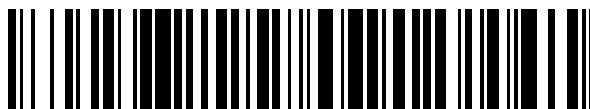


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 801**

51 Int. Cl.:

A61L 15/28 (2006.01)

C08L 5/04 (2006.01)

A61K 8/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2004** **PCT/EP2004/050883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2004** **WO04104076**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2004** **E 04741624 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 1629032**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato**

30 Prioridad:

23.05.2003 DE 10323794

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

18.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MALESSA, RALF

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 727 801 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato

Sector de la técnica

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados con contenido en alginato, porosos o bien esponjosos.

Estado de la técnica

Es conocido que los alginatos alcalinos, tales como, p. ej., alginato de Na, son hidrosolubles, por el contrario los alginatos alcalinotérreos, tales como, p. ej., alginato de Ca, no son hidrosolubles. Delgadas capas no hidrosolubles se pueden producir, por lo tanto, por ejemplo mediante pulverización de una fina película de alginato de Na con una solución de CaCl_2 .

Por el contrario, si se desean producir capas más gruesas, la dificultad estriba entonces en que la incorporación homogénea de iones Ca libres en una solución de alginato de Na se ve dificultada por un fuerte aumento de la viscosidad de la solución, de modo que no se forman productos uniformes, sino aglomerados de alginato de Ca incoherentes.

Con el fin de superar este problema, el documento US 5718916 propone, por ejemplo, mezclar la solución acuosa de la composición de alginato hidrosoluble con un agente de complejación hidrosoluble, tal como, p. ej., citrato de sodio. Si, por ejemplo, a continuación se añade una sal de calcio fácilmente soluble, tal como cloruro de calcio, entonces mediante la presencia del agente de complejación se retarda la precipitación inmediata de alginato de calcio, con lo cual se ha de impedir la formación de bolitas insolubles de alginato de calcio en el producto. En los ejemplos del documento de patente de EE.UU. mencionado, se trabaja, sin embargo, a escalas de unos pocos mililitros. El tiempo de gelificación de la solución de alginato después de la adición del cloruro de calcio asciende únicamente a 30 a 60 segundos. Si se pretende trasladar este procedimiento a escalas mayores, entonces se comprueba que el retardo deseado mediante la adición del agente complejante a la solución del alginato de sodio no es suficiente y no se puede obtener un producto relativamente de gran formato con una elevada homogeneidad.

Además, en el caso del procedimiento mencionado, la aplicación de agentes tensioactivos es obligatoria, con el fin de alcanzar una dispersión suficiente de los componentes. El uso de agentes tensioactivos de este tipo puede conducir, sin embargo, a incompatibilidades, por ejemplo en el caso de la aplicación sobre la piel. El hecho de que en el procedimiento del documento US 5718916 no se alcance un retardo suficiente de la precipitación mediante la adición previa del agente complejante se confirma también en el documento GB 2357765 del mismo autor de la invención, en donde el procedimiento del documento US 5718916 se describe, por consiguiente, como desventajoso. El documento GB 2357765 da a conocer un procedimiento para la producción de esponjas de alginato o productos esponjosos no hidrosolubles para la fabricación de emplastos adhesivos o productos quirúrgicos, en el que igualmente alginato hidrosoluble se reticula mediante la adición de iones metálicos polivalentes en presencia de un agente formador de espuma. En este caso, se renuncia de manera intencionada a la presencia de un agente de complejación. En una variante preferida, se trabaja en presencia de hidróxido de amonio, con el fin de reducir la viscosidad del alginato de calcio. En los Ejemplos se añade, por ejemplo, sulfato de calcio y, a continuación, un ácido. También este procedimiento adolece del inconveniente de que después de la adición del ácido, la formación de los alginatos reticulados mediante los iones calcio discurre de manera relativamente rápida, de modo que no se pueden obtener capas gruesas homogéneas. Además, el procedimiento requiere la presencia de un formador de espuma, agente tensioactivo, un tampón borato así como los compuestos de amonio mencionados. Esto hace que el procedimiento sea difícilmente controlable y los productos obtenidos contienen una pluralidad de componentes, cuyos efectos fisiológicos deben ser tenidos en cuenta.

A partir del documento DE 202 19 666 U1 se conocen apósitos para aplicaciones dermatológicas que contienen un material de soporte de base polimérica, en particular de base ácido algínico. De este modelo de utilidad no se pueden deducir ejemplos concretos para la fabricación de estos apósitos.

Además, el documento DE 43 28 329 da a conocer biomatrices liofilizadas para la humectación de la piel y para la aplicación tópica transdermal de sustancias farmacéuticas cosméticamente activas que contienen polisacáridos naturales y polisacáridos modificados.

También este documento menciona ya la estabilización de la biomatriz mediante la formación de andamios de alginato de calcio mediante la adición de iones calcio.

De este documento no se puede deducir cómo se producen capas de alginato homogéneas más gruesas.

La producción de esponjas de alginato de formato pequeño para la ingesta oral mediante mezcladura de solución de

alginato de Na con una sal de calcio soluble (gluconato de calcio) se describe en el documento WO 01/17377.

Sin embargo, este procedimiento es inadecuado para la producción de esponjas de alginato de gran formato por los motivos ya precedentemente mencionados (ninguna incorporación homogénea de los iones calcio). Debido a las inhomogeneidades resultantes se dificulta, además, la sollicitación allí propuesta con sustancias activas.

- 5 A partir del documento WO94/00512 se conoce un procedimiento para la formación de espumas de polisacáridos, en particular sobre la base de alginato. Este documento de patente da a conocer en una forma de realización también la variante en la que un carbonato insoluble o una sal de hidrógeno-carbonato de cationes de metales polivalentes son dispersados en el polisacárido esponjado, y la espuma se trata a continuación con un ácido fuerte, con el fin de liberar dióxido de carbono y de reticular el polisacárido, mediante los cationes que se forman, bajo la formación de una estructura de espuma dimensionalmente estable. De este modo se pueden estabilizar, según los datos en el documento de patente, grosores de espuma de hasta 5 mm. Estos grosores son, sin embargo, en particular insuficientes cuando se desea cortar los cuerpos moldeados de espuma a continuación en capas más finas. Además, la formación de gas durante la fabricación conduce a que los tamaños de poros apenas se puedan controlar y resulten fuertes inhomogeneidades en la espuma.
- 10
- 15 Otro procedimiento para la producción de esponjas de alginato se conoce del documento US 3653383. En este caso, primeramente se prepara alginato de Ca a partir de ácido alginico y carbonato de calcio, a continuación, el alginato de Ca resultante se desmenuza y el gel resultante se somete a liofilización. De este modo pueden fabricarse ciertamente materiales esponjosos de un formato relativamente grande, pero los productos obtenidos se descomponen de forma relativamente rápida en agua. Las esponjas de alginato poseen, por lo tanto - en particular, también cuando son cortadas en capas finas - una resistencia en húmedo insuficiente para apósitos cosméticos o médicos, en particular una resistencia a la rotura en húmedo.
- 20

Por consiguiente, la misión de la presente invención consistía en proporcionar cuerpos moldeados de formato relativamente grande, altamente homogéneos, sobre la base de uniones entre alginatos e iones metálicos polivalentes que dispongan de una elevada resistencia en húmedo, en particular de una elevada resistencia a la rotura en húmedo, que puedan ser cortados en capas finas con dispositivos de corte habituales, que sean ópticamente atractivos, es decir, en particular que presenten un elevado grado de blancura y que, por consiguiente, puedan ser utilizados en aplicaciones cosméticas o médicas, tales como emplasto adhesivo sobre la piel cosmético o como apósito médico, etc. Además, ha de posibilitar la provisión de capas de alginato porosas gruesas, a partir de las cuales se puedan fabricar de manera sencilla, mediante compresión y/o punzonado, formas de aplicación cosméticas o médicas adecuadas, también administrables por vía oral, tales como, p. ej., cuerpos moldeados de implantes, comprimidos de saturación, agentes para la liberación controlada, en particular retardada de la sustancia activa o similares.

25

30

Los autores de la invención de la presente solicitud de patente consiguieron proporcionar, de manera sorprendente, cuerpos moldeados homogéneos, relativamente gruesos y de gran formato a base de alginatos de sales de metales polivalentes que se pueden obtener mediante procedimientos especiales, que constituyen el objeto de esta invención, que resuelven los problemas anteriores de los cuerpos moldeados del estado de la técnica y que, por lo tanto, se adecuan extraordinariamente para la obtención de productos cosméticos o médicos.

35

Descripción detallada de la invención

La presente solicitud de patente proporciona, por consiguiente, un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato, que comprende las etapas:

40

a) preparación de una solución acuosa de un alginato hidrosoluble,

b1) adición de una o varias sales de un ion metálico polivalente con un anión complejante polidentado a la solución acuosa del alginato hidrosoluble y desplazamiento del equilibrio de formación del complejo del ion metálico polivalente y del anión complejante polidentado bajo el aumento de la concentración disponible del ion metálico polivalente en la solución de alginato y, con ello, formación de sales del alginato con el ion metálico polivalente mencionado,

45

c) vertido en un molde de la composición de alginato acuosa (todavía) fluible,

d) secado de la composición acuosa de alginato bajo la formación del cuerpo moldeado con contenido en alginato, poroso,

50 en donde el desplazamiento del equilibrio de formación del complejo del ion metálico polivalente y del anión complejante polidentado en la etapa b1) tiene lugar mediante la adición de al menos un ácido.

La presente solicitud de patente da a conocer, además, un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados

porosos con contenido en alginato, que comprende las etapas:

Etapas a)

Los alginatos hidrosolubles utilizados en la etapa a) son preferiblemente alginatos de metales alcalinos, tales como alginatos de sodio, potasio, etc.

- 5 El ácido algínico en el que se fundamentan es un polisacárido de carácter ácido natural que es extraído, ante todo, a partir de las denominadas algas pardas (Phaeophyceae) con un peso molecular elevado, que oscila entre aproximadamente 30.000 y 200.000 Dalton, y contiene cadenas que se forman a partir de ácido D-manurónico y L-gulurónico. El grado de polimerización varía en función del tipo de las algas utilizadas para la extracción, de la estación del año en la que se recogieron las algas y del lugar de origen de las algas, así como de la edad de las plantas. Las especies principales de las algas pardas a partir de las cuales se obtiene ácido algínico son, por ejemplo, *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria cloustoni*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria flexicaulis*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* y *Fucus serratus*. Ácido algínico o alginatos alcalinos pueden obtenerse, sin embargo, también de forma microbiológica, por ejemplo mediante fermentación con *Pseudomonas aeruginosa* o mutantes de *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens* o *Pseudomonas mendocina* (véase, p. ej., el documento EP-A-251905 y el diccionario de química de Römpf "Naturstoffe" editorial Thieme, 1997 y documentos allí citados).

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

De acuerdo con la invención, particularmente preferido es alginato sódico.

- 20 La solución acuosa del alginato hidrosoluble utilizada en la etapa a) presenta preferiblemente una concentración tal que en la suspensión acuosa formada según la etapa b) se ajusta una concentración de 0,2 a 3,0%, más preferiblemente de 0,3 a 2,5%, todavía más preferiblemente de 0,4 a 1,2% (p/p) de alginato referido a la cantidad de agua empleada.

- 25 La solución puede prepararse mediante suspensión de la cantidad deseada de alginato, por ejemplo en agua destilada. La concentración del alginato en la suspensión acuosa tiene influencia sobre la dureza de los cuerpos moldeados porosos formados. Concentraciones mayores que 2% (p/p) conducen a cuerpos moldeados relativamente duros o bien quebradizos, lo cual es menos preferido. Concentraciones menores que 2% (p/p) conducen a cuerpos moldeados menos quebradizos, lo cual es más preferido.

Etapas b1)

- 30 En la etapa b1) se añaden a la solución acuosa del alginato hidrosoluble, que se obtiene en la etapa a), una o varias sales, preferiblemente una sal de un ion metálico polivalente con un anión complejante polidentado.

Iones metálicos polivalentes son convenientemente aquellos que con el alginato utilizado forman compuestos difícilmente solubles, es decir, actúan como iones metálicos reticulantes.

- 35 Iones metálicos polivalentes de este tipo incluyen, por ejemplo, iones de metales alcalinotérreos y metales de transición que forman con alginatos compuestos difícilmente solubles. Se prefieren iones de metales alcalinotérreos, tales como, p. ej., berilio, magnesio o calcio. Particularmente preferido es calcio. Berilio y magnesio son menos preferidos, dado que el primero no es cosméticamente aceptable y el efecto de reticulación del magnesio es bajo. Por lo tanto, conforme a la invención son particularmente preferidas sales de calcio, dado que son fisiológica, en particular, cosméticamente aceptables y presentan un elevado efecto de reticulación o bien de formación de gel con respecto a alginatos.

- 40 Además, pueden utilizarse, por ejemplo, también bario, estroncio, zinc, manganeso, hierro, aluminio, etc.

- 45 El anión complejante polidentado en la sal compleja del ion metálico polivalente es preferiblemente, conforme a la invención, un carboxilato de un ácido policarboxílico. Se prefieren carboxilatos de ácidos di- a tetra-carboxílicos alifáticos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico), ácido málico, ácido oxálico, ácido 1,3-propanodicarboxílico, ácido agarícico, ácido etilendiaminoetraacético (EDTA), ácido 1,2,3-propanotricarboxílico, etc.

Particularmente preferidos son ácidos policarboxílicos compatibles, en particular compatibles con la piel. A ellos pertenecen, en particular, los carboxilatos de ácidos α -hidroxipolicarboxílicos, tales como ácido cítrico.

Como aniones complejantes polidentados son particularmente preferidos citrato, malato y el anión de EDTA. Los más preferidos son los citratos.

- 50 De acuerdo con la invención, la sal compleja añadida en la etapa b1) de un ion metálico polivalente con un anión

complejante polidentado es de manera particularmente preferida citrato de calcio (estequiometria: citrato₂Ca₃).

La adición de la sal compleja de un ion metálico polivalente con un anión complejante polidentado en la etapa b1) puede tener lugar mediante adición en forma sólida o en forma disuelta.

5 La adición de la sal compleja a la solución de alginato tiene lugar convenientemente en un intervalo de temperaturas entre 5 y 80 °C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente (20 °C).

La cantidad de la sal compleja añadida en la etapa b1) se elige convenientemente de manera que la concentración de la sal compleja en la solución resultante ascienda a aproximadamente a 0,1 a 500 mmol/litro.

La cantidad de la sal compleja añadida, referida a la cantidad del alginato en la solución, se elige preferiblemente de modo que la relación molar de la sal compleja y del alginato ascienda aproximadamente a 0,001 hasta 0,1.

10 A continuación de la adición de la sal compleja tiene lugar el desplazamiento del equilibrio de la formación del complejo del ion metálico polivalente y del anión complejante polidentado en la solución acuosa del alginato:



en donde naturalmente también son posibles cargas desiguales de ion metálico y anión formador de complejos con una correspondiente estequiometria, tal como en el sistema citrato de calcio.

15 Este equilibrio se describe habitualmente mediante la denominada constante de formación del complejo:

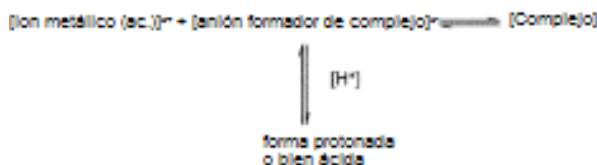
$$K_a = \frac{[\text{Complejo}]}{[Me^{+}] \cdot [A^{-}]}$$

en donde [Me⁺], [A⁻] y [Complejo] son en cada caso las concentraciones (actividades) del ion metálico polivalente del anión complejante polidentado y del complejo en la solución. La constante de formación del complejo es el valor inverso de la constante de disociación.

20 La constante de formación del complejo informa sobre la estabilidad del complejo en el entorno químico respectivo y, por lo tanto, también se denomina constante de estabilidad del complejo. Cuanto mayor sea el valor de la constante, tanto más estable será también el complejo.

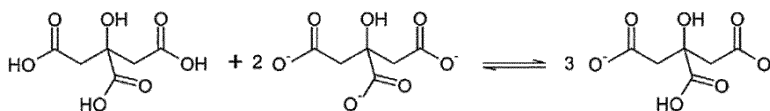
25 El desplazamiento del equilibrio arriba mencionado en la etapa b1), llevado a cabo de acuerdo con la invención, tiene lugar, por ejemplo, mediante reducción de la concentración del anión formador de complejos en la solución. Con ello se aumenta, conforme a la constante de equilibrio, la concentración del ion metálico polivalente no complejo en la solución. El desplazamiento del equilibrio puede tener lugar, por ejemplo, dado que la constante de equilibrio puede depender, entre otros, de la temperatura, también mediante una modificación, en particular un aumento de la temperatura. También es imaginable la adición de otra sal metálica que influye en la reacción de equilibrio de anión complejo/anión libre, pero sin formar alginatos insolubles.

30 Preferiblemente, el desplazamiento del equilibrio tiene lugar, sin embargo, a través de una reducción de la concentración del anión complejante libre en la solución, de manera particularmente preferida mediante la adición de al menos un ácido:



35 El ácido añadido es preferiblemente un ácido más fuerte que el ácido conjugado del anión formador de complejos, por lo tanto es capaz de protonar a éste. Sin embargo, también se puede añadir el ácido conjugado propiamente dicho, tal como, por ejemplo, ácido cítrico en el caso de citrato como anión. Ya que el citrato, que resulta de la disociación de la sal de catión polivalente tal como, p. ej., Ca²⁺ se forma como citrato³⁻, se protona en solución acuosa mediante la adición de ácido cítrico bajo la formación de hidrógeno-citratos y, por consiguiente, se retira del equilibrio de formación del complejo.

40 Por ejemplo:



Ácidos preferidos son, por ejemplo, ácidos minerales inorgánicos, tales como, p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos carboxílicos alifáticos, tal como, p. ej., ácido acético, etc.

La cantidad del ácido añadido depende de la sal compleja utilizada y de su constante de formación del complejo en solución acuosa. Puede ascender, por ejemplo, a aproximadamente 0,1 - 20 veces (mol/mol) la concentración de la sal compleja. En particular, la relación molar de citrato de calcio a un ácido, tal como, p. ej., ácido cítrico, asciende preferiblemente a 0,1 hasta 20, más preferiblemente a 0,5 hasta 10.

Por norma general, el ajuste del valor del pH de la solución a menos de aproximadamente 6,0 es suficiente para desplazar la constante de formación del complejo en tal medida que la concentración de la sal metálica polivalente está incrementada en tal medida que se rebasa por encima el producto de solubilidad de la sal alginato, es decir, el alginato insoluble de la sal metálica polivalente precipita o bien la solución gelifica.

Se encontró, sorprendentemente, que el valor del pH que se ajusta en esta etapa influye sobre la resistencia a la rotura de los cuerpos moldeados porosos obtenidos. Con el fin de alcanzar una elevada resistencia a la rotura, se prefieren valores del pH menores que 6, más preferiblemente menores que 5. Estos bajos valores del pH son particularmente preferidos en combinación con una concentración de alginato baja menor que 2% (p/p) en la suspensión global que se ajusta en la etapa b).

Mediante la cantidad y la velocidad de la adición del ácido, así como, eventualmente, mediante el control de la temperatura puede controlarse de forma muy precisa y cómoda la velocidad de formación del alginato insoluble, por consiguiente, la capacidad de flujo o bien capacidad de vertido de la solución o bien suspensión de alginato, en particular en virtud de la elevada velocidad de difusión de los protones en la solución acuosa de alginato. Con ello, es posible obtener, después del secado, cuerpos moldeados homogéneos de elevados grosores de al menos aproximadamente 1 cm que dispongan de una resistencia en húmedo, en particular una resistencia a la rotura en húmedo suficientemente elevada, de modo que pueden ser utilizados eventualmente después del corte subsiguiente en capas más finas o compresión y/o punzonado tal como se describe más adelante, como materiales resistentes a la humedad esponjosos cosméticos o médicos.

Etapa b2)

Se da a conocer otra forma de realización (etapa b2)) del procedimiento de acuerdo con la invención, en la que la demora adicional con respecto al estado de la técnica de la formación del alginato insoluble tiene lugar en la solución de alginato, que posibilita una incorporación más homogénea de la sal metálica polivalente en la solución del alginato y, con ello, una naturaleza homogénea del cuerpo moldeado poroso, debido a que a la solución de alginato de la etapa a) se le añade, no como en el estado de la técnica, una sal soluble de un ion metálico polivalente que forma alginatos con sales difícilmente solubles, tal como, p. ej., cloruro de calcio, sino sales difícilmente solubles de estos iones metálicos polivalentes, tal como, p. ej., CaSO_4 .

En la etapa b2) se añade primeramente a la solución acuosa del alginato hidrosoluble un formador de complejos polidentado para un ion metálico polivalente. El formador de complejos polidentado se añade por naturaleza en forma de un compuesto iónico o como compuesto covalente, tal como en forma del ácido conjugado. El formador de complejos polidentado puede añadirse en forma sólida o disuelta a la solución del alginato. En el caso del formador de complejos mencionado, puede tratarse, en principio, tanto de sales de iones metálicos polivalentes que forman alginatos difícilmente solubles, como de sales de iones metálicos monovalentes o polivalentes que con alginatos no forman compuestos difícilmente solubles. También son aplicables mezclas de sales de metales de este tipo. Se prefieren sales de iones de metales monovalentes o polivalentes que no forman con alginatos compuestos difícilmente solubles, tal como, p. ej., citrato de sodio, o sus ácidos conjugados, tal como, p. ej., ácido cítrico, dado que entonces se incrementa el efecto retardante del anión polidentado sobre la formación de iones metálicos polivalentes libres que pueden servir para la formación de alginatos difícilmente solubles. Básicamente, sin embargo, también pueden añadirse las sales de iones metálicos polivalentes utilizadas en la etapa b1) con aniones complejantes polidentados, tal como, p. ej., citrato de calcio.

En esta y en las otras variantes se añade todavía ácido, eventualmente después o durante la aportación por mezcladura de la sal metálica difícilmente soluble de un ion metálico polivalente, tal como, p. ej., sulfato de calcio, con el fin de aumentar la concentración de iones metálicos libres que forman con alginatos compuestos difícilmente solubles y para acelerar la reticulación homogénea del alginato. Ácidos preferidos son en este caso, por ejemplo, ácidos minerales inorgánicos, tales como, p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos carboxílicos alifáticos, tal como, p. ej., ácido acético, etc. Particularmente preferido es el ácido clorhídrico.

También en la variante de la etapa b2) se demuestra que el valor del pH ajustado posee influencia sobre la resistencia a la rotura de los cuerpos moldeados porosos obtenidos. Con el fin de alcanzar una resistencia a la rotura elevada, por lo tanto también en la etapa b2), se prefiere un valor del pH menor que 6, más preferiblemente menor que 5.

5 Estos bajos valores del pH son de nuevo particularmente preferidos en combinación con una concentración baja de alginato menor que 2% (p/p), la cual se ajusta en la etapa b) en la suspensión global. El ajuste del valor del pH puede tener lugar, en principio, también mediante una previa adición de un ácido, tal como HCl, a la solución de alginato o bien a la solución a base de alginato, mezclada con el formador de complejos, tal como citrato de sodio o ácido cítrico, y subsiguiente adición de la sal metálica difícilmente soluble, tal como CaSO_4 .

10 La concentración del formador de complejos polidentado añadido para un ion metálico polivalente asciende aproximadamente a 0,0001 a 1 mol/litro, preferiblemente a 0,001 a 0,5 moles/litro. La relación molar de la cantidad del alginato hidrosoluble referida a la cantidad molar del formador de complejos polidentado añadido para un ion metálico polivalente asciende de preferencia a aproximadamente 0,0001 a 1, más preferiblemente a 0,001 a 0,5.

15 En relación con los iones metálicos polivalentes que se añaden en forma de sus sales difícilmente solubles en la segunda etapa de adición de la etapa b2), se trata de aquellos que forman con alginatos sales difícilmente solubles o bien alginatos reticulados y que, al respecto, por lo tanto, puede remitirse a las sales mencionadas bajo "etapa b1)". La elección de los correspondientes aniones es en sí arbitraria, pero deben formar sales difícilmente solubles en agua con los iones metálicos o bien cationes polivalentes. También aquí se prefieren sales de calcio, en particular sulfato de calcio. CaCO_3 es, al igual que otros carbonatos, también menos preferido, dado que bajo las condiciones ácidas preferidas de la preparación del alginato difícilmente soluble se puede formar CO_2 , lo cual dificulta el control de la reacción o bien la naturaleza del cuerpo moldeado poroso con contenido en alginato.

20 Preferiblemente, la solubilidad de la sal del ion metálico polivalente difícilmente soluble en agua, añadida por mezcladura en la etapa b2), en agua a 20 °C es menor que 10 g/litro, preferiblemente menor que 5 g/litro, todavía más preferiblemente de 0,1 a 3 g/litro. Si la solubilidad es mayor, se puede producir una rápida formación de los alginatos difícilmente solubles, lo cual conduce a una disminución del tiempo de tratamiento posible y, con ello, a un producto inhomogéneo. Si la solubilidad es menor que el intervalo arriba mencionado, la formación de los alginatos difícilmente solubles o bien reticulados puede ser demasiado lenta, lo cual asimismo no se desea.

25 Mediante la aportación por mezcladura de sales adicionales, en particular de aquellas que no forman alginatos difícilmente solubles, tales como, p. ej., sulfato de sodio, cloruro sódico, etc., puede continuar reduciéndose la solubilidad de las sales difícilmente solubles en agua de iones metálicos polivalentes y, con ello, puede continuar aumentándose la capacidad de tratamiento o bien capacidad de homogeneización.

30 La cantidad de la sal difícilmente soluble del ion metálico polivalente se elige convenientemente de modo que la concentración de la sal en la solución resultante ascienda aproximadamente a 0,1 hasta 500 mmol/litro, dándose a entender aquí la cantidad total de la sal referida al volumen de la solución, aun cuando la sal no se disuelva por completo.

35 La cantidad de la sal difícilmente soluble añadida del ion metálico polivalente, referida a la cantidad del alginato soluble en la solución se elige preferiblemente de manera que la relación molar del alginato a la sal difícilmente soluble del ion metálico polivalente ascienda a 0,001 hasta 1.

40 La cantidad de la sal difícilmente soluble añadida del ion metálico polivalente, referida a la cantidad del formador de complejos polidentado dispuesto en la solución se elige preferiblemente de modo que la relación molar de la sal difícilmente soluble añadida del ion metálico polivalente y del anión formador de complejos polidentado ascienda 0,1 hasta 10.

45 La formación de los alginatos difícilmente solubles según las dos variantes b1) y b2) del procedimiento se controla convenientemente de modo que el aumento de la concentración del ion metálico bivalente no complejoado sea tan baja que al menos aproximadamente 1 minuto, preferiblemente aproximadamente 2 minutos, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 3 minutos se posibilite una capacidad de flujo de la solución de alginato, expresada como viscosidad a temperatura ambiente (20 °C) inferior a aproximadamente 1000 mPas.

La formación de los geles de alginato o bien la mezcladura conforme a las etapas b1) y b2) se lleva a cabo preferiblemente en mezcladores con un sistema de estator/rotor, p. ej., en un molino de coloides.

50 Etapa c)

El vertido de la composición de alginato (todavía) capaz de fluir a un molde deseado para el secado posterior puede tener lugar de manera en sí conocida. En este caso, son posibles grosores de capa de la composición de alginato capaz de fluir de hasta aproximadamente 50 cm. Moldes preferidos son moldes de caja con una planta rectangular.

El vertido puede tener lugar en cualquier etapa adecuada del procedimiento. Así, ya la solución del alginato hidrosoluble de la etapa a) puede verterse en el molde utilizado posteriormente para el secado, cuando se pueda garantizar una mezcladura a fondo suficiente en este molde. Sin embargo, preferiblemente, el vertido tiene lugar después de ponerse en funcionamiento la reticulación o bien precipitación del alginato difícilmente soluble en la etapa b1) o b2).

Etapa d)

El secado en la etapa d) tiene lugar de manera en sí conocida.

Particularmente preferida es la liofilización. Ésta puede tener lugar asimismo de manera en sí conocida y aquí se puede remitir, por ejemplo, al documento DE 4328329 C2 o al documento DE 4028622 C2, a los que se hace referencia expresa en relación con la etapa d) del procedimiento de acuerdo con la invención y que, por consiguiente, son parte del procedimiento de acuerdo con la invención.

En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, antes de la etapa d), en particular antes de la etapa c), tiene lugar adicionalmente la adición de al menos un componente adicional, elegido del grupo que se compone de: sustancias activas cosméticas o médicas, otros polímeros formadores de hidrocoloides naturales o sintéticos y coadyuvantes o bien aditivos cosméticos o médicos.

Otros polímeros formadores de hidrocoloides naturales o sintéticos incluyen polímeros (parcialmente) hidrosolubles, naturales o sintéticos, que forman geles o bien soluciones viscosas en sistemas acuosos. Se eligen convenientemente de otros polisacáridos naturales, derivados sintéticamente modificados de los mismos o polímeros sintéticos. Otros polisacáridos incluyen, por ejemplo, homoglicanos o heteroglicanos, tales como, por ejemplo, carragenano, pectinas, tragacanto, goma guar, harina de la semilla del algarrobo, agar/agar, goma arábica, xantano, almidones naturales y modificados, dextranos, dextrina, maltodextrinas, quitosano, glucanos, tales como β -1,3-glucano, β -1,4-glucano, tales como celulosa, mucopolisacáridos, tales como, en particular, ácido hialurónico, etc. Polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo: éteres de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados de celulosa sintéticos, tales como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, en particular carboximetilcelulosa sódica, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc. También pueden utilizarse mezclas de estos polímeros. Las proteínas formadoras de hidrocoloides, tales como, p. ej., colágeno no son, sin embargo, preferidas, dado que algunos consumidores finales prefieren de manera creciente la aplicación de productos puramente vegetales, en particular en cosmética.

De acuerdo con la invención, de manera particularmente preferida se añade adicionalmente ácido hialurónico y/o sus sales y/o sus derivados. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano natural muy viscoso con ácido β -1,3-glucurónico y porciones de β -1,4-glucosamina alternantes; su peso molecular oscila entre 50.000 y algunos millones de Da.

El ácido hialurónico se utiliza frecuentemente como sal sódica, p. ej., en terapia, principalmente en oftalmología, cirugía y en cosmética. Las sales del ácido hialurónico que se forman con iones alcalinos, alcalinotérreos, magnesio, aluminio, amonio o amonio sustituido, pueden utilizarse como soportes para el aumento de la absorción de medicamentos (véase, p. ej., el diccionario de química de Römpf "Naturstoffe" editorial Thieme, 1997 y documentos allí citados).

Conforme a la invención, se prefiere particularmente hialuronato de sodio con un peso molecular de aproximadamente 1.000.000 a 2.500.000 Dalton. La adición del ácido hialurónico al procedimiento de acuerdo con la invención conduce, en particular en la variante b1) del procedimiento, pero también en la variante b2) del procedimiento, de manera totalmente sorprendente a un grado de blancura incrementado de los cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato obtenidos. Esto es particularmente muy preferido en la aplicación cosmética por motivos estéticos. Además de ello, el ácido hialurónico, pero también, en particular, en el caso de la aplicación tópica o bien externa, despliega su efecto terapéutico, tal como, p. ej., la humectación de la piel o el fomento de la cicatrización.

El ácido hialurónico o sus sales se añaden a los cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato de acuerdo con la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 1 a aproximadamente 70% en peso, referido al cuerpo moldeado seco.

En otra forma de realización preferida, los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención contienen carboximetilcelulosa, en particular carboximetilcelulosa sódica. La adición de carboximetilcelulosa sódica conduce, de manera sorprendente, a una mejora de la densidad óptica de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención, sin aumentar con ello la dureza o la fragilidad de los cuerpos moldeados. Al contrario, la adición de la carboximetilcelulosa sódica conduce a una mejora de la flexibilidad de los cuerpos moldeados porosos obtenidos.

Además, la adición de la carboximetilcelulosa, en particular, carboximetilcelulosa sódica, conduce a una estabilización de los cuerpos moldeados. En la fabricación de cuerpos moldeados con contenido en carboximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, en particular, carboximetilcelulosa sódica impide, de manera sorprendente, también una sedimentación de la sal difícilmente soluble, en particular del CaSO_4 . La carboximetilcelulosa, en particular, carboximetilcelulosa sódica, puede estar presente en los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención en una cantidad de hasta 90% en peso, referido al contenido en seco del cuerpo moldeado. Esto corresponde a intervalos preferibles a ajustar en la suspensión acuosa de aproximadamente hasta 3% en peso, preferiblemente de 0,2 a 3% en peso.

Una forma de realización preferida del cuerpo moldeado de acuerdo con la invención contiene carboximetilcelulosa, en particular, carboximetilcelulosa sódica y ácido hialurónico o bien sus sales o derivados. Sustancias activas añadidas de acuerdo con la invención incluyen, en particular, sustancias activas cosméticas o terapéuticas o bien farmacéuticas, en particular adecuadas para la aplicación externa. Preferiblemente, el cuerpo moldeado fabricado de acuerdo con la invención contiene al menos una sustancia activa cosmética y/o farmacéutica. De manera correspondiente, en el caso de los cuerpos moldeados preferidos de acuerdo con la invención se trata preferiblemente de agentes cosméticos o terapéuticos. Cuerpos moldeados cosméticos o bien cuerpos moldeados fabricados utilizando sustancias activas cosméticas en el sentido de la invención son esencialmente agentes en el sentido de la Ley de Alimentos y Productos Básicos (LMBG), es decir, sustancias o preparados a base de sustancias que están determinados para ser aplicados externamente en el hombre para la limpieza, el cuidado o para influir en el aspecto o en el olor corporal, o para inducir sensaciones de olor, a no ser que estén determinados predominantemente para aliviar o eliminar enfermedades, dolores, lesiones corporales o afecciones patológicas. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos fabricados de acuerdo con la invención se trata, por ejemplo, de un emplasto cosmético, tal como, p. ej., máscaras faciales, etc., que pueden servir, por ejemplo, como agentes para el lavado y la limpieza de la piel, agentes para el cuidado de la piel, en particular, agentes para el cuidado de la piel de la cara, cosméticos oculares, agentes para el cuidado de los labios, agentes para el cuidado de las uñas, agentes para el cuidado de los pies, así como agentes para el cuidado del cabello o de los dientes.

Ejemplos de compuestos cosméticos, eventualmente también, p. ej., dermatológicos, terapéuticamente activos incluyen: agentes anti-acné, agentes antimicrobianos, agentes antitranspiración, agentes adstringentes, agentes desodorantes, agentes depilatorios, agentes para el acondicionamiento de la piel, agentes alisadores de la piel, agentes para aumentar la hidratación de la piel, tales como, p. ej., glicerol o urea, agentes protectores solares, queratolíticos, captadores de radicales para radicales libres, sustancias activas antisépticas, sustancias activas para el tratamiento de síntomas del envejecimiento de la piel y/o agentes que modulan la diferenciación y/o proliferación y/o pigmentación de la piel, vitaminas, tales como vitamina C, sustancias activas con efecto secundario estimulante, tales como α -hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, α -cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico), antrolinas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (en particular, peróxido de benzilo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, sustancias grasas, tales como aceites minerales, tales como aceites de parafina o aceites de vaselina, aceites de silicona, aceites vegetales, tales como aceite de coco, aceite de 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 lavándula, aceite de pino, aceite de tomillo, aceite de menta, aceite de cardamomo, aceite de la flor del naranjo, aceite de soja, aceite de trébol, aceite de arroz, aceite de colza y aceite de ricino, aceite de trigo y vitamina E aislada a partir del mismo, aceite de onagra, lecitinas vegetales (p. ej., lecitina de soja), esfingolípidos/ceramidas aislados a partir de plantas, aceites o grasas animales, tales como sebo, lanolina, aceite de mantequilla, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, tales como cera de abejas, cera de carnauba y cera de candelilla, ceras minerales, tales como ceras microcristalinas, y ceras sintéticas, tales como ceras de polietileno o silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos tal como se mencionan, por ejemplo, en el Tratado CTFA, Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª edición 1988, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc. Washington, ácidos grasos varias veces insaturados, ácidos grasos esenciales (p. ej., ácido gamma-linolénico), enzimas, coenzimas, sustancias inhibitoras de enzimas, agentes hidratantes, agentes calmantes de la piel, detergentes o agentes formadores de espuma y cargas inorgánicas o sintéticas matizantes, agentes abrasivos.

Además, pueden mencionarse extractos de sustancias activas vegetales o bien extractos obtenidos a partir de las mismas o sustancias individuales que se pueden añadir a los cuerpos moldeados porosos fabricados de acuerdo con la invención. En general, el extracto de la sustancia activa vegetal se elige por norma general del grupo consistente en extractos vegetales sólidos, extractos vegetales líquidos, extractos vegetales hidrofílicos, extractos vegetales lipofílicos, sustancias constitutivas vegetales individuales; así como sus mezclas, tales como flavonoides y sus aglicanos: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, esperitina, Ginkgo Biloba (p. ej., glucósidos de ginkgo-flavona), extracto de Crataegus (p. ej., procianidinas oligoméricas), trigo sarraceno (p. ej., rutina), Sophora japonica (p. ej., rutina), hojas de abedul (p. ej., glucósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de sauge (p. ej., rutina), flores de tilo (p. ej., aceite esencial con quercetina y farnesol), aceite de algarrobo (p. ej., extracto de aceite de oliva), caléndula, árnica (p. ej., extractos oleosos de las flores con aceite esencial, extractos polares con

- flavonoides), melisa (p. ej., flavona, aceite esencial); inmunoestimulantes: Echinacea purpurea (p. ej., extractos alcohólicos, jugo de plantas frescas, jugo prensado), Eleutherococcus senticosus; alcaloide: rauwolfia (p. ej., pragmalina), siempreviva (p. ej., vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaño de Indias (p. ej., aescina), ajo (p. ej., aceite de ajo), piña tropical (p. ej., bromelaina), Ginseng (p. ej., ginsenósidos), frutos del cardo mariano (p. ej., extracto estandarizado sobre silimarina), rizoma del espino de ratones (p. ej., ruscogenina), valeriana (p. ej., valepotriatos, Tct. Valerianae), cava-cava (p. ej., cavalactona), flores de lúpulo (p. ej., sustancias amargas del lúpulo), extrac. Passiflorae, genciana (p. ej., extracto etanólico), extractos de fármacos con contenido en antraquinona, p. ej., zumo de Aloe Vera con contenido en aloína, extracto de polen, extractos de algas, extracto de las raíces del regaliz, extracto de palma, galfimia (p. ej., tintura madre), muérdago (p. ej., extracto acuoso-etanólico), fitosteroles (p. ej., beta-sitosterina), flores de lana (p. ej., extracto acuoso-alcohólico), Drosera (p. ej., extracto de vino de licor), frutos de domo de arena (p. ej., jugo obtenido a partir de los mismos o aceite del domo de arena), raíz de malvavisco, extracto de la raíz de primula, extractos vegetales frescos de malva, consuelda, yedra, cola de caballo, aquilea, llantén menor (p. ej., jugo prensado), ortiga, felidonia, perejil; extractos vegetales de Norolana lobata, Tagetes lucida, Teeoma siems, Momordica charantia y extractos de Aloe Vera.
- 15 Sustancias activas cosméticas preferidas son factores de mantenimiento de la humedad naturales y sintéticos, tales como, p. ej., glicerol, urea y ceramidas, agentes protectores de la piel, blanqueadores de la piel, vitaminas, antioxidantes, los denominados agentes rejuvenecedores, agentes anti-irritantes, agentes protectores solares, etc.
- Otras sustancias activas cosméticas preferidas son grasas y aceites naturales, es decir, triglicéridos de ácidos grasos naturales, por ejemplo en virtud de su efecto grasiento y para el cuidado de la piel.
- 20 Una sustancia activa cosmética particularmente preferida es la urea, de la que se supone que también actúa como un anestésico local.
- A diferencia de los cuerpos moldeados utilizados esencialmente en cosmética, precedentemente descritos, en el caso de los cuerpos moldeados utilizados terapéuticamente (medicamentos/productos médicos) se trata preferiblemente de aquellos que contienen al menos una sustancia activa farmacéutica o bien terapéutica, en particular, también dermatológica y que en el sentido de la Ley del Medicamento están destinados, entre otros, a curar, aliviar o evitar enfermedades, dolores, lesiones corporales o trastornos patológicos. También el propio alginato puede considerarse, sin embargo, como tal como un componente farmacéutico/terapéuticamente activo.
- 25 Los agentes o bien sustancias activas están destinados para la aplicación externa, pudiendo tratarse de sustancias activas para la piel, pero también de sustancias activas transdermales. Por ejemplo, incluyen: agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, analgésicos aplicables externamente, p. ej., dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina; antirreumáticos/antiflogísticos (NSAR), p. ej., indometacina, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados tal como ácido acetilsalicílico, oxicam, hormonas esteroides, p. ej., betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; agentes anti-gota, p. ej., benzbromarona, alopurinol; agentes dermatológicos externos, incluidos
- 30 agentes antibacterianos, antimicóticos, sustancias activas antivirales, sustancias activas antiinflamatorias, sustancias activas calmantes del prurito, sustancias activas anestésiantes, p. ej., benzocaína, corticoides, agentes anti-acné, sustancias activas antiparasitarias; hormonas aplicables externamente; agentes terapéuticos venosos; inmunosupresiones, etc., todos para la aplicación externa.
- 35 Agentes terapéuticos preferidos son analgésicos, p. ej., inmunosupresiones, hormonas, agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, tal como la neurodermitis, la dermatitis atópica, etc., y agentes anti-herpes.
- Los cuerpos moldeados porosos producidos de acuerdo con la invención pueden contener, además, eventualmente uno o varios coadyuvantes.
- Coadyuvantes incluyen: cargas, agentes para el ajuste del pH tales como sustancias tampón, estabilizadores, co-disolventes, colorantes y pigmentos farmacéutica y cosméticamente usuales u otros, agentes conservantes,
- 45 plastificantes, agentes lubricantes o agentes deslizantes, etc.
- Un coadyuvante particularmente preferido lo representa el escualano. El escualano posee un efecto calmante de la piel y alisador de la piel.
- La invención se refiere, además, al uso de una sal de un ion metálico polivalente con un anión complejante polidentado para la fabricación de cuerpos moldeados con contenido en alginato, porosos. Esto significa que una sal de este tipo se añade como tal en la formación de cuerpos moldeados de este tipo, por lo tanto, no se forma parcial o completamente en cualquier punto de la fabricación de cuerpos moldeados de este tipo.
- 50 Mediante la presente invención se pueden fabricar cuerpos moldeados porosos que contienen alginatos de iones metálicos polivalentes, que presentan un grosor de al menos un centímetro, preferiblemente al menos 2 cm y que se obtienen mediante reticulación (o bien precipitación) de soluciones acuosas con contenido en alginato con sales de

iones metálicos polivalentes y subsiguiente secado de la suspensión acuosa del alginato reticulado obtenido. El grosor del cuerpo moldeado significa en este caso la distancia más corta entre 2 puntos en un cuerpo moldeado de este tipo.

5 La fabricación de cuerpos moldeados gruesos de gran formato de este tipo con la resistencia en húmedo deseada, en particular la resistencia a la rotura en húmedo, la capacidad de corte, etc. no era posible hasta ahora en el estado de la técnica.

Estos cuerpos moldeados porosos se obtienen preferiblemente según el procedimiento de acuerdo con la invención. Los procedimientos que contenían la liofilización de alginatos insolubles desmenuzados, conducen a materiales porosos o bien esponjosos que se descomponen fácilmente, inadecuados para el uso previsto en este caso.

10 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención presentan en el caso de la suspensión de 1 g del cuerpo moldeado en 100 g de agua a 20 °C, un valor del pH de la fase acuosa menor que 7, preferiblemente menor que 6. Un valor del pH ácido de este tipo es particularmente preferido en el caso de la aplicación cosmética sobre la piel.

15 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención presentan preferiblemente una densidad de 0,005 a 1 g/cm³, preferiblemente de 0,01 a 0,5 g/cm³ (determinado según la norma DIN 53420).

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

El cuerpo moldeado poroso de acuerdo con la invención no se compone o esencialmente no se compone de fibras de alginato hiladas, tales como, p. ej., fibras de alginato de calcio.

20 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención, mencionados, pueden contener, tal como se ha mencionado precedentemente, adicionalmente al menos otro componente elegido del grupo que se compone de: sustancias activas cosméticas o médicas, otros polímeros formadores de hidrocoloides naturales o sintéticos y coadyuvantes o bien aditivos cosméticos o médicos. Estos pueden estar contenidos en los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención en cantidades de hasta 0,75 g/g, preferiblemente menos de 0,5 g/g del cuerpo
25 moldeado.

Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención se adecuan extraordinariamente para la fabricación de cuerpos moldeados en forma de capa mediante corte de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención de manera en sí conocida. Por ejemplo, esto no es posible con los materiales esponjosos fabricados con los alginatos insolubles desmenuzados mediante liofilización. Mediante el corte de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención se obtienen, por ejemplo, grosores de capa de 0,5 a 20 mm. La invención se refiere
30 también a los cuerpos moldeados porosos en forma de capa así obtenidos. Cuerpos moldeados porosos a modo de capa de este tipo se adecuan, en particular, para la aplicación externa, tal como emplastos adhesivos cosméticos o médicos, como material de vendas de herida, como apósito, como material de implante, como matriz del cultivo celular, etc.

35 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención se adecuan, además, también extraordinariamente para la fabricación de cuerpos moldeados esponjosos comprimidos, expandibles, tal como se describen, p. ej., en el documento EP 0901792 de la solicitante sobre una base de colágeno. Se pueden fabricar de manera sencilla a partir de los cuerpos moldeados porosos de gran formato, obtenidos en particular después de la liofilización, mediante punzonado y/o compresión, en particular, también a escala industrial lo cual hasta ahora no era sin más posible
40 según los métodos del estado de la técnica.

Materiales comprimidos de este tipo se adecuan, en particular, para la aplicación oral, bucal o nasa, tal como, por ejemplo, como comprimidos de saturación que eventualmente pueden contener adicionalmente sustancias activas, complementos alimenticios o vitaminas (p. ej., documento DE 19942417).

45 En virtud del carácter difícilmente soluble de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención, estos se adecuan, además, para la producción de formas cargadas con sustancias activas, a partir de las cuales se libera de manera controlada, en particular retardada la sustancia activa. Formas de este tipo incluyen tanto esponjas con contenido en sustancias activas, tales como implantes, supositorios vaginales, como formas administrables por vía oral, estas últimas en particular como materiales comprimidos que se expanden en estado humedecido tal como en el estómago a un múltiplo de su volumen comprimido y que liberan la sustancia activa contenida a partir de la matriz
50 en forma de esponja (p. ej., documento WO 98/09617).

Se dan a conocer, además, cuerpos moldeados porosos que contienen alginatos de iones metálicos polivalentes y ácido hialurónico y/o sus sales y/o sus derivados. Estos cuerpos moldeados disponen, como ya se ha expuesto arriba, de manera totalmente sorprendente de un grado de blancura incrementado, lo cual es muy preferido, en

particular en la aplicación cosmética, pero también en la médica. En relación con la composición de cuerpos moldeados porosos con contenido en ácido hialurónico de este tipo puede remitirse, por ejemplo, a las explicaciones anteriores. Los cuerpos moldeados porosos con contenido en ácido hialurónico se fabrican, preferiblemente según el procedimiento de acuerdo con la invención.

5 Se da a conocer, además, el uso de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o bien de los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención como agentes cosméticos. Preferiblemente, los cuerpos moldeados porosos para la aplicación cosmética contienen alginatos de iones metálicos polivalentes y ácidos hidroxicarboxílicos, en particular ácidos hidroxipolicarboxílicos tales como, en particular, ácido cítrico que en la forma del formador de complejos polidentado mencionado ya se puede añadir durante la fabricación
10 de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención.

La aplicación de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención en cosmética tiene lugar preferiblemente en forma de emplastos cosméticos que se aplican humedecidos sobre la piel y que después de un determinado tiempo de actuación, por ejemplo después de absorber las sustancias activas contenidas en los mismos se retiran de nuevo. También el propio alginato despliega ya un efecto cosmético tal como la hidratación y lisura de
15 la piel.

Se da a conocer, además, el uso de los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o bien de los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de un producto médico. Productos médicos de este tipo incluyen, por ejemplo, apósitos, emplastos transdermales, emplastos adhesivos para heridas, implantes, sustratos para el cultivo de células, agentes para la administración controlada, en particular retardada de sustancias activas en forma de dichos implantes, pero también como preparados de liberación retardada administrables por vía oral, o como los denominados comprimidos de saturación, que mediante la expansión del cuerpo moldeado poroso comprimido despliegan en el estómago un efecto de saturación. Estos últimos pueden solicitarse también con complementos alimenticios, vitaminas, minerales o demás sustancias activas.

20 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención o bien los cuerpos moldeados obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención sirven preferiblemente para la aplicación externa, tal como, en particular, como apósito cosmético o médico. Junto a ello es posible, sin embargo, como ya se ha mencionado, también, por ejemplo, la aplicación oral, bucal, vaginal, nasal, etc. Los cuerpos moldeados de alginato porosos gruesos homogéneos, accesibles de acuerdo con la invención, permiten, como se ha dicho, la fabricación de estas formas de aplicación arbitrarias a escala industrial con métodos conocidos, tales como corte, prensado, o bien compresión y/o punzonado.

Cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención, particularmente preferidos, contienen, referido a la sustancia seca, es decir, sin humedad residual:

aproximadamente 6 a 100% en peso de alginato,

0 a aproximadamente 90% en peso de carboximetilcelulosa, en particular su sal sódica,

35 0 a aproximadamente 70% en peso de ácido hialurónico o bien sus sales o derivados,

0 a aproximadamente 90% en peso de aceites naturales o sintéticos,

0 a aproximadamente 70% en peso de ácido cítrico o sus sales,

lo cual corresponde a contenidos preferidos en la suspensión acuosa a liofilizar en la etapa c) de aproximadamente 0,2 a 3% en peso de alginato,

40 0 a aproximadamente 3% en peso de carboximetilcelulosa, en particular su sal sódica,

0 a aproximadamente 1% en peso de ácido hialurónico o bien sus sales o derivados,

0 a aproximadamente 3% en peso de aceites naturales o sintéticos,

0 a aproximadamente 1% en peso de ácido cítrico o sus sales.

45 Los cuerpos moldeados porosos de acuerdo con la invención están presentes preferiblemente en forma de una capa, es decir, la longitud y anchura del cuerpo moldeado son al menos 10 veces, preferiblemente al menos 20 veces tan grandes como el grosor del cuerpo moldeado. Capas de este tipo pueden cortarse también en formas, por ejemplo en forma de una máscara facial. Las capas tienen aproximadamente una superficie de preferiblemente al menos aproximadamente 25 cm², preferiblemente de al menos aproximadamente 50 cm², todavía más preferiblemente de al menos aproximadamente 100 cm².

Se dan a conocer, además, también laminados, que contienen al menos una capa tal como se describe precedentemente, que en al menos una cara está laminada con al menos una capa de soporte adicional. Preferiblemente, la capa de acuerdo con la invención está laminada solo sobre una cara con preferiblemente solo una capa de soporte. La capa de soporte se compone preferiblemente de una red de rayón (de viscosa).

- 5 Laminados de este tipo encuentran aplicación preferiblemente como apósitos para heridas o emplastos adhesivos y, de manera particularmente preferida, como máscara cosmética.

- 10 Se da a conocer también una combinación que contiene al menos un cuerpo moldeado poroso de acuerdo con la invención, así como al menos una solución acuosa que contiene una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes, en una disposición en el espacio perteneciente al mismo grupo (paquete de aplicación, set, kit de partes, etc.). En el caso de la solución de sustancias activas puede tratarse, p. ej., de soluciones de sustancias activas y/o coadyuvantes fácilmente volátiles que, en virtud del procedimiento de preparación mediante la liofilización no deben o bien no pueden ser incorporadas en el cuerpo moldeado, tales como, p. ej., determinadas porciones de aceites esenciales, perfumes, etc. Además, la solución puede contener sustancias activas farmacéuticas o cosméticas sensibles a la temperatura.

- 15 La invención se explica con mayor detalle con relación a los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS:

EJEMPLO 1

(MODO DE PREPARACIÓN 1: Calcio complejo con ligandos polidentados, después desplazamiento del equilibrio mediante la adición de ácido cítrico)

- 20 Etapa 1:

2500 g de agua RO (agua desalada, ósmosis inversa),

32,5 g de alginato de Na

10,0 g de citrato de calcio

- 25 Incorporar el polvo de alginato mediante un mezclador en el agua RO hasta que resulte una mezcla homogénea. Después, agitar el citrato de calcio (en este punto pueden incorporarse en la solución convenientemente, pero también eventualmente, sustancias activas cosméticas y/o médicas y/o aceites o demás sustancias, etc.).

Etapa 2:

100 g de agua RO

12,5 g de ácido cítrico

- 30 El ácido cítrico se añade con agitación en 100 ml de agua RO.

Etapa 3: las soluciones de la Etapa 1 y la Etapa 2 se mezclan íntimamente durante aprox. 30 segundos.

Etapa 4: la mezcla de la Etapa 3 se vierte en un molde y se deja que reaccione durante aprox. 2 h.

Etapa 5: el cuerpo moldeado gelificado se congela por choque y se liofiliza.

- 35 Etapa 6: el cuerpo moldeado liofilizado, de gran formato, poroso o bien esponjoso, eventualmente cargado con sustancias adicionales puede confeccionarse tal como se explica arriba.

EJEMPLO 2

(MODO DE PREPARACIÓN 2 (no de acuerdo con la invención):

Disposición de un formador de complejos polidentado y después adición de sal de Ca difícilmente soluble)

Etapa 1:

- 40 2500 g de agua RO (agua desalada, ósmosis inversa),

32,5 g de alginato de Na

12,5 g de ácido cítrico

Incorporar el polvo de alginato mediante un mezclador en el agua RO hasta que resulte una mezcla homogénea. Después, agitar el ácido cítrico (en este punto pueden incorporarse en la solución convenientemente, pero también eventualmente, sustancias activas cosméticas y/o médicas y/o aceites o demás sustancias, etc.).

Etapa 2:

5 50 g de agua RO

10,0 g de sulfato de calcio

El sulfato de calcio se añade con agitación en 50 ml de agua RO.

Etapa 3: las soluciones de la Etapa 1 y la Etapa 2 se mezclan íntimamente durante aprox. 30 segundos.

Etapa 4: la mezcla de la Etapa 3 se vierte en un molde y se deja que reaccione durante aprox. 1 h.

10 Etapa 5: el cuerpo moldeado gelificado se congela por choque y se liofiliza.

Etapa 6: el cuerpo moldeado liofilizado, de gran formato, poroso o bien esponjoso, eventualmente cargado con sustancias adicionales puede confeccionarse tal como se explica arriba.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados porosos con contenido en alginato, que comprende las etapas:

a) preparación de una solución acuosa de un alginato hidrosoluble,

5 b1) adición de una o varias sales de un ion metálico polivalente con un anión complejante polidentado a la solución acuosa del alginato hidrosoluble y desplazamiento del equilibrio de formación del complejo del ion metálico polivalente y del anión complejante polidentado bajo el aumento de la concentración disponible del ion metálico polivalente en la solución de alginato y, con ello, formación de sales del alginato con el ion metálico polivalente mencionado,

10 c) vertido en un molde de la composición de alginato acuosa (todavía) fluible,

d) liofilización de la composición acuosa de alginato bajo la formación del cuerpo moldeado con contenido en alginato, poroso,

en donde el desplazamiento del equilibrio de formación del complejo del ion metálico polivalente y del anión complejante polidentado en la etapa b1) tiene lugar mediante la adición de al menos un ácido.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende, adicionalmente antes de la etapa d), la adición de al menos otro componente elegido del grupo que se compone de: sustancias activas cosméticas o médicas, otros polímeros formadores de hidrocoloides, naturales o sintéticos, y coadyuvantes o bien aditivos cosméticos o médicos.