

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

15 Folleto corregido: T3

Texto afectado: Descripción y Reivindicaciones

48 Fecha de publicación de la corrección: 02.01.2018

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 CORREGIDA

T9

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: **Compuesto para agente liofilizado**

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 T9

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

Compuesto para agente liofilizado

5 La presente invención refiere a elementos moldeados liofilizados que comprenden > 50 %p/p de uno o más principios activos ácidos seleccionados de entre aquellos que tienen un valor de pKa menor a 7 a 25 °C y

10 ≤ 15 %p/p de una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de tales sustancias de andamiaje quitosano, y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH < 7.

15 Adicionalmente, la invención refiere a métodos para producir estos elementos moldeados liofilizados, a la combinación de tales elementos moldeados liofilizados en kits de piezas junto con soluciones acuosas, y al uso de los elementos moldeados liofilizados y las combinaciones en kits de piezas para aplicaciones farmacéuticas y cosméticas.

20 Es un hecho conocido que muchos principios activos importantes y de alta potencia para aplicaciones cosméticas o farmacéuticas son inestables y se ven alterados o degradados por influencias externas de tal manera que pierden la capacidad de lograr el efecto deseado —o de lograr tal efecto de manera satisfactoria— en la composición en la que se incluyen, o de tal manera que los principios activos alterados y/o los subproductos de su degradación desarrollan efectos perjudiciales. Los principios activos inestables de este tipo incluyen, en particular, aquellos que presentan alta inestabilidad ante influencias térmicas y aquellos que son altamente sensibles a la luz, la humedad y/o la oxidación.

25 Por lo tanto, hay gran interés en llevar tales principios activos potentes pero altamente inestables —que corren el riesgo de degradarse— a una forma que ofrezca estabilidad a largo plazo y, simultáneamente, un tiempo de almacenamiento prolongado, así como una entrega óptima y reproducible del contenido de principio activo a lo largo de todo el tiempo de almacenamiento y de administración, de manera de maximizar la seguridad y la eficacia de su uso.

30 En particular, hay interés no solo en lograr una estabilización efectiva de los principios activos sino también en la entrega de los mismos en una forma de administración idónea que esté óptimamente adaptada a la aplicación específica de uso final. Aquí, la elección de la forma de administración adecuada depende, en particular, de la naturaleza y el lugar de administración; del grupo diana y sus características particulares; de la naturaleza y la dosis de los principios activos o su forma de administración; y, por ejemplo, de las características físicas y bioquímicas de los principios activos, particularmente en lo referente a su biodisponibilidad y su mecanismo de acción sistémico, que se deben tener en cuenta.

35 En este contexto, las formas de administración para uso externo y las formas de administración por vía oral son de especial interés a la hora de proporcionar principios activos estables y altamente potentes de estos tipos. Las formas de administración preferentes y particularmente adecuadas para tal administración son aquellas que se pueden usar en formulaciones y/o ambientes acuosos y/o hidratados y que muestran rápida solubilidad en tales ambientes acuosos. Esto es particularmente importante en el caso de los sistemas de principios activos para administración por vía oral.

40 Para proteger sustancias biológicas u orgánicas contra la degradación, el deterioro o la descomposición relacionadas con la humedad, el método de la liofilización es una alternativa conocida y de uso extendido. En este caso, las sustancias habitualmente se someten directamente al proceso de liofilización. De este modo, particularmente en la industria farmacéutica, las sustancias activas inestables se tornan no percederas *per se*. Para proporcionar los principios activos liofilizados no percederos en formas de administración farmacéuticas o cosméticas adecuadas para la aplicación final en el cuerpo o sobre el cuerpo, surge, entonces, el problema de incorporar, de manera estable y sin perder la protección contra la humedad, los principios activos estabilizados por liofilización a la forma de administración deseada. Son bien conocidas las formas de administración en seco, tales como las mezclas en polvo, las mezclas presentadas en comprimidos, las cápsulas rellenas con principios activos o los sistemas de principios activos procesados para crear gránulos. Las desventajas de tales sistemas de administración son, en particular: que el principio activo generalmente tiene baja solubilidad y, por lo tanto, se libera lentamente; que tienen una elevada proporción de sustancias auxiliares y de relleno, que no son activas pero se requieren para el procesamiento; que generalmente no son muy adecuados para la aplicación externa; y que no se pueden medir adecuadamente y, por lo tanto, no pueden ser manipulados de forma confiable y/o presentan problemas durante la administración por el usuario final.

Una opción adecuada y conocida para proporcionar principios activos estabilizados en una forma de administración o dosificación es dispersar los principios activos en un sistema de excipientes y someter esta mezcla a liofilización. Para hacerlo, se seleccionan generalmente sustancias que muestran buenas propiedades de disolución e hinchamiento y que, en tal caso, gracias al hinchamiento, permiten una texturización efectiva, de manera que el sistema de principios activos disuelto y/o disperso en la sustancia que se hincha se puede usar directamente como forma de administración. Gracias a su buena solubilidad, tales sistemas son conocidos y adecuados para proporcionar formas de administración por vía oral, y también para producir formas de administración cosméticas y farmacéuticas para aplicación externa. En este contexto, existe un interés particular por proporcionar las llamadas formas de administración en unidades individuales, que permiten que el usuario final administre la dosis de principio activo con mayor precisión y de manera más simple. Aquí, las formas de administración en unidades individuales son sistemas de administración que, a diferencia de los polvos o los gránulos, contienen la cantidad deseada y necesaria del principio activo en una unidad de administración individual (p. ej., un comprimido o una cápsula) pero sin las desventajas de tener baja solubilidad o no ser adecuadas para la aplicación externa.

Por ello, tales formas de administración en unidades individuales fácilmente solubles y estabilizadas frente a la humedad por secado destinadas a la administración oral y/o externa de principios activos inestables son cada vez de mayor interés en realizaciones de gran tamaño, particularmente si se deben administrar grandes cantidades de principios activos. El desafío particular en este caso es, por lo general, proporcionar niveles elevados del principio activo en una forma que se disuelva rápidamente y, en la medida de lo posible, por completo o sin residuos, en un intento por maximizar la cantidad de principio activo y minimizar la proporción de excipientes o sustancias auxiliares en la composición. Cuanto menor es la proporción de excipientes y/o sustancias auxiliares, mayor es la medida en la que, en general, la disolución se produce sin residuos y de manera completa pero también, en general, menor la estabilidad mecánica de las formas individuales, siendo esta de relevancia para el empaque, el almacenamiento y la manipulación, particularmente si se trata de elementos moldeados de gran tamaño.

Los excipientes hinchables o solubles que se utilizan comúnmente en tales formas de administración se seleccionan, por lo general, de entre excipientes que tienen propiedades de hinchamiento y solubilidad particularmente buenas, sobre todo en medios neutros a alcalinos, de manera que tengan propiedades particularmente buenas para el procesamiento en ese rango de pH. Además, en las formulaciones para aplicación externa, es habitual el uso de formulaciones neutras o ligeramente alcalinas, dado que las mismas generalmente tienen mayor compatibilidad dérmica y son menos propensas a causar irritación. Como consecuencia, sin embargo, surge el problema —especialmente en el caso de los principios activos ácidos, es decir, aquellos principios activos cuya tendencia a la disolución depende del pH y, por tanto, están presentes en forma disociada en condiciones neutralizadas y/o alcalinas— de que tales sistemas, particularmente en caso de que tengan niveles elevados de principio activo, se pueden liofilizar únicamente con ciertas limitaciones. En primer lugar, debido a la elevada tendencia a la disolución de tales principios activos, la concentración iónica formada en la formulación a liofilizar es tan alta que se reduce el punto de congelación de la composición, lo que presenta un impedimento inadmisiblemente para las condiciones de liofilización. Además, la elevada concentración iónica del producto liofilizado aumenta su higroscopicidad de tal manera que, en particular, las formulaciones con bajos niveles de excipientes, que son críticos para la estabilidad mecánica de las composiciones liofilizadas, no tienen estabilidad suficiente. Algunos ejemplos de principios activos ácidos conocidos e importantes que tienen las propiedades mencionadas son el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, y el ácido acetilsalicílico (AAS) y sus derivados.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formas de administración en unidades individuales fácilmente medibles y de gran tamaño con altas cargas de principios activos inestables, particularmente los ácidos, con alta tendencia a la disociación dependiente del pH y baja proporción de excipientes insolubles o hinchables y, por lo tanto, con solubilidad rápida y completa y excelente estabilidad mecánica, para uso cosmético y farmacéutico, tanto externo como oral.

En los documentos US 5 405 616 y DE4201179 se describen *pellets* o formas farmacéuticas de uso individual de cierto tamaño medibles y cargados con principios activos, que están diseñados para permitir la entrega de principios activos sensibles a la hidrólisis (tales como las vitaminas, por ejemplo, especialmente, la vitamina C) para aplicaciones farmacéuticas y cosméticas. Los excipientes que se utilizan allí se basan preferentemente en proteínas. Los *pellets* se producen mediante la introducción de gotas de dispersiones de las sustancias proteicas de andamiaje y, opcionalmente, principios activos cosméticos o farmacéuticos en fluidos inertes muy fríos, preferentemente nitrógeno líquido, y la posterior separación y liofilización de los *pellets*. Sin embargo, para formar *pellets* en estas condiciones, se requiere la presencia de sustancias de andamiaje proteicas, especialmente colágeno y/o derivados del colágeno, dado que únicamente tales sustancias de andamiaje proteicas pueden formar *pellets* estables en estas condiciones. Además, el método de producción que se describe aquí no permite producir elementos moldeados que tengan un elevado contenido de principios activos y solo una proporción pequeña de sustancias de andamiaje. Aunque el método descrito se presenta como particularmente adecuado para suministrar principios activos sensibles a

la hidrólisis, tales como el ácido ascórbico (vitamina C) o el ácido acetilsalicílico, las composiciones que se describen en los ejemplos se caracterizan consistentemente por una cantidad del constituyente de andamiaje que es un múltiplo de la proporción de principios activos. Por lo tanto, el método no es adecuado para proporcionar *pellets* que tengan concentraciones de principios activos particularmente altas en comparación con el material excipiente de andamiaje. Esto también se relaciona con el grado de estabilización de la composición particularmente alto que exige el método de introducción de gotas utilizado.

Una situación problemática similar se presenta con el método que se describe en el documento US 5 843 347 para la producción de partículas farmacéuticas porosas que, de acuerdo con la descripción, se deben obtener en tamaños máximos de 5 mm. En el método que se utiliza en dicho documento, se extrude una mezcla de los principios activos en una matriz y el material extrudido se corta en partículas del tamaño deseado que, luego, se liofilizan para formar los elementos moldeados porosos. Sin embargo, los ejemplos de trabajo muestran que únicamente se pueden obtener las llamadas microperlas, con diámetros máximos de 1,5 mm. Esto se puede atribuir al uso, de acuerdo con la invención, de un método de extrusión y corte que requiere cierta estabilidad mecánica en el material extrudido. Esta estabilidad se puede alcanzar, en general, mediante una proporción relativamente alta de polímeros de andamiaje y/o excipientes y estabilizadores o sustancias de relleno. Sin embargo, si se utilizan únicamente pequeñas cantidades de sustancias auxiliares o excipientes estabilizantes en comparación con el contenido de principios activos, únicamente se pueden obtener microperlas muy pequeñas, como se muestra en este documento. La revelación no contempla una posibilidad específica para estabilizar principios activos inestables, particularmente los llamados ácidos.

Otro método, que involucra la producción de una emulsión que contiene el principio activo, el vertido de tal emulsión en un molde y la posterior liofilización de la emulsión, se describe en el documento WO 05/073296. Los elementos moldeados que se pueden producir mediante este método, de acuerdo a las afirmaciones de la descripción, están disponibles en tamaños de 0,2 a 5 mm y mayores, y se pueden disolver o dispersar en agua. Además, se afirma que este método ofrece la posibilidad de estabilizar principios activos inestables, tales como las vitaminas. A pesar de ello, el objeto del presente método es, principalmente, proporcionar elementos moldeados en los que los principios activos se incorporen en una emulsión de aceite en agua que, a los fines de producir esta emulsión, comprende también emulsionantes, tales como tensoactivos. Sin embargo, con este método también se observa que no se puede incorporar un contenido extremadamente alto de principios activos con bajas cantidades de la sustancia de andamiaje por motivos de estabilidad de los elementos moldeados de gran tamaño. Por lo tanto, se indica que la fracción de las sustancias de andamiaje está entre 10 % y 95 %, con un máximo de 5% de agente tensoactivo. Además, el ejemplo no da indicaciones de que el método descrito sea adecuado para la producción de elementos moldeados que consistan principalmente de un principio activo inestable frente a la humedad, especialmente uno ácido, con pequeñas cantidades del polímero estabilizante.

El documento JP 2004-149468 también revela un método para la estabilización frente a la humedad de un principio activo inestable, el L-ascorbil 2-fosfato, un derivado del ácido ascórbico (derivado de la vitamina C), mediante la liofilización de una mezcla de un principio activo y una sustancia de andamiaje para crear un elemento moldeado liofilizado y fácilmente soluble para el tratamiento cosmético. Sin embargo, en este método, el principio activo se estabiliza mediante el uso de una combinación altamente específica de sustancias de andamiaje que consiste en un oligosacárido, azúcar alcohólico y un polímero soluble en agua en proporciones específicas. A partir de las proporciones reveladas, es evidente que, también en este caso, los únicos elementos moldeados liofilizados cargados de principios activos obtenidos son aquellos en los que la fracción de sustancias de andamiaje estabilizantes supera por mucho la fracción del principio activo.

Tanto para la aplicación cosmética como para la farmacéutica de elementos moldeados de administración individual, se prefieren los elementos moldeados relativamente grandes y de tamaño y forma uniformes, dado que estos, a diferencia de los polvos o los *pellets* pequeños, las microperlas y los gránulos, son más fáciles de manipular para el usuario final, por lo que el esfuerzo se centra en proporcionar elementos moldeados de un tamaño que permita el uso de una única forma de dosificación por aplicación. Además, los elementos moldeados relativamente grandes, que pueden tener, por ejemplo, coloración, también tienen una impresión estética superior.

En ciertos casos, no se prefiere el uso de sustancias proteicas de andamiaje. Por ejemplo, ciertos usuarios finales prefieren cada vez más los productos hechos íntegramente a base de plantas, particularmente en la cosmética. Este tipo de preferencia se basa, entre otras cosas, en consideraciones éticas fundamentales.

El procesamiento de proteínas también requiere, por lo general, pasos complicados de preparación y purificación. Además, en el caso de la aplicación externa sobre la piel, las sustancias de andamiaje proteicas también están, muchas veces, limitadas en términos de su espectro de propiedades, dado que siempre están compuestas de los mismos aminoácidos.

Para obtener elementos moldeados de gran tamaño que se disuelvan particularmente rápido y, en la medida de lo posible, por completo, con una alta carga de principios activos —algo deseable en aplicaciones tanto cosméticas como farmacéuticas, donde tal carga hace posible, en particular, suministrar de manera estable principios activos sensibles a la humedad y, en particular, los llamados ácidos, tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, o el ácido acetilsalicílico y sus derivados— las sustancias de andamiaje particularmente adecuadas son, por los motivos expuestos, aquellas no proteinogénicas, tales como, en particular, las sustancias de andamiaje poliméricas de origen vegetal, tales como los polisacáridos de alto peso molecular (p. ej., los alginatos), o los poliaminosacáridos animales, tales como la quitina y sus derivados, particularmente el quitosano, por motivo también de su comportamiento en solución y su elevada capacidad de formar geles, para la producción de tales elementos moldeados de principios activos.

Así, por ejemplo, el documento DE 10248314, publicado también bajo el nombre WO 2004/035023, describe elementos moldeados cargados con un principio activo que tienen forma regular y gran tamaño y se pueden obtener mediante la liofilización de una mezcla de un principio activo y una sustancia de andamiaje vertida en moldes. Los elementos moldeados obtenidos mediante el método descrito se caracterizan por una buena estabilidad mecánica y una alta velocidad de disolución. Los elementos moldeados que se describen se pueden obtener con una proporción de sustancia de andamiaje de origen vegetal de un mínimo de 10 %p/p sobre la composición total. Aunque, en principio, se mencionan como contenidos posibles de principio activo aquellos en el intervalo de 0 a 85 %p/p, se enfatizan como preferentes las cargas de principio activo  $\leq 50$  %p/p. Los ejemplos respaldan únicamente las realizaciones con un máximo de 25 %p/p de principio activo (ejemplo 4). Además, el documento no da indicaciones sobre un pH específico de los elementos moldeados que se revelan en él, tales como, en particular, un  $\text{pH} < 7$ , por no mencionar un  $\text{pH} \leq 6$  o un  $\text{pH} \leq 4$ . Se enumeran como posibles principios activos múltiples grupos y clases de principios activos. Este documento no presenta una orientación específica hacia la estabilización de principios activos inestables, especialmente aquellos que tienen baja estabilidad frente a la humedad y muestran una marcada tendencia a la disociación en entornos neutros a alcalinos (los llamados principios activos ácidos), ni tampoco indicación alguna de la estabilización de tales principios activos inestables ácidos mediante un ajuste específico del pH. La velocidad de disolución de los elementos moldeados descritos está en el orden de  $< 4$  minutos y es función, en principio, de la cantidad específica de sustancias de andamiaje.

Fundamentalmente, las preparaciones con una fracción particularmente baja de sustancias de andamiaje se disuelven más rápidamente y de manera más completa que aquellas con mayor proporción de sustancias de andamiaje.

Sin embargo, en el caso de los elementos moldeados de tamaño particularmente grande, especialmente aquellos basados en sustancias de andamiaje de origen vegetal, tales como los alginatos, y su uso en muy baja proporción en comparación con el principio activo presente, surge rápidamente el problema de lograr estabilidad mecánica suficiente para producir elementos moldeados que tengan un diseño regular y una solubilidad rápida y completa del tipo que se necesita no solo para las aplicaciones externas sino también para la administración por vía oral.

Hasta el momento, incorporar y estabilizar, en particular, grandes cantidades de dichos principios activos ácidos inestables frente a la humedad —tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, o el ácido acetilsalicílico y sus derivados— que, además de gran sensibilidad a la humedad, tienen un efecto reductor del punto de congelación debido a su tendencia a la disociación, no ha sido posible en composiciones liofilizadas tales como los elementos moldeados liofilizados que contienen sustancias de andamiaje revelados en el documento DE 10248314. Debido al efecto reductor del punto de congelación de tales principios activos disociados, generalmente se forman grandes cristales de hielo en el elemento moldeado congelado, con una alta proporción de agua no congelable con concentraciones elevadas de principio activo y/o concentraciones iónicas elevadas, lo que provoca el colapso estructural parcial del producto liofilizado final y lo que se conoce como descongelación parcial del elemento moldeado, de manera que, hasta el momento, no ha sido posible producir elementos moldeados uniformes y mecánicamente estables con una apariencia atractiva mediante los métodos descritos.

En el documento DE 2017373, el problema de la descongelación parcial de altas cantidades de vitamina C reductora del punto de congelación en la producción de formas farmacéuticas mecánicamente estables, estables frente a la humedad y medibles, con solubilidad rápida y completa, se resuelve al mezclar la fracción de vitamina C, que ya es inusualmente alta con una concentración aproximada de 30 %p/p, con aproximadamente 70 %p/p de una sustancia de andamiaje y glicina proteinogénica de relleno tras haber espumado la vitamina C de antemano con un copolímero en bloque sintético.

Sin embargo, el uso de tales copolímeros en bloque sintéticos en preparaciones cosméticas y farmacéuticas es indeseable, dado que, en principio, se debe minimizar el uso de sustancias sintéticas o de excipientes, sustancias auxiliares o adyuvantes sin un efecto farmacológico real, con el fin de evitar posibles efectos secundarios toxicológicos o farmacológicos. Además, como se mencionó, el agregado de sustancias

excipientes poliméricas reduce, en principio, la solubilidad de las preparaciones a medida que aumenta su proporción, por lo que es deseable trabajar con cantidades tan pequeñas como sea posible y, a la vez, usar, dentro de lo posible, sustancias excipientes o poliméricas naturales y toxicológicamente inobjektibles.

5 Así, el objeto de la presente invención era proporcionar una composición liofilizada en la que se puedan mantener cantidades extremadamente altas de principios activos inestables, especialmente los llamados principios activos ácidos (a saber, principios activos con un valor de  $pK_a \leq 7$  a  $25^\circ C$ ), en una forma estabilizada a largo plazo que, al momento de la aplicación, se pueda liberar y sumergir de manera rápida, eficiente, específica y con alta actividad. Asimismo, el objeto era encontrar una posibilidad para incorporar, en estas composiciones liofilizadas, grandes cantidades de tales principios activos ácidos que, en principio, tienen un efecto reductor del punto de congelación y que, hasta el momento, no se han podido usar en tales cantidades para la producción de preparados liofilizados. Además, el objeto era diseñar estas composiciones de principios activos estables de tal manera que tuvieran una resistencia mecánica elevada y tamaño suficiente para poder usarse, en particular, en forma de unidades de dosis individuales o por aplicación en dosis individuales para administración cosmética o farmacéutica. En este caso, las composiciones han de ser adecuadas indistintamente para aplicación externa y para administración oral o peroral.

Sorprendentemente, se descubrió que, a partir del mencionado documento DE 10248314 (WO 2004/035023), también se pueden producir elementos moldeados estables, de gran tamaño y cargados con principios activos que, con un contenido de principios activos mayor a 50 %p/p y una fracción de sustancias de andamiaje  $\leq 15$  %p/p —a excepción de proteínas, donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano—, se encuentran en el límite del rango del documento DE 10248314 y, en particular, por encima del mismo. Aquí es posible introducir, sorprendentemente, principios activos inestables y ácidos en particular —que, dado su efecto reductor del punto de congelación, no se han podido incorporar hasta el momento en cantidades tan grandes a composiciones liofilizadas de este tipo— al ajustar previamente los preparados a los que se introducen los principios activos a un  $pH < 7$ , preferentemente un  $pH \leq 6$ , más preferentemente un  $pH \leq 5$ , muy preferentemente un  $pH \leq 4$ .

A partir del documento DE 102006038629, se conocen composiciones liofilizadas que comprenden al menos 10 %p/p de excipientes y también hasta 50 %p/p de principios activos en forma estabilizada, preferentemente en forma de derivados de principios activos y/o precursores de principios activos. Los principios activos que se identifican como preferentes en tal caso son los del grupo de las vitaminas, tales como, en particular, la vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados. Además, las composiciones contienen hasta 50 %p/p de un agente para formar el principio activo a partir de la forma estabilizada al momento del acceso de una fase acuosa a la composición. Los agentes de liberación de este tipo se seleccionan, preferentemente, de entre el grupo de las enzimas. Sin embargo, el documento DE 102006038629 no da indicaciones sobre un pH específico de los elementos moldeados que se revelan en él, tales como, en particular, un  $pH < 7$ , por no mencionar un  $pH \leq 6$ , o un  $pH \leq 4$ . Únicamente a propósito de los materiales excipientes del grupo de los alginatos se menciona un pH preferente entre 6 y 8 para tales materiales. Sin embargo, este pH caracteriza únicamente los alginatos utilizados y no permite arribar a conclusión alguna respecto del pH de los elementos moldeados que se pueden obtener, en última instancia, mediante la invención.

La correspondiente solicitud de patente internacional WO 2008/020066 va más allá del contenido revelado en el mencionado documento DE 102006038629 en la medida que incluye, adicionalmente, los ejemplos de trabajo 1 al 5. En este documento, los ejemplos 1 a 3 revelan la producción de una composición liofilizada, en donde el pH se ajusta al rango de 4 a 5 y las composiciones que se pueden obtener tienen aproximadamente 16 %p/p de material excipiente y aproximadamente 1,6 %p/p de principio activo estabilizado (glucósido de ascorbilo). Adicionalmente, las composiciones contienen aproximadamente 82 %p/p de la enzima glucoamilasa en forma de una solución enzimática comercial (Novozym 300 GL; 10-40%) y también, opcionalmente, otras sustancias auxiliares. La solución enzimática comercial Novozym 300 GL contiene entre 10 % y 40 % de glucoamilasa que, por ende, puede estar presente en la composición en una proporción entre 8 %p/p y 33 %p/p, aproximadamente.

Aunque las enzimas también podrían, en principio, funcionar como principios activos, en este caso las mismas no están alcanzadas por la definición de principios activos, que están presentes, en particular, en forma de derivados estabilizados. La glucoamilasa se incorpora a las composiciones únicamente como agente de liberación, que libera el principio activo (ácido ascórbico) cuando ingresa líquido. En cada caso, incluso si se tiene en cuenta el contenido de enzimas, los ejemplos 1 al 3 del documento WO 2008/020066 no revelan un contenido de principios activos  $\geq 50$  %p/p. Por lo tanto, los documentos DE 102006038629 y WO 2008/020066 no revelan composiciones con un contenido de principios activos  $> 50$  %p/p y un  $pH < 7$ , por no mencionar un  $pH \leq 6$  o un  $pH \leq 4$ .

Además, el documento FR 2 886 845 revela composiciones secas que pueden comprender sustancias de andamiaje, tales como alginatos de sodio, en una proporción de 15 a 75 %p/p y también ácido ascórbico en

una proporción de 0,1 a 80 %p/p, y que se pueden obtener, entre otros métodos, por liofilización. Sin embargo, este documento no incluye indicaciones específicas sobre la selección de un valor específico de pH, particularmente dado que el problema de la estabilización del principio activo inestable (ácido ascórbico) se resuelve, en este documento, mediante el agregado del copolímero de ácido maleico. Así, este documento tampoco incluye indicaciones sobre una composición liofilizada con un contenido de principio activo  $\geq 50$  %p/p y un pH específico  $< 7$ , por no mencionar un pH  $\leq 6$  o un pH  $\leq 4$ . Únicamente se informa un valor de pH específico (a saber, pH 6) en relación al ejemplo de trabajo 1, en el que la composición que se revela no se caracteriza por un contenido de principio activo  $\geq 50$  %p/p. Así, el documento FR 2 886 845 tampoco sugiere un elemento moldeado liofilizado con un contenido de principio activo  $\geq 50$  %p/p y un pH específico  $< 7$ , por no mencionar un pH  $\leq 6$  o un pH  $\leq 4$ .

El documento EP 0888769 revela composiciones cosméticas en forma liofilizada con un contenido entre 10 y 30 %p/p de alginatos y entre 70 y 90 %p/p de principios activos, en donde los principios activos mencionados comprenden extractos de plantas, extractos de algas, sustancias minerales y trazas de otros elementos, y también proteínas marinas, tales como, en particular, colágenos marinos y/o nucleótidos marinos. No se revelan principios activos del grupo de los principios activos ácidos. Además, incluso en el documento EP 0888769, no hay indicaciones de un pH específico de las composiciones de la invención, tales como, en particular, un pH  $< 7$ , por no mencionar un pH  $\leq 6$  o un pH  $\leq 4$ .

Por lo tanto, sorprendentemente, se tuvo éxito al obtener un elemento moldeado cargado con principios activos liofilizado y mecánicamente estable que, además, se ha mejorado una vez más sobre la base de una fracción de sustancias de andamiaje extremadamente baja de acuerdo con la invención, siendo esta mejora relativa a la solubilidad frente a sistemas conocidos, tales como los que se describen en el documento DE 10248314.

Además, se ha descubierto, sorprendentemente, que, mediante la selección del quitosano como sustancia de andamiaje, se pueden mejorar aún más la estabilidad y las propiedades de disolución de tales elementos moldeados cargados con principios activos liofilizados con fracciones muy bajas de sustancias de andamiaje.

Esto se puede atribuir, fundamentalmente, a la solubilidad particularmente buena del quitosano en rangos de pH ácido.

Ni el documento DE 10248314, ni el DE 2017373 ni ningún otro de los documentos aquí mencionados revela una forma con una fracción tan baja de sustancias de andamiaje, especialmente seleccionadas de entre el grupo compuesto por los derivados de la quitina, como el quitosano o el almidón cationizado o la carboximetilcelulosa cationizada, y con un nivel correspondientemente elevado de principios activos, particularmente de principios activos ácidos reductores del punto de congelación, que se pueden incorporar al ajustar el pH a un valor  $< 7$ , preferentemente un valor  $\leq 6$ , más preferentemente un valor  $\leq 5$ , muy preferentemente un valor  $\leq 4$ , para obtener elementos moldeados liofilizados porosos con las propiedades deseadas de estabilidad mecánica, disolución y tamaño para su uso en aplicaciones cosméticas y farmacéuticas de dosis individuales.

Así, la invención provee elementos moldeados liofilizados que contienen  $> 50$  %p/p de uno o más principios activos y  $\leq 15$  %p/p de una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado, y cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH menor a 7.

Adicionalmente, la invención provee un método para producir estos elementos moldeados liofilizados, la combinación de tales elementos moldeados liofilizados en kits de piezas junto con soluciones acuosas, y el uso de los elementos moldeados liofilizados y las combinaciones en kits de piezas para aplicaciones farmacéuticas y cosméticas.

En el contexto de la presente invención, se entiende por elemento moldeado un cuerpo geométrico de forma regular, incluidos, en particular, los que tienen forma de esfera, de cuboide, de pirámide y de estrella, así como aquellos moldeados en base a formas naturales, tales como, por ejemplo, los que tienen forma de animal (por ejemplo, animales marinos, tales como las estrellas marinas o los frutos de mar, tales como los mejillones), forma de planta o de partes de plantas (tales como las hojas), etc. Todas estas formas se pueden obtener mediante el método que se describe más adelante para producir los elementos moldeados para utilizar de acuerdo con la invención. En la invención se prefieren las formas uniformes, regulares y esféricas, tales como, en particular, las de geometría esférica, dado que el cociente superficie/volumen particularmente favorable las hace particularmente ventajosas a la hora de incorporar grandes cantidades de principios activos ácidos reductores del punto de congelación, tales como, por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o el ácido acetilsalicílico y sus derivados. La vía de sublimación con el producto

ya seco es corta y simétrica en todas las direcciones, lo que facilita el transporte de vapor a través del material ya seco durante el proceso de liofilización.

La invención también abarca la inclusión de varios de los elementos moldeados mencionados dentro un contenedor. También se pueden obtener mezclas de elementos moldeados con diferentes geometrías o diferentes tamaños. Los elementos moldeados pueden empaquetarse de manera individual pero, preferentemente (especialmente en aplicaciones cosméticas), varios elementos moldeados están presentes unos junto a otros, en contacto, dentro de un contenedor. Sobre la base del método para producir los elementos moldeados utilizados, los volúmenes de los elementos moldeados no se restringen *per se*. Los volúmenes son, por motivos de utilidad, preferentemente, al menos aprox. 0,1 cm<sup>3</sup>, preferentemente 0,3 cm<sup>3</sup>, más preferentemente al menos aprox. 0,5 cm<sup>3</sup>, incluso más preferentemente al menos aprox. 0,6 cm<sup>3</sup>. En el extremo superior, los volúmenes se limitan, por motivos de utilidad, a aprox 6 cm<sup>3</sup>, preferentemente a aprox. 5 cm<sup>3</sup>, más preferentemente a aprox. 4 cm<sup>3</sup>. Los factores que determinan el tamaño de los elementos moldeados incluyen la forma de administración deseada o el sitio de aplicación externa de los elementos moldeados. Por ejemplo, en el caso del uso cosmético o farmacéutico externo, la aplicación a zonas extensas del cuerpo o el cabello (p. ej., la aplicación directa de los elementos moldeados humedecidos en la espalda, etc., o su uso como aditivo de baño) permite el uso de elementos moldeados relativamente grandes, mientras que, en el caso de la aplicación a partes más pequeñas del cuerpo (por ejemplo, los cachetes, etc.), se prefieren los elementos moldeados más pequeños.

Al producir elementos moldeados para administración por vía oral, el tamaño también se puede adaptar. Por ejemplo, se puede imaginar la adaptación del tamaño de los elementos moldeados al grupo diana correspondiente, con la posibilidad de ofrecer a los usuarios de mayor edad elementos moldeados más grandes que se puedan manipular más fácilmente y ofrecer a los usuarios jóvenes o los niños, por ejemplo, elementos moldeados de tamaño adecuado en proporción a su tamaño corporal y al cumplimiento en el uso que se puede esperar de los pacientes de cada edad.

El diámetro de un elemento moldeado (la máxima distancia entre dos puntos en un elemento moldeado de cualquier geometría) es, por motivos de utilidad, al menos aprox. 3 mm, preferentemente al menos aprox. 5 mm, más preferentemente al menos aprox. 7 mm, incluso más preferentemente al menos aprox. 8 mm. Por otra parte, el diámetro de un elemento moldeado (la máxima distancia entre dos puntos en un elemento moldeado de cualquier geometría) es, por motivos de utilidad, a lo sumo aprox. 60 mm, preferentemente aprox. 50 mm, más preferentemente aprox. 40 mm, incluso más preferentemente aprox. 30 mm.

Por los motivos antedichos, un elemento moldeado particularmente preferente tiene una geometría sustancialmente geométrica, estando el diámetro de las esferas entre 3 y 30 mm, preferentemente entre 5 y 20 mm, más preferentemente entre 7 y 15 mm, incluso más preferentemente entre 8 y 14 mm. Se prefieren, particularmente, los elementos moldeados con un diámetro mínimo de 6 mm.

Los elementos moldeados liofilizados de la invención comprenden al menos uno o dos o más principios activos, en una proporción de más de 50 %p/p sobre la composición total liofilizada. Los principios activos incluyen, en particular, principios activos cosméticos, terapéuticos y/o farmacéuticos adecuados para la aplicación externa y también para la administración oral o peroral. El elemento moldeado usado de acuerdo con la invención comprende, preferentemente, al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. Así, los elementos moldeados de la invención son, preferentemente, agentes cosméticos o terapéuticos.

Los elementos moldeados cosméticos en el sentido de la invención, es decir, los elementos moldeados producidos con principios activos cosméticos, son esencialmente agentes de acuerdo con la definición del Código Alemán de Alimentos, Requisitos y Forrajes (LFGB), es decir, sustancias o preparados de sustancias previstos para usarse externamente sobre una persona con el fin de limpiar, cuidar o modificar la apariencia o el olor del cuerpo, o para impartir olores, a menos que estén previstos principalmente para aliviar o eliminar enfermedades, dolencias, dolores físicos o manifestaciones médicas. En este sentido, los elementos moldeados usados de acuerdo con la invención son, por ejemplo, productos para el baño, agentes para el lavado y la limpieza de la piel, agentes para el cuidado de la piel, especialmente agentes para el cuidado del cutis, productos cosméticos para los ojos, agentes para el cuidado de los labios, agentes para el cuidado de las uñas, agentes para el cuidado de los pies, agentes para el cuidado del cabello, especialmente champús para el cabello, acondicionadores para el cabello, suavizantes para el cabello, etc., agentes fotoprotectores, bronceadores y aclaradores de la piel, agentes despigmentantes, desodorantes, antitranspirantes, depiladores, repelentes para insectos, etc., o tales productos combinados.

Los siguientes son algunos ejemplos de compuestos con actividad cosmética y, si corresponde, actividad terapéutica —por ejemplo, actividad dermatológica—: agentes contra el acné, agentes antimicrobianos, antitranspirantes, astringentes, desodorantes, depiladores, acondicionadores para la piel, agentes para el pulido de la piel, agentes para mejorar la hidratación de la piel, tales como el glicerol o la urea, agentes

5 bloqueadores solares, agentes queratolíticos, limpiadores de radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes contra la caspa, principios activos antisépticos, principios activos para tratar los signos del envejecimiento de la piel y/o agentes que modulan la diferenciación y/o proliferación y/o pigmentación de la piel, vitaminas tales como la vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados, tales como, por ejemplo,  
 10 glucósidos tales como el glucósido de ascorbilo, o ésteres del ácido ascórbico, tales como el fosfato de ascorbilo sódico o magnésico o el palmitato de ascorbilo y el estearato de ascorbilo, los ésteres fosfato de L-ascorbilo; sales de metales alcalinos tales como las sales sódicas y potásicas de los ésteres fosfato de L-ascorbilo; las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales magnésicas y cálcicas de los ésteres fosfato de L-ascorbilo; las sales de metales trivalentes, tales como las sales de aluminio de los ésteres  
 15 fosfato de L-ascorbilo; las sales de metales alcalinos de los ésteres sulfato de L-ascorbilo, tales como las sales sódicas y potásicas de ésteres sulfato de L-ascorbilo; las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de aluminio de los ésteres sulfato de L-ascorbilo; las sales de metales alcalinos tales como las sales sódicas y potásicas de los ésteres L-ascórbicos; las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales magnésicas y cálcicas de los ésteres L-ascórbicos; y las sales de metales trivalentes tales como las sales de aluminio de los ésteres L-ascórbicos.

Principios activos con efectos secundarios irritantes, tales como los ácidos alfa-hidroxi, los ácidos  $\beta$ -hidroxilo, los ácidos alfa-ceto, los ácidos  $\beta$ -ceto, los retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico), las antralinas (dioxiantranol), los antranoides, los peróxidos (especialmente el peróxido de benzoilo), el minoxidil, las sales de litio, los antimetabolitos, la vitamina D y sus derivados; las catequinas, los flavonoides, las ceramidas, los ácidos grasos poliinsaturados, los ácidos grasos esenciales (p. ej., el ácido gamma-linolénico), las enzimas, las coenzimas, los inhibidores de enzimas, los agentes hidratantes, los agentes calmantes para la piel, los agentes detergentes o formadores de espuma, y sustancias de relleno inorgánicas o sintéticas, o sustancias decorativas tales como pigmentos o tinturas y partículas de color para bases, formulaciones de maquillaje y otros agentes para embellecimiento y coloreo de los ojos, los labios, la cara, etc., y también los agentes abrasivos.

También se pueden mencionar los extractos de principios activos de origen vegetal y/o los extractos o sustancias individuales que de ellos se obtienen. El extracto de principios activos se selecciona, en general,  
 30 de entre el grupo que consiste en extractos sólidos de origen vegetal, extractos líquidos de origen vegetal, extractos hidrófilos de origen vegetal, extractos liofílicos de origen vegetal, ingredientes individuales de origen vegetal; y también mezclas de los mismos, tales como los flavonoides y sus aglicanos: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, herpertina, Ginkgo biloba (p. ej., glucósidos de ginkgoflavona), extracto de Crataegus (p. ej., procianidinas oligoméricas), alforfón (p. ej., rutina), hojas de abedul (p. ej., glucósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de sauco (p. ej., rutina), flores de tilo (p. ej., aceite esencial con quercetina y farnesol), aceite de hierba de San Juan (p. ej., extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (p. ej., extractos oleaginosos de las flores con aceite esencial, extractos polares con flavonoides), toronjil (p. ej., flavonas, aceite esencial); estimulantes inmunes: Echinacea purpurea (p. ej., extractos alcohólicos, savia fresca, savia prensada), Eleutherococcus senticosus; alcaloides: Rauwolfia (p. ej., prajmalina), brusela (p. ej., vincamina); otros productos fitofarmacéuticos: aloe, castaño de Indias (p. ej., aescina), ajo (p. ej., aceite de ajo), piña (p. ej., bromelinas), ginseng (p. ej., ginsenósidos), frutos de cardo mariano (p. ej., extractos de silimarina estandarizados), raíz de rusco (p. ej., ruscogenina), valeriana (p. ej., valepotriatos, tinturas de valeriana), kava (p. ej., kavalactonas), flores de lúpulo (p. ej., amargos de lúpulo), extracto de pasionarias, genciana (p. ej., extracto etanólico), extractos farmacológicos que contienen antraquinona, p. ej., savia de Aloe vera con aloína, extracto de polen, extracto de algas, extracto de raíz de regaliz, extracto de palma, Galphimia (p. ej., tintura madre), muérdago (extracto acuoso-etanólico), fitoesteroles (p. ej., beta-sitosterina), verbasco (p. ej., extracto acuoso-alcohólico), Drosera (p. ej., extracto de licor de vino), frutos del espinillo de mar (p. ej., aceite de espinillo de mar o jugo obtenido del mismo), raíz de malvavisco, extracto de raíz de primula, extractos de planta fresca de malva, consuelda, hiedra, cola de caballo, milenrama, siete venas (p. ej., savia prensada), ortiga mayor, la lechuga tipo Saladin, perejil; extractos vegetales de Neurolaena lobata, Tagetes lucida, Teeoma siems, Momordica charantia y Aloe vera.

Los principios activos cosméticos y farmacéuticos preferentes son aquellos que tienen una inestabilidad importante hacia la degradación o la descomposición, en particular aquella causada por el ingreso de humedad y que, además, generan un pH ácido en solución acuosa en virtud de los grupos ácidos presentes en el principio activo (nos referimos a ellos como principios activos ácidos). Un principio activo particularmente preferente, que tiene un uso muy difundido, particularmente en cosmética, y forma parte del grupo de los principios activos inestables, ácidos y reductores del punto de congelación, es el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados, o bien la vitamina A y sus derivados.

A diferencia de los elementos moldeados descritos anteriormente, que se utilizan principalmente en cosmética, los elementos moldeados usados con fines terapéuticos (medicamentos) son aquellos que comprenden al menos un principio activo farmacéutico o terapéutico, incluidos, en particular, los principios activos dermatológicos, y que, en el sentido de la Ley Alemana de Productos Farmacéuticos, están previstos

para fines que incluyen curar, aliviar o prevenir enfermedades, dolencias, dolores físicos o manifestaciones médicas. Tales agentes y/o principios activos están pensados no solo para aplicación externa sino también para administración por vía oral o peroral.

5 Los principios activos para aplicación externa son, en particular, aquellos que tienen actividad sobre la piel, o bien los principios activos transdérmicos. Estos incluyen, por ejemplo, los siguientes: agentes para tratar afecciones cutáneas; analgésicos adecuados para aplicación externa, p. ej., dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; agentes antiirreumáticos antiinflamatorios (NSAID), p. ej., indometacina, diclofenac, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y sus derivados, tales como el ácido acetilsalicílico, oxicam; hormonas esteroides, p. ej., betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; agentes para la gota, p. ej., benzbromarona, alopurinol; agentes dérmicos externos, incluidos los agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, las sales de plata o la plata coloidal, los agentes antimicóticos, los principios activos antivirales, los principios activos antiinflamatorios, los principios activos antipruriginosos, los principios activos anestésicos, p. ej., la benzocaína, los corticoides, los agentes para el acné, los principios activos antiparasitarios; las hormonas adecuadas para la aplicación externa; los agentes terapéuticos venosos; los inmunosupresores, etc., todos para aplicación externa.

20 Los agentes terapéuticos preferentes para la aplicación externa son los analgésicos, p. ej., los inmunosupresores, las hormonas, los agentes para tratar afecciones cutáneas, tales como la neurodermatitis, la dermatitis atómica, etc. y los agentes antiherpéticos.

25 Los principios activos terapéuticos para la administración oral o peroral se pueden seleccionar de entre el grupo de los antihistamínicos, los antibióticos, los fármacos peptídicos, los antimicóticos, los antitusivos, los agentes mucolíticos, etc., los agentes antidiabéticos tales como, por ejemplo, la glibenclamida, las hormonas, las hormonas esteroides tales como la dexametasona, los glucósidos cardíacos tales como la digitoxina, los agentes terapéuticos cardíacos y circulatorios tales como, por ejemplo, los beta bloqueadores, los antiaritmicos, los antihipertensivos, los antagonistas del calcio, etc., los psicofármacos y los antidepresivos tales como, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos (NSMRI), los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), etc., los agentes neurolépticos, los anticonvulsivos o antiepilépticos, los agentes hipnóticos, los sedantes, los antilipémicos, los agentes analgésicos tales como, por ejemplo, los agentes antimigrañosos, el paracetamol, al ácido salicílico y sus derivados tales como el ácido acetilsalicílico, el diclofenac, el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno, etc., los agentes antiinflamatorios, los vasodilatadores, los diuréticos, los agentes para la gota, los citostáticos, los relajantes musculares, los extractos vegetales, las provitaminas tales como el betacaroteno, las vitaminas tales como las vitaminas C, A, B, E, etc., tierra silíceas, minerales y trazas de elementos, tales como, por ejemplo, potasio, magnesio, calcio, selenio, yodo, etc., suplementos dietarios y suplementos nutricionales, etc., todos ellos para administración oral o peroral.

40 Un principio activo particularmente preferente que se usa tanto para aplicación externa como para administración oral y peroral y que se seleccionó de entre el grupo de los principios activos inestables, ácidos y reductores del punto de congelación es el ácido salicílico y sus derivados, tales como el ácido acetilsalicílico (AAS). Otros principios activos terapéuticos ácidos y reductores del punto de congelación preferentes son el ácido clofíbrico, el ibuprofeno, el gemfibrozil, el fenoprofeno, el naproxeno, el ketoprofeno, la indometacina, el bezafibrato, el ácido tolfenámico, el diclofenac, el ácido meclofenámico, el paracetamol, la acitretina, la acrivastina, el ácido azelaico, la cromolina, el ácido etacrínico, la furosemida, la penicilina y sus derivados, el ácido risedrónico y sus derivados, el ácido lipoico y el ursodiol.

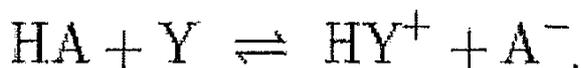
50 Los elementos moldeados liofilizados de la invención se caracterizan por una fracción de principio activo > 50 %p/p, preferentemente  $\geq 75$  %p/p, más preferentemente  $\geq 90$  %p/p, incluso más preferentemente  $\geq 95$  %p/p, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado. En particular, se prefiere un contenido de principio activo > 50 %p/p.

55 Los principios activos involucrados son, más particularmente, aquellos seleccionados de entre el grupo de los principios activos ácidos, es decir, aquellos que, en solución acuosa, producen un pH ácido en virtud de la presencia de grupos ácidos en la sustancia activa. Tales principios activos ácidos son, específicamente, aquellos cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH menor a 7, o aquellos que tienen un valor de  $pK_a \leq 7$  a 25 °C.

60 Aquí, el valor de  $pK_a$  corresponde al opuesto del logaritmo en base diez de la constante de disociación ácida  $K_a$ . La constante de disociación ácida  $K_a$  es una constante física que brinda información sobre la medida en la que una sustancia (HA) reacciona en una reacción de equilibrio con el agua, con proteólisis:



HA representa un ácido de Brønsted que es capaz de ceder un protón  $\text{H}^+$  a un solvente como el agua, dejando un anión  $\text{A}^-$ . La definición de Brønsted también vale, más generalmente, para sistemas no acuosos. En este caso, para un solvente protonizable Y arbitrario:



Aquí, la constante ácida  $K_a$  denota la constante de equilibrio de esta reacción y, por lo tanto, es una medida de cuán fuerte es un ácido. Cuanto más fuerte es el ácido, en mayor medida se desplaza la reacción hacia el lado derecho. Así, cuanto menor es el valor de  $\text{p}K_a$ , más fuerte es el ácido.

El valor de  $\text{p}K_a$  se determina mediante la medición del pH en lo que se conoce como media titulación. En este caso, se introduce una solución del ácido de concentración conocida y el pH se mide, por ejemplo, con una sonda de pH. Entonces, el ácido se neutraliza parcialmente con una solución estándar de una base con la misma valencia que el ácido introducido. En este caso, se agrega exactamente la mitad de la cantidad molar del ácido de la carga inicial. Entonces, se determina el pH nuevamente. La relación es la siguiente:

$$\text{p}K_s = -\lg K_s = -\lg \frac{c[\text{H}^+] \cdot c[\text{A}^-]}{c[\text{HA}]}$$

Leyenda:

$\text{p}K_s = \text{p}K_a$

$\lg K_s = \lg K_a$

Dado que, luego de agregar la mitad de la cantidad molar,  $c[\text{A}^-] = c[\text{HA}]$ , se cumple en el llamado punto de media titulación que  $\text{p}K_a = \text{pH}$ .

Los principios activos ácidos de este tipo poseen una tendencia a la disociación alta y dependiente del pH, por lo que el principio activo está presente en forma disociada con una elevada concentración iónica en los rangos de pH neutros a alcalinos. Entonces, una elevada concentración iónica de este tipo produce un efecto reductor del punto de congelación, que tiene las consecuencias perjudiciales mencionadas anteriormente para el proceso de liofilización. Este es el motivo por el cual, hasta el momento, tales principios activos no se han podido convertir satisfactoriamente a formas liofilizadas estables, o bien se han podido convertir en tales formas únicamente en concentraciones muy bajas y/o con un costo muy elevado, en procesos de liofilización con un régimen de trabajo a temperaturas ultrabajas y tiempos de secado muy prolongados.

En una realización preferente, los elementos moldeados liofilizados de la invención contienen, sobre la composición total de los elementos moldeados liofilizados, > 50 %p/p de un principio activo del grupo del ácido ascórbico y sus derivados.

En otra realización preferente, los elementos moldeados liofilizados de la invención contienen, sobre la composición total de los elementos moldeados liofilizados, > 50 %p/p de un principio activo del grupo del ácido salicílico y sus derivados, preferentemente del grupo del ácido acetilsalicílico y sus derivados.

Por lo tanto, con el método de la invención y con la composición de la invención es posible, en general, realizar la liofilización de aquellos principios activos en particular que, en virtud de su tendencia a la disociación dependiente del pH, particularmente a concentraciones elevadas, reducen el punto de congelación del agua y, por tanto, tienen un efecto reductor del punto de congelación.

La reducción del punto de congelación (o, alternativamente, la reducción del punto de fusión) se refiere al fenómeno por el cual el punto de fusión de una solución es menor al del líquido puro.

En las soluciones diluidas, la reducción del punto de congelación  $\Delta T$  es proporcional a la molalidad  $n$  del soluto:

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

El punto de congelación se reduce, por mol de soluto por kilogramo de solvente, en un valor que depende del solvente. Este valor se conoce como constante crioscópica  $E_n$ , que depende únicamente del solvente y no del soluto (en el caso del agua, este valor es 1,86 (K·kg)/mol). Se puede derivar a partir de la ley de Raoult y la ecuación de Clausius-Clapeyron para obtener:

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

5

donde

R es la constante universal de los gases ideales = 8,314472 J/(mol·kg),

$T_g$  es el punto de congelación del solvente en K y

10  $L_s$  es el calor específico de fusión del solvente en J/kg.

Esta relación es válida únicamente para soluciones altamente diluidas (concentraciones <0,1 mol/L); en el caso de soluciones más concentradas, se debe poner atención a la actividad y no a la concentración de los componentes y del agua.

15 

Se debe tener en cuenta que las sales, los ácidos y las bases (electrolitos) sufren disociación en solución acuosa. Por lo tanto, a causa de esta disociación electrolítica, la reducción observada del punto de congelación es mayor a la que indicaría la concentración molar.

20 

Específicamente, los principios activos que muestran disociación electrolítica en virtud de sus grupos activos ácidos, tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o el ácido salicílico y sus derivados, p. ej., el ácido acetilsalicílico (AAS), pueden prepararse para la estabilización frente a la humedad en elementos moldeados liofilizados mecánicamente estables, grandes y fácilmente solubles, incluso con concentraciones elevadas de principio activo, mediante el método de la invención, que incluye el ajuste del pH de la composición del principio activo a un nivel < 7. Gracias al rango de pH seleccionado, el equilibrio ácido-base se desplaza en dirección del ácido, de manera que no hay iones disociados y los principios activos están en una forma eléctricamente neutra. Esto reduce la tendencia a la reducción del punto de congelación y contrarresta los problemas de descongelación de los principios activos con tendencia a la disociación electrolítica. Así, se pueden liofilizar composiciones de principios activos altamente concentradas sin una reducción de la calidad ni la estabilidad de los elementos moldeados. Adicionalmente, también se

25 

prefiere la provisión de composiciones de principios activos en las que los principios activos ácidos estén presentes en forma no disociada en la medida en que los principios activos no disociados, tales como el ácido ascórbico no disociado, por ejemplo, tienen una mayor estabilidad química *per se* y, adicionalmente, exhiben una mayor biodisponibilidad al momento de la administración.

3035 

Una composición para elementos moldeados liofilizados que tenga un pH ácido también es ventajosa, sin embargo, en el sentido de que las composiciones ácidas de este tipo permiten que los principios activos, sin carga en este rango de pH, penetren mejor la piel al momento de la aplicación dérmica y tópica.

40 

Adicionalmente, los elementos moldeados liofilizados ácidos, como ya se observó, tienen una menor tendencia higroscópica, dado que las formas protonadas de los principios activos ácidos son menos higroscópicas que los principios activos disociados no protonados presentes en forma iónica. Un ejemplo que se puede dar de un principio activo ácido en forma no protonada con mayor tendencia higroscópica es el ascorbato de sodio.

45 

Así, el elemento moldeado liofilizado de la invención, en una solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C, tiene un pH < 7, preferentemente un pH ≤ 6,0, más preferentemente un pH ≤ 5,0, muy preferentemente un pH ≤ 4,0. Se prefieren particularmente los valores de pH < 6 o < 4.

50 

Los elementos moldeados de la invención comprenden, adicionalmente, al menos una sustancia de andamiaje, a excepción de proteínas, donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano, en una proporción ≤ 15 %p/p sobre la composición total. La sustancia de andamiaje —donde al menos una sustancia de andamiaje es quitosano— comprende, en general, los llamados hidrocoloides, es decir, polímeros naturales o sintéticos (parcialmente) solubles en agua que forman geles o soluciones viscosas en sistemas acuosos. Las sustancias de andamiaje se seleccionan, por motivos de utilidad, de entre los

55 

polisacáridos, los mucopolisacáridos, los poliaminosacáridos animales como la quitina o sus derivados, especialmente el quitosano, o entre los glicosoaminglicanos, y también los polímeros sintéticos tales como, en particular, aquellos del grupo del almidón catiónicamente modificado o la carboximetilcelulosa catiónicamente modificada. La sustancia de andamiaje se selecciona preferentemente de entre el grupo de los polisacáridos. Los polisacáridos incluyen, por ejemplo, los homoglicanos o los heteroglicanos, tales

60 

como, por ejemplo, los alginatos, especialmente el alginato de sodio, el carragenano, las pectinas, el

5 tragacanto, la goma guar, la flor de algarroba, el agar, la goma arábica, el pululano, la trehalosa, el xantano, los almidones naturales y modificados —por ejemplo, los catiónicamente modificados—, los dextranos, las dextrinas, las maltodextrinas, los glicanos, tales como  $\beta$ -1,3-glicano,  $\beta$ -1,4-glicano, tales como la celulosa, mucopolisacáridos, tales como el ácido hialurónico, etc., y también los poliaminosacáridos de origen animal  
 10 tales como la quitina o sus derivados, en particular el quitosano. Los polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo, los siguientes: los éteres de celulosa, el alcohol de polivinilo, la polivinilpirrolidona, los derivados sintéticos de la celulosa, tales como la metilcelulosa, la carboxicelulosa, la carboximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa catiónicamente modificada, los ésteres de celulosa, los éteres de celulosa, tales como la hidroxipropilcelulosa, el ácido poliacrílico, el ácido polimetacrílico, el polimetilmetacrilato (PMMA), los polietilenglicoles, etc.

En una realización preferente, los elementos moldeados de la invención comprenden al menos una sustancia de andamiaje que es quitosano.

15 En general, el concepto de los polímeros catiónicos y/o las sustancias de andamiaje abarca, en particular, los derivados de la quitina modificada, tales como, en particular, el quitosano.

En una realización particularmente preferente, la sustancia de andamiaje es del grupo de las sustancias de andamiaje catiónicas del quitosano.

20 Otras sustancias de andamiaje particularmente preferentes de acuerdo con la invención son el ácido hialurónico y los alginatos, tales como, en particular, el alginato de sodio.

25 El uso de pequeñas cantidades de sustancias de andamiaje en los elementos moldeados que contienen principios activos de la invención en lugar de, por ejemplo, principios activos puros, secos y sin aditivos, es necesario, en primer lugar, para proporcionar el principio activo directamente en una forma adecuada para la administración, lo cual resulta particularmente relevante en el caso de la aplicación externa en términos de aplicabilidad y facilidad de manipulación. En el caso de tales elementos moldeados que contienen principios activos para aplicación externa, en particular, la fracción de sustancias de andamiaje es importante para la  
 30 textura del elemento moldeado que contiene principios activos tras rehidratarlo o disolverlo, dado que el principio activo disuelto se puede aplicar bien sobre la piel o el cabello. En cambio, las soluciones acuosas de principios activos puros escurrirían y no resultarían prácticas, por motivos obvios, para uso externo, dada su falta de viscosidad.

35 Además, las fracciones de sustancias de andamiaje ya realizan una contribución crítica a la estabilidad de los elementos moldeados de principios activos en las pequeñas cantidades que se prevén en la invención. Como consecuencia de estas cantidades ya pequeñas, los principios activos se pueden convertir a formas geométricas regulares y uniformes con suficiente estabilidad mecánica para su empaque, almacenamiento, manipulación y uso. Sorprendentemente, se descubrió, en particular, que las fracciones de sustancias de  
 40 andamiaje que se prevén en la invención ya son suficientes para permitir la creación de elementos moldeados cargados con principios activos que no desprenden polvo y tienen protección suficiente contra la abrasión mecánica.

45 Los polisacáridos utilizados preferentemente como sustancias de andamiaje en la invención tienen, por motivos de utilidad, masas moleculares medias entre aprox.  $10^3$  y aprox.  $10^8$ , preferentemente entre aprox.  $10^4$  y  $10^7$ .

50 Los elementos moldeados liofilizados de la invención se caracterizan por una fracción de sustancias de andamiaje —a excepción de proteínas, donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano—  $\leq 15$  %p/p, preferentemente  $\leq 10$  %p/p, más preferentemente  $\leq 5$  %p/p, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado.

55 Las sustancias de andamiaje —a excepción de proteínas, donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano— son compatibles con la piel y la mucosa y no exhiben potencial toxicológico, efectos irritantes ni otras reacciones de incompatibilidad al aplicarse en forma externa ni al administrarse por vía oral o peroral. Son totalmente benignas desde el punto de vista farmacológico y, por tanto, son ideales para usarse como excipientes para usos cosméticos y farmacéuticos, sean externos, orales o perorales, de acuerdo con la invención.

60 Como aclaración, se debe mencionar que la expresión “sustancia de andamiaje, a excepción de proteínas” en el contexto de esta invención no descarta la presencia de principios activos basados en proteínas, tales como enzimas u hormonas. Además, las sustancias de andamiaje, especialmente los polisacáridos, pueden tener ciertos efectos terapéuticos. Por ejemplo, la sustancia de andamiaje alginato (de sodio) que se utiliza preferentemente es antiviral en cierta medida, y se dice que el ácido hialurónico tiene cierto efecto sobre la

reepitelización y como antioxidante y donante de humedad en aplicaciones de cuidado de la piel, pero estos no son principios activos en el sentido de la invención.

Además, los elementos moldeados que se usan de acuerdo con la invención comprenden, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares. Las sustancias auxiliares incluyen las siguientes; modificadores del pH, tales como tampones (*buffers*), ácidos o bases orgánicos e inorgánicos, sustancias grasas, tales como aceites minerales, tales como las parafinas líquidas o los aceites de vaselina, los aceites de silicona, los aceites de origen vegetal tales como el aceite de coco, el aceite de almendra dulce, el aceite de albaricoque, el aceite de maíz, el aceite de jojoba, el aceite de oliva, el aceite de aguacate, el aceite de sésamo, el aceite de palma, el aceite de eucalipto, el aceite de romero, el aceite de lavanda, el aceite de pino, el aceite de tomillo, el aceite de menta, el aceite de cardamomo, el aceite de flores de naranjo, el aceite de soja, el aceite de trébol, el aceite de arroz, el aceite de colza, el aceite de ricino, el aceite de onagra, las lecitinas de origen vegetal (p. ej., la lecitinas de soja), los esfingolípidos o las ceramidas aisladas a partir de plantas, los aceites y las grasas animales, tales como el sebo, la lanolina, el aceite de mantequilla, el aceite neutro, los ésteres de ácidos grasos, los ésteres de alcoholes grasos tales como los triglicéridos y las ceras que tienen un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, tales como la cera de abeja, la cera de carnaúba y la cera de candelilla, las ceras minerales, tales como las ceras microcristalinas, y las ceras sintéticas, tales como las ceras de polietileno o las ceras de silicona), y también todos los aceites aptos para uso cosmético (conocidos como aceites cosméticos), según se menciona, por ejemplo, en el documento CTFA Treatise, Cosmetic Ingredient Handbook, 1<sup>st</sup> Edn., 1988, the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes tensoactivos adicionales a los anteriores surfactantes para lavandería, tales como dispersantes, emulsionantes, etc., sustancias de relleno, estabilizantes, cosolventes, pigmentos y tinturas habituales en farmacia y cosmética, particularmente aquellos que se usan principalmente para colorear los elementos moldeados y no para la aplicación sobre el cuerpo humano y su coloración, tales como los pigmentos y las tinturas tales como las tinturas decorativas que se enumeran en el grupo de los principios activos; los conservantes, los plastificantes, los lubricantes y/o los deslizantes, etc.

Un producto auxiliar particularmente preferente es el ácido clorhídrico para ajustar el pH a un valor deseado  $< 7$ , preferentemente  $\leq 6$ , más preferentemente  $\leq 5$ , muy preferentemente  $< 4$ .

También se prefieren las sustancias auxiliares del grupo de las grasas y los aceites, especialmente del grupo antes mencionado de aceites cosméticos, tales como, en particular, el aceite de jojoba, el escualano o los triglicéridos caprílicos/cápricos (aceite neutro). Otras sustancias auxiliares preferentes de acuerdo con la invención son las sustancias tampón (*buffer*) reguladoras del pH y los rellenos inertes.

En general, la clasificación de las sustancias anteriores dentro de la categoría de sustancias auxiliares en el contexto de la presente invención no descarta la posibilidad de que tales sustancias auxiliares desarrollen también cierto efecto cosmético y/o terapéutico, lo cual es particularmente cierto en el caso de los aceites cosméticos mencionados, que son de utilización preferente.

Se pueden agregar sustancias auxiliares a los elementos moldeados de la invención en cantidades de hasta 25 %p/p sobre la composición total.

Los elementos moldeados de la invención sirven para aplicación cosmética y farmacéutica externa y también para administración por vía oral o peroral en seres humanos o animales. Para la aplicación externa, se debe humedecer o disolver el elemento moldeado de la invención con agua o con una solución acuosa que comprende uno o más principios activos y/o una o más sustancias auxiliares. En función de la cantidad de líquido y la solubilidad del material que se utiliza, el elemento moldeado puede disolverse por completo para formar una solución o desintegrarse para formar un gel.

Aquí se le da preferencia al uso de soluciones acuosas que, adicionalmente, comprenden alcoholes humectantes tales como el glicerol, el butilenglicol o el propilenglicol, por ejemplo, y también aquellas que tienen baja viscosidad (una viscosidad  $< 50$  mPas) y que contienen fracciones pequeñas o nulas de aceite ( $< 10$  %p/p sobre la composición total de la solución acuosa). Adicionalmente, se prefieren las soluciones activadoras que no contienen iones de metales alcalinotérreos, tales como, en particular, iones de calcio y/o iones de magnesio (menos de 1 %p/p de iones de calcio y/o iones de magnesio sobre la composición de la solución acuosa incluida), y también las que tienen un pH entre aprox. 4,0 y 8,0.

Análogamente, la aplicación externa de acuerdo con la invención incluye la disolución del elemento moldeado en una cantidad de agua adecuada para su aplicación durante un baño. Preferentemente, sin embargo, la aplicación se realiza humedeciendo los elementos moldeados con una pequeña cantidad, aproximadamente entre 0,5 y 5,0 ml, de agua o una solución de principios activos y/o sustancias auxiliares, hasta formar una solución o un gel, directamente sobre la piel o en el cabello, o en un contenedor adecuado, donde se desintegra por completo en un tiempo  $\leq 30$  segundos. Aquí, el elemento moldeado liofilizado se

desintegra, preferentemente, sin un residuo. Esta desintegración ocurre, preferentemente, bajo una acción mecánica leve (p. ej., mezclar, frotar, aplastar o masajear).

5 La presente invención también refiere a una combinación que comprende al menos uno de los elementos  
moldeados utilizados de acuerdo con la invención y al menos una solución acuosa que comprende uno o  
más principios activos y/o una o más sustancias auxiliares (llamada solución activadora) en una disposición  
espacial común (paquete de aplicación, juego, kit de piezas, etc.). La solución de principio activo puede  
comprender, por ejemplo, soluciones de principios activos y/o sustancias auxiliares volátiles que, dado el  
10 proceso productivo por liofilización, no es posible o deseable incorporar al elemento moldeado, tales como,  
por ejemplo, ciertas fracciones de aceites esenciales, fragancias, etc. También podrían estar presentes  
principios activos y/o sustancias auxiliares de un tipo que produzca un efecto humectante, que es deseable y  
preferente, particularmente en el contexto de la aplicación externa sobre la piel, y que, en virtud de este  
efecto humectante o en virtud de tendencias higroscópicas, no se pueden incorporar a los elementos  
15 moldeados de la invención, dado que, de incorporarse, no sería posible mantener la estabilidad de los  
principios activos inestables ante la humedad.

El diseño de tales combinaciones en kits de piezas compuestos por los elementos moldeados de la  
invención por un lado y una solución de principio activo por el otro podría prever que ambos componentes se  
tomen por separado de la disposición tipo kit de piezas y se combinen y disuelvan fuera de tal disposición  
20 para su uso posterior. Sin embargo, también se puede imaginar el caso en que los dos componentes estén  
combinados en el empaque del kit de piezas, de manera tal que la composición disuelta se suministre  
directamente desde este empaque para su uso cosmético o farmacéutico posterior, sea externo, oral y/o  
peroral. Preferentemente, esta operación la realiza directamente el usuario final.

25 Los elementos moldeados de la invención comprenden > 50 %p/p, preferentemente 75 % o más, más  
preferentemente 90 %p/p o más, incluso más preferentemente 95 %p/p o más de uno o más principios  
activos. Se prefieren particularmente los principios activos ácidos e inestables frente a la humedad, más  
particularmente aquellos que tienen una tendencia a la disociación electrolítica y, por tanto, un efecto  
reductor del punto de congelación, tales como, en particular, el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados  
30 y/o el ácido salicílico y sus derivados, tales como el ácido acetilsalicílico (AAS).

La cantidad de principio activo en la composición seca total se puede determinar mediante métodos  
analíticos adecuados reconocidos, tales como, por ejemplo, los métodos del DIN, la Farmacopea, la  
Colección Oficial de Métodos Analíticos (ASU), etc. En este caso, la elección de la técnica adecuada  
35 depende, por supuesto, de la naturaleza del principio activo. En particular, los principios activos  
especialmente preferentes, tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados y/o el ácido salicílico  
y sus derivados, tales como el ácido acetilsalicílico (AAS), se pueden analizar mediante técnicas de  
cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Las técnicas de HPLC para la determinación cuantitativa  
de vitamina C y ácido acetilsalicílico se pueden tomar —con adaptaciones adecuadas en la preparación de  
40 las muestras, si corresponde—, por ejemplo, de las monografías oficiales "Aspirin Tablets" (Comprimidos de  
aspirina) y "Ascorbic acid Injections" (Inyecciones de ácido ascórbico) de USP 31, NF 26 Volumen 2, 2008.

En función de la cantidad presente y la naturaleza de los principios activos y/u, opcionalmente, otras  
sustancias auxiliares presentes, el elemento moldeado de la invención comprende un máximo de  
45 aproximadamente 15 %p/p de la sustancia de andamiaje sobre el peso total del elemento moldeado  
liofilizado, preferentemente un máximo de —o menos de— 10 %p/p, más preferentemente un máximo de  
7 %p/p, incluso más preferentemente un máximo de 5 %p/p (en cada caso sobre el peso total del elemento  
moldeado liofilizado) de la sustancia de andamiaje, a excepción de proteínas, donde al menos una sustancia  
de andamiaje es quitosano.

50 La fracción integral de sustancia de andamiaje en la composición total se puede determinar, en este caso,  
por hidrólisis de las cadenas poliméricas presentes y la posterior detección cromatográfica cuantitativa de  
las unidades monoméricas individuales. Si no es posible emplear esta técnica debido a una combinación  
específica de diferentes sustancias de andamiaje y de principios activos y sustancias auxiliares específicos,  
55 la fracción cuantitativa de los polímeros se puede determinar matemáticamente a partir de la diferencia entre  
el peso total y el peso de los principios activos y las sustancias auxiliares cuantitativamente determinables y  
del agua. Los métodos cuantitativos para determinar los componentes individuales de una fórmula se  
encuentran en las colecciones oficiales de métodos mencionadas anteriormente.

60 Los elementos moldeados pueden comprender hasta aproximadamente 25 %p/p de una o más sustancias  
auxiliares, preferentemente hasta 10 %p/p de una o más sustancias auxiliares, más preferentemente menos  
de 5 %p/p de una o más sustancias auxiliares, en cada caso sobre la composición total.

Una sustancia auxiliar preferente se selecciona del grupo de las grasas y los aceites, más particularmente del grupo de los aceites cosméticos. Estas pueden estar presentes en los elementos moldeados de la invención, preferentemente, en una proporción de hasta 50 %p/p, más preferentemente 25 %p/p.

- 5 Otras sustancias auxiliares preferentes se seleccionan de entre el grupo de los modificadores del pH, más preferentemente, en este caso, el ácido clorhídrico, que se usa opcionalmente para ajustar el pH de las composiciones de los elementos moldeados a un pH < 7, preferentemente un pH ≤ 6, más preferentemente un pH ≤ 5, incluso más preferentemente un pH ≤ 4. En los casos en los que la composición de los principios activos, las sustancias de andamiaje y, opcionalmente, otras sustancias auxiliares ya tenga *per se* un pH < 7  
10 como se desea de acuerdo con esta invención, se puede, naturalmente, proceder sin la incorporación de modificadores del pH.

Los elementos moldeados también comprenden, opcionalmente, residuos de agua. Sin embargo, dado que los principios activos presentes en los elementos moldeados se deben estabilizar de acuerdo con la  
15 invención contra la humedad en particular, la cantidad de agua se debe mantener en un nivel tan bajo como sea posible. En función de la naturaleza del principio activo (hidrófilo o hidrófobo), el contenido de agua podría ser hasta 10 %p/p sobre la composición total. El contenido de agua podría cambiar después de la producción del elemento moldeado por liofilización o durante el almacenamiento y, en general, podría aumentar. El contenido de agua del elemento moldeado luego de la producción es, preferentemente, no más de 10 %p/p, preferentemente menos de 5 %p/p, más preferentemente menos de 1 %p/p, habiéndose  
20 descubierto, sorprendentemente, que el método de la invención para producir los elementos moldeados de la invención, incluido el ajuste de la composición a un pH < 7, preferentemente un pH ≤ 6, más preferentemente un pH ≤ 5, incluso más preferentemente un pH ≤ 4 como característica crítica de la invención, es capaz de reducir considerablemente el contenido residual de humedad de los elementos  
25 moldeados tras el secado respecto de los elementos moldeados conocidos que se producen sin tal paso de ajuste del pH, según se revela, por ejemplo, en el documento DE 10248314. Se puede lograr una estabilización adicional de los principios activos gracias al menor contenido de humedad residual de los elementos moldeados, que es consecuencia del proceso productivo empleado.

- Un elemento moldeado particularmente preferente comprende:  
30 - > 50 %p/p de uno o más principios activos seleccionados de entre el grupo de los principios activos con un valor de pKa < 7 a 25 °C, más preferentemente los principios activos ácidos tales como, por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C) o sus derivados, o el ácido salicílico o sus derivados, tales como el ácido acetilsalicílico (AAS),  
- ≤ 15 %p/p de una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de tales  
35 sustancias de andamiaje quitosano,  
- ≤ 25 %p/p de una o más sustancias auxiliares, tales como, en particular los aceites cosméticos y los modificadores del pH tales como el ácido clorhídrico y también  
- hasta 10 %p/p, preferentemente hasta 5 %p/p, más preferentemente menos de 1 %p/p de agua,  
con la condición de que el elemento moldeado no contenga proteínas como sustancias de andamiaje y de  
40 que su solución o suspensión en agua al 1 por ciento en peso a 20 °C tenga un pH menor a 7.

El elemento moldeado utilizado de acuerdo con la invención, tal como el de la composición mencionada anteriormente, por ejemplo, que comprende > 50 %p/p de uno o más principios activos y, además, no más de 15 %p/p de una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de las  
45 sustancias de andamiaje quitosano, tiene preferentemente  
- un pH ≤ 6, más preferentemente un pH ≤ 5, incluso más preferentemente un pH ≤ 4, medido en su solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C,  
- una densidad entre 0,005 g/cm<sup>3</sup> y 0,8 g/cm<sup>3</sup>, preferentemente entre 0,01 g/cm<sup>3</sup> y 0,8 g/cm<sup>3</sup>,  
- un volumen entre 0,1 cm<sup>3</sup> y 6 cm<sup>3</sup>, preferentemente entre 0,8 cm<sup>3</sup> y 6 cm<sup>3</sup>,  
50 - un diámetro (distancia máxima entre dos puntos del elemento moldeado) de, al menos, 6 mm, y/o  
- una morfología esférica, más preferentemente la forma de una esfera.

Los elementos moldeados de la invención son elementos moldeados porosos con una distribución homogénea de los ingredientes (excepto por la eventual presencia de un recubrimiento).  
55 Los elementos moldeados de la invención, tales como, por ejemplo, los que se mencionaron anteriormente, se disuelven preferentemente con un líquido acuoso o una solución activadora que contiene:  
- al menos 70 %p/p de agua,  
- al menos 5 %p/p de alcoholes polihídricos,  
- hasta 10 %p/p de uno o más principios activos tales como, en particular, aquellos del grupo de los  
60 principios activos cosméticos,  
- hasta 20 %p/p de una o más sustancias auxiliares, tales como, en particular, aquellas del grupo de los aceites cosméticos, tales como, en particular, los triglicéridos caprílicos/cápricos, y emulsionantes adecuados, teniendo un pH entre 5 y 7 y, además, una cantidad inferior al 1 %p/p de iones de metales alcalinotérreos tales como, en particular, iones de calcio y/o iones de magnesio.

65

La velocidad de disolución de los elementos moldeados utilizados de acuerdo con la invención, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas (“Disintegration time of tablets and capsules”) con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 30 segundos, preferentemente menor a 20 segundos (en el caso de los elementos moldeados con un diámetro de 11 mm, se produce una hidratación completa, sin un núcleo discernible, tras < 10 segundos).

Los elementos moldeados de la invención se pueden obtener mediante un método que comprende como pasos:

- (a) preparar una suspensión o solución acuosa que comprende una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de tales sustancias de andamiaje quitosano, uno o más principios activos, y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares;
- (b) opcionalmente, ajustar el pH de esta suspensión o solución acuosa a un valor < 7;
- (c) verter la mezcla en un molde;
- (d) congelar la mezcla en el molde; y
- (e) liofilizar la mezcla congelada para formar el elemento moldeado.

El ajuste del pH de la suspensión o solución acuosa del paso (b) se realiza, preferentemente, de manera de lograr un pH < 6, más preferentemente un pH < 4.

Opcionalmente, se pueden realizar pasos adicionales entre los pasos anteriores; más particularmente, se pueden quitar los elementos moldeados congelados del molde luego del paso (d). Además, en ese punto, se pueden realizar trabajos sobre la superficie de los elementos moldeados congelados por mecanizado o bien por aplicación o aspersión, por ejemplo, de soluciones con principios activos, soluciones de tintura y/o agentes que modifiquen la velocidad de disolución. Sin embargo, preferentemente, el elemento moldeado no tiene ningún recubrimiento superficial y es de naturaleza homogénea, en el sentido de que tiene una distribución igual de los componentes en toda su extensión.

En la etapa de producción, es útil preparar primero una solución acuosa de la sustancia de andamiaje y luego agregar y mezclar el/los principio(s) activo(s) y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares. Una vez que se han mezclado todos los componentes, el pH deseado se ajusta, opcionalmente, a un valor < 7, preferentemente un valor  $\leq 6$ , más preferentemente un valor  $\leq 5$ , incluso más preferentemente un valor  $\leq 4$ , opcionalmente mediante el agregado de sustancias auxiliares del grupo de los modificadores del pH.

Para poder conferir al elemento moldeado suficiente estabilidad mecánica, la solución o suspensión debe tener cierta concentración de la sustancia de andamiaje, pero, de acuerdo con la invención, esta concentración no debe ser mayor al 15 %p/p sobre la composición liofilizada total. Por supuesto, la concentración exacta en cada caso depende de la naturaleza de la sustancia de andamiaje utilizada. Por motivos de utilidad, la concentración es al menos aprox. 0,3 %p/p sobre el total de la solución, preferentemente entre aprox. 0,5 %p/p y aprox. 1,0 %p/p, preferentemente menos de 3,0 %p/p, más preferentemente menos de 1,5 %p/p (peso de la sustancia de andamiaje sobre el peso total de la solución).

La cantidad de sólidos contenidos en la solución o suspensión, tales como sustancias de andamiaje, principios activos y sustancias auxiliares, tiene un efecto crítico sobre la densidad del elemento moldeado obtenido (el peso del elemento moldeado relativo al volumen de la forma geométrica del elemento moldeado). A su vez, la densidad es un parámetro importante para la porosidad del elemento moldeado y, por tanto, a su vez, para la velocidad de disolución del elemento moldeado cuando se humedece con agua o con una solución de principio activo y/o una solución de una sustancia auxiliar. La estructura porosa de los elementos moldeados liofilizados es una base esencial para la rápida solubilidad, dado que la gran superficie del material poroso permite un intercambio íntimo entre la fase acuosa y el elemento moldeado sólido durante el proceso de rehidratación. Cuanto mayor es la concentración de los principios activos, la sustancia de andamiaje y, si corresponde, las sustancias auxiliares en la solución, mayor es la densidad y, por ende, menor el nivel de porosidad del elemento moldeado (y vice versa). Sin embargo, el grado de porosidad de los elementos moldeados no depende únicamente de la densidad del material, sino que dicha porosidad es función, esencialmente, de dos parámetros: la densidad del material y el tamaño de los cristales de hielo. Los contenidos de sólidos elevados en la suspensión acuosa elevan la densidad del material en el producto final liofilizado y disminuyen la superficie de contacto entre el agente de rehidratación y los sólidos. Los gradientes de congelación elevados crean cristales de hielo pequeños que dan lugar a grandes superficies internas de material, lo que promueve la rehidratación. Por lo tanto, para que los elementos moldeados liofilizados se humedezcan y disuelvan rápidamente, es deseable que la densidad del material sea baja y los cristales de hielo sean pequeños.

Si se utilizan concentraciones elevadas de principio activo en la emulsión, donde tales concentraciones disminuyen el punto de congelación del agua en virtud de su disolución electrolítica (por ejemplo, ácido ascórbico [vitamina C] o ácido acetilsalicílico), los cristales de hielo que se forman son generalmente

grandes y surgen problemas generales en el proceso de congelación. Esto da lugar a una fracción elevada de agua no congelable con concentraciones elevadas de principio activo, lo cual produce un colapso estructural parcial del producto final liofilizado durante el proceso de liofilización. El elemento moldeado sufre lo que se conoce como "descongelación parcial".

Desde el punto de vista de la densidad/el nivel de porosidad y la velocidad de disolución, la formulación y producción de los elementos moldeados de la invención se orientan de manera que las densidades que se pueden obtener están, por motivos de utilidad, entre 0,01 g/cm<sup>3</sup> y 0,8 g/cm<sup>3</sup>, preferentemente entre 0,015 g/cm<sup>3</sup> y 0,5 g/cm<sup>3</sup>, más preferentemente entre 0,02 g/cm<sup>3</sup> y 0,25 g/cm<sup>3</sup>. Aquí, la densidad se refiere al peso del elemento moldeado relativo al volumen de su forma geométrica externa.

Por supuesto, el peso de un elemento moldeado en particular depende de su tamaño. En términos generales, el peso de los elementos moldeados individuales está entre 10 y 300 mg, preferentemente entre 20 y 200 mg. Por ejemplo, las esferas de 11 mm de diámetro tienen un peso que se ubica, preferentemente, en el rango de 20 a 150 mg, más preferentemente en el rango de 50 a 125 mg. En el caso de esferas con otros diámetros, se calculan los rangos preferentes correspondientes.

Desde el punto de vista de la formación de cristales de hielo/el nivel de porosidad, se ha descubierto, sorprendentemente, que el problema de la descongelación parcial y la correspondiente formación de cristales de hielo grandes con una fracción elevada de agua no congelable al incorporar concentraciones elevadas de principios activos, especialmente los principios activos ácidos con grupos ácido/base disociables, se pueden resolver, por un lado, ajustando el pH de la solución a un valor < 7, preferentemente un valor ≤ 6, más preferentemente un valor ≤ 5, incluso más preferentemente un valor ≤ 4, para desplazar el equilibrio ácido/base a favor del ácido no disociado y, por otro lado, seleccionando una geometría de congelación en la que el elemento moldeado se congele simultáneamente en todas direcciones a, al menos, -20 °C. Este método, congelar dentro de una moldura soplando con aire frío, por ejemplo, reduce la fracción de agua no congelable al mínimo, lo que permite que el secado se realice posteriormente a temperaturas relativamente altas, lo cual, a su vez, reduce el costo del proceso de liofilización. Además, un diseño esférico tal como, en particular, una geometría esférica, es beneficioso para el secado de elementos moldeados con contenidos elevados de principios activos, dado que el cociente superficie/volumen favorable implica que la sublimación a través del producto ocurre en forma simétrica en todas direcciones y a lo largo de distancias pequeñas, lo cual, a su vez, facilita el transporte del vapor durante la sublimación.

Para preparar la solución que se somete a liofilización, preferentemente se prepara en primer lugar una solución de la sustancia de andamiaje y, luego, se incorporan todos los principios activos y/o las sustancias auxiliares a la solución de la sustancia de andamiaje. Si se utilizan principios activos solubles en aceite, estos se disuelven preferentemente en aceites que, opcionalmente, se utilizan como sustancias auxiliares (especialmente el escualano, el aceite de jojoba y los triglicéridos) y, luego, se agregan a la solución de la sustancia de andamiaje. Una ventaja de este modo de preparación es que se forman soluciones y suspensiones estables en un corto tiempo. No se necesitan emulsionantes ni sustancias tensoactivas, por ejemplo, o los mismos se necesitan en pequeñas cantidades y, durante el procesamiento, no hay separación de fases de la solución o suspensión cuando se utilizan sustancias auxiliares y/o principios activos solubles en aceite y/o aceitosos. Preferentemente, sin embargo, se utilizan principios activos solubles en agua.

La solución así preparada se vierte en moldes, que son cavidades de las formas geométricas deseadas para los elementos moldeados. El molde consiste preferentemente de caucho, goma de silicona, caucho vulcanizado, etc. Se prefieren los moldes de caucho vulcanizado. Los materiales del molde pueden estar, opcionalmente, recubiertos. Las cavidades de los moldes, en las que se vierte la solución, generalmente tienen la forma deseada del elemento moldeado. En otras palabras, el volumen de la cavidad corresponde esencialmente al volumen de los elementos moldeados que se obtienen posteriormente.

Dado que el volumen de las soluciones o suspensiones introducidas en las cavidades aumenta durante la congelación (debido a la diferencia de densidad entre el agua y el hielo), las cavidades generalmente no se llenan por completo. De esta manera, se obtienen elementos moldeados completamente simétricos. Esto no es posible, por ejemplo, con el método de la introducción por gotas en soluciones muy frías (tales como nitrógeno líquido) dado que, en ese caso, existen distribuciones de temperatura no simétricas que siempre provocan desviaciones más o menos marcadas respecto de una forma regular. Tales elementos moldeados de forma irregular, sin embargo, son poco deseables, particularmente en el campo de los productos finales cosméticos. Esto significa, en general, que tales elementos moldeados producidos mediante el método de introducción por gotas requieren trabajo mecánico posterior, lo cual no resulta necesario con el método utilizado en la invención. En el caso de los elementos moldeados producidos mediante el método de la introducción por gotas, tal trabajo se hace más y más necesario a medida que aumenta el volumen de los elementos moldeados dado que, con este método, existen irregularidades externas considerables que se manifiestan en mayor medida, particularmente, en el caso de los elementos moldeados de gran tamaño.

Una vez que la solución se ha introducido en las cavidades del molde, la solución o suspensión se congela. El enfriamiento y la congelación de la solución se pueden realizar, *per se*, de cualquier modo que se desee; por ejemplo, por soplado con aire frío, por enfriamiento mediante la aplicación a una placa por la que fluye salmuera refrigerante o por inmersión de los moldes en gases líquidos, tal como, por ejemplo, la inmersión en nitrógeno líquido. Aquí, la velocidad de enfriamiento afecta el tamaño de los cristales de hielo que se forman. Estos, a su vez, afectan la distribución de tamaños de los poros en el elemento moldeado que se forma. Si se forman pocos cristales de gran tamaño, el elemento moldeado tendrá pocos poros de gran tamaño, algo que, por los motivos mencionados relacionados con el problema de la descongelación parcial, es poco deseable en el contexto de la incorporación de concentraciones elevadas de principios activos reductores del punto de congelación. Si se forman numerosos cristales pequeños, el elemento moldeado tiene numerosos poros pequeños. Cuanto mayor es la velocidad de enfriamiento de la solución o suspensión, de menor tamaño son los cristales resultantes. Como ya se mencionó, se le da preferencia a una geometría de congelación en la que los elementos moldeados se congelan simultáneamente en todas direcciones a una temperatura menor a -20 °C.

La temperatura de congelación necesaria depende de una serie de factores, que incluyen el grado de reducción del punto de congelación a causa de las sustancias auxiliares y/o los principios activos presentes en la solución. La temperatura está, por motivos de utilidad, entre el punto de congelación del agua y la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C). La temperatura de congelación está, preferentemente, entre aprox. -20 °C y -80 °C, más preferentemente entre -25 °C y -45 °C. Luego de la congelación de la solución o suspensión, los elementos moldeados se quitan del molde y, si corresponde, se someten a trabajos posteriores. Estos trabajos posteriores pueden ser mecánicos, por tratamiento superficial, por ejemplo (abrasión, desbastado, etc.). También es posible aplicar un tratamiento de recubrimiento, tal como el rociado de una solución salina, por ejemplo, para crear formas menos solubles de las sustancias de andamiaje, por ejemplo, especialmente cuando se utiliza alginato de sodio y soluciones salinas de iones metálicos polivalentes. También se puede aplicar una solución colorante a la superficie de los elementos moldeados congelados para crear elementos moldeados coloreados.

Posteriormente, los elementos moldeados se someten a liofilización. La liofilización se puede realizar de un modo conocido *per se* de acuerdo con los métodos de liofilización generalmente conocidos, tales como los que se describen en los documentos DE 4328329 C2, DE 4028622 C2 o DE 10350654 A1.

La invención abarca, en particular, las siguientes realizaciones preferentes:

1. Un elemento moldeado liofilizado que se caracteriza por comprender > 50 %p/p de uno o más principios activos y ≤ 15 %p/p de una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de tales sustancias de andamiaje quitosano, y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado, y cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C, tiene un pH < 7.
2. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con la realización 1 caracterizado por una fracción de principio activo ≥ 75 %p/p, más preferentemente ≥ 90 %p/p, incluso más preferentemente ≥ 95 %p/p, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado.
3. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 o 2, en el que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso del principio activo en agua a 20 °C tiene un pH < 7.
4. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 3, en el que el principio activo se selecciona de entre el grupo de los principios activos ácidos que tienen un valor de pKa ≤ 7 a 25 °C.
5. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 4, en el que el principio activo se selecciona de entre un grupo que consiste del ácido ascórbico y sus derivados, y el ácido salicílico y sus derivados, especialmente el ácido acetilsalicílico, el ácido clófrico, el ibuprofeno, el gemfibrozil, el fenoprofeno, el naproxeno, el ketoprofeno, la indometacina, el bezafibrato, el ácido tolfenámico, el diclofenac, el ácido meclofenámico, el paracetamol, la acitretina, la acrivastina, el ácido azelaico, la cromolina, el ácido etacrínico, la furosemida, la penicilina y sus derivados, la vitamina A y sus derivados, el ácido risedrónico y sus derivados, el ácido lipoico y el ursodiol.
6. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 5 que comprende, sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado, > 50 %p/p de un principio activo del grupo del ácido ascórbico y sus derivados.

7. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 5 que comprende, sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado, > 50 %p/p de un principio activo del grupo del ácido salicílico y sus derivados, preferentemente del grupo del ácido acetilsalicílico y sus derivados.
8. Un elemento moldeado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 7 caracterizado por una fracción de sustancias de andamiaje  $\leq 10$  %p/p, más preferentemente  $\leq 5$  %p/p, en cada caso sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado.
10. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con la realización 9, en donde al menos una de las sustancias de andamiaje es quitosano, a excepción de proteínas.
13. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 12 cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH  $\leq 6,0$ , preferentemente un pH  $\leq 5,0$ , más preferentemente un pH  $\leq 4,0$ .
14. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 13 cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH  $< 6,0$  y en el que el principio activo se selecciona de entre el grupo de los principios activos ácidos que tienen un valor de pKa  $\leq 7$  a 25 °C.
15. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 14 cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un pH  $< 4,0$  y en el que el principio activo se selecciona de entre el grupo de los principios activos ácidos que tienen un valor de pKa  $\leq 7$  a 25 °C.
16. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 13 caracterizado por una fracción de sustancias de andamiaje  $< 15$  %p/p sobre la composición total del elemento moldeado liofilizado y en el que el principio activo se selecciona de entre el grupo de los principios activos ácidos que tienen un valor de pKa  $\leq 7$  a 25 °C.
17. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 16 que se desintegra por completo en un tiempo  $\leq 30$  segundos al suministrársele líquido.
18. Un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 17 caracterizado por un volumen entre 0,1 cm<sup>3</sup> y 6 cm<sup>3</sup>, una densidad entre 0,01 g/cm<sup>3</sup> y 0,8 g/cm<sup>3</sup> y/o la forma geométrica de una esfera, con un diámetro de, al menos, 6 mm.
19. Un método para producir un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 18 que comprende como pasos:
- preparar una suspensión o solución acuosa que comprende una o más sustancias de andamiaje, a excepción de proteínas, siendo al menos una de tales sustancias de andamiaje quitosano, uno o más principios activos, y, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares;
  - opcionalmente, ajustar el pH de esta suspensión o solución acuosa a un valor  $< 7$ ;
  - verter la mezcla en un molde;
  - congelar la mezcla en el molde; y
  - liofilizar la mezcla congelada para formar el elemento moldeado.
20. El método de la realización 19, en el que la mezcla congelada del paso (d) se quita del molde antes de liofilizarla de acuerdo con el paso (e).
21. El método de acuerdo con una de las realizaciones 19 o 20, en el que el ajuste de pH del paso (b) se realiza a un valor  $< 6$ , más preferentemente a un valor  $< 4$ .
22. Un elemento moldeado liofilizado obtenible mediante el método de una de las realizaciones 19 a 21.
23. El uso del elemento moldeado liofilizado de una de las realizaciones 1 a 18 o de la realización 22 como un agente cosmético.
24. El uso del elemento moldeado liofilizado de una de las realizaciones 1 a 18 o de la realización 22 como un agente farmacéutico.

25. El uso de acuerdo con las realizaciones 23 o 24, en el que la aplicación se realiza externamente.
26. El uso de acuerdo con las realizaciones 23 a 25, en el que el elemento moldeado liofilizado se humedece con agua o con una solución acuosa de uno o más principios activos y/u, opcionalmente, sustancias auxiliares, se descompone y, posteriormente, se aplica a la piel o el cabello.
27. El uso del elemento moldeado liofilizado de una de las realizaciones 1 a 18 o de la realización 22 para la administración oral o peroral de principios activos.
28. Una combinación en un kit de piezas que comprende al menos un elemento moldeado liofilizado de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 18 o con la realización 22 y, además, al menos una solución acuosa que comprende uno o más principios activos y/u, opcionalmente, una o más sustancias auxiliares, en una disposición espacial que asocia estos elementos.
29. El uso de la combinación en un kit de piezas de la realización 28 como un agente cosmético.
30. El uso de la combinación en un kit de piezas de la realización 28 como un agente terapéutico.
31. El uso de acuerdo con una de las realizaciones 23 a 27 o con una de las realizaciones 29 y 30, en donde tal uso lo realiza directamente el usuario final.

La invención se ilustra en mayor detalle mediante los ejemplos siguientes.

#### EJEMPLOS

##### **Ejemplo comparativo 1 (esferas de ácido ascórbico con un diámetro de 11 mm)**

Ácido ascórbico con ácido hialurónico

1,0 g	ácido hialurónico
16,0 g	ácido ascórbico
83,0 g	agua

1,0 g de ácido hialurónico se introduce, mientras se agita, en 83,0 g de agua y los componentes se mezclan de manera homogénea. Posteriormente, mientras se agita, se agregan 16,0 g de ácido ascórbico y la mezcla, que tiene un  $\text{pH} \leq 3,0$ , se mantiene a una temperatura entre 0 y 10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplandola con aire, se retira del molde y se liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:  
 94,1 %p/p ácido ascórbico  
 5,9 %p/p ácido hialurónico

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 10 segundos.

##### **Ejemplo 2 (esferas de ácido ascórbico con un diámetro de 11 mm)**

Antes de introducirse en moldes, una mezcla igual a la del Ejemplo comparativo 1 se ajusta a un pH de 3,0 con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (0,1 mol/L).

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 5 segundos.

##### **Ejemplo 3 (esferas de ácido ascórbico con un diámetro de 13 mm)**

Ácido ascórbico con quitosano

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

0,9 g de quitosano se introducen, mientras se agita, en 81,5 g de agua y los componentes se mezclan de manera homogénea. El quitosano se lleva a una solución mediante el agregado de ácido clorhídrico concentrado y, una vez que el quitosano se ha disuelto, se alcanza un pH de 3,0. Posteriormente, mientras se agita, se agregan 17,6 g de ácido ascórbico y la mezcla, que tiene un pH < 3, se mantiene a una temperatura entre 0 y 10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplándola con aire, se retira del molde y se liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:

95,1 %p/p ácido ascórbico  
4,8 %p/p quitosano

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 10 segundos.

**Ejemplo 4 (esferas de ácido ascórbico con un diámetro de 13 mm)**

Antes de introducirse en moldes, una mezcla igual a la del Ejemplo 3 se ajusta a un pH de 3 con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (0,1 mol/L).

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 10 segundos.

**Ejemplo comparativo 5 (esferas de ácido ascórbico con alginato + carboximetilcelulosa + ácido hialurónico con un diámetro de 15 mm)**

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

0,5 g de alginato de sodio, 0,5 g de hialuronato de sodio y 0,5 g de carboximetilcelulosa de sodio se introducen, mientras se agita, en 89,5 g de agua y los componentes se mezclan de manera homogénea. Posteriormente, mientras se agita, se agregan 9,0 g de ácido ascórbico y la mezcla, que tiene un pH < 3, se mantiene a una temperatura entre 0 y 10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplándola con aire, se retira del molde y se liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:

85,7 %p/p ácido ascórbico  
4,8 %p/p ácido hialurónico  
4,8 %p/p alginato de sodio  
4,8 %p/p carboximetilcelulosa

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 10 segundos.

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

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

0,8 g de alginato de sodio y 0,3 g de carragenano se introducen, mientras se agita, en 76,9 g de agua y los componentes se mezclan de manera homogénea. 13 g de ácido acetilsalicílico se suspenden en 5 g de aceite neutro y 4 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40. La suspensión se combina, mientras se agita, con la suspensión de alginato y carragenano. Posteriormente, la mezcla se ajusta con ácido clorhídrico diluido a un pH < 3. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplándola con aire, se retira del molde y se liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:

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

10 La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 10 segundos.

**Ejemplo 7 (esferas de ácido acetilsalicílico + quitosano con un diámetro de 9 mm)**

	1,0 g	quitosano
15	5,0 g	aceite neutro
	4,0 g	aceite de ricino hidrogenado PEG-40
	13,0 g	ácido acetilsalicílico
	77,0 g	agua

20 1,0 g de quitosano se introduce en 77,0 g de agua y se disuelve mientras se agita y con el agregado de ácido clorhídrico concentrado. La solución de quitosano se lleva a un pH de 3,0. 13 g de ácido acetilsalicílico se suspenden en 5 g de aceite neutro y 4 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40. La suspensión se combina, mientras se agita, con la suspensión de alginato y carragenano. Posteriormente, la mezcla se ajusta a un pH  $\leq 3$ . La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplandola con  
25 aire, se retira del molde y se liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:

	56,5%	ácido acetilsalicílico
	21,8%	aceite neutro
30	17,4%	aceite de ricino hidrogenado PEG-40
	4,3%	quitosano

35 La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 5 segundos.

**Ejemplo comparativo 8 (esferas de ácido ascórbico + almidón cationizado con un diámetro de 11 mm)**

Ácido ascórbico con almidón cationizado

40	2,0 g	almidón cationizado
	16,0 g	ácido ascórbico
	82,0 g	agua

45 2,0 g de almidón cationizado se introducen, mientras se agita, en 82,0 g de agua y los componentes se mezclan de manera homogénea. Posteriormente, mientras se agita, se agregan 16,0 g de ácido ascórbico y la mezcla, que tiene un pH  $\leq 3,0$ , se mantiene a una temperatura entre 0 y 10 °C. La mezcla homogénea (desgasificada) se vierte en moldes, se congela soplandola con aire, se retira del molde y se  
50 liofiliza de la manera convencional.

El elemento moldeado liofilizado contiene:

	11,1 %p/p	almidón cationizado
55	88,9 %p/p	ácido ascórbico

La velocidad de disolución de los elementos moldeados liofilizados, medida de acuerdo con un método para medir el tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas ("Disintegration time of tablets and capsules") con un aparato de análisis PharmEU, es menor a 5 segundos.

## 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 valor de pKa a 25 °C de  $\leq 7$ , 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, referidos en cada caso a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y  
 cuyas 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  $\geq 75$  % en  
 peso, más preferiblemente  $\geq 90$  % en peso, todavía más preferiblemente  $\geq 95$  % en peso, referido en cada  
 caso a la 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 su derivado el ácido acetilsalicílico.
4. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 3 con una proporción de formador de  
 estructura  $\leq 10$  % en peso, más preferiblemente  $\leq 5$  % en peso, referido en cada caso a la composición total  
 del cuerpo moldeado liofilizado.
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  $\leq 30$  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:
- (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  
 (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.
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.
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.
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.