A este respecto, las composiciones deberán ser igualmente adecuadas para la aplicación externa, así como para una aplicación oral o peroral.

Sorprendentemente, se encontró que a partir del documento DE 10248314 (documento WO 2004/035023) anteriormente citado también pueden fabricarse tales cuerpos moldeados estables cargados de principio activo de gran formato que contienen cantidades de principio activo que con > 50 % en peso de contenido de principio activo y ≤ 15 % en peso de proporción de formador de estructura, estando excluidas las proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, se encuentra en el límite más externo del documento DE 10248314 y

especialmente más allá. A este respecto, sorprendentemente pueden incorporarse especialmente principios activos ácidos inestables que, debido a su efecto reductor del punto de congelación, no podían incorporarse hasta la fecha en composiciones liofilizadas del presente tipo en cantidades tan grandes, ajustándose las preparaciones en las que se incorporan los principios activos previamente a un valor de pH < 7, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , con especial preferencia ≤ 4 .

Por el documento DE 102006038629 se conocen composiciones liofilizadas que contienen al menos 10 % en peso de materiales de vehículo, así como hasta el 50 % en peso de principios activos en forma estabilizada, preferiblemente en forma de derivados y/o precursores de principio activo. A este respecto, como principios activos, se mencionan como preferidos aquellos del grupo de las vitaminas, como especialmente vitamina C (ácido ascórbico) y derivados. Además, las composiciones contienen hasta el 50 % en peso de un agente para la formación de principio activo de la forma estabilizada en la adición de una fase acuosa a la composición. Los agentes de liberación de este tipo se eligen preferiblemente del grupo de las enzimas. Del documento DE 102006038629 no resultan, sin embargo, sugerencias sobre un valor de pH específico de los cuerpos moldeados allí dados a conocer, como especialmente sobre un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Solo en relación con los materiales de vehículo preferiblemente usados del grupo de los alginatos, para estos se menciona un valor de pH preferido de 6-8. Esto sirve, sin embargo, exclusivamente para la caracterización de los alginatos utilizados y no deja sacar conclusiones sobre un valor de pH de los cuerpos moldeados según la invención que pueden obtenerse al final.

La solicitud internacional correspondiente WO 2008/020066 va más allá del contenido de divulgación del documento DE 102006038629 anteriormente mencionado en que además contiene los Ejemplos de realización 1 a 5. Los Ejemplos 1 a 3 revelan a este respecto la preparación de una composición liofilizada correspondiente, en los que se realiza un ajuste del valor de pH a 4-5 y en los que las composiciones que pueden obtenerse presentan aproximadamente el 16 % en peso de material de vehículo y aproximadamente el 1,6 % en peso de principio activo estabilizado (glucósido de ascorbilo). Además, a las composiciones se añade aproximadamente el 82 % en peso de la enzima glucoamilasa en forma de una solución de enzima habitual en el comercio (Novozym 300 GL; 10-40 %), así como dado el caso coadyuvantes adicionales. La solución de enzima habitual en el comercio Novozym 300 GL contiene 10 al 40 % de glucoamilasa, pudiendo estar contenida ésta en la composición con un contenido de aproximadamente el 8 a como máximo el 33 % en peso.

Aunque las enzimas también pueden desarrollar fundamentalmente una actividad como principio activo, en el presente caso no están comprendidas enzimas de la definición de los principios activos, que están presentes especialmente en forma de derivados estabilizados. La glucoamilasa se añade a las composiciones únicamente como agente de liberación que libera el principio activo ácido ascórbico con la adición de líquido. Además, en ningún caso, incluso considerando las enzimas, se da a conocer un contenido de principio activo ≥ 50 % en peso por los Ejemplos 1-3 del documento WO 2008/020066. Así, los documentos DE 102006038629 y WO 2008/020066 no revelan composiciones liofilizadas con un contenido de principio activo > 50 % en peso y un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 .

Por el documento FR 2 886 845 se conocen además composiciones secas que pueden contener formador de estructura como alginatos de sodio en una cantidad del 15-75 % en peso, así como ácido ascórbico con un contenido del 0,1-80 % en peso y que puede obtenerse, entre otros, por liofilización. Sin embargo, por este documento no se da ninguna indicación concreta a un valor de pH a elegir específicamente, especialmente el objetivo de la estabilización del principio activo inestable ácido ascórbico se logra por el documento FR 2886845 mediante la adición de copolímeros de ácido maleico. Así, de este documento tampoco resultan indicaciones sobre una composición liofilizada con un contenido de principio activo ≥ 50 % en peso y un valor de pH específico < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Un valor concreto de pH (pH 6) se especifica únicamente en relación con el Ejemplo de realización 1, en el que la composición allí dada a conocer no da a conocer ningún contenido especialmente alto de principio activo de ≥ 50 % en peso. Así, del documento FR 2 886 845 tampoco pueden extraerse cuerpos moldeados liofilizados con un contenido de principio activo ≥ 50 % en peso y un valor de pH específico de < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 .

El documento EP 0888769 da a conocer composiciones cosméticas en forma liofilizada que contienen del 10 al 30 % en peso de alginatos y del 70 al 90 % en peso de principios activos, en las que como principios activos se mencionan extractos de plantas, extractos de algas, minerales y oligoelementos, así como proteínas marinas como especialmente colágenos marinos o nucleótidos marinos. No se dan a conocer principios activos del grupo de los principios activos ácidos. Además, por el documento EP 0888769 tampoco resulta ninguna indicación sobre un valor de pH específico de las composiciones según la invención, como especialmente a un valor de pH de < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 .

Así, ha resultado sorprendente obtener un cuerpo moldeado de principio activo liofilizado, mecánicamente estable, de gran formato, que además, debido a la proporción de formador de estructura extraordinariamente baja según la invención, además podría mejorarse claramente de nuevo con respecto a su comportamiento de solubilidad en comparación con los sistemas ya conocidos como, por ejemplo, los descritos en el documento DE 10248314.

Además, se mostró sorprendentemente que mediante la selección de quitosano como formador de estructura,

podiera mejorarse todavía más la estabilidad, así como el comportamiento de disolución de tales cuerpos moldeados de principio activo liofilizados, con proporciones de formador de estructura muy bajas.

Esto se atribuye decisivamente a la solubilidad especialmente buena del quitosano en intervalos de pH ácido.

5 Ni el documento DE 10248314 ni el documento DE 2017373 ni ninguno de los otros documentos aquí tratados da a conocer una formulación con proporciones de formador de estructura tan bajas, especialmente seleccionado del grupo de los derivados de quitina como quitosano o almidón cationizado o carboximetilcelulosa cationizada, y contenidos de principios activo correspondientemente altos, especialmente de principios activos ácidos reductores del punto de congelación que se incorporan mediante ajuste del valor de pH a $\text{pH} < 7$, preferiblemente $\text{pH} \leq 6$, más preferiblemente $\text{pH} \leq 5$, con especial preferencia $\text{pH} \leq 4$, para conseguir cuerpos moldeados liofilizados porosos con las propiedades deseadas correspondientes en lo referente a la estabilidad mecánica, comportamiento de disolución y tamaño para la aplicación en la aplicación de dosis únicas cosméticas y farmacéuticas.

15 La invención proporciona, por tanto, cuerpos moldeados liofilizados que contienen $> 50\%$ en peso de uno o varios principios activos y $\leq 15\%$ en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y cuya solución o suspensión al 1% en peso en agua a $20\text{ }^\circ\text{C}$ presenta un valor de $\text{pH} < 7$.

20 La invención también proporciona además un procedimiento para la preparación de estos cuerpos moldeados liofilizados, así como la combinación de tales cuerpos moldeados liofilizados en disposiciones de kits de partes junto con soluciones acuosas, así como el uso de los cuerpos moldeados liofilizados y de las combinaciones de kits de partes para aplicación farmacéutica y cosmética.

25 Por un cuerpo moldeado en el sentido de la invención se entiende un cuerpo geométrico de forma regular, por ejemplo, especialmente esferas, cuboides, pirámides, estrellas, pero también cuerpos moldeados que replican formas naturales como, por ejemplo, aquellos en forma de animales como, por ejemplo, animales marinos como, por ejemplo, estrellas de mar, marisco, como mejillones, etc., plantas y partes de planta, como hojas, etc. Según el procedimiento para la preparación de los cuerpos moldeados usados según la invención descrito más adelante, todas estas formas están accesibles. Según la invención, se prefieren formas esféricas regulares uniformes como especialmente una geometría esférica, ya que ésta destaca como especialmente ventajosa debido a la relación de superficie / volumen especialmente favorable especialmente en la incorporación de grandes cantidades de principios activos ácidos reductores del punto de congelación como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados. La distancia de sublimación a través del producto ya seco es simétrica y pequeña en todas las caras, lo que facilita el transporte de vapor a través del producto ya seco en el marco del proceso de liofilización.

40 Según la invención, una pluralidad de los cuerpos moldeados mencionados también está comprendida en un recipiente. También puede tratarse de mezclas de cuerpos moldeados de distintas geometrías o de diferentes tamaños. Los cuerpos moldeados pueden estar envasados individualmente, preferiblemente, sin embargo, especialmente en la aplicación cosmética, una pluralidad de cuerpos moldeados se encuentran los unos al lado de los otros en contacto en un recipiente. Los volúmenes de los cuerpos moldeados usados no están limitados en sí por el procedimiento de su fabricación. De manera apropiada, los volúmenes se encuentran preferiblemente en al menos aproximadamente $0,1\text{ cm}^3$, preferiblemente $0,3\text{ cm}^3$, más preferiblemente al menos aproximadamente $0,5\text{ cm}^3$, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente $0,6\text{ cm}^3$. Los volúmenes usados se limitan de manera apropiada por arriba hasta aproximadamente 6 cm^3 , preferiblemente hasta aproximadamente 5 cm^3 , más preferiblemente hasta aproximadamente 4 cm^3 . El tamaño de los cuerpos moldeados se determina, entre otros, por la forma de aplicación deseada o el sitio de aplicación externa de los cuerpos moldeados. Así, en el uso cosmético o farmacéutico externo, la aplicación a mayores superficies del cuerpo o del pelo (por ejemplo, la aplicación directa de los cuerpos moldeados humedecidos sobre la espalda, etc., o la utilización como sales de baño) hace posible la utilización de cuerpos moldeados mayores, mientras que en la aplicación a partes del cuerpo más pequeñas (por ejemplo, la mejilla, etc.), se prefieren cuerpos moldeados más pequeños.

55 En la fabricación de los cuerpos moldeados para la aplicación oral también puede adecuarse el tamaño. Así, por ejemplo, es concebible ajustar el tamaño del cuerpo moldeado al grupo objetivo correspondiente, siendo concebible ofrecer a usuarios mayores cuerpos moldeados más grandes con capacidad de manipulación mejorada y, por ejemplo, a usuarios más jóvenes o niños aquellos que están en una relación ajustada con respecto a su tamaño corporal y el cumplimiento en la aplicación esperado debido a su edad.

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

Un cuerpo moldeado especialmente preferido presenta por los motivos dichos una geometría esencialmente esférica, encontrándose el diámetro de la esfera entre 3 y 30 mm, preferiblemente entre 5 y 20 mm, más preferiblemente entre 7 y 15 mm, todavía más preferiblemente entre 8 y 14 mm. Se prefieren especialmente cuerpos moldeados en forma de una esfera con un diámetro de al menos 6 mm.

5 Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen al menos uno o varios principios activos, de más de 50 % en peso referido a la composición total liofilizada. Los principios activos incluyen especialmente principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos, adecuados para la aplicación externa, así como para la aplicación oral o peroral. Preferiblemente, el cuerpo moldeado usado según la invención contiene al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. Correspondientemente, en el caso de cuerpos moldeados liofilizados según la invención, se trata preferiblemente de agentes cosméticos o terapéuticos.

15 Cuerpos moldeados cosméticos o cuerpos moldeados fabricados usando principios activos cosméticos en el sentido de la invención son esencialmente agentes en el sentido del Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB), es decir, sustancias o preparaciones de sustancias que están previstas para ser aplicadas externamente en seres humanos para la limpieza, cuidado, o para influir en el aspecto u olor corporal, o para proporcionar impresiones olfativas, a menos que estén principalmente previstas para aliviar o eliminar enfermedades, trastornos, defectos corporales o molestias patológicas. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos usados según la invención se trata, por ejemplo, de preparaciones para el baño, productos de lavado y limpieza de la piel, productos de cuidado de la piel, especialmente productos de cuidado de la piel facial, cosméticos para los ojos, productos de cuidado de los labios, productos de cuidado de las uñas, productos de cuidado de los pies, productos de cuidado del pelo, especialmente productos de lavado del pelo, productos de acondicionamiento del pelo, suavizantes para el pelo, etc., productos fotoprotectores, productos bronceadores y aclaradores de la piel, productos despigmentantes, desodorantes, antihidróticos, productos depilatorios, repelentes de insectos, etc., o productos de este tipo en combinación.

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

45 Principios activos con efectos secundarios irritantes, como alfa-hidroxiácidos, β-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β-cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retínico), antralinan (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (especialmente peróxido de benzoílo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (por ejemplo, ácido gamma-linolénico), enzimas, coenzimas, inhibidores enzimáticos, agentes hidratantes, agentes calmantes de la piel, detergentes o agentes espumantes, y cargas de mateado inorgánicas o sintéticas, o sustancias decorativas como pigmentos o colorantes y partículas para bases, formulaciones de maquillaje, y otros agentes para el embellecimiento cosmético y la coloración de los ojos, labios, cara, etc., así como agentes abrasivos.

55 Además, pueden mencionarse extractos de principios activos vegetales o extractos obtenidos de los mismos o sustancias individuales. En general, el extracto de principios activos vegetales se selecciona generalmente del grupo constituido por 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 flavonoglucósidos de ginko), extracto de *Crataegus* (por ejemplo, procianidinas oligoméricas), alforfón (por ejemplo, rutina), *Sophora japonica* (por ejemplo, rutina), hojas de abedul (por ejemplo, glucósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de saúco (por ejemplo, rutina), flores de 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, jugo de plantas frescas, jugo prensado), *Eleutherokokkus senticosus*; alcaloides: *Rauwolfia* (por ejemplo, prajmalina), siempreviva (por ejemplo,

vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaño de Indias (por ejemplo, aescina), ajo (por ejemplo, aceite de ajo), piña (por ejemplo, bromelaína), ginseng (por ejemplo, ginsenósido), frutos de cardo Mariano (por ejemplo, extracto normalizado a silimarina), raíz de rusco (por ejemplo, ruscogenina), valeriana (por ejemplo, valepotriato, *Tct. valerianae*), kava-kava (por ejemplo, kavalactona), flores de lúpulo (por ejemplo, sustancias amargas de lúpulo),
 5 *Extr. passiflorae*, genciana (por ejemplo, extracto etanólico), extractos de fármacos que contienen antraquinona, por ejemplo, jugo de *Aloe vera* que contiene aloína, extracto de polen, extractos de algas, extractos de regaliz, extractos de palma, *Galphimia* (por ejemplo, tintura madre), muérdago (por ejemplo, extracto acuoso-etanólico), fitoesteroides (por ejemplo, beta-sitosterina), verbascum (por ejemplo, extracto acuoso-alcohólico), *Drosera* (por ejemplo, extracto de vino fortificado), frutos de espino falso (por ejemplo, jugo obtenido a partir de los mismos o aceite de espino
 10 falso), raíz de malvavisco, extracto de raíz de primula, extractos de plantas frescas de malva, consuelda, hiedra, cola de caballo, aquilea, llantén menor (por ejemplo, jugo prensado), ortiga, celidónea, perejil; extractos vegetales de *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Teeoma siems*, *Momordica charantia* y extractos de *Aloe Vera*.

Principios activos cosméticos y farmacéuticos preferidos son aquellos que presentan una alta inestabilidad contra la
 15 descomposición o degradación como especialmente causada por la adición de humedad y que además generan en solución acuosa un valor de pH ácido debido a los grupos ácidos en el principio activo, los denominados principios activos ácidos. Un principio activo especialmente preferido especialmente extendido en la cosmética del grupo de estos principios activos inestables, ácidos y reductores del punto de congelación es el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, o también la vitamina A y derivados de la misma.

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

En el caso de los principios activos para la aplicación externa se trata especialmente de principios activos activos en
 30 la piel, pero también de transdérmicos. Incluyen, por ejemplo: Agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, analgésicos de aplicación externa, por ejemplo, dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; antiirreumáticos/antiflogísticos (AINE), por ejemplo, indometacina, diclofenac, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados como ácido acetilsalicílico, oxicam; hormonas esteroideas, por ejemplo, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; antipodágricos, por ejemplo, benzbromarona, alopurinol; compuestos dermatológicos externos; incluyendo agentes
 35 antibacterianos tales como, por ejemplo, sales de plata o plata coloidal, antimicóticos, principios activos antivirales, principios activos antiinflamatorios, principios activos antipruriginosos, principios activos anestésicos, por ejemplo, benzocaína, corticoides; agentes antiacnéicos, principios activos antiparasitarios; hormonas que pueden aplicarse externamente; agentes terapéuticos venosos; inmunosupresores, etc., todos para aplicación externa.

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

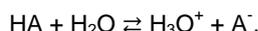
Los principios activos terapéuticos para la aplicación oral o peroral pueden estar seleccionados del grupo de los
 45 antihistamínicos, los antibióticos, los fármacos de péptidos, antimicóticos, terapéuticos bronquiales como antiasmáticos, antitusivos, mucolíticos, etc., antidiabéticos como, por ejemplo, glibenclamida, hormonas, hormonas esteroideas como dexametasona, glucósidos cardíacos como digitoxina, terapéuticos para el corazón y la circulación como, por ejemplo, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, antihipertónicos, antagonistas del calcio, etc., agentes
 50 psicofarmacéuticos y antidepressivos como, por ejemplo, antidepressivos tricíclicos (NSMRI), inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRI), inhibidores de monoaminoxidasa (inhibidores de MAO) etc., neurolépticos, anticonvulsivos o antiepilépticos, hipnóticos, sedantes, anestésicos, agentes terapéuticos gastrointestinales, hipolipemiantes, analgésicos como, por ejemplo, agentes antimigrañosos, paracetamol, ácido salicílico y sus
 55 derivados como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etc., antiflogísticos, vasodilatadores, diuréticos, antipodrágicos, citostáticos, relajantes musculares, extractos de planta, provitaminas como, por ejemplo, beta-caroteno, vitaminas como, por ejemplo, vitamina C, A, B, E, etc., tierra silíceas, minerales y oligoelementos como, por ejemplo, potasio, magnesio, calcio, selenio, yodo, etc., suplementos dietéticos y complementos alimenticios, etc., todos para la aplicación oral o peroral.

60 Un principio activo farmacéutico especialmente preferido que se usa tanto para la aplicación externa como también la oral o peroral y se selecciona del grupo de las sustancias inestable, ácidas y reductoras del punto de congelación es el ácido salicílico y sus derivados como el ácido acetilsalicílico (AAS). Otros principios activos terapéuticos inestables, ácidos y reductores del punto de congelación preferidos son ácido clofíbrico, ibuprofeno, gemfibrozilo, fenoprofeno, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, bezafibrato, ácido tolfenamínico, diclofenac, ácido
 65 meclofenamínico, paracetamol, acitretina, acrivastina, ácido azelaico, cromolina, ácido etacrínico, furosemida, penicilina y derivados de la misma, ácido risedrónico y derivados del mismo, ácido lipoico y ursodiol.

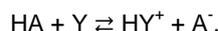
Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención destacan por una proporción de principio activo > 50 % en peso, preferiblemente ≥ 75 % en peso, más preferiblemente ≥ 90 % en peso, todavía más preferiblemente ≥ 95 % en peso, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado. Se prefiere especialmente un contenido de principio activo > 50 % en peso.

5 A este respecto se trata especialmente de aquellos principios activos que se seleccionan del grupo de los principios activos ácidos, es decir, de principios activos que en solución acuosa generan un valor de pH ácido debido a los grupos ácidos en el principio activo. En el caso de tales principios activos ácidos se trata especialmente de principios activos cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH < 7, o de aquellos principios activos que presentan un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 .

10 El valor de pKa designa a este respecto el logaritmo decimal negativo de la constante de acidez Ka. La constante de acidez Ka es un constante de material y proporciona información sobre la medida a la que una sustancia (HA) reacciona en una reacción de equilibrio con agua bajo protólisis:



A este respecto, HA representa un ácido de Brønsted (según Brønsted) que puede donar un protón H^+ a un disolvente como el agua, dejando un anión A^- . En general, la definición de Brønsted también aplica a sistemas no acuosos, aquí aplica para un disolvente protonable discrecional Y:



25 La constante de acidez Ka designa a este respecto la constante de equilibrio de esta reacción y es, por tanto, una medida de la concentración de un ácido. Cuanto más fuerte sea el ácido, más hacia la derecha está desplazada la reacción. Por tanto, resulta que cuanto más pequeño sea el valor de pKa, más fuerte será el ácido.

30 La determinación del valor de pKa realiza mediante la medición del pH en una denominada semivaloración. A este respecto, se dispone una solución de ácido de concentración conocida y se mide el valor de pH, por ejemplo, mediante un sonda de medición de pH. Entonces, el ácido se neutraliza parcialmente con una solución patrón de una base de la misma valencia del ácido dispuesto. A este respecto se añade exactamente la mitad de la cantidad de sustancia de ácido del recipiente. Ahora se determina de nuevo el valor de pH. Aplica:

$$35 \quad \text{pK}_a = -\lg K_a = -\lg \frac{c[\text{H}^+] \cdot c[\text{A}^-]}{c[\text{HA}]}$$

Como después de la adición de la mitad de la cantidad de sustancia aplica que $c[\text{A}^-] = c[\text{HA}]$, para el denominado punto de semivaloración aplica que $\text{pK}_a = \text{pH}$.

40 Los principios activos ácidos de este tipo disponen de una alta tendencia a la disociación dependiente del valor de pH, por lo que en intervalos de valores de pH de neutro a alcalino el principio activo está presente en forma disociada y, por tanto, en una alta concentración de iones. Una concentración de iones elevada de este tipo conduce entonces a un acción reductora del punto de congelación con las repercusiones desventajosas anteriormente descritas en el proceso de liofilización, que es por lo que tales principios activos ácidos podrían no ser hasta la fecha satisfactoriamente transferidos en formas liofilizadas estables por los procesos de liofilización o solo en concentraciones muy bajas o con costes muy altos por una conducción de proceso a temperaturas muy bajas con tiempos de secado muy largos.

50 En una forma de realización preferida, los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen, en lo referente a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, > 50 % en peso de un principio activo del grupo del ácido ascórbico y sus derivados.

55 En otra forma de realización preferida, los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen, en lo referente a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, > 50 % en peso de un principio activo del grupo del ácido salicílico y sus derivados, preferiblemente del grupo del ácido acetilsalicílico y sus derivados.

60 Por tanto, en general, con el procedimiento según la invención y con la composición según la invención, especialmente aquellos principios activos pueden someterse a liofilización, que debido a su tendencia a la disociación dependiente del valor de pH, especialmente a altas concentraciones, reducen el punto de congelación del agua y, por tanto, tienen un efecto reductor del punto de congelación.

Como reductor del punto de congelación (o también reductor del punto de fusión) se designa el fenómeno que el punto de fusión de soluciones es más bajo que el de los líquidos puros.

La reducción del punto de congelación ΔT es para disoluciones diluidas proporcional a la molalidad n de la sustancia disuelta:

$$\Delta T = E_n \cdot n$$

5 A este respecto, el punto de congelación por mol de sustancia disuelta por kilogramo de disolvente se reduce un valor específico del disolvente. Este valor se llama la constante crioscópica E_n , que solo depende del disolvente y no de las sustancia disuelta (en el caso de agua este valor es 1,86 (K·kg)/mol). De la ley de Raoult y la relación de Clausius-Clapeyron puede derivarse

10

$$E_n = R \frac{T_g^2}{L_s},$$

en la que

15 R es la constante universal de los gases = 8,314472 J/(mol·K),
 T_g el punto de congelación del disolvente en K y
 L_S el calor latente específico del disolvente en J/kg. Esta relación aplica solo para soluciones fuertemente diluidas (concentraciones <0,1 mol/l), a soluciones de concentración más alta debe tenerse en cuenta la actividad y no la concentración de las sustancias contenidas y del agua.

20

A este respecto, debe tenerse en cuenta que las sales, ácidos y bases (electrolitos) se disocian en solución acuosa. En consecuencia, mediante esta disociación electrolítica, se espera que la reducción del punto de congelación hallada sea más alta que la concentración molar.

25 Especialmente para principios activos que muestran una disociación electrolítica debido a sus grupos activos ácidos como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (AAS), puede hacerse posible una estabilización frente a la humedad, incluso con altas concentraciones de principio activo en cuerpos moldeados liofilizados mecánicamente estables de gran formato rápidamente solubles, mediante el procedimiento según la invención que comprende el ajuste del valor de pH de la composición de principio activo a un valor < 7. Debido a que el intervalo de pH seleccionado desplaza el equilibrio de ácido base/base hacia el lado del ácido, entonces no están presentes iones disociados y las sustancias activas están presentes eléctricamente neutras. De esta manera se reduce la tendencia a la reducción del punto de congelación y se contrarresta el problema de la descongelación de principios activos con tendencia a la disociación electrolítica y composiciones de principio activo altamente concentradas pueden liofilizarse sin pérdida en la calidad y estabilidad de los cuerpos moldeados. Además, la provisión de las composiciones de principio activo en las que los principios activos ácidos están presentes en forma no disociada también es preferida en la medida en que los principios activos no disociados, como por ejemplo el ácido ascórbico no disociado, como tales ya presentan una mejor estabilidad química y además también presentan una mejor biodisponibilidad en la aplicación.

30

35

40 Sin embargo, una composición de cuerpos moldeados liofilizados con un valor de pH ácido es además también ventajosa en la medida en que las composiciones ácidas de este tipo en la aplicación dérmica y tópica hacen posible una penetración en la piel mejorada de los principios activos no cargados en este intervalo de valores de pH.

45

Además, los cuerpos moldeados liofilizados ácidos presentan, como ya se expuso, una tendencia a la higroscopía más baja, ya que las formas protonadas de los principios activos ácidos actúan menos higroscópicamente que los principios activos no protonados disociados presentes en forma iónica. Como un ejemplo de un principio activo ácido en forma no protonada con elevada tendencia a la higroscopía sería de mencionar, por ejemplo, ascorbato de sodio.

50

Por tanto, los cuerpos moldeados liofilizados según la invención presentan, en una solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C, un valor de pH de < 7, preferiblemente ≤ pH 6,0, más preferiblemente ≤ pH 5,0, con especial preferencia ≤ pH 4,0. Se prefieren especialmente valores de pH < 6 o < 4.

55

Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen además al menos un formador de estructura, excluyéndose proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, en una cantidad de ≤ 15 % en peso referido a la composición total. En el caso del formador de estructura, siendo al menos un formador de estructura quitosano, se trata en general de los denominados hidrocoloides, es decir, polímeros naturales o sintéticos (parcialmente) solubles en agua que forman geles o soluciones viscosas en sistemas acuosos. Los formadores de estructura se seleccionan de manera apropiada de polisacáridos, mucopolisacáridos, poliaminosacáridos animales como quitina o sus derivados, especialmente quitosano, o de los glucosaminoglicanos, así como los polímeros sintéticos como especialmente del grupo del almidón catiónicamente modificado o de la carboximetilcelulosa catiónicamente modificada. Preferiblemente, el formador de estructura se elige del grupo de los polisacáridos. Los polisacáridos incluyen, por ejemplo, homoglicanos o heteroglicanos como, por ejemplo, alginatos, especialmente alginato de sodio, carragenina (dado el caso también referido en el presente documento con el término en inglés del

60

- mismo significado "Carragenan"), pectinas, tragacanto, goma guar, harina de semilla de algarrobo, agar-agar, goma arábica, pululano, trehalosa, xantana, almidón natural y modificado como, por ejemplo, almidón catiónicamente modificado, dextranos, dextrina, maltodextrinas, glucanos, como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano, como celulosa, mucopolisacáridos, como ácido hialurónico, etc., así como poliaminosacáridos animales como quitina o sus derivados como especialmente quitosano. Los polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo: éter de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados sintéticos de celulosa, como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa catiónicamente modificada, éster de celulosa, éter de celulosa como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc. También pueden usarse mezclas de varios formadores de estructura.
- En una forma de realización preferida, los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen al menos un formador de estructura que es quitosano.
- En general, bajo el término de los polímeros catiónicos o formadores de estructura se encuentran especialmente derivados de quitina modificados, como especialmente quitosano,
- En una forma de realización especialmente preferida, el formador de estructura del grupo de los formadores de estructura catiónicos es quitosano
- Formadores de estructura especialmente preferidos según la invención adicionales son ácido hialurónico y alginatos, como especialmente alginato de sodio.
- La utilización de cantidades más pequeñas de sustancias formadoras de estructura en los cuerpos moldeados de principio activo según la invención en comparación con, por ejemplo, los principios activos libres de aditivos secados puros es, por una parte, necesaria para poder proporcionar el principio activo directamente en una forma de administración adecuada, lo que desempeña una función especialmente en la aplicación externa en lo referente a la aplicabilidad y manipulabilidad. A este respecto, especialmente en el caso de tales cuerpos moldeados de principio activo que van a usarse externamente, es importante la proporción de formador de estructura para la formación de textura del cuerpo moldeado de principio activo rehidratado o disuelto para que pueda aplicarse bien el principio activo disuelto a la piel o el pelo. Por el contrario, soluciones de principio activo acuosas puras "se escapan" y, debido a la falta de viscosidad, no son factibles para uso externo por motivos obvios.
- Por otra parte, las proporciones de formador de estructura, ya en las bajas cantidades según la invención, contribuyen decisivamente a la estabilidad de los cuerpos moldeados de principio activo. Debido a estas cantidades ya bajas, se logra la transferencia de los principios activos en una forma regular uniforme geométrica con una estabilidad mecánica suficiente durante el envasado, almacenamiento, manipulación y aplicación. Especialmente se encontró sorprendentemente que las proporciones de formador de estructura según la invención ya son suficientes para poder proporcionar cuerpos moldeados de principio activo que no producen polvo y suficientemente protegidos contra la abrasión mecánica.
- Los polisacáridos preferiblemente usados como formadores de estructura según la invención presentan de manera apropiada masas molares promedio de aproximadamente 10^3 hasta el aproximadamente 10^8 , preferiblemente aproximadamente 10^4 a 10^7 .
- Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención destacan por que contienen una proporción de formador de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, $\leq 15\%$ en peso, preferiblemente $\leq 10\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
- Son, excluyéndose proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, compatibles con la piel y la mucosa y no presentan potencial toxicológico, efectos irritantes u otras reacciones de incompatibilidad ni en la aplicación externa ni en la oral o peroral. Son farmacológicamente completamente inocuas y, por tanto, óptimamente adecuadas como material de vehículo para los usos cosméticos y farmacéuticos externos y orales o perorales según la invención.
- Para aclaración, todavía debe mencionarse que la expresión "formador de estructura, estando excluidas proteínas," en el sentido de la invención no excluye la presencia de principios activos basados en proteína, como enzimas, hormonas, etc. Los formadores de estructura, especialmente los polisacáridos, también pueden presentar ciertos efectos terapéuticos. Así, los formadores de estructura preferiblemente usados, alginato (de sodio), tienen en cierta medida un efecto antiviral y al ácido hialurónico se le atribuye un cierto efecto en la reepitelización y como antioxidante y humectante en el cuidado de la piel, sin embargo, no son principios activos en el sentido de la invención.
- Los cuerpos moldeados usados según la invención contienen además, dado el caso, uno o varios coadyuvantes. Los coadyuvantes incluyen: agentes de ajuste del pH como sustancias tampón, ácidos o bases inorgánicos y orgánicos, sustancias grasas, como aceites minerales, 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 flor del naranjo, aceite de soja, aceite de salvado, aceite de arroz, aceite de colza y aceite de ricino, aceite de germen de trigo y vitamina E aislada del mismo, aceite de onagra, lecitinas vegetales (por ejemplo, lecitina de soja), esfingolípidos/cerámidas aislados de plantas, aceites o grasas animales, como sebo, lanolina, aceite butírico, aceite neutro, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos como triglicéridos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, como cera de abejas, cera carnauba y cera candelilla, ceras minerales, como ceras microcristalinas, y ceras sintéticas, como ceras de polietileno o de silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos (los denominados aceites cosméticos) como se mencionan, por ejemplo, en el tratado de CTFA, Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª edición, 1988, The Cosmetic, Toiletary and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes tensioactivos, además de los tensioactivos de lavado anteriormente mencionados, como agentes dispersantes, emulsionantes, etc., cargas, estabilizadores, codisolventes, colorantes y pigmentos farmacéutica y cosméticamente comunes u otros, especialmente aquellos que se utilizan principalmente para la coloración de los cuerpos moldeados y no para la aplicación y la coloración en el cuerpo humano, como aquellos pigmentos y colorantes como los colorantes, conservantes, plastificantes, engrasantes o lubricantes, etc., decorativos citados en el grupo de los principios activos.

Un coadyuvante especialmente preferido es el ácido clorhídrico para ajustar el valor de pH deseado de < 7 , preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , con especial preferencia < 4 .

Además, se prefieren coadyuvantes del grupo de las grasas y los aceites, especialmente del grupo previamente mencionado de los aceites cosméticos, como especialmente aceite de jojoba, escualano o triglicéridos de ácido caprílico/caproico (aceite neutro). Coadyuvantes preferidos según la invención adicionales son sustancias tampón reguladoras del pH y cargas inertes.

Generalmente, la clasificación de las sustancias previamente mencionadas en la categoría de los coadyuvantes en el marco de la presente invención no excluye que estos coadyuvantes también puedan desarrollar ciertos efectos cosméticos y/o terapéuticos, lo que aplica notablemente para los aceites cosméticos preferiblemente utilizados mencionados.

Los coadyuvantes pueden añadirse a los cuerpos moldeados liofilizados según la invención en cantidades de hasta el 25 % en peso referido a la composición total.

Los cuerpos moldeados según la invención sirven para la aplicación cosmética y farmacéutica externa, así como la oral o peroral, en seres humanos o animales. La aplicación externa se realiza a este respecto de manera que los cuerpos moldeados según la invención se humedezcan o disuelvan con agua o una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o uno o varios coadyuvantes. Dependiendo de la cantidad de líquido y la solubilidad del material de cuerpo moldeado que se usa, el cuerpo moldeado puede disolverse completamente con la formación de una solución o descomponerse con formación de un gel.

A este respecto se usan preferiblemente soluciones acuosas que contienen además alcoholes humectantes como, por ejemplo, glicerina, butilen- o pentilenglicol, así como aquellos que son de baja viscosidad (una viscosidad < 50 mPas) y no contienen ninguna o solo bajas proporciones de aceite (< 10 % en peso referido a la composición total de la solución acuosa). Además, se prefieren aquellas soluciones de activador que están libres de iones alcalinotérreos, como especialmente iones calcio y/o magnesio (contienen menos del 1 % en peso de iones calcio y/o magnesio referido a la composición total de la solución acuosa), así como aquellos con un valor de pH entre aproximadamente pH 4,0 y 8,0.

Según la invención, la solución del cuerpo moldeado según la invención en una cantidad de agua adecuada para una aplicación en baño también está contenida en la aplicación externa. Preferiblemente, la aplicación se realiza, sin embargo, de manera que los cuerpos moldeados se humedezcan con una pequeña cantidad de aproximadamente 0,5 a 5,0 ml de agua o un solución de principio activo y/o coadyuvante con formación de una solución o de un gel directamente sobre la piel o en el pelo o en un recipiente adecuado y allí se descompongan completamente en el transcurso de ≤ 30 segundos. Preferiblemente, a este respecto, el cuerpo moldeado liofilizado se disuelve sin dejar residuos. A este respecto, la disolución se realiza preferiblemente bajo una ligera influencia mecánica, por ejemplo, mediante agitación, frotado, machacado o masaje.

La presente invención también se refiere a una combinación, que contiene al menos uno de los cuerpos moldeados usados según la invención, así como al menos una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o al menos uno o varios coadyuvantes (una denominada solución de activador), en una disposición espacial combinada (paquete de aplicación, conjunto, kit de partes, etc.). En el caso de la solución de principio activo puede tratarse, por ejemplo, de soluciones de principios activos y/o coadyuvantes fácilmente volátiles que, debido al procedimiento de fabricación mediante liofilización, no deben o pueden incorporarse en los cuerpos moldeados como, por ejemplo, ciertas proporciones de aceites esenciales, perfumes, etc. También pueden estar contenidos aquellos principios activos y/o coadyuvantes que logran un efecto humectante que se desea y prefiere

especialmente en la aplicación externa sobre la piel, y que debido a este efecto humectante o debido a las tendencias de higroscopía no pueden ser incorporados en los cuerpos moldeados liofilizados según la invención, ya que de esta manera ya no puede mantenerse la estabilidad de los principios activos estables a la humedad.

- 5 La configuración de tales combinaciones de kits de partes de los cuerpos moldeados según la invención, por una parte, y la solución de principio activo, por otra parte, puede preverse a este respecto de forma que ambos constituyentes se extraigan por separado de la disposición de kit de partes y se combinen y disuelvan fuera de él para el uso adicional. Sin embargo, también sería concebible que una combinación de ambos componentes se realizara dentro del propio envase del kit de partes y que la composición disuelta se suministrara de éste
10 directamente al uso externo, oral y/o peroral cosmético o farmacéutico. Esto puede ser realizado preferiblemente directamente por el usuario final.

- Los cuerpos moldeados según la invención contienen > 50 % en peso, preferiblemente 75 % en peso o más, más preferiblemente 90 % en peso o más, todavía más preferiblemente 95 o más % en peso, de uno o varios principios
15 activos. Se prefieren especialmente principios activos ácidos estables a la humedad, especialmente aquellos con tendencia a la disociación electrolítica y, por tanto, efecto reductor del punto de congelación, como especialmente ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados y/o ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (AAS).

- El contenido de principios activos en la composición total seca puede determinarse por procedimientos de análisis conocidos adecuados como, por ejemplo, según DIN, Pharmacopeia, Amtliche Sammlung von
20 Untersuchungsverfahren (ASU), etc. La elección del procedimiento adecuado depende de este respecto naturalmente del tipo de principio activo. Especialmente los principios activos especialmente preferidos como ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados y/o ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (AAS) pueden investigarse mediante procedimientos de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Los procedimientos
25 de HPLC para la determinación cuantitativa de vitamina C y ácido acetilsalicílico pueden extraerse, por ejemplo, de las monografías oficiales "Aspirin Tablets" y "Ascorbic acid Injections" de USP 31, NF 26 Volumen 2, 2008, dado el caso con adaptación de la preparación de muestras.

- Dependiendo de la cantidad presente y del tipo de principios activos presentes y/o dado el caso coadyuvantes
30 adicionales, el cuerpo moldeado según la invención contiene como máximo aproximadamente el 15 % en peso de formador de estructura, referido al peso total del cuerpo moldeado liofilizado, preferiblemente como máximo o menos del 10, más preferiblemente como máximo el 7, todavía más preferiblemente menos del 5 % en peso de formador de estructura, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, estando excluidas
35 proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano.

- A este respecto, la proporción integral de formadores de estructura en la composición total seca puede detectarse mediante hidrólisis de las cadenas poliméricas presentes con posterior detección cromatográfica cuantitativa de las
40 unidades estructurales monoméricas individuales. Si este procedimiento no puede utilizarse debido a una combinación especial de diferentes formadores de estructura y principios activos y coadyuvantes, la proporción cuantitativa de polímero puede determinarse matemáticamente mediante la diferencia entre el peso total y los coadyuvantes y principios activos cuantitativamente determinables y agua. Los procedimientos cuantitativos para determinar los componentes de formulación individuales son prestados de las colecciones de procedimientos oficiales ya previamente mencionadas.

- 45 Los cuerpos moldeados pueden contener hasta aproximadamente el 25 % en peso de uno o varios coadyuvantes, preferiblemente hasta el 10 % en peso, más preferiblemente menos del 5 % en peso de uno o varios coadyuvantes, referido a la composición total.

- Un coadyuvante preferido se selecciona del grupo de las grasas y los aceites, especialmente del grupo de los
50 aceites cosméticos. Éstos pueden estar contenidos en los cuerpos moldeados según la invención, preferiblemente en una cantidad de hasta el 50 % en peso, más preferiblemente el 25 % en peso.

- Otros coadyuvantes preferidos se seleccionan del grupo de los agentes de ajuste del pH, a este respecto se prefiere especialmente ácido clorhídrico que dado el caso se usa para ajustar el valor de pH de las composiciones de cuerpo
55 moldeado a $\text{pH} < 7$, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , todavía más preferiblemente ≤ 4 . Si la composición de principios activos, formador de estructura y dado el caso otros coadyuvantes ya presenta de por sí un valor de pH deseado según la invención < 7 , entonces evidentemente puede prescindirse de la adición de agentes de ajuste del pH.

- 60 Los cuerpos moldeados también contienen dado el caso restos de agua. Sin embargo, como los principios activos contenidos en los cuerpos moldeados, según la invención, deben estabilizarse especialmente contra la humedad, el contenido de agua debe mantenerse tan bajo como sea posible. Dependiendo del tipo de principio activo (hidrófilo, hidrófobo), el contenido de agua puede estar presente en hasta el 10 % en peso, referido a la composición total. El contenido de agua puede modificarse después de la fabricación del cuerpo moldeado mediante liofilización durante
65 el almacenamiento, generalmente aumentarse. Preferiblemente, el contenido de agua del cuerpo moldeado se encuentra después de fabricación en como máximo el 10 % en peso, preferiblemente en menos del 5 % en peso,

más preferiblemente en menos del 1 % en peso, encontrándose sorprendentemente que debido al procedimiento según la invención para la preparación de los cuerpos moldeados según la invención, que comprende el ajuste del valor de pH de la composición a un valor de pH < 7, preferiblemente ≤ 6, más preferiblemente ≤ 5, todavía más preferiblemente ≤ 4 como característica esencial de la invención, la humedad residual en el secado de los cuerpos

5 moldeados puede reducirse claramente en comparación con los cuerpos moldeados conocidos que se fabrican sin una etapa de ajuste del pH tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento DE 10248314. Debido a la humedad residual más baja causada por la preparación de los cuerpos moldeados, puede lograrse una estabilización adicional de los principios activos.

10 Un cuerpo moldeado especialmente preferido contiene:

- >50 % en peso de uno o varios principios activos, seleccionados del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de < 7, especialmente principios activos ácidos como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) o sus derivados o ácido salicílico o sus derivados como ácido acetilsalicílico (AAS)
- 15 - ≤ 15 % en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano,
- ≤25 % en peso de uno o varios coadyuvantes, como especialmente aceites cosméticos, así como agentes de ajuste del pH como ácido clorhídrico, así como hasta el 10 % en peso, preferiblemente hasta el 5 % en peso, más preferiblemente menos del 1 % en peso de agua,

20 con la condición de que el cuerpo moldeado no presente proteínas como formadores de estructura, y que su solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presente un valor de pH < 7.

Preferiblemente, el cuerpo moldeado usado según la invención presenta, tal como, por ejemplo, el de la composición previamente mencionada, que contiene > 50 % en peso de uno o varios principios activos, así como como máximo

25 15 % en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano,

- un valor de pH ≤ 6, más preferiblemente ≤ 5, todavía más preferiblemente ≤ 4, medido en su solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C,
- 30 - una densidad de 0,005 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³ preferiblemente 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³,
- un volumen de 0,1 cm³ a 6 cm³, preferiblemente 0,8 cm³ a 6 cm³,
- un diámetro (distancia máxima entre dos puntos del cuerpo moldeado) de al menos 6 mm y/o
- posee preferiblemente una configuración esférica, con especial preferencia la forma de una esfera.

35 Los cuerpos moldeados según la invención representan cuerpos moldeados porosos con distribución homogénea de las sustancias contenidas (a excepción de los recubrimientos dado el caso presentes).

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

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

50 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados usados según la invención, medida correspondientemente a un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de los comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según la PharmEU, asciende a menos de 30 segundos, todavía más preferiblemente menos de 20 segundos (en el caso de cuerpos moldeados con 11 mm de diámetro se encuentra después de < 10 segundos de la hidratación completa sin núcleo reconocible).

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

- 60 (a) Preparar una solución o suspensión acuosa que contiene uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, uno o varios principios activos, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes,
- (b) dado el caso ajustar el valor de pH de esta solución o suspensión acuosa a pH < 7,
- (c) Verter la mezcla en un molde,
- (d) Congelar la mezcla en el molde y
- 65 (e) Liofilizar la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.

Preferiblemente, el ajuste del valor de pH de la solución o suspensión acuosa en la etapa (b) se realiza a un valor de pH de < 6, todavía más preferiblemente a un valor de pH < 4.

5 Dado el caso, entre estas etapas pueden realizarse otras etapas, especialmente es posible, después de la etapa (d), extraer los cuerpos moldeados congelados del molde. Además, es posible realizar entonces un procesamiento de la superficie de los cuerpos moldeados congelados mediante procesamiento mecánico o mediante aplicación o pulverización con, por ejemplo, soluciones de principio activo, soluciones de colorante y/o agentes que modifican la velocidad de disolución. Sin embargo, el cuerpo moldeado no presenta preferiblemente ningún recubrimiento superficial y es homogéneo, en el sentido de crear una distribución igual de los constituyentes sobre el cuerpo moldeado entero.

15 De manera apropiada, en la preparación se procede de manera que inicialmente se prepare una solución acuosa de formador de estructura y a continuación se añadan y mezclen el o los principios activos, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes. Dado el caso, después de la mezcla de todos los constituyentes, se ajusta el valor de pH deseado a < 7, preferiblemente ≤ 6, más preferiblemente ≤ 5, todavía más preferiblemente ≤ 4, dado el caso mediante la adición de coadyuvantes del grupo de los agentes de ajuste del pH.

20 Para que al cuerpo moldeado pueda conferírsele una estabilidad mecánica suficiente, es necesario que la solución o suspensión presente una cierta concentración de formador de estructura, que, sin embargo, según la invención, asciende como máximo al 15 % en peso referido a la composición total liofilizada. La concentración exacta respectiva depende naturalmente del tipo de formador de estructura usado. Asciende de manera apropiada a aproximadamente al menos el 0,3 % en peso referido a la cantidad total de la solución, preferiblemente al menos aproximadamente el 0,5 % en peso hasta aproximadamente el 1,0 % en peso, preferiblemente menos del 3,0 % en peso, todavía más preferiblemente menos del 1,5 % en peso (peso de formador de estructura referido al peso total de la solución).

30 La cantidad de los sólidos contenidos en la solución o suspensión como formadores de estructura, principios activos y coadyuvantes influye decisivamente en la densidad (peso del cuerpo moldeado referido al volumen de la forma geométrica del cuerpo moldeado) del cuerpo moldeado obtenido. La densidad es a su vez una magnitud importante para la porosidad del cuerpo moldeado y así a su vez para la velocidad de disolución del cuerpo moldeado en el humedecimiento con agua o una solución de principio activo y/o coadyuvante. La estructura porosa de los cuerpos moldeados liofilizados es una base esencial para la rápida solubilidad, ya que debido a la gran superficie en el material poroso puede tener lugar un intercambio interno entre la fase acuosa y el cuerpo moldeado sólido durante el proceso de rehidratación. Cuanto más alta sea la concentración de los principios activos, de formador de estructura, así como dado el caso de coadyuvantes en la solución, más alta será la densidad y así más bajo será el grado de porosidad del cuerpo moldeado y viceversa. No obstante, el grado de porosidad de los cuerpos moldeados no solo depende de la densidad del material. Más bien, la porosidad del material es esencialmente una función de dos parámetros, la densidad del material y el tamaño del cristal de hielo. Altos contenidos de sólidos en la suspensión acuosa aumentan la densidad del material en el producto final liofilizado y reducen la superficie de contacto agente de rehidratación/sólido. Altos gradientes de congelación conducen a pequeños cristales de hielo, que conducen a grandes superficies de material internas, que a su vez favorece la rehidratación. Para el rápido humedecimiento y disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, también son ventajosas pequeñas densidades de material y pequeños cristales de hielo.

45 Si se usa ahora en la emulsión altas concentraciones de principio activo, que debido a su disociación electrolítica reducen el punto de congelación del agua como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) o ácido acetilsalicílico, entonces generalmente se forman grandes cristales de hielo y aparecen problemas generales en el proceso de congelación. La consecuencia es una alta proporción de agua no congelable con altas concentraciones de principio activo, que como consecuencia conduce a un colapso estructural parcial del producto final liofilizado en la liofilización. El cuerpo moldeado "se descongela".

50 Bajo el punto de vista de la densidad/grado de porosidad o de la velocidad de disolución, la formulación de la preparación y la preparación de los cuerpos moldeados según la invención se consigue de forma que las densidades de los cuerpos moldeados que pueden ser obtenidos con la misma se encuentren de manera apropiada en aproximadamente 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³, preferiblemente aproximadamente 0,015 g/cm³ hasta 0,5 g/cm³, preferiblemente aproximadamente 0,02 g/cm³ hasta 0,25 g/cm³. El término de la densidad, como se usa en el presente documento, designa el peso del cuerpo moldeado referido al volumen de la forma geométrica externa del cuerpo moldeado.

60 El peso de los cuerpos moldeados individuales depende naturalmente de su tamaño. En general, el peso de los cuerpos moldeados individuales se encuentra en aproximadamente 10 a 300 mg, preferiblemente 20 a 200 mg. Por ejemplo, esferas de 11 mm de diámetro presentan un peso en el intervalo de preferiblemente 20 a 150 mg, más preferiblemente 50 a 125 mg. Para esferas de otro diámetro se calculan intervalos preferidos correspondientes.

65 Bajo el punto de vista de la formación de cristales de hielo/grado de porosidad, se encontró sorprendentemente que el problema de la descongelación y la formación asociada al mismo de grandes cristales de hielo con alta proporción

de agua no congelable en la incorporación de altas concentraciones de principio activo, especialmente principios activos ácidos con grupos ácido/base disociables, puede alcanzarse, por una parte, mediante el ajuste del valor de pH de la solución a un $\text{pH} < 7$, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , todavía más preferiblemente ≤ 4 , para desplazar el equilibrio ácido/base a favor del ácido no disociado, y por otra, parte mediante la selección de una geometría de congelación a la que el cuerpo moldeado se congele a al menos $< -20\text{ }^\circ\text{C}$ simultáneamente desde todos los lados. Este procedimiento, congelar dentro de un molde, por ejemplo, mediante soplado con aire frío, reduce la proporción de agua no congelable a un mínimo, por lo que a continuación puede secarse a temperaturas más altas, que a su vez reduce considerablemente los costes para el proceso de liofilización. Adicionalmente, una configuración esférica, como especialmente una geometría esférica, favorece el secado de los cuerpos moldeados con altos contenidos de principio activo, ya que debido a la favorable relación de superficie/volumen de la forma esférica, la sublimación a través del producto es simétrica hacia todos los lados y se dirige a distancias pequeñas, por lo que se facilita a su vez el transporte de vapor durante la sublimación.

La preparación de la solución que se somete a liofilización se realiza preferiblemente de forma que inicialmente se prepare una solución de formador de estructura y a continuación se incorporen en la solución de formador de estructura los principios activos o coadyuvantes dado el caso presentes. Si se usan principios activos solubles en aceite, éstos se disuelven preferiblemente en aceites usados dado el caso como coadyuvantes (especialmente escualano, aceite de jojoba y triglicéridos) y a continuación se añaden a la solución de formador de estructura. Este modo de preparación posee la ventaja que se forman soluciones o suspensiones estables por poco tiempo. No se necesita ninguna cantidad o solo cantidades bajas de emulsionantes o sustancias tensioactivas como, por ejemplo, tensioactivos, y durante el procesamiento no tiene lugar ninguna separación de fases de la solución o suspensión en el uso de coadyuvantes solubles en aceite u aceitosos o principios activos. Preferiblemente se usan, sin embargo, principios activos solubles en agua.

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

Como el volumen de las soluciones o suspensiones llenadas en las cavidades aumenta durante la congelación (diferencia de densidad entre el agua y el hielo), las cavidades no se llenan generalmente completamente. De esta manera, se obtienen cuerpos moldeados completamente simétricos. Esto no es posible, por ejemplo, según el procedimiento mediante goteo en soluciones criogénicas (como en nitrógeno líquido), ya que allí se producen distribuciones de temperatura asimétricas, de manera que siempre resultan desviaciones mayores o menores de una forma regular. Sin embargo, aquellos cuerpos moldeados irregularmente moldeados no son precisamente deseados en el sector de los productos finales cosméticos. Esto significa generalmente que estos cuerpos moldeados fabricados según el proceso de goteo requieren un procesamiento posterior mecánico, que no es necesario según el procedimiento, como es según la invención. En el caso de los cuerpos moldeados fabricados según el procedimiento de goteo, siempre es necesario un procesamiento posterior tal con volumen creciente del cuerpo moldeado, ya que en este procedimiento aparecen claras irregularidades externas, que llegan a ser más aparentes, especialmente 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 congelación de la solución puede realizarse de forma discrecional como, por ejemplo, mediante soplado con aire frío, enfriamiento mediante aplicación sobre una placa a través de la cual circulan aceites refrigerantes, o también la inmersión de los moldes en gases líquidos 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. Éstos influyen a su vez en la distribución del tamaño de poros del cuerpo moldeado formado. Si se forman pocos cristales grandes, entonces el cuerpo moldeado presenta pocos poros grandes, lo que no se desea en la incorporación de concentraciones más altas de principios activos reductores del punto de congelación por los motivos mencionados del problema de descongelación. Si se forman muchos cristales pequeños, el cuerpo moldeado presenta muchos poros pequeños. Los cristales se vuelven tanto más pequeños cuanto más alta sea la velocidad de enfriamiento de la solución o suspensión. Como ya se expuso, se prefiere una geometría de congelación en la que los cuerpos moldeados se congelen simultáneamente en el molde desde todos los lados a al menos $< -20\text{ }^\circ\text{C}$.

La temperatura de congelación que se necesita depende, entre otras cosas, de cómo de intensa sea la reducción del punto de congelación por los principios activos o coadyuvantes contenidos en la solución. De manera apropiada, la temperatura se encuentra por debajo del punto de congelación del agua hasta la temperatura del nitrógeno líquido ($-196\text{ }^\circ\text{C}$). Se prefiere la temperatura de congelación aproximadamente de -20 a $-80\text{ }^\circ\text{C}$, con especial preferencia -25 a $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la congelación de la solución o suspensión, los cuerpos moldeados se extraen del molde y dado el caso se someten a un procesamiento posterior. El procesamiento posterior puede realizarse mecánicamente, por ejemplo, mediante un tratamiento superficial (molienda, raspado, etc.). Además, es posible un tratamiento de recubrimiento como, por ejemplo, la pulverización con una solución salina, por ejemplo, para la formación de formas menos solubles de formadores de estructura, especialmente en caso de uso de alginato de sodio y soluciones

salinas de iones metálicos polivalentes. También puede aplicarse una solución coloreada superficialmente sobre los cuerpos moldeados congelados, que conduce a cuerpos moldeados coloreados.

5 A continuación, los cuerpos moldeados se someten a liofilización. La liofilización puede realizarse en una manera en sí conocida según procedimientos de liofilización conocidos generales como también se describe, por ejemplo, en los documentos DE 4328329 C2, DE 4028622C2 o DE 10350654 A1.

La invención comprende especialmente las siguientes formas de realización preferidas:

- 10 1. Cuerpo moldeado liofilizado, caracterizado por que contiene > 50 % en peso de uno o varios principios activos y ≤ 15 % en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH < 7.
- 15 2. Cuerpo moldeado liofilizado según la forma de realización 1 con una proporción de principio activo ≥ 75 % en peso, más preferiblemente ≥ 90 % en peso, todavía más preferiblemente ≥ 95 % en peso, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
- 20 3. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 o 2, en el que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso del principio activo en agua a 20 °C presenta un valor de pH < 7.
- 25 4. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 3, en el que el principio activo se selecciona del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 .
- 30 5. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 4, en el que el principio activo se selecciona del grupo que está constituido por ácido ascórbico y sus derivados, y ácido salicílico y sus derivados, especialmente ácido acetilsalicílico, ácido clofíbrico, ibuprofeno, gemfibrozilo, fenoprofeno, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, bezafibrato, ácido tolfenamínico, diclofenac, ácido meclofenamínico, paracetamol, acitretina, acrivastina, ácido azelaico, cromolina, ácido etacrínico, furosemida, penicilina y derivados de la misma, vitamina A y derivados de la misma, ácido risedrónico y derivados del mismo, ácido lipoico y ursodiol.
- 35 6. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5, que referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado contiene > 50 % en peso de un principio activo del grupo de ácido ascórbico y sus derivados.
- 40 7. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 5, que referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado contiene > 50 % en peso de un principio activo del grupo de ácido salicílico y sus derivados, preferiblemente del grupo de ácido acetilsalicílico y sus derivados.
- 45 8. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 7 con una proporción de formador de estructura ≤ 10 % en peso, más preferiblemente ≤ 5 % en peso, respectivamente referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
- 50 10. Cuerpo moldeado liofilizado según la forma de realización 9, en el que al menos un formador de estructura es quitosano, estando excluidas proteínas.
- 55 13. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 12 cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH \leq pH 6,0, preferiblemente \leq pH 5,0, más preferiblemente \leq pH 4,0.
- 60 14. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 13, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH < pH 6,0 y en el que el principio activo se selecciona del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 .
- 65 15. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 14, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenta un valor de pH < pH 4,0 y en el que el principio activo se selecciona del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 .
- 60 16. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 13, con una proporción de formador de estructura < 15 % en peso referido a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado y en el que el principio activo se selecciona del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 .
- 65 17. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 16 que se descompone completamente en ≤ 30 segundos con la adición de líquido.

18. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 17 que presenta un volumen de 0,1 cm³ a 6 cm³, una densidad de 0,01 g/cm³ a 0,8 g/cm³ y/o la forma geométrica de una esfera con un diámetro de al menos 6 mm.

5 19. Procedimiento para la preparación de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 18 que comprende las etapas:

- 10 (a) Preparar una solución o suspensión acuosa que contiene uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un formador de estructura quitosano, uno o varios principios activos, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes,
 (b) dado el caso ajustar el valor de pH de esta solución o suspensión acuosa a pH < 7,
 (c) Verter la mezcla en un molde,
 (d) Congelar la mezcla en el molde y
 15 (e) Liofilizar la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.

20. Procedimiento según la forma de realización 19, en el que la mezcla congelada de la etapa (d) se extrae del molde antes de la liofilización según la etapa (e).

20 21. Procedimiento según una de las formas de realización 19 o 20, en el que el valor de pH en la etapa (b) se ajusta a pH < 6, más preferiblemente a pH < 4.

22. Cuerpo moldeado liofilizado que puede obtenerse según el procedimiento según una de las formas de realización 19 a 21.

25 23. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 18 o 22 como agente cosmético.

30 24. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 18 o 22 como agente farmacéutico.

25. Uso según la forma de realización 23 o 24, en el que la aplicación se realiza externamente.

35 26. Uso según una de las formas de realización 23 a 25, en el que el cuerpo moldeado liofilizado se humedece con agua o una solución acuosa de uno o varios principios activos y/o dado el caso coadyuvantes y se disgrega y a continuación se aplica sobre la piel o sobre el pelo.

27. Uso del cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 18 o 22 para la aplicación oral o peroral de los principios activos.

40 28. Combinación de kit de partes que contiene al menos un cuerpo moldeado liofilizado según una de las formas de realización 1 a 18 o 22, así como al menos una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o dado el caso uno o varios coadyuvantes en disposición espacial combinada.

29. Uso de la combinación de kit de partes según la forma de realización 28 como agente cosmético.

45 30. Uso de la combinación de kit de partes según la forma de realización 28 como agente terapéutico.

31. Uso según una de las formas de realización 23 a 27 y 29 a 30 que se realiza directamente por el usuario final.

50 Además, la invención se ilustra en más detalle por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

55 **Ejemplo comparativo 1 (esfera de ácido ascórbico, diámetro 11 mm)**

Ácido ascórbico con ácido hialurónico
1,0 g de ácido hialurónico
16,0 g de ácido ascórbico
83,0 g de agua

60 Se añade 1,0 g de ácido hialurónico con agitación en 83,0 g de agua y se mezcla homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 16,0 g de ácido ascórbico, a este respecto la mezcla, que presenta un valor de pH ≤ 3,0, se mantiene a una temperatura de 0-10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela por soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:
 94,1 % en peso de ácido ascórbico
 5,9 % en peso de ácido hialurónico

5 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 10 segundos.

Ejemplo 2 (esfera de ácido ascórbico, diámetro 11 mm)

10 Una mezcla como en el Ejemplo comparativo 1 se ajusta a pH 3,0 antes del llenado en moldes con solución de sosa cáustica diluida (0,1 mol/l).

15 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 5 segundos.

Ejemplo 3 (esfera de ácido ascórbico, diámetro 13 mm)

Ácido ascórbico con quitosano
 0,9 g de quitosano
 17,6 g de ácido ascórbico
 81,5 g de agua

20 Se añaden 0,9 g de quitosano con agitación en 81,5 g de agua y se mezclan homogéneamente. El quitosano se disuelve mediante la adición de ácido clorhídrico conc. y se ajusta a un valor de pH de 3,0 después de la disolución del quitosano. A continuación se añaden con agitación 17,6 g de ácido ascórbico, a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH < 3, se mantiene a una temperatura de 0-10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela mediante soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.
 25

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:
 95,1 % en peso de ácido ascórbico
 4,8 % en peso de quitosano

30 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 10 segundos.

Ejemplo 4 (esfera de ácido ascórbico, diámetro 13 mm)

35 Una mezcla como en el Ejemplo 3 se ajusta a pH 3 antes del llenado en moldes con solución de sosa cáustica diluida (0,1 mol/l).

40 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 10 segundos.

Ejemplo comparativo 5 (esfera de ácido ascórbico con alginato + carboximetilcelulosa + ácido hialurónico, diámetro 15 mm)

0,5 g de alginato de Na
 0,5 g de hialuronato de Na
 0,5 g de carboximetilcelulosa de sodio
 9,0 g de ácido ascórbico
 89,5 g de agua

45 Se añaden 0,5 g de alginato de sodio, 0,5 g de hialuronato de Na y 0,5 g de carboximetilcelulosa de sodio con agitación en 89,5 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 9,0 g de ácido ascórbico, a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de pH < 3, se mantiene a una temperatura de 0-10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela mediante soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.
 50

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:
 85,7 % en peso de ácido ascórbico

4,8 % en peso	de ácido hialurónico
4,8 % en peso	de alginato de Na
4,8 % en peso	de carboximetilcelulosa

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 10 segundos.

5

Ejemplo comparativo 6 (ácido acetilsalicílico con alginato, diámetro 9 mm)

0,8 g	de alginato de Na
0,3 g	de carragenina
5,0 g	de aceite neutro
4,0 g	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
13,0 g	de ácido acetilsalicílico
76,9 g	de agua

10 Se añaden 0,8 g de alginato de sodio, 0,3 g de carragenina con agitación en 76,9 g de agua y se mezclan homogéneamente. Se suspenden 13 g de ácido acetilsalicílico en 5 g de aceite neutro y 4 g de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40. La suspensión se añade con agitación a la suspensión de alginato/carragenina. A continuación se ajusta la mezcla con ácido clorhídrico diluido a un valor de pH < 3. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela mediante soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.

15

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

56,3 %	de ácido acetilsalicílico
21,6 %	de aceite neutro
17,3 %	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
3,5 %	de alginato de Na
1,3 %	de carragenina

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 10 segundos.

20

Ejemplo 7 (esferas de ácido acetilsalicílico + quitosano, diámetro 9 mm)

1,0 g	de quitosano
5,0 g	de aceite neutro
4,0 g	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
13,0 g	de ácido acetilsalicílico
77,0 g	de agua

25 Se añade 1,0 g de quitosano con agitación con la adición de ácido clorhídrico concentrado en 77,0 g de agua y se disuelve. La solución de quitosano se lleva a un valor de pH de 3,0. Se suspenden 13 g de ácido acetilsalicílico en 5 g de aceite neutro y 4 g de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40. La suspensión se añade con agitación a la suspensión de quitosano. A continuación se ajusta la mezcla a un valor de pH ≤ 3. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela mediante soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.

30

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

56,5 %	de ácido acetilsalicílico
21,8 %	de aceite neutro
17,4 %	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
4,3 %	de quitosano

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 5 segundos.

35

Ejemplo comparativo 8 (esfera de ácido ascórbico + almidón cationizado, diámetro 11 mm)

40

Acido ascórbico con almidón cationizado	
2,0 g	de almidón cationizado
16,0 g	de ácido ascórbico
82,0 g	de agua

ES 2 636 981 T3

Se añaden 2,0 g de almidón cationizado con agitación en 82,0 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación se añaden con agitación 16,0 g de ácido ascórbico, a este respecto, la mezcla, que presenta un valor de $\text{pH} \leq 3,0$, se mantiene a una temperatura de 0-10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela mediante soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza en la forma en sí conocida.

5

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:
11,1 % en peso de almidón cationizado
88,9 % en peso de ácido ascórbico

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un procedimiento para la medición del "Tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de ensayo según PharmEU, asciende a menos de 5 segundos.

10

REIVINDICACIONES

1. Cuerpo moldeado liofilizado, caracterizado por que contiene
 > 50 % en peso de uno o varios principios activos, seleccionados del grupo de los principios activos ácidos con un
 5 valor de pKa a 25 °C de ≤ 7 , y
 ≤ 15 % en peso de uno o varios formadores de estructura, estando excluidas proteínas, siendo al menos un
 formador de estructura quitosano,
 así como dado el caso
 uno o varios coadyuvantes, referidos en cada caso a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y cuyas
 10 solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presentan un valor de pH < 7 .
2. Cuerpo moldeado liofilizado según la reivindicación 1 con una proporción de principio activo ≥ 75 % en peso, más
 preferiblemente ≥ 90 % en peso, todavía más preferiblemente ≥ 95 % en peso, referido en cada caso a la
 15 composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
3. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que los principios activos están
 seleccionados del grupo que comprende ácido ascórbico y sus derivados, que están seleccionados del grupo de
 glucósidos, ésteres y sus sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales trivalentes, y ácido salicílico y
 20 su derivado el ácido acetilsalicílico.
4. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 3 con una proporción de formador de estructura
 ≤ 10 % en peso, más preferiblemente ≤ 5 % en peso, referido en cada caso a la composición total del cuerpo
 moldeado liofilizado.
- 25 5. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4 cuyas solución o suspensión al 1 por ciento
 en peso en agua a 20 °C presentan un valor de pH $< 4,0$.
6. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 5, que se descompone completamente en ≤ 30
 30 segundos con la adición de líquido.
7. Procedimiento para la preparación de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 6 que
 comprende las etapas:
- 35 (a) Preparar una solución o una suspensión acuosas que contienen uno o varios formadores de estructura,
 estando excluidas proteínas, uno o varios principios activos, así como dado el caso uno o varios coadyuvantes,
 siendo al menos un formador de estructura quitosano,
 (b) dado el caso ajustar el valor de pH de estas solución o suspensión acuosas a pH < 7 ,
 (c) Verter la mezcla en un molde,
 (d) Congelar la mezcla en el molde y
 40 (e) Liofilizar la mezcla congelada con formación del cuerpo moldeado.
8. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 6 o que puede obtenerse según el
 procedimiento según la reivindicación 7 para uso como agente farmacéutico.
- 45 9. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 6 o que puede obtenerse según el
 procedimiento según la reivindicación 7 para uso para la aplicación oral o peroral de principios activos.
10. Uso como agente cosmético de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 6 o que
 puede obtenerse según el procedimiento según la reivindicación 7.
 50
11. Uso según la reivindicación 10, en el que los cuerpos moldeados liofilizados se humedecen con agua o una
 solución acuosa de uno o varios principios activos y/o dado el caso coadyuvantes y se descompone y a continuación
 se aplica a la piel o al pelo.
- 55 12. Combinación de kit de partes que contiene al menos un cuerpo moldeado liofilizado según una de las
 reivindicaciones 1 a 6, 8, 9 o que puede obtenerse según el procedimiento según la reivindicación 7, así como al
 menos una solución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o dado el caso uno o varios coadyuvantes
 en disposición espacial combinada.