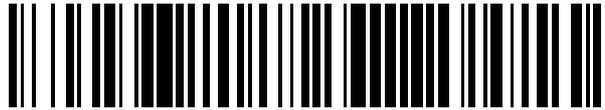


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 307**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010 E 17159500 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3199147**

54 Título: **Composición de principios activos liofilizada**

30 Prioridad:

22.04.2009 EP 09158473

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

11.03.2021

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:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 811 307 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de principios activos liofilizada

5 **Sector de la técnica**

10 La invención se refiere a cuerpos moldeados liofilizados, que contienen $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y $< 15\%$ en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, excluyéndose proteínas, así como dado el caso uno o varios excipientes, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, cuya disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C presenta un valor de pH < 7 .

15 **Estado de la técnica**

15 Además, la invención se refiere a procedimientos para la producción de estos cuerpos moldeados liofilizados, a la combinación de tales cuerpos moldeados liofilizados en disposiciones de kit de partes junto con disoluciones acuosas, así como al uso de los cuerpos moldeados liofilizados y de las combinaciones de kit de partes para su empleo farmacéutico y cosmético.

20 Una serie de principios activos importantes y muy potentes para el empleo cosmético o farmacéutico se conocen por ser inestables y modificarse o degradarse debido a influencias externas de tal manera que ya no puedan o ya no pueden suficientemente cumplir la acción deseada en la composición, en la que están contenidos, o que los principios activos modificados o sus subproductos degradados incluso desplieguen una acción nociva. Entre tales principios activos lábiles deben mencionarse en este caso en particular aquellos principios activos que presentan una alta inestabilidad frente a influencias térmicas, así como aquellos que son sensibles a la luz, a la humedad y/o a la oxidación en alto grado.

30 Por consiguiente, existe un interés central por llevar tales principios activos muy potentes e inestables y en peligro de degradación en alto grado a una forma que posibilite una estabilidad alta y a largo plazo y asociado con ello una buena capacidad de almacenamiento, una provisión del contenido de principio activo óptima y reproducible a lo largo de todo el tiempo de almacenamiento y de administración y por consiguiente una seguridad y efectividad lo más altas posible durante el uso.

35 Sin embargo, a este respecto, además de una estabilización eficaz de los principios activos también resulta especialmente interesante la provisión de los mismos en una forma de administración adecuada de manera óptima y adaptada de la mejor manera posible al respectivo propósito de empleo. A este respecto, la elección de la forma de administración adecuada depende en particular del tipo y del lugar de aplicación, del grupo objetivo y de sus singularidades, del tipo y de la cantidad de la dosificación de los principios activos o de su forma de administración así como, por ejemplo, también de las características físicas y bioquímicas de los principios activos en particular en cuanto a su disponibilidad biológica y modo de acción sistémico, que deben tenerse en cuenta a este respecto.

45 En particular, en este caso son especialmente interesantes formas de administración para el empleo externo, así como formas de aplicación orales para la provisión de tales principios activos muy potentes estables. A este respecto, para tales aplicaciones son formas de administración especialmente adecuadas y preferidas aquellas que pueden utilizarse formulaciones o entornos acuosos y/o que contienen agua y que se disuelven rápidamente en tales medios acuosos. Esto es importante en particular en el caso de sistemas de principios activos para la aplicación oral.

50 Para proteger sustancias biológicas u orgánicas frente a la degradación, el deterioro o la descomposición condicionada por la humedad se conoce y se emplea ampliamente el método de la liofilización. A este respecto, las sustancias se someten con frecuencia directamente a la liofilización y en particular en la ciencia farmacéutica se hacen así duraderos *per se* los principios activos inestables. Sin embargo, para la provisión de los principios activos duraderos, liofilizados, en formas de aplicación farmacéuticas o también cosméticas adecuadas para el empleo en última instancia sobre o en el cuerpo se plantea entonces a su vez el problema de la incorporación estable y además protegida frente a la humedad de los principios activos liofilizados y por consiguiente estabilizados en la forma de administración deseada. Se conocen suficientemente formas de administración secas tales como mezclas de polvo,

mezclas comprimidas para dar comprimidos, principios activos rellenados en cápsulas o sistemas de principios activos procesados para dar granulados. Las desventajas asociadas con tales sistemas de aplicación son en particular la con frecuencia mala solubilidad y por consiguiente la lenta liberación de principios activos, el alto porcentaje de excipientes y cargas ineficaces, pero necesarios para el procesamiento, la por regla general mala idoneidad para el empleo externo así como una capacidad de dosificación insuficiente y con ello una capacidad de manipulación insegura o problemas durante la aplicación por parte del usuario final.

Una posibilidad adecuada y conocida de proporcionar de manera estabilizada principios activos en una forma de aplicación o de dosificación consiste en dispersar los principios activos en un sistema de sustancias portadoras y someter esta mezcla a la liofilización. A este respecto, como sustancias portadoras se seleccionan en la mayoría de los casos aquellas sustancias que presentan un buen comportamiento de disolución o de hinchamiento y a este respecto, mediante el hinchamiento, posibilita una buena formación de textura, de modo que el sistema de principios activo disuelto o dispersado en la sustancia de hinchamiento puede utilizarse directamente como forma de aplicación. Tales sistemas son conocidos debido a la buena solubilidad y son adecuados para la provisión de formas de aplicación orales así como para la producción de formas de administración cosméticas o farmacéuticas para el empleo externo. A este respecto, hay un interés reforzado por la provisión de las denominadas formas de empleo de una sola unidad, lo que posibilita una aplicación de dosis de principio activo sencilla y precisa para el usuario final. Por formas de empleo de una sola unidad se entienden en este caso sistemas de aplicación, que a diferencia de polvos o granulados contienen por unidad de empleo la cantidad de principio activo deseada y necesaria en una única unidad de aplicación, tal como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pero sin conllevar a este respecto las desventajas de la mala solubilidad o de la ausencia de idoneidad para la aplicación externa.

Por consiguiente, tales formas de aplicación de una sola unidad fácilmente solubles, estabilizadas frente a la humedad mediante secado, se vuelven cada vez más interesantes para el empleo oral y/o externo de principios activos inestables en forma de configuraciones de mayor formato, en particular cuando deben administrarse altas cantidades de principios activos. A este respecto, el desafío especial consiste por regla general en proporcionar altos contenidos de principio activo en una forma que se disuelva rápidamente y de la manera más completa o sin residuos posible, siendo deseable un contenido de principio activo lo más alto posible con un porcentaje lo más reducido posible de sustancias portadoras o excipientes en la composición. Cuanto menor sea el porcentaje de sustancias portadoras o de excipientes, la disolución será por regla general con menos residuos y más completa, pero menor será entonces por regla general también la estabilidad mecánica de las formas individuales, lo que desempeñan un papel en particular en el caso de cuerpos moldeados de gran formato para su envasado, almacenamiento y manipulación.

Las sustancias portadoras hinchables o solubles usadas habitualmente en tales formas de aplicación se seleccionan en la mayoría de los casos de sustancias portadoras, que en particular en un medio de neutro a alcalino presentan propiedades de hinchamiento y de solubilidad especialmente buenas, es decir pueden procesarse especialmente bien en este intervalo de pH. Además, para formulaciones que debe aplicarse de manera externa se usan habitualmente formulaciones de neutras a ligeramente alcalinas, dado que estas disponen en general de una mejor tolerancia de la piel y una menor tendencia a la irritación. Sin embargo, de este modo resulta especialmente para el grupo de los principios activos ácidos, es decir aquellos principios activos que presentan una tendencia a la disociación dependiente del pH y con ello en condiciones neutralizadas o alcalinas se encuentra en forma disociada, la problemática de que tales sistemas en particular en el caso de altos contenidos de principio activo solo pueden someterse de manera condicionada a una liofilización. Debido a la alta tendencia a la disociación de tales principios activos se forma por un lado en la formulación que debe liofilizarse una concentración iónica tan alta que se produce una disminución del punto de congelación de la composición, que dificulta las condiciones de liofilización en una medida inaceptable. Además, la alta concentración iónica en el producto liofilizado aumenta su higroscopicidad de tal manera que en particular formulaciones con contenidos reducidos de sustancias portadoras, que condicionan de manera decisiva la estabilidad mecánica de las composiciones liofilizadas, no disponen de una estabilidad suficiente. Entre los principios activos ácidos conocidos e importantes, que presentan dichas propiedades, pueden mencionarse, por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados así como, por ejemplo, también el ácido acetilsalicílico (AAS) y sus derivados.

Es decir, existe la necesidad de proporcionar formas de aplicación de una sola unidad de gran formato, que puedan dosificarse bien, con una alta carga de principios activos inestables, en particular ácidos, con una alta tendencia a la disociación dependiente del valor de pH y un porcentaje reducido de sustancia portadora insoluble o hinchable y por

consiguiente de solubilidad más rápida y más completa y una estabilidad mecánica lo más alta posible para el uso externo y oral cosmético y farmacéutico.

5 Gránulos cargados con principio activo dosificables o formas farmacéuticas de una sola dosis de un cierto tamaño, que deben posibilitar la provisión de principios activos sensibles a la hidrólisis tales como, por ejemplo, vitaminas, en particular vitamina C, para la aplicación tanto farmacéutica como cosmética, se describen en el documento US 5.405.616 y en el documento DE4201179. Los materiales portadores usados en los mismos son preferiblemente aquellos a base de proteínas. Los gránulos se producen al añadir gota a gota dispersiones de los formadores de
10 armazón proteicos y dado el caso principios activos cosméticos o farmacéuticos a líquidos inertes ultrafríos, preferiblemente nitrógeno líquido, y a continuación separar los gránulos congelados y liofilizarlos. Sin embargo, para formar gránulos en estas condiciones es necesaria la presencia de formadores de armazón proteicos, en particular colágeno o derivados de colágeno, dado que solo dichos formadores de armazón proteicos pueden configurar gránulos estables en estas condiciones. Además, con el procedimiento de producción descrito en este caso no es posible producir cuerpos moldeados tales, que presenten un alto contenido de principio activo y únicamente un
15 porcentaje reducido de formador de armazón. Aunque el procedimiento descrito se describe como especialmente adecuado para poner a disposición en particular principios activos sensibles a la hidrólisis tales como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) o también ácido acetilsalicílico, las composiciones descritas en los ejemplos se caracterizan generalmente porque el contenido de componentes formadores de armazón es varias veces mayor que el porcentaje de los principios activos. Por consiguiente, el procedimiento no es adecuado para proporcionar gránulos con concentraciones de principio activo especialmente altas en comparación con el material portador formador de armazón. Esto también está relacionado con los requisitos particulares de una alta estabilización de la
20 composición en el procedimiento de adición por goteo usado.

Una problemática similar resulta del procedimiento expuestos en el documento US 5.843.347 para la producción de
25 partículas galénicas porosas, que según la parte descriptiva deben obtenerse en tamaños de hasta 5 mm. En el procedimiento usado en este documento se extruye una mezcla de los principios activos en una matriz y se corta en partículas del tamaño deseado, que a continuación forman mediante liofilización los cuerpos moldeados porosos. Sin embargo, los ejemplos de realización muestran únicamente que pueden obtenerse las denominadas microperlas con diámetros de hasta como máximo 1,5 mm. Esto es atribuible al uso según la invención de un procedimiento de extrusión y de corte, que presupone una cierta estabilidad mecánica de la masa extruida. Esto puede conseguirse por regla general mediante un porcentaje relativamente alto de polímeros formadores de armazón o sustancias portadoras y estabilizadores o cargas. Sin embargo, si únicamente se utilizan cantidades reducidas de sustancias portadoras o excipientes estabilizantes en comparación con el contenido de principio activo, entonces, como se muestra en este documento, únicamente pueden obtenerse microperlas de formato muy pequeño. Una posibilidad especial para la estabilización de principios activos inestables, en particular los denominados principios activos
30 ácidos, no es objeto de la divulgación.

Otro procedimiento, que contiene la producción de una emulsión que contiene principio activo, verter esta emulsión en molde y la posterior liofilización de la emulsión, es objeto del documento WO 05/073296. Los cuerpos moldeados
40 que pueden producirse con este procedimiento pueden obtenerse según las realizaciones en la parte descriptiva en tamaños de 0,2 - 5 mm y mayores, son solubles o dispersables en agua y también este procedimiento pretende poner a disposición una posibilidad para la estabilización de principios activos inestables tales como, por ejemplo, vitaminas. Sin embargo, el objeto del presente procedimiento es principalmente la provisión de cuerpos moldeados, en los que los principios activos se incorporan a una emulsión de aceite en agua, que para la producción de esta emulsión contiene adicionalmente emulsionantes, tales como sustancias tensioactivas. Sin embargo, también en este procedimiento se muestra que la incorporación de contenidos de principio activo extremadamente altos con cantidades de formador de armazón reducidas no es posible por motivos de la estabilidad de los cuerpos moldeados de gran formato. Así, el porcentaje de los formadores de armazón se indica con del 10 al 95% con un contenido de hasta el 5% de agentes tensioactivos. Además, el ejemplo no proporciona ningún indicio de que el procedimiento
50 descrito sea adecuado para la producción de cuerpos moldeados, que estén compuestos principalmente por un principio activo inestable a la humedad, en particular ácido, con cantidades únicamente reducidas de polímero estabilizante.

También el documento JP 2004-149468 da a conocer un procedimiento para la estabilización de un principio activo inestable a la humedad, 2-fosfato de ácido L-ascórbico, un derivado de ácido ascórbico (derivado de vitamina C), mediante la liofilización de una mezcla de principio activo-formador de armazón obteniendo un cuerpo moldeado liofilizado fácilmente soluble para el tratamiento cosmético. Sin embargo, en este procedimiento se consigue la

estabilización del principio activo mediante la utilización de una combinación de formadores de armazón muy específica compuesta por un oligosacárido, alcohol de azúcar y un polímero soluble en agua en relaciones de cantidades específicas. De las relaciones de cantidades dadas a conocer se obtiene que también en este caso únicamente se obtienen cuerpos moldeados cargados con principio activo liofilizadores tales, en lo que el porcentaje de los formadores de armazón estabilizantes supera con creces el porcentaje de principio activo.

Tanto para el empleo cosmético como para el empleo farmacéutico de cuerpos moldeados de aplicación individual se prefieren cuerpos moldeados relativamente grandes de forma y tamaño unitarios, dado que estos, a diferencia de polvos o gránulos pequeños, micropelotas y granulados, pueden manejarse más fácilmente por el consumidor final, de modo que el empeño va dirigido a proporcionar cuerpos moldeados de un tamaño tal, que permitan usar una forma de dosificación por empleo. Además, los cuerpos moldeados mayores que, por ejemplo, pueden tener un diseño de colores, proporcionan también una impresión estética más intensa.

A este respecto, el empleo de formadores de armazón proteicos no se prefiere en algunos casos. Así, algunos consumidores finales prefieren cada vez más el empleo de productos puramente vegetales, en particular en cosmética. A este respecto, los motivos para ello resultan entre otros de consideraciones de fondo, éticas.

El procesamiento de proteínas requiere además por regla general etapas de procesamiento y de purificación complicadas. Además, las propiedades de los formadores de armazón proteicos en el caso del empleo externo sobre la piel están limitadas en muchos casos en su espectro de propiedades, dado que se componen siempre de los mismos aminoácidos.

Para obtener ahora cuerpos moldeados de gran formado que se disuelvan especialmente rápido y lo más completamente posible con una alta carga de principio activo deseada tanto en cosmética como en el empleo farmacéutico, que posibilite en particular la provisión estable de principios activos sensibles a la humedad, y en particular los denominados principios activos ácidos, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados, por consiguiente, por dichos motivos, son especialmente adecuados aquellos formadores de armazón, que no sean de origen proteínogénico, tal como en particular formadores de armazón poliméricos vegetales, tales como polisacáridos de alto peso molecular, por ejemplo, alginatos o poliaminosacáridos animales tales como quitina o sus derivados, en particular quitosano, también debido a su comportamiento de disolución y su alta capacidad de gelificación para la producción de tales cuerpos moldeados de principio activo liofilizados.

Así, por ejemplo, el documento DE 10248314, también publicado como documento WO 2004/035023, describe cuerpos moldeados cargados con principios activos de gran formado conformados de manera regular, que pueden obtenerse mediante un procedimiento de liofilización de una mezcla de principio activo-formador de armazón vertida en moldes. Los cuerpos moldeados que pueden obtenerse tras el procedimiento descrito se caracterizan por una buena estabilidad mecánica y una alta velocidad de disolución. Los cuerpos moldeados descritos pueden obtenerse con cantidades de formador de armazón vegetal de al menos el 10% en peso con respecto a la composición total. Aunque como contenidos de principio activo posibles se indican en principio cantidades del 0-85% en peso, se ha descubierto que se prefieren cargas de principio activo $\leq 50\%$ en peso. Únicamente están respaldadas por los ejemplos formas de realización de hasta como máximo el 25% en peso de principio activo (ejemplo 4). Tampoco se obtiene de este documento ningún indicio sobre un valor de pH específico de los cuerpos moldeados dados a conocer en el mismo tal como, en particular, sobre un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Como posibles principios activos se enumeran numerosos grupos y clases de principios activos. De este documento no puede extraerse una orientación especial hacia la estabilización de principios activos inestables, en particular aquellos que presentan una estabilidad a la humedad reducida y presentan en medio neutro a alcalino una alta tendencia a la disociación (los denominados principios activos ácidos), así como tampoco una indicación a una estabilización de tales principios activos ácidos inestables mediante un ajuste del valor de pH específico. La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados descritos se encuentra en el intervalo de < 4 minutos, esta depende en principio del respecto contenido de formadores de armazón.

Básicamente, aquellas preparaciones con un porcentaje especialmente reducido de formadores de armazón se disuelven más rápidamente y de manera más completa que aquellas con altos porcentajes de formadores de armazón.

Sin embargo, en los cuerpos moldeados especialmente de gran formato, especialmente aquellos a base de formadores de armazón vegetales como, por ejemplo, alginatos, y su utilización en una relación muy reducida con respecto al principio activo presente resulta rápidamente el problema de obtener una estabilidad mecánica suficiente, para poder producir cuerpos moldeados con una configuración regular y con una solubilidad rápida y completa, tal como son necesarias tanto para los empleos externos como para una aplicación oral.

Especialmente la incorporación y la estabilización de altas cantidades de tales principios activos ácidos lábiles a la humedad, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados, que junto a la alta sensibilidad a la humedad presentan además debido a la tendencia a la disociación una acción de disminución del punto de congelación, no es posible hasta la fecha en composiciones liofilizadas tales como aquellos cuerpos moldeados liofilizados que contienen formadores de armazón dados a conocer en el documento DE 10248314. Debido a la acción de disminución del punto de congelación de tales principios activos disociados se forman en el cuerpo moldeado congelado por regla general grandes cristales de hielo con un alto porcentaje de agua no congelable con altas concentraciones de sustancia activa o concentraciones de iones, que conducen a un colapso estructural parcial del producto final liofilizado, a un denominado derretimiento parcial del cuerpo moldeado, de modo que hasta la fecha no puede realizarse la producción de cuerpos moldeados mecánicamente estables, unitarios y de aspecto atractivo con los procedimientos descritos.

El documento DE 2017373 soluciona el problema de la problemática del derretimiento parcial de altas cantidades de vitamina C que disminuye el punto de congelación en la producción de formas de aplicación individuales farmacéuticas mecánicamente estables, que se disuelven de manera rápida y completa, estables a la humedad, dosificables, al mezclar el porcentaje ya excepcionalmente alto con aproximadamente el 30% en peso de vitamina C que disminuye el punto de congelación junto con una cantidad de aproximadamente el 70% en peso de formador de armazón y la carga proteínogénica glicina, después de que la vitamina C se haya espumado previamente con un copolímero de bloque sintético.

Sin embargo, la utilización de tales copolímeros de bloque sintéticos no es deseable en preparaciones cosméticas y farmacéuticas, dado que en principio el uso de sustancias sintéticas o de sustancias portadoras, excipientes o aditivos sin una verdadera acción farmacológica debe mantenerse tan reducido como sea posible, para evitar posibles efectos secundarios toxicológicos o farmacológicos. Además, como ya se ha expuesto, las adiciones de sustancias portadoras poliméricas disminuyen en principio con un porcentaje creciente la solubilidad de las preparaciones, por lo que es deseable trabajar con cantidades tan reducidas como sea posible y a este respecto usar sustancias poliméricas o portadoras lo más naturales y lo más toxicológicamente inocuas posible.

35 **Objeto de la invención**

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición una composición liofilizada, en la que se mantengan estabilizadas a largo plazo cantidades extremadamente altas de principios activos inestables, en particular los denominados principios activos ácidos (principios activos con un valor de pKs a 25°C de ≤ 7), y durante el empleo puedan liberarse y aplicarse de manera rápida, eficiente, específica y altamente activa. Por lo demás, el objetivo consistía en encontrar para estas composiciones liofilizadas una posibilidad para la incorporación de altas cantidades de tales principios activos ácidos, que en principio tienen una acción de disminución del punto de congelación y por consiguiente no podían utilizarse hasta la fecha en tales cantidades para la producción. Adicionalmente, el objetivo consistía además en diseñar estas composiciones de principio activo estables de tal manera que presenten una alta solidez mecánica y un tamaño suficiente para poder usarse en particular para la aplicación cosmética o farmacéutica en forma de las denominadas unidades de dosificación individual o el empleo de dosis individual. A este respecto, las composiciones deben ser igualmente adecuadas para el empleo externo, así como para una aplicación oral o peroral.

Sorprendentemente se ha encontrado que, partiendo del documento DE 10248314 (WO 2004/035023) mencionado anteriormente, también pueden producirse cuerpos moldeados cargados con principio activo de gran formato, estables tales, que contienen cantidades de principio activo, que con $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y $< 15\%$ en peso de porcentaje de formador de armazón se encuentran en el rango de límite más externo del documento DE 10248314 y en particular por encima del mismo. A este respecto, pueden incorporarse sorprendentemente en particular principios activos ácidos, inestables, que debido a su acción de disminución del punto de congelación hasta la fecha no podían incorporarse en cantidades tan grandes en composiciones liofilizadas del presente tipo, al ajustarse las preparaciones, en las que se incorporan los principios

activos, previamente a un valor de pH < 7, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , de manera especialmente preferible ≤ 4 .

5 Por el documento DE 102006038629 se conocen composiciones liofilizadas, que contienen al menos el 10% en peso de materiales portadores, así como hasta el 50% en peso de principios activos en forma estabilizada, preferiblemente en forma de derivados y/o precursores de principio activo. A este respecto, se mencionan preferiblemente como principios activos aquellos del grupo de las vitaminas, como en particular la vitamina C (ácido ascórbico) y derivados. Además, las composiciones contienen hasta el 50% en peso de un agente para la formación del principio activo a partir de la forma estabilizada en el caso del acceso de una fase acuosa a la composición.

10 Tales agentes de liberación se eligen preferiblemente del grupo de las enzimas. Sin embargo, del documento DE 102006038629 no se obtiene ningún indicio sobre un valor de pH específico de los cuerpos moldeados dados a conocer en el mismo como en particular sobre un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Únicamente en relación con los materiales portadores usados preferiblemente del grupo de los alginatos se menciona para estos un valor de pH preferido de 6-8. Sin embargo, este sirve exclusivamente para la caracterización de los alginatos utilizados y no permite ninguna conclusión sobre un valor de pH de los cuerpos moldeados según la invención que pueden obtenerse en última instancia.

15

La solicitud internacional correspondiente WO 2008/020066 va más allá del contenido de divulgación del documento DE 102006038629 mencionado anteriormente en el sentido de que en el mismo están contenidos adicionalmente los ejemplos de realización 1 a 5. A este respecto, los ejemplos 1 a 3 dan a conocer la producción de una composición liofilizada correspondiente, en la que se lleva a cabo un ajuste del valor de pH a 4-5 y en la que las composiciones que pueden obtenerse presentan aproximadamente un 16% en peso de material portador y aproximadamente el 1,6% en peso de principio activo estabilizado (glucósido de ascorbilo). Además, a las composiciones se les añade aproximadamente el 82% en peso de la enzima glucoamilasa en forma de una disolución enzimática habitual en el mercado (Novozym 300 GL; 10-40%) así como dado el caso excipientes adicionales. La disolución enzimática habitual en el mercado Novozym 300 GL contiene del 10 al 40% de glucoamilasa, con lo que esta puede estar contenida en la composición con un contenido de desde aproximadamente el 8 hasta como máximo el 33% en peso.

20

25

Aunque en principio las enzimas también pueden desplegar una actividad como principio activo, en el presente caso las enzimas no están comprendidas por la definición de los principios activos, que se encuentran en particular en forma de derivados estabilizados. La glucoamilasa se añade a las composiciones únicamente como agente de liberación, que bajo el acceso de líquido libera el principio activo ácido ascórbico. Además, en cualquier caso, también considerando las enzimas, mediante los ejemplos 1-3 del documento WO 2008/020066 no se da a conocer un contenido de principio activo $\leq 50\%$ en peso. Con ello, los documentos DE 102006038629 y WO 2008/020066 no dan a conocer ninguna composición liofilizada con un contenido de principio activo $\geq 75\%$ en peso y un valor de pH < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 .

30

35

Por el documento FR 2 886 845 se conocen además composiciones secas, que pueden contener formadores de armazón tales como alginatos de sodio en una cantidad del 15-75% en peso, así como ácido ascórbico con un contenido del 0,1-80% en peso y que entre otros pueden obtenerse mediante liofilización. Sin embargo, este documento no proporciona ninguna indicación concreta sobre un valor de pH que deba elegirse específicamente, sobre todo porque el objetivo de la estabilización del principio activo inestable ácido ascórbico se alcanza por el documento FR 2886845 mediante la adición del copolímero de ácido maleico. Con ello, de este documento tampoco se obtiene ninguna indicación sobre una composición liofilizada con un contenido de principio activo $\leq 50\%$ en peso y un valor de pH específico < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 . Un valor de pH concreto (pH 6) se indica únicamente en relación con el ejemplo de realización 1, no dando a conocer la composición dada a conocer en el mismo ningún contenido de principio activo especialmente alto de $\geq 50\%$ en peso. Con ello, del documento FR 2 886 845 tampoco puede extraerse ningún cuerpo moldeado liofilizado con un contenido de principio activo $\geq 50\%$ en peso y un valor de pH específico de < 7 o incluso ≤ 6 o ≥ 4 .

40

45

50

El documento EP 0888769 da a conocer composiciones cosméticas en forma liofilizada que contienen del 10 al 30% en peso de alginatos y del 70 al 90% en peso de principios activos, mencionándose como principios activos extractos de plantas, extractos de algas, sustancias minerales y elementos traza, así como proteínas marinas tal como en particular colágenos marinos o nucleótidos marinos. No se dan a conocer principios activos del grupo de los principios activos ácidos. Por lo demás, del documento EP 0888769 tampoco se obtiene ninguna indicación sobre un valor de pH específico de las composiciones según la invención, como en particular sobre un valor de pH de < 7 o incluso ≤ 6 o ≤ 4 .

55

Efectos ventajosos de la invención

Con ello se ha conseguido sorprendentemente obtener un cuerpo moldeado de principio activo de gran formado, mecánicamente estable, liofilizado, que además pudo mejorarse una vez más claramente debido al porcentaje de formador de armazón extremadamente bajo según la invención además en cuanto a su comportamiento de solubilidad con respecto a sistemas ya conocidos como, por ejemplo, los descritos en el documento DE 10248314.

Por lo demás, se mostró sorprendentemente que, mediante la selección de un formador de armazón del grupo de los poliaminosacáridos como quitina o sus derivados, en particular mediante la selección de quitosano como formador de armazón, puede mejorarse aun adicionalmente la estabilidad así como el comportamiento de disolución de tales cuerpos moldeados de principio activo liofilizados con porcentajes de formador de armazón muy reducidos. Lo mismo es aplicable también para derivados de almidón cationizados o carboximetilcelulosa modificada catiónicamente.

Esto es atribuible de manera decisiva a la solubilidad especialmente buena del quitosano y del almidón cationizado en intervalos de pH ácidos.

Ni el documento DE 10248314 ni el documento DE 2017373 ni ninguno de los otros documentos discutidos en el presente documento da a conocer una formulación, con porcentajes de formador de armazón tan bajos, seleccionados en particular del grupo de los derivados de quitina como quitosano o de almidón cationizado o carboximetilcelulosa cationizada, y contenidos de principio correspondientemente altos, en particular de principios activos ácidos, que disminuyen el punto de congelación, que se incorporen mediante el ajuste del valor de pH a $\text{pH} \leq 7$, preferiblemente $\text{pH} \leq 6$, más preferiblemente $\text{pH} \leq 5$, de manera especialmente preferible $\text{pH} \leq 4$, para llegar a cuerpos moldeados liofilizados, porosos, con las propiedades deseadas correspondientes en cuanto a la estabilidad mecánica, el comportamiento de disolución y el tamaño para el empleo en el empleo de dosis individual cosmético y farmacéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona cuerpos moldeados liofilizados, que contienen $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y $< 15\%$ en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, excluyéndose proteínas, así como dado el caso uno o varios excipientes, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y cuya disolución o suspensión al 1% en peso en agua a 20°C presenta un valor de $\text{pH} < 7$.

La invención proporciona además también un procedimiento para la producción de estos cuerpos moldeados liofilizados, así como la combinación de tales cuerpos moldeados liofilizados en disposiciones de kit de partes junto con disoluciones acuosas, así como el uso de los cuerpos moldeados liofilizados y de las combinaciones de kit de partes para el empleo farmacéutico y cosmético.

Por un cuerpo moldeado en el sentido de la invención se entiende un cuerpo geométrico moldeado de manera regular, por ejemplo, en particular esferas, paralelepípedos, pirámides, estrellas, pero también cuerpos moldeados que representan formas naturales como, por ejemplo, aquellos en forma de animales como, por ejemplo, animales marinos como, por ejemplo, estrellas de mar, mariscos, como conchas, etc., plantas y partes de plantas como hojas, etc. Según el procedimiento descrito más adelante para la producción de los cuerpos moldeados usados según la invención son accesibles todas estas formas. Según la invención se prefieren formas esféricas regulares unitarias como en particular una geometría esférica, dado que esta se caracteriza en particular en el caso de la incorporación de grandes cantidades de principios activos que disminuyen el punto de congelación, ácidos, como, por ejemplo, ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados o ácido acetilsalicílico y sus derivados como especialmente ventajosa debido a la relación de superficie/volumen especialmente favorable. El tramo de sublimación a través del producto ya seco es simétrico y pequeño hacia todos los lados, lo que facilita el transporte de vapor a través del artículo ya seco en el marco del proceso de liofilización.

Según la invención también está comprendida una pluralidad de dichos cuerpos moldeados en un recipiente. También puede tratarse de mezclas de cuerpos moldeados de diferentes geometrías o de diferentes tamaños. Los cuerpos moldeados pueden estar envasados individualmente, pero preferiblemente en particular en el empleo cosmético una pluralidad de los cuerpos moldeados se encuentran unos junto a otros en contacto en un recipiente. Los volúmenes de los cuerpos moldeados usados no están en sí limitados debido al procedimiento de su

producción. Convenientemente, los volúmenes se encuentran preferiblemente a al menos aproximadamente 0,1 cm³, preferiblemente 0,3 cm³, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,5 cm³, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 0,6 cm³. Hacia arriba, los volúmenes usados se limitan convenientemente hasta aproximadamente 6 cm³, preferiblemente hasta aproximadamente 5 cm³, más preferiblemente hasta aproximadamente 4 cm³. El tamaño de los cuerpos moldeados se determina entre otros mediante la forma de aplicación deseada o el sitio del empleo externo de los cuerpos moldeados. Así, en el caso de uso cosmético o farmacéutico externo, la aplicación sobre superficies corporales mayores o el cabello (por ejemplo, la aplicación directa de los cuerpos moldeados humedecidos sobre la espalda, etc., o la utilización como sales de baño) posibilita la utilización de cuerpos moldeados mayores, mientras que en el caso del empleo sobre partes del cuerpo más pequeñas (por ejemplo, la mejilla, etc.) se prefieren cuerpos moldeados más pequeños.

También en la producción de cuerpos moldeados para la aplicación oral puede adaptarse el tamaño. Así, por ejemplo, es concebible adaptar el tamaño de cuerpo moldeado al grupo objetivo correspondiente, siendo concebible ofrecer a usuarios de mayor edad cuerpos moldeados mayores con una mejor capacidad de manejo y, por ejemplo, a usuarios más jóvenes o niños aquellos que están en una relación adaptada con su tamaño corporal y el cumplimiento que puede esperarse en función de la edad durante el empleo.

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

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

Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen al menos uno o varios principios activos, de ellos ácido ascórbico en una cantidad de al menos el 75% en peso o preferiblemente incluso de más del 75% en peso con respecto a la composición total liofilizada. Los principios activos incluyen en particular principios activos cosméticos o terapéuticos o farmacéuticos, adecuados para el empleo externo, así como para la aplicación oral o peroral. Preferiblemente, el cuerpo moldeado usado según la invención contiene al menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico. Correspondientemente, en el caso de los cuerpos moldeados liofilizados según la invención se trata preferiblemente de agentes cosméticos o terapéuticos.

Cuerpos moldeados cosméticos o cuerpos moldeados producidos usando principios activos cosméticos en el sentido de la invención son esencialmente productos en el sentido del código civil de alimentos, productos de consumo y piensos alemán (LFGB, *Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch*), es decir, sustancias o preparaciones a partir de sustancias, que están previstas para emplearse externamente en el ser humano para la limpieza, el cuidado, o para influir en el aspecto o el olor corporal, o para proporcionar impresiones olorosas, a no ser que estén previstas predominantemente para aliviar o eliminar enfermedades, dolencias, daños corporales o molestias patogénicas. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos usados según la invención se trata, por ejemplo, de preparados de baño, productos de lavado y limpieza de la piel, productos de cuidado de la piel, en particular productos de cuidado de la piel de la cara, cosméticos para los ojos, productos de cuidado de los labios, productos de cuidado de las uñas, productos de cuidado de los pies, productos de cuidado del cabello, en particular productos de lavado del cabello, productos de acondicionamiento del cabello, suavizantes del cabello, etc., productos fotoprotectores, productos de bronceado y de aclaramiento de la piel, productos despigmentantes, desodorantes, productos antihiperhidrosis, productos depilatorios, repelentes de insectos, etc. o productos de este tipo en combinación.

Los ejemplos de compuestos cosméticos, dado el caso también, por ejemplo, dermatológicos, terapéuticamente eficaces incluyen: productos antiacné, productos antimicrobianos, productos antitranspirantes, productos astringentes, productos desodorantes, productos depilatorios, productos de acondicionamiento para la piel, productos que alisan la piel, productos para aumentar la hidratación de la piel como, por ejemplo, glicerina o urea, productos de protección solar, queratolíticos, captadores de radicales para radicales libres, antiséborreicos,

- productos anticaspa, principios activos antisépticos, principios activos para el tratamiento de los signos del envejecimiento de la piel y/o productos que modulan la diferenciación y/o proliferación y/o pigmentación de la piel, vitaminas como vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados, como, por ejemplo, glicósidos como glucósido de ascorbilo, o ésteres del ácido ascórbico como ascorbilfosfato de sodio o de magnesio o palmitato y estearato de ascorbilo, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sales de metales alcalinos como sales de sodio y de potasio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos como sales de magnesio y de calcio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales metálicas trivalentes como sales de aluminio de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico como sales de sodio y de potasio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos como sales de magnesio y de calcio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales metálicas trivalentes como sales de aluminio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos como sales de sodio y de potasio de ésteres de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos como sales de magnesio y de calcio de ésteres de ácido L-ascórbico; y sales metálicas trivalentes como sales de aluminio de ésteres de ácido L-ascórbico.
- 15 Principios activos con efecto secundario irritante, como alfa-hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico), antralineno (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (en particular peróxido de benzoilo), minoxidil, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (por ejemplo, ácido gamma-linolénico), enzimas, coenzimas, inhibidores enzimáticos, agentes hidratantes, agentes que calman la piel, 20 detergentes o agentes espumantes, y cargas mateantes sintéticas o inorgánicas, o sustancias decorativas como pigmentos o sustancias y partículas colorantes para bases, formulaciones de maquillaje y otros agentes para el embellecimiento cosmético y el diseño de color de ojos, labios, la cara, etc. así como agentes abrasivos.
- Además, pueden mencionarse extractos de principios activos vegetales o sustancias individuales o extractos 25 obtenidos de los mismos. En general, el extracto de principio activo vegetal se selecciona por regla general del grupo compuesto por extractos vegetales sólidos, extractos vegetales líquidos, extractos vegetales hidrófilos, extractos vegetales lipófilos, sustancias contenidas vegetales individuales; así como sus mezclas, como flavonoides y sus agliconas: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, hesperitina, *Ginkgo biloba* (por ejemplo, flavonoglicósido de ginko), extracto de *Crataegus* (por ejemplo, procianidinas oligoméricas), trigo sarraceno (por ejemplo, rutina), *Sophora japonica* (por ejemplo, rutina), hojas de abedul (por ejemplo, glicósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de saúco (por ejemplo, rutina), flores de tilo (por ejemplo, aceite esencial con quercetina y farnesol), aceite de hierba de San Juan (por ejemplo, extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (por ejemplo, extractos oleosos de las flores con aceite esencial, extractos polares con flavonoides), melisa (por ejemplo, flavonas, aceite esencial); estimulantes inmunitarios: *Echinacea purpurea* (por ejemplo, extractos alcohólicos, jugo de plantas frescas, jugo prensado), *Eleutherokokkus senticosus*; alcaloides: *Rauwolfia* (por ejemplo, prajmalina), siempreverde (por ejemplo, vincamina); fitofármacos adicionales: aloe, castaño de Indias (por ejemplo, escina), ajo (por ejemplo, aceite de ajo), piña (por ejemplo, bromelaína), ginseng (por ejemplo, ginsenósidos), frutos de cardo mariano (por ejemplo, extracto estandarizado sobre silimarina), raíz de rusco (por ejemplo, ruscogenina), valeriana (por ejemplo, valepotriatos, tintura de *Valeriana*), Kava-Kava (por ejemplo, kavalactonas), flores de lúpulo (por ejemplo, 30 sustancias amargas de lúpulo), extr. de Passiflora, genciana (por ejemplo, extracto etanólico), extractos de drogas que contienen antraquinona, por ejemplo, justo de *Aloe vera* que contiene aloína, extracto de polen, extractos de algas, extractos de raíz de regaliz, extracto de palma, *Galphimia* (por ejemplo, tintura madre), muérdago (por ejemplo, extracto acuoso-etanólico), fitoesteroles (por ejemplo, beta-sitosterina), flores de edelweiss (por ejemplo, extracto acuoso-alcohólico), *Drosera* (por ejemplo, extracto de vino fortificado), frutos de espinillo amarillo (por ejemplo, jugo obtenido de los mismos o aceite de espinillo amarillo), raíz de malvavisco, extracto de raíz de primula, extractos de plantas frescas de malva, consuelda, hiedra, equiseto, milenrama, llantén menor (por ejemplo, jugo prensado), ortiga, celidonia mayor, perejil; extractos de plantas de *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Teeoma siems*, *Momordica charantia* y extractos de *Aloe vera*.
- 50 Principios activos cosméticos y farmacéuticos preferidos son aquellos que presentan una alta inestabilidad frente a la degradación o descomposición, como en particular condicionada por el suministro de humedad, y que además generan en disolución acuosa un valor de pH ácido debido a grupos ácidos en el principio activo, los denominados principios activos ácidos. Un principio activo especialmente preferido, extendido en particular en cosmética, del grupo de estos principios activos inestables, ácidos y que disminuyen el punto de congelación, es el ácido ascórbico 55 (vitamina C) y sus derivados o también la vitamina A y derivados de la misma.

A diferencia de los cuerpos moldeados usados esencialmente en cosmética descritos anteriormente, en el caso de los cuerpos moldeados usados terapéuticamente (fármacos) se trata de aquellos que contienen al menos un principio activo farmacéutico o terapéutico, en particular también dermatológico, y que en el sentido de la Ley del medicamento están previstos, entre otros, para curar, aliviar o prevenir enfermedades, dolencias, daños corporales o molestias patológicas. Tales agentes o principios activos están previstos tanto para el empleo externo como para la aplicación oral o peroral.

En el caso de los principios activos para el empleo externo se trata en particular de principios activos que actúan en la piel pero también transdérmicos. Incluyen, por ejemplo: agentes para el tratamiento de enfermedades cutáneas, analgésicos que pueden emplearse externamente, por ejemplo, dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; antiinflamatorios/antiflogísticos (AINE), por ejemplo, indometacina, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados del mismo como ácido acetilsalicílico, oximas; hormonas esteroideas, por ejemplo, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotamina; agentes antigota, por ejemplo, benzbromarona, alopurinol; preparaciones dermatológicas externas, incluyendo agentes antibacterianos como, por ejemplo, sales de plata o plata coloidal, antimicóticos, principios activos antivirales, principios activos antiinflamatorios, principios activos que calman el picor, principios activos anestésicos, por ejemplo, benzocaína, corticoides, agentes para el acné, principios activos antiparasitarios; hormonas que pueden emplearse externamente; agentes terapéuticos venosos; inmunosupresores, etc. todos para el empleo externo.

Agentes terapéuticos preferidos para el empleo externo son analgésicos, por ejemplo, inmunosupresores, hormonas, agentes para el tratamiento de enfermedades cutáneas, como la neurodermitis, la dermatitis atópica, etc., y agentes antiherpes.

Los principios activos terapéuticos para la aplicación oral o peroral pueden seleccionarse del grupo de los antihistamínicos, los antibióticos, los fármacos peptídicos, antimicóticos, agentes terapéuticos bronquiales como antiastmáticos, antitusivos, mucolíticos, etc., antidiabéticos como, por ejemplo, glibenclamida, hormonas, hormonas esteroideas como dexametasona, glicósidos cardiacos como digitoxina, agentes terapéuticos cardiovasculares como, por ejemplo, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, antihipertensivos, antagonistas del calcio, etc., psicofármacos y antidepresivos como, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (NSMRI), inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRI), inhibidores de la monoaminoxidasa (inhibidores de MAO), etc., neurolépticos, anticonvulsivos o antiepilépticos, hipnóticos, sedantes, anestésicos, agentes terapéuticos gastrointestinales, agentes hipolipemiantes, analgésicos como, por ejemplo, agentes antimigrañosos, paracetamol, ácido salicílico y derivados del mismo como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etc., antiflogísticos, vasodilatadores, diuréticos, agentes antigota, citostáticos, relajantes musculares, extractos de plantas, provitaminas como, por ejemplo, beta-caroteno, vitaminas como, por ejemplo, vitamina C, A, B, E, etc., tierra silíceas, sustancias minerales y elementos traza como, por ejemplo, potasio, magnesio, calcio, selenio, yodo, etc., suplementos dietéticos y complementos alimenticios, etc. todos para la aplicación oral o peroral.

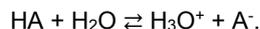
Un principio activo farmacéutico especialmente preferido, que se usa tanto para la aplicación externa como la oral o peroral y se selecciona del grupo de las sustancias inestables, ácidos y que disminuyen el punto de congelación es el ácido salicílico y sus derivados como ácido acetilsalicílico (AAS). Principios activos terapéuticos inestables, ácidos y que disminuyen el punto de congelación preferidos adicionales son ácido clofibrato, ibuprofeno, gemfibrozilo, fenoprofeno, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, bezafibrato, ácido tolfenámico, diclofenaco, ácido meclofenámico, paracetamol, acitretina, acrivastina, ácido azelaico, cromolina, ácido etacrínico, furosemida, penicilina y derivados de la misma, ácido risedrónico y derivados del mismo, ácido lipoico y ursodiol.

Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención se caracterizan por un porcentaje de principio activo $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, más preferiblemente $\geq 90\%$ en peso, todavía más preferiblemente $\geq 95\%$ en peso en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.

A este respecto, se trata del 75% en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales, que se seleccionan del grupo de los principios activos ácidos, es decir de principios activos, que en disolución acuosa generan un valor de pH ácido debido a grupos ácidos en el principio activo. En el caso de tales principios activos ácidos se trata especialmente de principios activos, cuya disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C presenta un valor de pH < 7 , o de principios activos tales, que presentan un valor de pKs a 25°C de ≤ 7 .

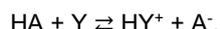
El valor de pKs designa a este respecto el logaritmo decimal negativo de la constante de acidez Ks. La constante de acidez Ks es una constante de sustancia y proporciona una explicación sobre en qué medida reacciona una sustancia (HA) en una reacción de equilibrio con agua con protólisis:

5



A este respecto, HA representa un ácido de Brønsted (según Brønsted), que puede ceder un protón H⁺ a un disolvente como agua, quedando un anión A⁻. Más en general, la definición de Brønsted también vale para sistemas no acuosos, en este caso vale para cualquier disolvente protonable Y:

10



La constante de acidez Ks designa a este respecto la constante de equilibrio de esta reacción y es con ello una medida de la fuerza de un ácido. Cuando más fuerte es el ácido, más se desplaza la reacción al lado derecho. Por consiguiente, se obtiene que cuanto menor es el valor de pKs, más fuerte es el ácido.

15

La determinación del valor de pKs tiene lugar a través de la medición de pH en una denominada semivaloración. A este respecto, se coloca previamente una disolución del ácido de concentración conocida y se mide el valor de pH, por ejemplo, por medio de una sonda de medición de pH. Después se neutraliza el ácido parcialmente con una disolución patrón de una base del mismo valor del ácido colocado previamente. A este respecto, se añade exactamente la mitad de la cantidad de sustancia del ácido de lo colocado previamente. Ahora se determina a su vez el valor de pH. Es válido:

20

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

25

Dado que tras la adición de la mitad de la cantidad de sustancia es válido que $c[\text{A}^-] = c[\text{HA}]$, para el denominado punto de semivaloración es válido que $pK_S = \text{pH}$.

30

Tales principios activos ácidos disponen de una alta tendencia a la disociación dependiente del valor de pH, con lo que en intervalos de valores de pH de neutros a alcalinos el principio activo se encuentra en forma disociada y por consiguiente en una alta concentración iónica. Una concentración iónica tan elevada conduce entonces a una acción de disminución del punto de congelación con los efectos desventajosos descritos anteriormente en el proceso de liofilización, por lo que tales principios activos ácidos mediante procedimientos de liofilización hasta ahora no podían convertirse o solo en concentraciones muy reducidas o con un coste muy elevado mediante un guiado de proceso a temperaturas mínimas con tiempos de secados muy largos en una medida satisfactoria a formas liofilizadas estables.

35

La forma de realización los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado $\leq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales.

40

La forma de realización los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales.

45

Por consiguiente, pueden suministrarse en general con el procedimiento según la invención y con la composición según la invención en particular aquellos principios activos a la liofilización, que debido a su tendencia a la disociación dependiente del valor de pH disminuyen especialmente en altas concentraciones el punto de congelación del agua y por consiguiente actúan disminuyendo el punto de congelación.

50

Como que disminuye el punto de congelación (o también que disminuye el punto de fusión) se designa el fenómeno de que el punto de fusión de disoluciones se encuentre más bajo que el de los líquidos puros.

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

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

5 A este respecto, el punto de congelación por mol de sustancia disuelta por kilogramo de disolvente disminuye un valor específico para el disolvente. Este valor se denomina la constante crioscópica E_n , que solo depende del disolvente y no de la sustancia disuelta (en el caso del agua este valor es 1,86 (K·kg)/mol). Puede deducirse a partir de la ley de Raoult y la ecuación de Clausius-Clapeyron para dar

10

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

donde

15 R es la constante de gas gen. = 8,314472 J/(mol·K),

T_g es el punto de congelación del disolvente en K y

20 L_s es el calor de fusión específico del disolvente en J/kg. Esta relación solo es válida para disoluciones muy diluidas (concentraciones <0,1 mol/l), a disoluciones más concentradas debe tenerse en cuenta la actividad y no la concentración de las sustancias contenidas y del agua.

A este respecto debe tenerse en cuenta que las sales, los ácidos y las bases (electrolitos) se disocian en disolución acuosa. En consecuencia, debido a esta disociación electrolítica la disminución del punto de congelación hallada es mayor que la concentración molar permite esperar.

30 Especialmente principios activos, que una disociación electrolítica debido a sus grupos activos ácidos como ácido ascórbico (vitamina puede hacerse accesible mediante el procedimiento según la invención, que comprende el ajuste del valor de pH de la composición de principios activos a un valor < 7, también en altas concentraciones de principio activo a una estabilización frente a la humedad en cuerpos moldeados liofilizados, mecánicamente estables, de gran formato, rápidamente solubles. Mediante el intervalo de pH seleccionado se desplaza el equilibrio ácido/base al lado del ácido, de modo que no hay ningún ion disociado y las sustancias activas se encuentran de manera eléctricamente neutra. De este modo se reduce la tendencia a la disminución del punto de congelación y se contrarresta la problemática de descongelación parcial de principios activos con tendencia a la disociación electrolítica y pueden liofilizarse componentes de principio activo altamente concentradas sin pérdidas en la calidad y estabilidad de los cuerpos moldeados. Además, la provisión de composiciones de principio activo, en las que los principios activos ácidos se encuentran en forma no disociada, también se prefiere en el sentido que los principios activos no disociados como, por ejemplo, el ácido ascórbico no disociado, presentan *per se* ya una mejor estabilidad química y además presentan también una mejor biodisponibilidad durante la aplicación.

40 Sin embargo, una composición de cuerpo moldeado liofilizado con un valor de pH ácido es además también ventajosa en el sentido que tales composiciones ácidas en el empleo dérmico y tópico posibilitan una penetración en la piel mejorada de los principios activos sin carga en este intervalo de valores de pH.

45 Además, los cuerpos moldeados liofilizados ácidos, como ya se ha expuesto, presentan una menor tendencia a la higroscopia, dado que las formas protonadas de los principios activos ácidos tienen una acción menos higroscópica que los principios activos no protonados, disociados, que se encuentran en forma iónica. Como ejemplo de un principio activo ácido en forma no protonada con tendencia a la higroscopia aumentada podría mencionarse, por ejemplo, ascorbato de sodio.

50 El cuerpo moldeado liofilizado según la invención presenta por consiguiente en una disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C un valor de pH de < 7, preferiblemente ≤ pH 6,0, más preferiblemente ≤ pH 5,0, de manera especialmente preferible ≤ pH 4,0. Se prefieren especialmente valores de pH < 6 o < 4.

Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen además al menos un formador de armazón, excluyéndose proteínas, en una cantidad de < 15% en peso con respecto a la composición total. Los formadores de armazón se seleccionan convenientemente de polisacáridos, mucopolisacáridos, poliaminosacáridos animales como quitina o sus derivados, en particular quitosano o de los glucosaminoglicanos, así como los polímeros sintéticos como en particular del grupo del almidón modificado catiónicamente o de la carboximetilcelulosa modificada catiónicamente. Preferiblemente, el formador de armazón se selecciona del grupo de los polisacáridos. Los polisacáridos incluyen, por ejemplo, homoglicanos o heteroglicanos, como, por ejemplo, alginatos, especialmente alginato de sodio, carragenano (en el presente documento indicado dado el caso también con la denominación inglesa del mismo significado "carragenan"), pectinas, goma tragacanto, goma guar, harina de semilla de algarrobo, agar-agar, goma arábica, pululano, trehalosa, goma xantana, almidones naturales y modificados como, por ejemplo, modificados catiónicamente, dextranos, dextrina, maltodextrinas, glucanos como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano, como celulosa, mucopolisacáridos, como ácido hialurónico etc., así como poliaminosacáridos animales como quitina o sus derivados como en particular quitosano. Los polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo: éter de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados de celulosa sintéticos, como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa modificada catiónicamente, éster de celulosa, éter de celulosa como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc. También pueden usarse mezclas de varios formadores de armazón.

En una forma de realización preferida los cuerpos moldeados liofilizados según la invención contienen al menos un formador de armazón, que se selecciona del grupo de los formadores de armazón catiónicos. Por estos se entienden en general aquellos formadores de armazón que, en condiciones ambientales fisiológicas (temperatura ambiente, intervalo de valores de pH neutro, medio acuoso), presentan más cargas positivas que negativas en su superficie.

En particular, los polímeros modificados catiónicamente comprenden aquellos, en los que al menos un grupo lateral del armazón de polímero está sustituido por grupos catiónicos. Según la invención, a este respecto se prefieren en particular aquellos polímeros modificados catiónicamente, que presentan un grado de sustitución (Sga) \geq 1%. A este respecto, la determinación del grado de sustitución puede tener lugar en función del tipo del grupo catiónico en el polímero modificado según métodos de estudio estándar conocidos por el experto en la técnica y adecuados en cada caso.

En general, al término formadores de armazón o polímeros catiónicos pertenecen en particular derivados de quitina modificados como en particular quitosano, pero también otros biopolímeros modificados químicamente, como celulosas cationizadas (por ejemplo, carboximetilcelulosa) o almidones cationizados.

Los biopolímeros catiónicos a base de polisacárido como, por ejemplo, celulosas o almidón, comprenden a este respecto aquellos en los que algunos grupos hidroxí en las cadenas laterales poliméricas están eterificados con grupos catiónicos o grupos que pueden transformarse en grupos catiónicos mediante protonación en medio ácido. Estos sustituyentes pueden estar compuestos, por ejemplo, por grupos amino terciarios o sales de amonio cuaternario o también por grupos sulfonio o grupos fosfonio.

En una forma de realización especialmente preferida, el formador de armazón del grupo de los formadores de armazón catiónicos es quitosano y/o almidón modificado catiónicamente y/o carboximetilcelulosa modificada catiónicamente.

Formadores de armazón especialmente preferidos según la invención adicionales son ácido hialurónico, y alginatos, como en particular alginato de sodio.

La utilización de cantidades reducidas de sustancias formadoras de armazón en los cuerpos moldeados de principio activo según la invención con respecto a, por ejemplo, principios activos libres de aditivos, secados, puros, es por un lado necesaria para poder proporcionar el principio activo directamente en una forma de administración adecuada, lo que desempeña un papel en particular en el empleo externo en cuanto a la aplicabilidad y la capacidad de manipulación. A este respecto, en particular en aquellos cuerpos moldeados de principio activo que deben emplearse externamente el porcentaje de formador de armazón es importante para la formación de textura del cuerpo moldeado de principio activo rehidratado o disuelto, para que el principio activo disuelto pueda aplicarse bien sobre la piel o el cabello. Por el contrario, las disoluciones de principio activo acuosas puras se "escaparían" y no son practicables por motivos evidentes debido a la falta de viscosidad para el uso externo.

Por otro lado, los porcentajes de formador de armazón contribuyen ya en las cantidades reducidas según la invención de manera decisiva a la estabilidad de los cuerpos moldeados de principio activo: mediante estas cantidades ya reducidas se consigue la conversión de los principios activos a una forma geométrica, uniforme, regular, con una estabilidad mecánica suficiente durante el envasado, el almacenamiento, la manipulación y el empleo. En particular se encontró sorprendentemente que los porcentajes de formador de armazón según la invención ya son suficientes para poder proporcionar cuerpos moldeados de principio activo que no forman polvo y suficientemente protegidos frente a la abrasión mecánica.

Los polisacáridos usados según la invención preferiblemente como formadores de armazón presentan convenientemente masas molares promedio de desde aproximadamente 10^3 hasta aproximadamente 10^8 , preferiblemente de aproximadamente 10^4 a 10^7 .

Los cuerpos moldeados liofilizados según la invención se caracterizan porque contienen un porcentaje de formador de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, < 15% en peso, preferiblemente $\leq 10\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.

Los formadores de armazón son compatibles con la piel y las mucosas y no provocan potencial toxicológico, efectos irritativos u otras reacciones de incompatibilidad ni en el caso de la aplicación externa ni en el caso de la aplicación oral o peroral. Son desde el punto de vista farmacológico completamente inoocuos y por consiguiente adecuados de manera óptima como material portador para los usos externos y orales o perorales cosméticos y farmacéuticos según la invención.

De manera aclaratoria debe mencionarse además que la formulación "formadores de armazón, excluyéndose proteínas," en el sentido de la invención no excluye la presencia de principios activos a base de proteína, como enzimas, hormonas, etc. También los formadores de armazón, en particular los polisacáridos, pueden presentar ciertas acciones terapéuticas. Así, el formador de armazón usado preferiblemente alginato (de sodio) tiene en cierta medida un efecto antiviral y al ácido hialurónico se le atribuye un cierto efecto en la reepitelización y como antioxidante e hidratante en el cuidado de la piel, pero no son principios activos en el sentido de la invención.

Los cuerpos moldeados usados según la invención contienen además dado el caso uno o varios excipientes. Los excipientes incluyen: agentes de ajuste de pH, como tampones, ácidos o bases inorgánicos y orgánicos, sustancias grasas, como aceites minerales, como aceites de parafina o aceites de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales como aceite de coco, aceite de almendra dulce, aceite de albaricoque, aceite de maíz, aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de sésamo, aceite de palma, aceite de eucalipto, aceite de romero, aceite de lavanda, aceite de pino, aceite de tomillo, aceite de menta, aceite de cardamomo, aceite de azahar, aceite de soja, aceite de salvado, aceite de arroz, aceite de colza y aceite de ricino, aceite de germen de trigo y vitamina E aislada del mismo, aceite de onagra, lecitinas vegetales (por ejemplo, lecitina de soja), esfingolípidos/ceramidas aisladas de plantas, aceites o grasas animales, como sebo, lanolina, aceite de mantequilla, *oleum neutrale*, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos como triglicéridos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales como cera de abejas, cera de carnaúba y cera de candelilla, ceras minerales como ceras microcristalinas, y ceras sintéticas como ceras de polietileno o de silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos (los denominados aceites cosméticos) como se mencionan, por ejemplo, en la el tratado del CTFA, Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª ed., 1988, the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes tensioactivos además de los tensioactivos cerosos mencionados anteriormente, como agentes dispersantes, emulsionantes, etc., cargas, estabilizadores, codisolventes, colorantes y pigmentos de uso farmacéutico y cosmético u otros, en particular aquellos que pueden utilizares principalmente para el diseño de color de los cuerpos moldeados y no para la aplicación y el diseño de color en el cuerpo humano, como aquellos pigmentos y colorantes como los colorantes decorativos expuestos en el grupo de los principios activos, conservantes, plastificantes, lubricantes o desmoldeadores, etc.

Un excipiente especialmente preferido es el ácido clorhídrico para ajustar el valor de pH deseado de ≤ 7 , preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , de manera especialmente preferible ≤ 4 .

Además se prefieren excipientes del grupo de las grasas y los aceites, en particular del grupo mencionado anteriormente de los aceites cosméticos, como en particular aceite de jojoba, escualano o triglicéridos de ácido

caprílico/caproico (*oleum neutrale*). Excipientes preferidos según la invención adicionales son sustancias tampón que regulan el pH y cargas inertes.

5 En general, la inclusión de las sustancias mencionadas anteriormente en la categoría de los excipientes en el marco de la presente invención no excluye que estos excipientes también puedan desplegar ciertos efectos cosméticos y/o terapéuticos, lo cual es válido en una medida especial para dichos aceites cosméticos utilizados preferiblemente.

10 Los excipientes pueden añadirse a los cuerpos moldeados liofilizados según la invención en cantidades de hasta el 25% en peso con respecto a la composición total.

15 Los cuerpos moldeados según la invención sirven para el empleo cosmético y farmacéutico externo, así como para el empleo oral o peroral en seres humanos o animales. El empleo externo tiene lugar a este respecto de tal manera que el cuerpo moldeado según la invención se humedece o se disuelve con agua o una disolución acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o uno o varios excipientes. Según la cantidad de líquido y la solubilidad del material de cuerpo moldeado que se use, el cuerpo moldeado puede disolverse completamente formado una disolución o disgregarse formado un gel.

20 Preferiblemente, a este respecto se usan disoluciones acuosas, que contienen además alcoholes hidratantes como, por ejemplo, glicerina, butilen- o pentilenglicol, así como aquellos que son poco viscosos (una viscosidad < 50 mPas) y no contienen ningún porcentaje o únicamente porcentajes de aceite reducidos (< 10% en peso con respecto a la composición total de la disolución acuosa). Además, se prefieren aquellas disoluciones activadoras, que están libres de iones alcalinotérreos como en particular iones calcio y/o magnesio (contienen menos del 1% en peso de iones calcio y/o magnesio con respecto a la composición total de la disolución acuosa), así como aquellos con un valor de pH entre aproximadamente pH 4,0 y 8,0.

25 Según la invención, en el empleo externo está contenida igualmente la disolución del cuerpo moldeado según la invención en una cantidad de agua adecuada para un empleo de baño. Sin embargo, el empleo tiene lugar preferiblemente de tal manera que los cuerpos moldeados se humedecen con una pequeña cantidad de aproximadamente 0,5 a 5,0 ml de agua o una disolución de principio activo y/o de excipiente formado una disolución o gel directamente sobre la piel o en el cabello o en un recipiente adecuado y se disgregan allí completamente en el plazo de \leq 30 segundos. Preferiblemente, el cuerpo moldeado liofilizado se disuelve a este respecto sin dejar residuos. A este respecto, la disolución tiene lugar preferiblemente bajo una ligera acción mecánica, por ejemplo, mediante agitación, fricción, presión o amasado.

35 La presente invención se refiere también a una combinación que contiene al menos uno de los cuerpos moldeados usados según la invención, así como al menos una disolución acuosa que contiene uno o varios principios activos y/o al menos uno o varios excipientes (una denominada disolución activadora), en una disposición espacial conjugada (paquete de empleo, conjunto, kit de partes, etc.). En el caso de la disolución de principio activo puede tratarse, por ejemplo, de disoluciones de principios activos y/o excipientes fácilmente volátiles, que debido al procedimiento de producción mediante la liofilización no deben o pueden introducirse en el cuerpo moldeado, como, por ejemplo, ciertos porcentajes de aceites esenciales, perfumes, etc. También pueden estar contenidos aquellos principios activos y/o excipientes que consiguen una acción humectante, que es deseable y preferida en particular en el caso del empleo externo sobre la piel, y que debido a esta acción humectante o debido a tendencias a la higroscopia no pueden incorporarse al cuerpo moldeado liofilizado según la invención, dado que de este modo ya no puede mantenerse la estabilidad de los principios activos lábiles a la humedad.

50 La configuración de tales combinaciones de kit de partes a partir del cuerpo moldeado según la invención por un lado y una disolución de principio activo por otro lado puede prever a este respecto que los dos componentes puedan extraerse por separado de la disposición de kit de partes y se combinen y se disuelvan fuera de la misma para el uso adicional. Sin embargo, también es concebible que una combinación de los dos componentes tenga lugar dentro del propio envase de kit de partes y la composición disuelta se suministre después desde el mismo directamente al uso externo, oral y/o peroral cosmético o farmacéutico adicional. Esto puede realizarse de manera preferible directamente por parte del consumidor final.

55 Los cuerpos moldeados según la invención contienen al menos el 75% en peso o más, más preferiblemente el 90% en peso o más, todavía más preferiblemente el 95 % en peso o más de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales. Se prefieren especialmente principios activos ácidos, lábiles a la humedad, en particular

aquellos con tendencia a la disociación electrolítica y por consiguiente con acción que disminuye el punto de congelación como en particular ácido ascórbico (vitamina C).

5 El contenido de los principios activos en la composición total seca puede determinarse mediante métodos de análisis reconocidos adecuados como, por ejemplo, según la norma DIN, la Farmacopea, la Colección oficial de procedimientos de estudio (ASU, *Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren*), etc. La elección del método adecuado depende a este respecto naturalmente del tipo de principio activo. Los principios activos como el ácido ascórbico (vitamina C) pueden estudiarse por medio de métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Los métodos de HPLC para la determinación cuantitativa de vitamina C y ácido acetilsalicílico puede
10 extraerse, dado el caso con adaptaciones de la preparación de muestras, por ejemplo, de las monografías oficiales "Aspirin Tablets" y "Ascorbic acid Injections" de la USP 31, NF 26 volumen 2, 2008.

Según la cantidad presente y el tipo de los principios activos presentes y/o dado el caso excipientes adicionales, el cuerpo moldeado según la invención contiene < 15% en peso del formador de armazón, con respecto al peso total
15 del cuerpo moldeado liofilizado, preferiblemente como máximo o menos del 10, más preferiblemente como máximo el 7, todavía más preferiblemente menos del 5% en peso del formador de armazón, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, prefiriéndose especialmente polisacáridos, como alginato de sodio o ácido hialurónico, o poliaminosacáridos como quitosano, o polisacáridos modificados catiónicamente como almidón modificado catiónicamente o carboximetilcelulosa modificada catiónicamente.

20 El porcentaje integral de formadores de armazón en la composición total seca puede determinarse a este respecto mediante la hidrólisis de las cadenas poliméricas presentes con detección cromatográfica cuantitativa posterior de los elementos monoméricos individuales. Si este método no puede utilizarse debido a una combinación especial de diferentes formadores de armazón y principios activos y excipientes especiales, puede determinarse el porcentaje
25 polimérico cuantitativo matemáticamente a través de la diferencia entre el peso total y los excipientes y principios activos que pueden determinarse cuantitativamente y agua. Los métodos cuantitativos para la determinación de los componentes de formulación individuales se toman de las colecciones de métodos oficiales ya mencionados anteriormente.

30 Los cuerpos moldeados pueden contener hasta aproximadamente el 25% en peso de uno o varios excipientes, preferiblemente hasta el 10% en peso, más preferiblemente menos del 5% en peso de uno o varios excipientes, con respecto a la composición total.

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

Excipientes preferidos adicionales se seleccionan del grupo de los agentes de ajuste de pH, a este respecto se prefiere especialmente ácido clorhídrico, que se usa dado el caso para ajustar el valor de pH de las composiciones
40 de cuerpo moldeado a $\text{pH} \leq 7$, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , todavía más preferiblemente ≤ 4 . Si la composición de principios activos, formadores de armazón y dado el caso excipientes adicionales presenta *per se* ya un valor de pH deseado según la invención < 7, entonces naturalmente puede prescindirse de la adición de agentes de ajuste de pH.

45 Los cuerpos moldeados contienen dado el caso también restos de agua. Sin embargo, dado que los principios activos contenidos en los cuerpos moldeados deben estabilizarse según la invención en particular frente a la humedad, el contenido de agua debe mantenerse tan reducido como sea posible. Según el tipo de principio activo (hidrófilo, hidrófobo), el contenido de agua puede encontrarse a hasta el 10% en peso, con respecto a la composición total. El contenido de agua puede variarse, por regla general aumentarse, tras la producción del cuerpo
50 moldeado mediante liofilización durante el almacenamiento. Preferiblemente, el contenido de agua del cuerpo moldeado tras la producción se encuentra a como máximo el 10% en peso, preferiblemente a menos del 5% en peso, más preferiblemente a menos del 1% en peso, habiéndose encontrado sorprendentemente que mediante el procedimiento según la invención para la producción de los cuerpos moldeados según la invención, que comprende el ajuste del valor de pH de la composición a un valor de $\text{pH} \leq 7$, preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 ,
55 todavía más preferiblemente ≤ 4 como característica decisiva de la invención, puede reducirse claramente la humedad residual durante el secado de los cuerpos moldeados con respecto a los cuerpos moldeados conocidos que se producen sin una etapa de ajuste de pH de este tipo como se dan a conocer, por ejemplo, en el documento

DE 10248314. Mediante la humedad residual menor condicionada por la producción de los cuerpos moldeados puede conseguirse una estabilización adicional de los principios activos.

Un cuerpo moldeado especialmente preferido contiene:

- 5
- $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales
 - $< 15\%$ en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, preferiblemente formadores de armazón poco viscosos, en particular polisacáridos como ácido hialurónico y/o
- 10
- alginato de sodio, en particular alginato de sodio libre de calcio, o formadores de armazón catiónicos como en particular quitosano del grupo de los poliaminosacáridos o polisacáridos modificados catiónicamente como almidón cationizado o carboximetilcelulosa cationizada
 - $\leq 25\%$ en peso de uno o varios excipientes, como en particular aceites cosméticos, así como agentes de ajuste de pH como ácido clorhídrico, así como
 - hasta el 10% en peso, preferiblemente hasta el 5% en peso, más preferiblemente menos del 1% en peso de agua,

20

con la condición de que el cuerpo moldeado no presente ninguna proteína como formador de armazón, y que su disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua presente a 20°C un valor de pH < 7 .

25

Preferiblemente, el cuerpo moldeado usado según la invención presenta como, por ejemplo, la composición mencionada anteriormente, que contiene al menos el 75% en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y $< 15\%$ en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, excluyéndose proteínas,

- 30
- un valor de pH ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , todavía más preferiblemente ≤ 4 , medido en su disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C,
 - una densidad de desde 0,005 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³ preferiblemente desde 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³,
- 35
- un volumen de desde 0,1 cm³ hasta 6 cm³, preferiblemente de 0,8 cm³ a 6 cm³,
 - un diámetro (distancia máxima entre dos puntos del cuerpo moldeado) de al menos 6 mm y/o
 - presenta preferiblemente una configuración esférica, de manera especialmente preferible la forma de una
- 40
- esfera.

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

45

Los cuerpos moldeados según la invención como, por ejemplo, aquellos mencionados anteriormente, se disuelven preferiblemente con una disolución activadora/líquido acuoso, que contiene:

- al menos el 70% en peso de agua,
- al menos el 5% en peso de alcoholes polivalentes,
- hasta el 10% en peso de uno o varios principios activos, como en particular aquellos del grupo de los principios activos cosméticos
- hasta el 20% en peso de uno o varios excipientes, como en particular aquellos del grupo de los aceites cosméticos, como en particular triglicéridos de ácido caprílico/caproico y emulsionantes convenientes, y que

ES 2 811 307 T3

presenta un valor de pH de 5 - 7 y por lo demás un contenido de iones alcalinotérreos como en particular iones calcio y/o magnesio de menos del 1% en peso.

5 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados usados según la invención, medida correspondientemente a un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 30 segundos, todavía más preferiblemente menos de 20 segundos (en cuerpos moldeados con 11 mm diámetro hay tras < 10 segundos una hidratación completa sin núcleo reconocible).

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

(a) producir una disolución o suspensión acuosa,

15 que contiene el 75% en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y < 15% en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, excluyéndose proteínas,

20 (b) dado el caso ajustar el valor de pH de esta disolución o suspensión acuosa a $\text{pH} < 7$,

(c) verter la mezcla en un molde,

(d) congelar la mezcla en el molde y

25 (e) liofilizar la mezcla congelada formando el cuerpo moldeado.

Preferiblemente, el ajuste del valor de pH de la disolución o suspensión acuosa tiene lugar en la etapa (b) a un valor de pH de < 6, todavía más preferiblemente a un valor de $\text{pH} < 4$.

30 Dado el caso, entre estas etapas pueden realizarse etapas adicionales, en particular es posible extraer tras la etapa (d) los cuerpos moldeados congelados del molde. Además, es posible realizar después un procesamiento de la superficie de los cuerpos moldeados congelados mediante procesamiento mecánico o mediante la aplicación o pulverización con, por ejemplo, disoluciones de principio activo, disoluciones de colorante y/o agentes que modifican la velocidad de disolución. Sin embargo, el cuerpo moldeado preferiblemente no presenta ningún recubrimiento superficial y está constituido de manera homogénea, en el sentido de una distribución igual de los componentes por todo el cuerpo moldeado.

40 Convenientemente durante la producción se procede de tal manera que en primer lugar se produce una disolución acuosa del formador de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, y a continuación se añaden ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales, así como dado el caso uno o varios excipientes y se mezclan. Dado el caso, tras el mezclado de todos los componentes se ajusta dado el caso mediante la adición de los excipientes del grupo de los agentes de ajuste de pH el valor de pH deseado a ≤ 7 , preferiblemente ≤ 6 , más preferiblemente ≤ 5 , todavía más preferiblemente ≤ 4 .

50 Para que se le pueda conferir al cuerpo moldeado una estabilidad mecánica suficiente, es necesario que la disolución o suspensión presente una cierta concentración del formador de armazón, que sin embargo según la invención asciende a < 15% en peso con respecto a la composición total liofilizada. La respectiva concentración exacta depende naturalmente del tipo del formador de armazón usado. Asciende convenientemente a aproximadamente al menos el 0,3% en peso con respecto a la cantidad total de la disolución, preferiblemente desde al menos aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente 1,0% en peso, preferiblemente a menos del 3,0% en peso, todavía más preferiblemente a menos del 1,5% en peso (peso del formador de armazón con respecto al peso total de la disolución).

55 La cantidad de los sólidos contenidos en la disolución o suspensión, tales como formadores de armazón, principios activos y excipientes, influye de manera decisiva en la densidad (peso del cuerpo moldeado con respecto al volumen

de la forma geométrica del cuerpo moldeado) del cuerpo moldeado obtenido. La densidad es a su vez una magnitud importante para la porosidad del cuerpo moldeado y con ello a su vez para la velocidad de disolución del cuerpo moldeado en el caso del humedecimiento con agua o una disolución de principio activo y/o de excipiente. La estructura porosa de cuerpos moldeados liofilizados es una base esencial para la rápida solubilidad, dado que debido a la gran superficie en el material poroso puede tener lugar un intercambio estrecho entre la fase acuosa y el cuerpo moldeado sólido durante el proceso de rehidratación. Cuanto mayor sea la concentración de los principios activos, del formador de armazón, así como dado el caso de los excipientes en la disolución, mayor será la densidad y con ello menor será el grado de porosidad del cuerpo moldeado y viceversa. Sin embargo, el grado de porosidad de los cuerpos moldeados no depende solo de la densidad de material. Más bien, la porosidad de material es esencialmente una función de dos parámetros, la densidad de material y el tamaño del cristal de hielo. Los altos contenidos de sólidos en la suspensión acuosa aumentan la densidad de material en el producto final liofilizado y reducen la superficie de contacto de agente de rehidratación/sólido. Los altos gradientes de congelación conducen a cristales de hielo pequeños, que conducen a grandes superficies de material internas, lo que a su vez favorece la rehidratación. Es decir, para la rápida humectación y disolución de los cuerpos moldeados liofilizados son ventajosos densidades de material bajas y cristales de hielo pequeños.

Si se usan ahora en la emulsión altas concentraciones de principio activo, que debido a su disociación electrolítica reducen el punto de congelación del agua, tal como ácido ascórbico (vitamina C), entonces por regla general se forman cristales de hielo grandes y aparecen problemas generales en el proceso de congelación. Un alto porcentaje de agua no congelable con altas concentraciones de principio activo es la consecuencia, que en consecuencia conduce en la liofilización a un colapso de estructura parcial del producto final liofilizado. El cuerpo moldeado "se descongela parcialmente".

Desde el punto de vista de la densidad/grado de porosidad o de la velocidad de disolución, la formulación y producción de los cuerpos moldeados según la invención se configura de tal manera que las densidades de los cuerpos moldeados que pueden obtenerse con ello se encuentran convenientemente a desde aproximadamente 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 0,015 g/cm³ hasta 0,5 g/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 0,02 g/cm³ hasta 0,25 g/cm³. El término densidad, tal como se usa en el presente documento, designa el peso del cuerpo moldeado con respecto al volumen de la forma geométrica externa del cuerpo moldeado.

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

Desde el punto de vista de la formación de cristales de hielo/el grado de porosidad se encontró sorprendentemente que puede solucionarse la problemática del descongelación parcial y la formación asociada con ello de cristales de hielo grandes con un porcentaje alto de agua no congelable en el caso de la incorporación de altas concentraciones de principio activo, en particular de principios activos ácidos con grupos ácido/base disociables, por un lado mediante el ajuste del valor de pH de la disolución a un pH ≤ 7, preferiblemente ≤ 6, más preferiblemente ≤ 5, todavía más preferiblemente ≤ 4, para desplazar el equilibrio ácido/base a favor del ácido no disociado, y por otro lado mediante la selección de una geometría de congelación en la que el cuerpo moldeado a al menos < -20°C se congela al mismo tiempo desde todos los lados. Este procedimiento, congelación dentro de un molde, por ejemplo, mediante el soplado con aire frío, reduce el porcentaje de agua no congelable hasta un mínimo, con lo que a continuación puede secarse a temperaturas mayores, lo que reduce a su vez considerablemente los costes para el proceso de liofilización. Adicionalmente, una configuración esférica, como en particular una geometría esférica, favorece el secado de los cuerpos moldeados con altos contenidos de principio activo, dado que debido a la relación de superficie/volumen favorable de la forma esférica la sublimación a través del producto está dirigida hacia todos los lados de manera simétrica y a tramos pequeños, con lo que se facilita a su vez el transporte de vapor durante la sublimación.

La producción de la disolución, que se someta a la liofilización, tiene lugar preferiblemente de tal manera que en primer lugar se produce una disolución del formador de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, en incorporándose a continuación a la disolución del formador de armazón los principios activos dado el caso

presentes, de ellos ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales, o excipientes. Si se usan principios activos solubles en aceite, estos se disuelven preferiblemente en aceites usados dado el caso como excipientes (en particular escualano, aceite de jojoba y triglicéridos) y se añaden a continuación a la disolución del formador de armazón. Este modo de producción presenta la ventaja de que se forman disoluciones o suspensiones estables a corto plazo. No se necesita ninguna cantidad o solo cantidades reducidas de emulsionantes o sustancias tensioactivas como, por ejemplo, tensioactivos, y durante el procesamiento no tiene lugar ninguna separación de fases de la disolución o suspensión en el caso de usar excipientes o principios activos solubles en aceite u oleosos. Sin embargo, preferiblemente se usan principios activos solubles en agua.

La disolución así producida se vierte entonces en moldes, que presentan espacios huecos de las formas geométricas deseadas correspondientes a los cuerpos moldeados. El molde está compuesto preferiblemente de caucho, caucho de silicona, caucho vulcanizado (goma), etc. Se prefieren moldes de goma. Los materiales de molde pueden estar dado el caso recubiertos. Los espacios huecos de los cuerpos moldeados, en los que se vierte la disolución, presentan en general la forma del cuerpo moldeado deseado. Es decir, que el volumen del espacio hueco corresponde esencialmente al volumen de los cuerpos moldeados obtenidos posteriormente.

Dado que el volumen de las disoluciones o suspensiones llenadas en los espacios huecos aumenta durante la congelación (diferencia de densidad entre el agua y el hielo), los espacios huecos por regla general no se llenan completamente. De esta manera se obtienen cuerpos moldeados completamente simétricos. Esto no es posible, por ejemplo, según el procedimiento mediante adición gota a gota a disoluciones ultrafrías (como a nitrógeno líquido), dado que en los mismos se producen distribuciones de temperatura asimétricas, de modo que siempre se obtiene como resultado desviaciones más o menos intensas con respecto a una forma regular. Sin embargo, tales cuerpos moldeados conformados de manera irregular no son deseables precisamente en el campo de los productos finales cosméticos. Esto significa por regla general que estos cuerpos moldeados producidos según el procedimiento de adición gota a gota requieren un procesamiento posterior mecánico, lo cual no es necesario según el procedimiento que se usa según la invención. En el caso de los cuerpos moldeados producidos según el procedimiento de adición gota a gota se vuelve cada vez más necesario un procesamiento posterior de este tipo con un volumen creciente del cuerpo moldeado, dado que en este procedimiento aparecen irregularidades externas claras, que se manifiestan más intensamente en particular en cuerpos moldeados mayores.

Tras el llenado de la disolución en los espacios huecos del molde se congela la disolución o suspensión. El enfriamiento o la congelación de la disolución puede tener lugar en sí de cualquier manera como, por ejemplo, mediante el soplado con aire frío, enfriamiento mediante aplicación sobre una placa atravesada con una salmuera de enfriamiento o también la inmersión de los moldes en gases líquidos, como, por ejemplo, la inmersión en nitrógeno líquido. La velocidad de enfriamiento influye a este respecto en el tamaño de los cristales de hielo formados. Estos influyen a su vez en la distribución de tamaño de poro del cuerpo moldeado formado. Si se forman pocos cristales grandes, entonces el cuerpo moldeado presenta pocos poros grandes, lo que no se desea por dichos motivos de la problemática de descongelación parcial en el caso de la incorporación de altas concentraciones de principios activos que disminuyen el punto de congelación. Si se forman muchos cristales pequeños, el cuerpo moldeado presenta muchos poros pequeños. Los cristales se vuelven más pequeños, cuanto mayor sea la velocidad de enfriamiento de la disolución o suspensión. Como ya se ha expuesto, se prefiere una geometría de congelación, en la que los cuerpos moldeados se congelan a al menos -20°C en el molde al mismo tiempo desde todos los lados.

La temperatura de congelación que es necesaria depende entre otros de cómo de intensa sea la disminución del punto de congelación debido a los principios activos o excipientes contenidos en la disolución. Convenientemente, la temperatura se encuentra por debajo del punto de congelación del agua hasta la temperatura del nitrógeno líquido (-196°C). Preferiblemente, la temperatura de congelación es de aproximadamente -20 a -80°C , de manera especialmente preferible de -25 a -45°C . Tras la congelación de la disolución o suspensión se extraen los cuerpos moldeados del molde y se someten dado el caso a un procesamiento posterior. El procesamiento posterior puede tener lugar mecánicamente, por ejemplo, mediante un tratamiento superficial (pulido, rugosificación, etc.). Por lo demás es posible un tratamiento por recubrimiento como, por ejemplo, la pulverización con una solución salina, por ejemplo, para la formación de formas menos solubles de los formadores de armazón, en particular en el caso de usar alginato de sodio y soluciones salinas de iones metálicos polivalentes. También puede aplicarse una disolución de color superficialmente sobre los cuerpos moldeados congelados, que conduce a cuerpos moldeados con color.

55

A continuación, se someten los cuerpos moldeados a la liofilización. La liofilización puede tener lugar de manera en sí conocida según procedimientos de liofilización conocidos en general, como se describen, por ejemplo, también en el documento DE 4328329 C2, el documento DE 4028622C2 o el documento DE 10350654 A1.

5 La invención se ilustra por lo demás más detalladamente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Los ejemplos 6, 7 y 8 son ejemplos comparativos.

10

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

Ácido ascórbico con ácido hialurónico

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

15

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

20

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

el 94,1% en peso de ácido ascórbico

el 5,9% en peso de ácido hialurónico

25

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 10 segundos.

30

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

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

35

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 5 segundos.

40

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

Ácido ascórbico con quitosano

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

45

Se añaden 0,9 g de quitosano con agitación a 81,5 g de agua y se mezclan homogéneamente. El quitosano se lleva a disolución mediante la adición de ácido clorhídrico conc. y se ajusta un valor de pH de 3,0 tras la disolución del quitosano. A continuación, se añaden con agitación 17,6 g de ácido ascórbico, a este respecto se mantiene la mezcla, que presenta un valor de pH < 3, a una temperatura de 0-10°C. La mezcla (desgasificada) homogénea se

vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

- 5
 el 95,1% en peso de ácido ascórbico
 el 4,8% en peso de quitosano

- 10 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 10 segundos.

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

- 15 Una mezcla como en el ejemplo 3 se ajusta antes del llenado en moldes con sosa cáustica diluida (0,1 mol/l) a pH 3.

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 10 segundos.

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

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

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

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

- 30
 el 85,7% en peso de ácido ascórbico
 el 4,8% en peso de ácido hialurónico
 35 el 4,8% en peso de alginato de Na
 el 4,8% en peso de carboximetilcelulosa

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 10 segundos.

- 40

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

0,8 g	de alginato de Na
0,3 g	de carragenano
5,0 g	de <i>oleum neutrale</i>
4,0 g	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40

ES 2 811 307 T3

13,0 g	de ácido acetilsalicílico
76,9 g	de agua

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

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

10

el 56,3%	de ácido acetilsalicílico
el 21,6%	de <i>oleum neutrale</i>
el 17,3%	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
el 3,5%	de alginato de Na
el 1,3%	de carragenano

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 10 segundos.

15

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

1,0 g	de quitosano
5,0 g	de <i>oleum neutrale</i>
4,0 g	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
13,0 g	de ácido acetilsalicílico
77,0 g	de agua

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

25

El cuerpo moldeado liofilizado contiene:

el 56,5%	de ácido acetilsalicílico
el 21,8%	de <i>oleum neutrale</i>
el 17,4%	de aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
el 4,3%	de quitosano

La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del “tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas” con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 5 segundos.

30

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

ES 2 811 307 T3

Ácido ascórbico con almidón cationizado

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

- 5 Se añaden 2,0 g de almidón con agitación a 82,0 g de agua y se mezclan homogéneamente. A continuación, se añaden con agitación 16,0 g de ácido ascórbico, a este respecto se mantiene la mezcla, que presenta un valor de $\text{pH} \leq 3,0$, a una temperatura de 0-10°C. La mezcla (desgasificada) homogénea se vierte en moldes, se congela con soplado de aire, se extrae del molde y a continuación se liofiliza de manera en sí conocida.
- 10 El cuerpo moldeado liofilizado contiene:
el 11,1% en peso de almidón cationizado
el 88,9% en peso de ácido ascórbico
- 15 La velocidad de disolución de los cuerpos moldeados liofilizados, medida según un método para la medición del "tiempo de disgregación de comprimidos y cápsulas" con un aparato de prueba según la Farmacopea Europea asciende a menos de 5 segundos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cuerpo moldeado liofilizado, caracterizado porque contiene $\geq 75\%$ en peso de ácido ascórbico, dado el caso principios activos adicionales y $< 15\%$ en peso de uno o de varios formadores de armazón, siendo los formadores de armazón del grupo de los polisacáridos, poliaminosacáridos, glucosaminoglicanos y/o polímeros sintéticos o mezclas de los mismos, excluyéndose proteínas, así como dado el caso uno o varios excipientes, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado, y cuya disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C presenta un valor de pH < 7 .
- 10 2. Cuerpo moldeado liofilizado según la reivindicación 1, con un porcentaje de principio activo $\geq 90\%$ en peso, más preferiblemente $\geq 95\%$ en peso, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
- 15 3. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 2, seleccionándose el principio activo del grupo de los principios activos ácidos con un valor de pKs a 25°C de ≤ 7 .
4. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 3, con un porcentaje de formador de armazón $\leq 10\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, en cada caso con respecto a la composición total del cuerpo moldeado liofilizado.
- 20 5. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos un formador de armazón es quitosano o un alginato, preferiblemente un alginato de sodio.
- 25 6. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 5, cuya disolución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C presenta un valor de pH \leq pH 6,0, preferiblemente \leq pH 5,0, más preferiblemente \leq pH 4,0.
7. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 6, que en el caso de suministro de líquido se disgrega completamente en ≤ 30 segundos.
- 30 8. Procedimiento para la producción de un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:
- (a) producir una disolución o suspensión acuosa, que contiene uno o varios formadores de armazón, excluyéndose proteínas, uno o varios principios activos, así como dado el caso uno o varios excipientes,
- 35 (b) dado el caso ajustar el valor de pH de esta disolución o suspensión acuosa a pH < 7 ,
- (c) verter la mezcla en un molde,
- (d) congelar la mezcla en el molde y
- 40 (e) liofilizar la mezcla congelada formando el cuerpo moldeado.
9. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 7, para el empleo como agente cosmético o como agente farmacéutico.
- 45 10. Cuerpo moldeado liofilizado según la reivindicación 9 para su empleo, humedeciéndose el cuerpo moldeado liofilizado con agua o una disolución acuosa de uno o varios principios activos y/o dado el caso excipientes y disgregándose y aplicándose a continuación sobre la piel o sobre el cabello.
- 50 11. Cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 7, para la aplicación oral o peroral de principios activos.
- 55 12. Combinación de kit de partes que contiene al menos un cuerpo moldeado liofilizado según una de las reivindicaciones 1 a 7 así como al menos una disolución acuosa, que contiene uno o varios principios activos y/o dado el caso uno o varios excipientes, en una disposición espacial conjugada.