

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/104076 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C08J 9/00**,
C08L 5/04, A61L 27/56

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/050883

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Mai 2004 (21.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10323794.1 23. Mai 2003 (23.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **DR. SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG**
[DE/DE]; Josef-Suwelack-Str., 48727 Billerbeck (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MALESSA, Ralf**
[DE/DE]; Fasanenstr. 38, 45134 Essen (DE).

(74) Anwalt: **GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN
PROP ROOS**; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POROUS MOULDED BODIES CONTAINING ALGINATE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ALGINAT-HALTIGEN PORÖSEN FORMKÖRPERN

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing porous or spongy moulded bodies containing alginate, and to the thus obtained moulded bodies and the use of the same.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Alginathaltigen porösen bzw. schwammartigen Formkörpern, sowie die danach erhältlichen Formkörper und deren Verwendung.



WO 2004/104076 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ALGINAT-HALTIGEN PORÖSEN
FORMKÖRPERN

BESCHREIBUNG:

5 STAND DER TECHNIK

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Alginat-haltigen porösen bzw. schwammartigen Formkörpern, sowie die danach erhältlichen Formkörper und deren Verwendung.

Es ist bekannt, dass Alkallalginat, wie z.B. Na-Alginat,
10 wasserlöslich, Erdalkali-Alginat, wie z.B. Ca-Alginat, hingegen wasserunlöslich sind. Dünne wasserunlösliche Schichten lassen sich daher beispielsweise durch Besprühen eines dünnen Na-Alginatfilmes mit einer CaCl_2 -Lösung herstellen. Will man hingegen dickerer Schichten herstellen, so besteht die Schwierigkeit darin, dass die homogene
15 Einarbeitung freier Ca-Ionen in eine Na-Alginatlösung durch eine starke Zunahme der Lösungsviskosität erschwert wird, so dass keine gleichmäßigen Produkte, sondern unzusammenhängende Ca-Alginat-Agglomerate entstehen.

Um dieses Problem zu überkommen schlägt die US 5718916
20 beispielsweise vor, die wässrige Lösung der wasserlöslichen Alginat-Zusammensetzung mit einem wasserlöslichen Komplexierungsmittel, wie z.B. Natriumzitrat zu versetzen. Wird anschließend beispielsweise ein leicht lösliches Calciumsalz wie Calciumchlorid hinzugegeben, so wird durch die Anwesenheit des Komplexierungsmittels die sofortige
25 Ausfällung von Calciumalginat verzögert, wodurch die Bildung von unlöslichen Calciumalginat-Kügelchen in dem Produkt verhindert werden soll. In den Belspielen der genannten US-Patentschrift wird jedoch in Maßstäben von wenigen Millilitern gearbeitet. Die Gellierzeit der Alginatlösung nach Zusatz des Calciumchlorids beträgt lediglich 30
30 bis 60 Sekunden. Versucht man dieses Verfahren auf größere Maßstäbe zu übertragen, so stellt sich heraus, dass die gewünschte Verzögerung durch Zugabe des Komplexierungsmittels zur Lösung des Natriumalginates nicht ausreichend ist, und ein relativ großformatiges Produkt mit einer hohen Homogenität nicht erhalten werden kann.
35 Weiterhin ist bei dem genannten Verfahren die Anwendung von oberflächenaktiven Mitteln obligatorisch, um eine ausreichende

Dispergierung der Komponenten zu erzielen. Die Verwendung derartiger oberflächenaktiver Mittel kann jedoch zu Unverträglichkeiten beispielsweise bei der Anwendung auf der Haut führen. Die Tatsache, dass in dem Verfahren der US 5718916 keine ausreichende Verzögerung der Fällung durch die vorherige Zugabe des Komplettierungsmittels erzielt wird, wird auch in der GB 2357765 desselben Erfinders bestätigt, worin das Verfahren der US 5718916 folglich als nachteilig beschrieben wird. Die GB 2357765 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von wasserunlöslichen Alginatschwämmen oder Schaumprodukten für die Herstellung von Wundpflastern oder chirurgischen Produkten, bei dem ebenfalls wasserlösliches Alginat durch den Zusatz mehrwertiger Metallionen in Anwesenheit eines schaubildenden Mittels vernetzt wird. Auf die Anwesenheit eines Komplettierungsmittels wird dabei bewusst verzichtet. In einer bevorzugten Variante wird in Gegenwart von Ammoniumhydroxid gearbeitet, um die Viskosität des Calciumalginates herabzusetzen. In den Beispielen wird beispielsweise Calciumsulfat und anschließend eine Säure zugesetzt. Auch dieses Verfahren leidet unter dem Nachteil, daß nach Zusatz der Säure die Bildung des mittels der Calciumionen vernetzten Alginates relativ schnell verläuft, so dass homogene dicke Schichten nicht erhalten werden können. Außerdem erfordert das Verfahren die Anwesenheit eines Schaumbildners, oberflächenaktiver Mittel, eines Boratpuffers sowie die erwähnten Ammoniumverbindungen. Dies macht das Verfahren schwer steuerbar, und die erhaltenen Produkte enthalten eine Vielzahl von Komponenten, deren physiologische Wirkungen berücksichtigt werden müssen.

Aus der DE 202 19 666 U1 sind Auflagen für dermatologische Anwendungen, enthaltend ein Trägermaterial auf Polymerbasis, insbesondere Alginsäure-Basis beschrieben. Konkrete Beispiele zur Herstellung dieser Auflagen sind diesem Gebrauchsmuster nicht zu entnehmen.

Weiterhin offenbart die DE 43 28 329 gefriergetrocknete Biomatrices zur Hautbefeuchtung und zur topischen transdermalen Applikation von pharmazeutischen kosmetisch aktiven Wirkstoffen, die natürliche Polysaccharide und modifizierte Polysaccharide enthalten. Auch erwähnt diese Schrift bereits die Stabilisierung der Biomatrix durch Bildung von Calciumalginatgerüsten durch Zusatz von Calciumionen.

Wie man homogene dickere Alginatschichten herstellt, lässt sich dieser Druckschrift nicht entnehmen.

Die Herstellung kleinformatiger Alginatschwämme für die orale Einnahme durch Versetzen von Na-Alginatlösung mit einem löslichen Calciumsalz (Calciumgluconat) ist in der WO 01/17377 beschrieben. Dieses Verfahren ist jedoch für die Herstellung großformatiger Alginatschwämme aus den vorstehend bereits erwähnten Gründen (keine homogene Einarbeitung der Calciumionen) ungeeignet. Durch die entstehenden Inhomogenitäten ist weiterhin die dort vorgeschlagene Beaufschlagung mit Wirkstoffen erschwert.

Aus der WO94/00512 ist ein Verfahren zur Bildung von Polysaccharidschäumen bekannt, insbesondere auf Alginatbasis. Diese Patentschrift offenbart in einer Ausführungsform auch die Variante, bei der ein unlösliches Carbonat oder Hydrogencarbonatsalz von mehrwertigen Metallkationen in dem geschäumten Polysaccharid dispergiert werden, und der Schaum nachfolgend mit einer starken Säure behandelt wird, um Kohlendioxid freizusetzen, und durch die sich bildenden Kationen das Polysaccharid unter Bildung einer dimensionsstabilen Schaumstruktur zu vernetzen. Auf diese Weise lassen sich nach Angaben in der Druckschrift Schaumdicken von bis zu 5 mm stabilisieren. Diese Dicken sind jedoch insbesondere dann unzureichend, wenn es gewünscht ist, die Schaumformkörper anschließend in dünnere Schichten zu schneiden. Außerdem führt die Gasbildung während der Herstellung dazu, dass sich die Porengrößen kaum kontrollieren lassen und starke Inhomogenitäten im Schaum resultieren.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Alginatschwämmen ist aus der US 3653383 bekannt. Dabei wird zunächst Ca-Alginat aus Alginsäure und Calciumcarbonat hergestellt, das entstandene Ca-Alginat anschließend zerkleinert und das resultierende Gel der Gefrier Trocknung unterworfen. Auf diese Weise können zwar relativ großformatige schwammartige Materialien hergestellt werden, die erhaltenen Produkte zerfallen jedoch in Wasser relativ rasch. Die Alginatschwämme besitzen daher – insbesondere auch wenn sie in dünne Schichten geschnitten werden – eine für kosmetische oder

medizinische Auflagen unzureichende Nassfestigkeit, insbesondere Nassreißfestigkeit.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand somit in der Bereitstellung von relativ großformatigen, hoch homogenen

5 Formkörpern auf der Basis von Verbindungen zwischen Alginaten und mehrwertigen Metallionen, die über eine hohe Nassfestigkeit, insbesondere über eine hohe Nassreißfestigkeit verfügen, die mit üblichen Schneidvorrichtungen in dünne Schichten geschnitten werden können, die optisch ansprechend sind, d.h. insbesondere eine hohen

10 Weißgrad aufweisen, und die somit in kosmetischen oder medizinischen Anwendungen, wie als kosmetische Hautauflage oder als medizinische Wundauflage etc. verwendet werden können. Weiterhin sollte es die Bereitstellung homogener dicker poröser Alginat-Schichten ermöglichen, aus denen in einfacher Weise durch Komprimieren

15 und/oder Ausstanzen geeignete, auch oral verabreichbare kosmetische oder medizinische Applikationsformen, wie z.B. Implantat-Formkörper, Sättigungskomprimat, Mittel zur kontrollierten, insbesondere verzögerten Wirkstofffreisetzung oder dergleichen herzustellen.

Den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung gelang es

20 überraschend, homogene, relativ dicke, großformatige Formkörper auf der Basis von Alginaten mehrwertiger Metallsalzen bereitzustellen, die durch spezielle, ebenfalls den Gegenstand dieser Erfindung bildende Verfahren erhalten werden können, welche die obigen Probleme der Formkörper aus dem Stand der Technik lösen, und die sich daher

25 hervorragend für die Herstellung kosmetischer oder medizinischer Produkte eignen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Patentanmeldung stellt somit ein Verfahren zur

30 Herstellung von Alginat-haltigen porösen Formkörpern bereit, dass die Schritte umfasst:

- a) Herstellen einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Alginates,
 - b1) Zugabe eines oder mehrerer Salze eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion zur wässrigen Lösung
- 35 des wasserlöslichen Alginates, und

- Verschiebung des Komplexbildungsgleichgewichtes des mehrwertigen Metallions und des mehrzähligen komplexierenden Anions unter Erhöhung der verfügbaren Konzentration des mehrwertigen Metallions in der Alginat-Lösung, und dadurch Bildung von Salzen des Alginates mit
- 5 dem genannten mehrwertigen Metallion,
oder
- b2) Zugabe eines mehrzähligen Komplexbildners für ein mehrwertiges Metallion zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen Alginats, und Zumischen eines oder mehrerer in Wasser schwerlöslicher Salze eines
- 10 mehrwertigen Metallions,
- c) Gießen der (noch) fließfähigen wässrigen Alginat-Zusammensetzung in eine Form,
- d) Trocknung der wässrigen Alginat-Zusammensetzung
- Zusammensetzung unter Bildung des porösen, Alginat-haltigen
- 15 Formkörpers.

Schritt a)

- Die in Schritt a) verwendeten wasserlöslichen Alginat sind bevorzugt Alkalimetallalginat, wie Alginat von Natrium, Kalium etc.
- 20 Die zugrundeliegende Alginsäure ist ein natürliches saures Polysaccharid, das vor allem aus sogenannten Braunalgen (Phaeocophyceae) mit einem hohen, von etwa 30 000 bis 200 000 Dalton schwankenden Molekulargewicht extrahiert wird und Ketten enthält, die aus D-Mannuron- und L-Guluronsäure gebildet werden. Der
- 25 Polymerisationsgrad ändert sich in Abhängigkeit von der Art der zur Extraktion verwendeten Alge, der Jahreszeit, in der die Algen gesammelt wurden, und dem Ursprungsort der Algen, sowie dem Alter der Pflanzen. Die Hauptarten der Braunalgen, aus denen Alginsäure erhalten wird, sind beispielsweise *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria cloustoni*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria flexicaulis*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* und *Fucus serratus*. Alginsäure oder
- 30 alkalische Alginat können jedoch auch mikrobiologisch, beispielsweise durch Fermentation mit *Pseudomonas aeruginosa* oder Mutanten von *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens* oder *Pseudomonas mendocina*, erhalten werden (s. z.B. EP-A-251905 und Römpp Chemie
- 35 Lexikon „Naturstoffe“ Thieme Verlag, 1997 und dort zitierte Dokumente).

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Alginat mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von bis zu etwa 0,2 mm und einer Viskosität in wässriger Lösung (1-%ige Lösung, pH 7, 20°C von 300 bis 800 mPas.

5 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist Natriumalginat.

Die in Schritt a) verwendete wässrige Lösung des wasserlöslichen Alginates weist bevorzugt eine solche Konzentration auf, dass sich in der nach Schritt b) gebildeten wässrigen Suspension eine Konzentration von 0,2 bis 3,0 %, bevorzugter 0,3 bis 2,5-%, noch bevorzugter 0,4 bis
10 1,2 % (w/w) Alginat bezogen auf die eingesetzte Wassermenge einstellt. Die Lösung kann hergestellt werden durch Suspendieren der gewünschten Alginatmenge beispielsweise in destilliertem Wasser. Die Konzentration des Alginates in der wässrigen Suspension hat Einfluss auf die Härte der gebildeten poröse Formkörper. Konzentrationen von mehr
15 als 2 % (w/w) führen zu relativ harten bzw. spröden Formkörpern, was weniger bevorzugt ist. Kleinere Konzentrationen als 2 % (w/w) führen zu weniger spröden Formkörpern, was bevorzugter ist.

Schritt b1)

20 Im Schritt b1) werden ein oder mehrere Salze, bevorzugt ein Salz eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen Alginates, die in Schritt a) erhalten wird, gegeben.

Mehrwertige Metallionen sind zweckmäßig solche, die mit dem verwendeten Alginat schwerlösliche Verbindungen bilden, d.h. als
25 vernetzende Metallionen wirken.

Solche mehrwertigen Metallionen schließen beispielsweise Ionen von Erdalkalimetallen und Übergangsmetallen ein, die mit Alginaten schwerlösliche Verbindungen bilden. Erdalkalimetallionen, wie z.B.
30 Beryllium, Magnesium oder Calcium sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Calcium. Beryllium und Magnesium sind weniger bevorzugt, da ersteres kosmetisch nicht akzeptabel ist und die Vernetzungswirkung des Magnesiums gering ist. Daher sind Calciumsalze erfindungsgemäß besonders bevorzugt, da sie
35 physiologisch, insbesondere kosmetisch akzeptabel sind und eine hohe Vernetzungs- bzw. Gelbildungswirkung gegenüber Alginaten aufweisen.

Weiterhin können beispielsweise auch Barium, Strontium, Zink, Mangan, Eisen, Aluminium etc. verwendet werden.

Das mehrzählige, komplexierende Anion in dem Komplexsalz des mehrwertigen Metallions ist erfindungsgemäß bevorzugt ein Carboxylat
5 einer Polycarbonsäure. Bevorzugt sind Carboxylate aliphatischer Di- bis Tetracarbonsäuren, wie beispielsweise Zitronensäure (2-Hydroxy-1,2,3-Propantricarbonsäure), Äpfelsäure, Oxalsäure, 1,3-Propandicarbonsäure, Agaricinsäure, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), 1,2,3,-Propantricarbonsäure etc.

10 Besonders bevorzugt sind physiologisch verträgliche, insbesondere hautverträgliche Polycarbonsäuren. Dazu zählen insbesondere die Carboxylate von α -Hydroxypolycarbonsäuren, wie Zitronensäure.

Als mehrzählige komplexierende Anionen sind Zitrat, Malat und das Anion von EDTA besonders bevorzugt. Am meisten bevorzugt sind
15 Zitrone.

Erfindungsgemäß ist das in Schritt b1) zugegebene Komplexsalz eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion besonders bevorzugt Calciumcitrat (Stöchiometrie: $\text{Ca}_3\text{Citrat}_2$).

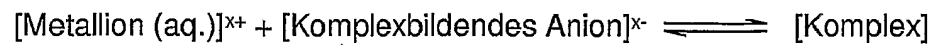
20 Die Zugabe des Komplexsalzes eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion in Schritt b1) kann durch Zusatz in fester oder in gelöster Form erfolgen.

Die Zugabe des Komplexsalzes zur Alginate-Lösung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Temperaturbereich zwischen 5 und 80°C,
25 bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur (20°C).

Die Menge des im Schritt b1) zugegebenen Komplexsalzes wird zweckmäßig so gewählt, dass die Konzentration des Komplexsalzes in der resultierenden Lösung etwa 0,1 bis 500 mmol/Liter beträgt.

Die Menge des zugegebenen Komplexsalzes bezogen auf die
30 Menge des Alginates in der Lösung wird bevorzugt so gewählt, dass das molare Verhältnis des Komplexsalzes und des Alginates etwa 0,001 bis 0,1 beträgt.

Im Anschluß an die Zugabe des Komplexsalzes erfolgt die Verschiebung des Komplexbildungsgleichgewichtes des mehrwertigen
35 Metallions und des mehrzähligen komplexierenden Anions in der wäßrigen Lösung des Alginates:



wobei selbstverständlich auch ungleiche Ladungen von Metallion
5 und Komplexbildendem Anion mit entsprechende Stöchiometrie
möglich sind, wie im System Calciumzitrat.

Dieses Gleichgewicht wird üblicherweise durch die sogenannte
Komplexbildungskonstante beschrieben:

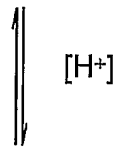
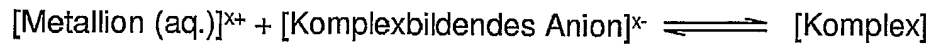
$$10 \quad K_a = \frac{[\text{Komplex}]}{[\text{Me}^+] \cdot [\text{A}^-]}$$

worin $[\text{Me}^+]$, $[\text{A}^-]$ und $[\text{Komplex}]$ jeweils die Konzentrationen
(Aktivitäten) des mehrwertigen Metallions, des komplexierenden
mehrzähligen Anions und des Komplexes in der Lösung sind. Die
15 Komplexbildungskonstante ist der Kehrwert der Dissoziationskonstante.

Die Komplexbildungskonstante gibt Aufschluss über die Stabilität des
Komplexes in der jeweiligen chemischen Umgebung und wird deshalb
auch als Stabilitätskonstante des Komplexes bezeichnet. Je größer der
Wert der Konstante ist, desto stabiler ist auch der Komplex.

20 Die erfindungsgemäß durchgeführte Verschiebung des o.g.
Gleichgewichtes in Schritt b1) erfolgt beispielsweise durch Verringerung
der Konzentration des komplexbildenden Anions in der Lösung. Dadurch
wird gemäß der Gleichgewichtskonstante die Konzentration des
unkomplexierten mehrwertigen Metallions in der Lösung erhöht. Die
25 Verschiebung des Gleichgewichtes kann beispielsweise, da die
Gleichgewichtskonstante unter anderem temperaturabhängig sein
kann, auch durch eine Veränderung, insbesondere Erhöhung der
Temperatur erfolgen. Auch ist der Zusatz eines anderen Metallsalzes
denkbar, welches die Gleichgewichtsreaktion komplexiertes Anion/freies
30 Anion beeinflusst, ohne jedoch unlösliche Alginat zu bilden.

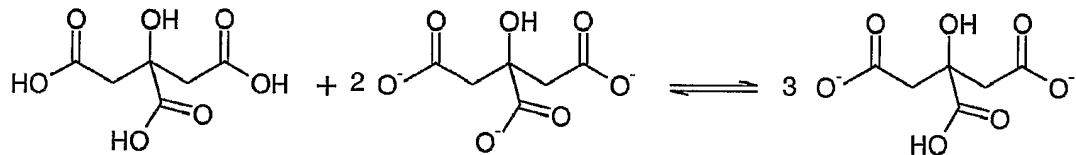
Bevorzugt erfolgt die Verschiebung des Gleichgewichtes jedoch über
eine Verringerung der Konzentration des freien komplexierenden Anions
in der Lösung, besonders bevorzugt durch den Zusatz mindestens einer
Säure:



protonierte bzw.
Säureform

- Die zugesetzte Säure ist bevorzugt eine stärkere Säure als die konjugierte Säure des komplexbildenden Anions, vermag dieses also zu protonieren. Es kann aber auch die konjugierte Säure selbst wie
- 5 beispielsweise Zitronensäure im Falle von Zitrat als Anion zugesetzt werden. Da das Zitrat, das aus der Dissoziation des Salzes des mehrwertigen Kations, wie z.B. Ca^{2+} resultiert, als Zitrat^{3-} gebildet wird, wird es in wässriger Lösung durch Zusatz von Zitronensäure unter Bildung von Hydrogenzitraten protoniert, und mithin dem
- 10 Komplexbildungsgleichgewicht entzogen.

Zum Beispiel:



- 15 Bevorzugte Säuren sind beispielsweise anorganische Mineralsäuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder aliphatische Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure etc.

- Die Menge der zugesetzten Säure hängt von dem verwendeten Komplexsalz und dessen Komplexbildungskonstante in wässriger Lösung
- 20 ab. Sie kann beispielsweise etwa das 0,1 – 20-fache (mol/mol) der Konzentration des Komplexsalzes betragen. Insbesondere beträgt das molare Verhältnis von Calciumcitrat zu einer Säure, wie z.B. Zitronensäure, bevorzugt von 0,1 bis 20, bevorzugter von 0,5 bis 10 .

- In der Regel reicht die Einstellung des pH-Wertes der Lösung auf
- 25 weniger als etwa 6,0 aus, um die Komplexbildungskonstante soweit zu verschieben, dass die Konzentration des mehrwertigen Metallsalzes soweit erhöht ist, dass das Löslichkeitsprodukt des Alginatsalzes

überschritten wird, d.h. das unlösliche Alginat des mehrwertigen Metallsalzes ausfällt bzw. die Lösung geliert.

Es wurde überraschend gefunden, dass der pH-Wert, der in diesem Schritt eingestellt wird, einen Einfluß auf die Reißfestigkeit der erhaltenen porösen Formkörper besitzt. Um eine höhere Reißfestigkeit zu erzielen, sind pH-Werte von weniger als 6 bevorzugt, bevorzugter von weniger als 5. Diese niedrigen pH-Werte sind besonders bevorzugt in Kombination mit einer niedrigen Alginatkonzentration von weniger als 2 % (w/w) in der Gesamtsuspension, die sich in Schritt b) einstellt.

Durch Menge und Geschwindigkeit des Zusatzes der Säure sowie gegebenenfalls durch Steuerung der Temperatur kann die Geschwindigkeit der Bildung des unlöslichen Alginats, mithin die Fließfähigkeit bzw. Gießfähigkeit der Alginat-Lösung bzw.-Suspension sehr genau und bequem gesteuert werden, insbesondere aufgrund der hohen Diffusionsgeschwindigkeit der Protonen in der wässrigen Alginatlösung. Dadurch ist es möglich, nach Trocknung homogene Formkörper hoher Dicken von mindestens etwa 1 cm zu erhalten, die über eine ausreichend hohe Nassfestigkeit, insbesondere Nassreißfestigkeit verfügen, so dass sie gegebenenfalls nach nachfolgendem Schneiden in dünnere Schichten oder Komprimieren und/oder Ausstanzen, wie unten beschrieben, als kosmetische oder medizinische schwammförmige nassfeste Materialien verwendet werden können.

25 Schritt b2)

In der weiteren Ausführungsform (Schritt b2)) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die gegenüber dem Stand der Technik weitere Verzögerung der Bildung des unlöslichen Alginates in der Alginatlösung, die ein homogeneres Einarbeiten des mehrwertigen Metallsalzes in der Lösung des Alginats und damit eine homogene Beschaffenheit des porösen Formkörpers ermöglicht, dadurch, dass man der Alginatlösung aus Schritt a) nicht wie im Stand der Technik ein lösliches Salz eines mehrwertigen Metallions, das mit Alginaten schwerlösliche Salze bildet, wie z.B. Calciumchlorid, sondern schwerlösliche Salze dieser mehrwertigen Metallionen, wie z.B. CaSO_4 zusetzt.

In Schritt b2) wird zunächst ein mehrzähliger Komplexbildner für ein mehrwertiges Metallion zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen Alginats gegeben. Der mehrzählige Komplexbildner wird naturgemäß in der Form einer ionischen Verbindung oder als kovalente Verbindung, wie in der Form der konjugierten Säure zugegeben. Der mehrzählige Komplexbildner kann in fester oder gelöster Form zur Lösung des Alginates zugegeben werden. Bei dem genannten Komplexbildner kann es sich im Prinzip sowohl um Salze mehrwertiger Metallionen, die schwerlösliche Alginat bilden als auch um Salze ein- oder mehrwertiger Metallionen, die mit Alginaten keine schwerlöslichen Verbindungen bilden handeln. Auch Mischungen solcher Metallsalze sind anwendbar. Bevorzugt sind Salze ein- oder mehrwertiger Metallionen, die mit Alginaten keine schwerlöslichen Verbindungen bilden, wie z.B. Natriumzitat, oder deren konjugierte Säuren, wie z.B. Zitronensäure, da dann die retardierende Wirkung des mehrzähligen Anions auf die Bildung freier mehrwertiger Metallionen, die zur Bildung schwerlöslicher Alginat dienen können, erhöht ist. Grundsätzlich können aber auch die in Schritt b1) verwendeten Salze mehrwertiger Metallionen mit mehrzähligen komplexierenden Anionen, wie z.B. Calciumzitat zugesetzt werden.

In dieser und den anderen Varianten setzt man gegebenenfalls nach oder während des Zumischens des schwerlöslichen Metallsalzes eines mehrwertigen Metallsalzes, wie z.B. Calciumsulfat, noch Säure zu, um die Konzentration freier mit Alginaten schwer lösliche Verbindung bildender Metallionen zu erhöhen und die homogene Vernetzung des Alginates zu beschleunigen. Bevorzugte Säuren sind dabei beispielsweise anorganische Mineralsäuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder aliphatische Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure etc. Besonders bevorzugt ist Salzsäure.

Auch in der Variante des Schrittes b2) zeigt sich, dass der eingestellte pH-Wert, einen Einfluß auf die Reißfestigkeit der erhaltenen porösen Formkörper besitzt. Um eine höhere Reißfestigkeit zu erzielen, ist daher auch in Schritt b2) ein pH-Wert von weniger als 6 bevorzugt, bevorzugt von weniger als 5. Diese niedrigen pH-Werte sind wiederum besonders bevorzugt in Kombination mit einer niedrigen Alginatkonzentration von weniger als 2 % (w/w), die sich in Schritt b) in

der Gesamtsuspension einstellt. Die Einstellung des pH-Wertes kann prinzipiell auch durch vorherige Zugabe einer Säure, wie HCl, zur Alginatlösung bzw. zur Lösung aus Alginat, versetzt mit dem Komplexbildner, wie Natriumzitrat oder Zitronensäure, und
5 anschließender Zugabe des schwerlöslichen Metallsalzes, wie CaSO_4 erfolgen.

Die Konzentration des zugesetzten mehrzähligen Komplexbildners für ein mehrwertiges Metallion beträgt etwa von 0,0001 bis 1 mol/Liter, bevorzugt von 0,001 bis 0,5 mol/Liter. Das molare Verhältnis der Menge
10 des wasserlöslichen Alginates bezogen auf die molare Menge des zugesetzten mehrzähligen Komplexbildners für ein mehrwertiges Metallion beträgt bevorzugt etwa von 0,0001 bis 1, bevorzugter von 0,001 bis 0,5.

Hinsichtlich der mehrwertigen Metallionen, die in Form ihrer
15 schwerlöslichen Salze im zweiten Zugabeschritt des Schritts b2) zugesetzt werden, handelt es sich um solche, die mit Alginaten schwerlösliche Salze bzw. vernetzte Alginat bilden, und diesbezüglich kann daher zu den unter „Schritt b1)“ genannten Salzen verwiesen werden. Die Wahl der entsprechenden Anionen ist an sich beliebig, sie
20 müssen jedoch mit den mehrwertigen Metallionen bzw. Kationen in Wasser schwer lösliche Salze bilden. Bevorzugt werden auch hier Calciumsalze, insbesondere Calciumsulfat. CaCO_3 ist wie andere Carbonate auch weniger bevorzugt, da sich unter den bevorzugt sauren Bedingungen der Herstellung des schwerlöslichen Alginates CO_2
25 bilden kann, was die Steuerung der Reaktion bzw. die Beschaffenheit des Alginat-haltigen porösen Formkörpers erschwert.

Bevorzugt beträgt die Löslichkeit des in Schritt b2) zugemischten, in Wasser schwerlöslichen Salzes des mehrwertigen Metallions in Wasser bei 20° C weniger als 10 g/Liter, bevorzugter weniger als 5 g/Liter, noch
30 bevorzugter von 0,1 bis 3 g/Liter. Ist die Löslichkeit höher, kann es zur rascheren Bildung der schwerlöslichen Alginat kommen, was zu einer Verringerung der möglichen Verarbeitungsdauer und damit zu einem inhomogeneren Produkt führt. Ist die Löslichkeit geringer als der oben erwähnte Bereich, kann die Bildung der schwerlöslichen bzw. vernetzten
35 Alginat zu langsam sein, was ebenfalls nicht erwünscht ist.

Durch das Zumischen von weiteren Salzen, insbesondere solchen, die keine schwerlöslichen Alginat bilden, wie z.B. Natriumsulfat, Natriumchlorid etc. kann die Löslichkeit der in Wasser schwerlöslichen Salze mehrwertiger Metallionen noch weiter verringert werden und damit die Verarbeitbarkeit bzw. Homogenisierbarkeit weiter erhöht werden.

Die Menge des schwerlöslichen Salzes des mehrwertigen Metallions wird zweckmäßig so gewählt, dass die Konzentration des Salzes in der resultierenden Lösung von etwa 0,1 bis 500 mmol/Liter beträgt, wobei hier die Gesamtmenge des Salzes bezogen auf das Volumen der Lösung gemeint ist, auch wenn sich das Salz nicht vollständig löst.

Die Menge des zugegebenen schwerlöslichen Salzes des mehrwertigen Metallions bezogen auf die Menge des löslichen Alginates in der Lösung wird bevorzugt so gewählt, dass das molare Verhältnis des Alginates zum schwerlöslichen Salz des mehrwertigen Metallions von 0,001 bis 1 beträgt.

Die Menge des zugegebenen schwerlöslichen Salzes des mehrwertigen Metallions bezogen auf die Menge des vorgelegten mehrzähligen Komplexbildners in der Lösung wird bevorzugt so gewählt, dass das molare Verhältnis des schwerlöslichen Salzes des mehrwertigen Metallions und des mehrzähligen Komplexbildners Anions von 0,1 bis 10 beträgt.

Die Bildung der schwerlöslichen Alginat wird nach beiden Verfahrensvarianten b1) und b2) zweckmäßig so gesteuert, dass die Erhöhung der Konzentration des unkomplexierten zweiwertigen Metallions so gering ist, dass mindestens etwa 1 Minute, bevorzugt etwa 2 Minuten noch bevorzugter mindestens etwa 3 Minuten eine Fließfähigkeit der Alginatlösung ausgedrückt als Viskosität bei Raumtemperatur (20°C) von unter etwa 1000 mPas ermöglicht wird.

Die Bildung der Alginatgele bzw. das Mischen gemäß der Schritte b1) und b2) wird bevorzugt in Mischern mit einem Stator-/Rotorsystem durchgeführt, z.B. in einer Kolloidmühle.

Schritt c)

Das Giessen der (noch) fließfähigen Alginatzusammensetzung in eine für die spätere Trocknung gewünschte Form kann in an sich bekannter

Weise erfolgen. Dabei sind Schichtdicken der fließfähigen Alginatzusammensetzung von bis zu etwa 50 cm möglich. Bevorzugte Formen sind Kastenformen mit rechteckigem Grundriss. Das Giessen kann in jeder geeigneten Stufe des Verfahrens erfolgen. So kann bereits
5 die Lösung des wasserlöslichen Alginates aus Stufe a) in die spätere für die Trocknung verwendete Form gegossen werden, wenn eine ausreichende Durchmischung in dieser Form gewährleistet werden kann. Bevorzugt erfolgt jedoch das Giessen nach dem die Vernetzung bzw. Fällung des schwerlöslichen Alginates in Schritt b1) oder b2) in
10 Gang gesetzt wurde.

Schritt d)

Die Trocknung in Schritt d) erfolgt in an sich bekannter Weise. Besonders bevorzugt ist die Gefrier Trocknung. Diese kann ebenfalls in an
15 sich bekannter Weise erfolgen, und hier kann beispielsweise verwiesen werden auf die DE 4328329 C2 oder die DE 4028622 C2, auf die bezüglich des Schrittes d) des erfindungsgemäßen Verfahrens ausdrücklich Bezug genommen werden soll und die somit Teil des erfindungsgemäßen Verfahrens sind.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt zusätzlich vor dem Schritt d), insbesondere vor Schritt c) das Zugabe mindestens einer weiteren Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: kosmetischen oder medizinischen Wirkstoffen, weiteren natürlichen oder synthetischen Hydrokolloid-
25 bildenden Polymeren und kosmetischen oder medizinischen Hilfs- bzw. Zusatzstoffen.

Weitere natürliche oder synthetische Hydrokolloid-bildende Polymere schließen (teilweise) wasserlösliche, natürliche oder synthetische Polymere ein, die in wässrigen Systemen Gele bzw. viskose Lösungen
30 bilden. Sie werden zweckmäßig ausgewählt aus weiteren natürlichen Polysacchariden, synthetisch modifizierten Derivaten davon oder synthetischen Polymeren. Weitere Polysaccharide schließen beispielsweise Homoglykane oder Heteroglykane ein, wie zum Beispiel Carrageen, Pektine, Tragant, Guar-Gummi, Johanniskernmehl, Agar-
35 Agar, Gummi-Arabikum, Xanthan, natürliche und modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrin, Maltodextrine, Chitosan, Glucane, wie β -1,3-Glucan,

β -1,4-Glucan, wie Cellulose, Mucopolysaccharide, wie insbesondere Hyaluronsäure etc. Synthetische Polymere schließen beispielsweise ein: Celluloseether, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Cellulosederivate, wie Methylcellulose, Carboxycellulose, Carboxymethylcellulose, insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose, Celluloseester, Cellulosesether wie Hydroxypropylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Poly(methylmethacrylat) (PMMA), Polymethacrylat (PMA), Polyethylenglykole etc. Es können auch Mischungen dieser Polymere verwendet werden. Die von Hydrokolloid-

10 bildenden Proteinen, wie z.B. Kollagen ist jedoch nicht bevorzugt, da einige Endverbraucher zunehmend die Anwendung rein pflanzlicher Produkte insbesondere in der Kosmetik vorziehen.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Hyaluronsäure und/oder deren Salze und/oder deren Derivate zusätzlich hinzugesetzt.

15 Hyaluronsäure ist ein hochviskoses natürliches Glucosaminoglycan mit alternierenden $\beta_{1,3}$ Gluconensäure und $\beta_{1,4}$ -Glucosaminanteilen; ihr Molekulargewicht liegt zwischen 50000 und einigen Millionen. Hyaluronsäure wird häufig als Natriumsalz, z. B. bei der Therapie, hauptsächlich in der Ophthalmologie, Chirurgie und der Kosmetik

20 verwendet worden. Die Salze der Hyaluronsäure, die mit Alkali-, Erdalkali-, Magnesium-, Aluminium-, Ammonium- oder substituierten Ammoniumionen gebildet werden, können als Träger zur Steigerung der Absorption von Arzneimitteln verwendet werden (s. z.B. Römpf Chemie Lexikon „Naturstoffe“ Thieme Verlag, 1997 und dort zitierte Dokumente).

25 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von etwa 1.000.000 bis 2.500.000 Dalton. Der Zusatz der Hyaluronsäure zu dem erfindungsgemäßen Verfahren führt insbesondere in der Verfahrensvariante b1) aber auch in der Verfahrensvariante b2) völlig überraschend zu einem erhöhten

30 Weißgrad der erhaltenen Alginate-haltigen porösen Formkörper. Dies ist insbesondere in der kosmetischen Anwendung aus ästhetischen Gründen sehr bevorzugt. Darüber hinaus entfaltet die Hyaluronsäure aber auch insbesondere bei der topischen bzw. äußeren Anwendung ihre therapeutische Wirkung wie z.B. die Befeuchtung der Haut oder die

35 Förderung der Wundheilung.

Die Hyaluronsäure oder deren Salze werden den erfindungsgemäßen Alginate-haltigen porösen Formkörpern in einer Menge von bezogen auf den getrockneten Formkörper von etwa 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 1 bis etwa 70 Gew.-% zugesetzt.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen porösen Formkörper Carboxymethylcellulose, insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose. Der Zusatz von Natriumcarboxymethylcellulose führt überraschend zu einer Verbesserung der optischen Dichte der erfindungsgemäßen porösen
10 Formkörper ohne dabei die Härte oder die Sprödhheit der Formkörper zu erhöhen. Im Gegenteil führt der Zusatz von Natriumcarboxymethylcellulose, zu einer Verbesserung der Flexibilität der erhaltenen porösen Formkörper. Weiterhin führt der Zusatz der Carboxymethylcellulose, insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose,
15 zu einer Stabilisierung der Formkörper. Bei der Herstellung Carboxymethylcellulose-haltiger Formkörper verhindert die Carboxymethylcellulose, insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose, überraschend auch eine Sedimentation des schwerlöslichen Salzes, insbesondere des CaSO_4 . Die Carboxymethylcellulose, insbesondere
20 Natriumcarboxymethylcellulose, kann in den erfindungsgemäßen Formkörpern in einer Menge von bis zu 90 Gew.-% bezogen auf den Trockengehalt des Formkörpers vorliegen. Dies entspricht einzustellenden Vorzugsbereichen in der wässrigen Suspension von etwa bis zu 3 Gew.-%, bevorzugt 0,2 bis 3 Gew.-%.

25 Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Formkörpers enthält Carboxymethylcellulose, insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose, und Hyaluronsäure bzw. deren Salze oder Derivate.

Erfindungsgemäß zugesetzte Wirkstoffe schließen insbesondere
30 kosmetische oder therapeutische bzw. pharmazeutische, insbesondere für die äußere Anwendung geeignete Wirkstoffe ein. Bevorzugt enthält der erfindungsgemäß hergestellte Formkörper mindestens einen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff. Dementsprechend handelt es sich bei den erfindungsgemäß bevorzugten Formkörpern
35 bevorzugt um kosmetische oder therapeutische Mittel. Kosmetische Formkörper bzw. unter Verwendung kosmetischer Wirkstoffe hergestellte

Formkörper im Sinne der Erfindung sind im wesentlichen Mittel im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG), d.h., Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, äußerlich am Menschen zur Reinigung, Pflege, oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs, oder zur Vermittlung von Geruchseindrücken angewendet zu werden, es sei, denn, dass sie überwiegend dazu bestimmt sind, Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu lindern oder zu beseitigen. In diesem Sinne handelt es sich bei den erfindungsgemäß hergestellten kosmetischen Formkörpern beispielweise kosmetische Auflage, wie z.B. Gesichtsmasken etc., die beispielweise als Hautwasch- und reinigungsmittel, Hautpflegemittel, insbesondere Gesichtshautpflegemittel, Augenkosmetika, Lippenpflegemittel, Nagelpflegemittel, Fußpflegemittel sowie als Haar- oder Zahnpflegemittel dienen können.

Beispiele kosmetisch gegebenenfalls auch z.B. dermatologischer, therapeutisch wirksamer Verbindungen schließen ein: Antitackmittel, antimikrobielle Mittel, Antitranspirationsmittel, adstringierende Mittel, desodorierende Mittel, Enthaarungsmittel, Konditionierungsmittel für die Haut, hautglättende Mittel, Mittel zur Steigerung der Hauthydratation wie z. B. Glycerin oder Harnstoff, Sonnenschutzmittel, Keratolytika, Radikalfänger für freie Radikale, antiseptische Wirkstoffe, Wirkstoffe zur Behandlung der Anzeichen der Hautalterung und/oder Mittel, welche die Differenzierung und/oder Proliferation und/oder Pigmentierung der Haut modulieren, Vitamine wie Vitamin C, Wirkstoffe mit reizender Nebenwirkung, wie alpha-Hydroxysäuren, β -Hydroxysäuren, alpha-Ketosäuren, β -Ketosäuren, Retinoide (Retinol, Retinal, Retin-Säure) Anthralin (Dioxyanthranol), Anthranole, Peroxide (insbesondere Benzoylperoxid), Minoxidil, Lithiumsalze, Antimetabolite, Vitamin D und seine Derivate; Katechine, Flavonoide, Ceramide, Fettsubstanzen, wie Mineralöle, wie Paraffinöle oder Vaselineöle, Siliconöle, Pflanzenöle wie Kokosöl, Süßmandelöl, Aprikosenöl, Maisöl, Jojobaöl, Olivenöl, Avocadoöl, Sesamöl, Palmöl, Eukalyptusöl, Rosmarinöl, Lavendelöl, Kiefernöl, Thymianöl, Minzöl, Kardamonöl, Orangenblütenöl, Sojaöl, Kleieöl, Reisöl, Rapsöl und Rizinusöl, Weizenkeimöl und daraus isoliertes Vitamin E, Nachtkerzenöl, Pflanzenlecithine (z.B. Sojalecithin), aus Pflanzen isolierte Sphingolipide/Ceramide, tierische Öle oder Fette, wie

Talg, Lanolin, Butteröl, Fettsäureester, Ester von Fettalkoholen und Wachse mit einem der Hauttemperatur entsprechenden Schmelzpunkt (tierische Wachse, wie Bienenwachs, Carnaubawachs und Candellillawachs, minerallsche Wachse, wie mikrokristalline Wachse, und
5 synthetische Wachse, wie Polyethylen- oder Silikonwachse), sowie sämtliche für kosmetische Zwecke geeigneten Öle, wie beispielsweise in der CTFA-Abhandlung, Cosmetic Ingredient Handbook, 1. Aufl., 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, erwähnt, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, essentielle Fettsäuren (z.B.
10 gamma-Linolensäure), Enzyme, Coenzyme, Enzymhemmstoffe, hydratisierende Mittel, hautberuhigende Mittel, Detergentien oder schaubildende Mittel, und anorganische oder synthetische mattierende Füllstoffe, abrasive Mittel.

Weiterhin können Pflanzenwirkstoffextrakte bzw. daraus
15 gewonnene Auszüge oder Einzelstoffe erwähnt werden, die den erfindungsgemäß hergestellten porösen Formkörpern zugesetzt werden können. Allgemein wird der Pflanzenwirkstoffextrakt in der Regel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus festen Pflanzenextrakten, flüssigen Pflanzenextrakten, hydrophilen Pflanzenextrakten, lipophilen
20 Pflanzenextrakten, einzelnen Pflanzeninhaltsstoffen; sowie deren Mischungen, wie Flavonoide und ihre Aglyka: Rutin, Quercetin, Diosmin, Hyperosid, (Neo)hesperidin, Hesperitin, Ginkgo Biloba (z.B. Ginkgoflavonglykoside), Crataegus-Extrakt (z.B. oligomere Procyanidine), Buchweizen (z.B. Rutin), Sophora japonica (z.B. Rutin), Birkenblätter (z.B.
25 Quercetinglykoside, Hyperosid und Rutin), Holunderblüten (z.B. Rutin), Lindenblüten (z.B. ätherisches Öl mit Quercetin und Farnesol), Johanniskautöl, (z.B. Olivenölauszug), Calendula, Arnika (z.B. ölige Auszüge der Blüten mit ätherischem Öl, polare Auszüge mit Flavonoiden), Melisse (z.B. Flavone, ätherisches Öl); Immunstimulantien:
30 Echinacea purpurea (z.B. alkoholische Auszüge, Frischpflanzensaft, Preßsaft), Eleutherokokkus senticosus; Alkaloide: Rauwolfia (z.B. Prajmalin), Immergrün (z.B. Vincamin); weitere Phytopharmaka: Aloe, Roßkastanie (z.B. Aescin), Knoblauch (z.B. Knoblauchöl), Ananas (z.B. Bromelaine), Ginseng (z.B. Ginsenoside), Marlendistel Früchte (z.B. auf
35 Silymarin standardisierter Extrakt), Mäusedornwurzel (z.B. Ruscogenin), Baldrian (z.B. Valepotriate, Tct. Valerianae), Kava-Kava (z.B.

Kavalactone), Hopfenblüten (z.B. Hopfenbitterstoffe), Extr. Passi-florae, Enzian (z.B. ethanol. Extrakt), anthrachinonhaltige Drogenauszüge, z.B. aloinhaltiger Aloe Vera-Saft, Pollenextrakt, Algenextrakte, Süßholzwurzelextrakte, Palmenextrakt, Galphimia (z.B. Urtinktur), Mistel
5 (z.B. wässrig-ethanol. Auszug), Phytosterole (z.B. beta-Sitosterin), Wollblumen (z.B. wässrig-alkohol. Extrakt), Drosera (z.B. Likörweineextrakt), Sanddornfrüchte (z.B. daraus gewonnener Saft oder Sanddornöl), Eibischwurzel, Primelwurzelextrakt, Frischpflanzenextrakte aus Malve, Beinwell, Efeu, Schachtelhalm, Schafgarbe, Spitzwegerich (z.B.
10 Preßsaft), Brennessel, Schöllkraut, Petersilie; Pflanzenextrakte aus Norolaena lobata, Tagetes lucida, Teeoma siems, Momordica charantia, und Aloe Vera Extrakte.

Bevorzugte kosmetische Wirkstoffe sind natürliche und synthetische Feuchthaltefaktoren wie z. B. Glycerin, Harnstoff und
15 Ceramide, Hautschutzmittel, Hautaufheller, Vitamine, Antioxidantien, sogenannte Antiagingmittel, antiirritative Mittel, Sonnenschutzmittel, etc.

Weitere bevorzugte kosmetische Wirkstoffe sind natürliche Fette und Öle, d.h. Triglyceride von natürlichen Fettsäuren, beispielsweise
20 aufgrund ihrer rückfettenden und pflegenden Wirkung auf der Haut.

Ein besonders bevorzugter kosmetischer Wirkstoff ist Harnstoff, von dem man annimmt, dass er auch als Lokalanästhetikum wirkt.

Im Unterschied zu den vorstehend beschriebenen im wesentlichen in der Kosmetik verwendeten Formkörpern handelt es sich bei den
25 therapeutisch verwendeten Formkörpern (Arzneimittel/Medizinprodukte) bevorzugt um solche, die mindestens einen pharmazeutischen bzw. therapeutischen insbesondere auch dermatologischen Wirkstoff enthalten und die im Sinne des Arzneimittelgesetzes unter anderem dazu bestimmt sind, Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder
30 krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern oder zu verhüten. Auch das Alginat selbst kann jedoch auch als solches als pharmazeutisch/therapeutisch wirksamer Bestandteil angesehen werden. Die Mittel bzw. Wirkstoffe sind für die äußere Anwendung bestimmt, wobei es sich um hautaktive Wirkstoffe aber auch um transdermale
35 Wirkstoffe handeln kann. Sie schließen beispielsweise ein: Mittel zur Behandlung von Hautkrankheiten, äußerlich anwendbare Analgetika, z.

B. Dextropropoxyphen, Pentazocin, Pethidin, Buprenorphin; Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR), z. B. Indometacin, Diclofenac, Naproxen, Ketoprofen, Ibuprofen, Flurbiprofen, Salicylsäure und -derivate wie Acetylsalicylsäure, Oxicame; Steroidhormone, z. B. 5 Betamethason, Dexamethason, Methylprednisolon, Ethinylestradiol, Medroergotamin, Dihydroergotoxin; Gichtmittel, z. B. Benzbromaron, Allopurinol; Dermatika Externa, einschließlich antibakterielle Mittel, Antimykotika, antivirale Wirkstoffe, entzündungshemmende Wirkstoffe, juckreizstillenden Wirkstoffe, anästhesierende Wirkstoffe, z. B. Benzocain, 10 Corticoide, Aknemittel, antiparasitäre Wirkstoffe; äußerlich anwendbare Hormone; Venentherapeutika; Immunsuppressiva etc. alle für die äußerliche Anwendung.

Bevorzugte therapeutische Mittel sind Analgetika, z.B. Immunsuppressiva, Hormone, Mittel zur Behandlung von 15 Hautkrankheiten, wie der Neurodermitis, der atopischen Dermatitis etc., und Anti-Herpesmittel.

Die erfindungsgemäß hergestellten porösen Formkörper können weiterhin gegebenenfalls einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten. Hilfsstoffe schließen ein: Füllstoffe, pH-Einstellungsmittel, wie 20 Pufferstoffe, Stabilisatoren, Cosolventien, pharmazeutisch und kosmetisch gebräuchliche oder sonstige Farbstoffe und Pigmente, Konservierungsmittel, Weichmacher, Schmiermittel bzw. Gleitmittel, etc. Ein besonders bevorzugter Hilfsstoff stellt das Squalan dar. Das Squalan besitzt eine hautberuhigende und hautglättende Wirkung.

25 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung eines Salzes eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion zur Herstellung von porösen, Alginat-haltigen Formkörpern. Dies meint, dass ein solches Salz als solches bei der Bildung derartiger Formkörper zugesetzt wird also nicht partiell oder vollständig an 30 irgendeiner Stelle der Herstellung derartiger Formkörper gebildet wird.

Durch die vorliegende Erfindung lassen sich poröse Formkörper, enthaltend Alginate mehrwertiger Metallionen, die eine Dicke von mindestens einem Zentimeter, bevorzugt mindestens 2 cm aufweisen und die durch Vernetzen (bzw. Ausfällen) von Alginat-haltigen wäßrigen 35 Lösungen mit Salzen mehrwertiger Metallionen und nachfolgender Trocknung der wäßrigen Suspension des erhaltenen, vernetzten Alginats

erhalten werden, herstellen. Die Dicke Formkörpers meint dabei den kürzesten Abstand zwischen 2 Punkten in einem solchen Formkörper. Die Herstellung derartig dicker großformatiger Formkörper mit der gewünschten Nassfestigkeit, insbesondere Nassreißfestigkeit
5 Schneidfähigkeit etc. war bisher im Stand der Technik nicht möglich. Diese porösen Formkörper werden bevorzugt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten. Die Verfahren, die die Gefriertrocknung von zerkleinertem unlöslichen Alginaten beinhalteten, führen zu leicht zerfallenden, für die vorliegend anvisierte Verwendung
10 ungeeigneten porösen bzw. schwammartigen Materialien.

Die erfindungsgemäßen porösen Formkörper weisen beim Suspendieren von 1 g des Formkörpers in 100 g Wasser bei 20 °C einen pH-Wert der wässrigen Phase von weniger als 7, bevorzugt weniger als 6 auf. Ein solch saurer pH-Wert ist insbesondere bei der kosmetischen
15 Anwendung auf der Haut bevorzugt.

Der erfindungsgemäße poröse Formkörper weist bevorzugt eine Dichte von 0,005 bis 1 g/cm³, bevorzugt von 0,01 bis 0,5 g/cm³ auf (bestimmt nach DIN 53420).

Der erfindungsgemäße poröse Formkörper weist bevorzugt eine
20 Nassreißfestigkeit von mindestens etwa 10 mN/mm Schichtdicke auf (bestimmt nach DIN 53328).

Der erfindungsgemäße porösen Formkörper bestehen nicht oder im wesentlichen nicht aus gesponnenen Alginatfasern, wie z.B. Calciumalginat-Fasern.

25 Die genannten erfindungsgemäßen porösen Formkörper können, wie vorstehend erwähnt zusätzlich mindestens eine weitere Komponente enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: kosmetischen oder medizinischen Wirkstoffen, weiteren natürlichen oder synthetischen Hydrokolloid-bildenden Polymeren und kosmetischen oder
30 medizinischen Hilfs- bzw. Zusatzstoffen enthalten. Diese können in den erfindungsgemäßen porösen Formkörpern in Mengen von bis zu 0,75 g / g, bevorzugt weniger als 0,5 g/g des Formkörpers enthalten sein.

Die erfindungsgemäßen porösen Formkörper eignen sich hervorragend zur Herstellung von schichtförmigen Formkörpern durch
35 Schneiden der erfindungsgemäßen porösen Formkörper in an sich bekannter Weise. Dies ist beispielsweise mit den durch Gefriertrocknung

zerkleinerter unlöslicher Alginat hergestellten schwammartigen Materialien nicht möglich. Durch das Schneiden der erfindungsgemäßen porösen Formkörper werden beispielsweise Schichtdicken von 0,5 bis 20 mm erhalten. Die Erfindung betrifft auch
5 die so erhaltenen schichtförmigen porösen Formkörper. Derartige schichtartige poröse Formkörper eignen sich insbesondere für die äußere Anwendung, wie als kosmetische oder medizinische Auflage, als Wundverbandmaterial, als Wundauflage, als Implantatmaterial, als Zellzuchtmatrix etc.

10 Die erfindungsgemäßen porösen Formkörper eignen sich weiterhin auch hervorragend zur Herstellung von komprimierten, expandierbaren, schwammartigen Formkörpern, wie sie z.B. in der EP 0901792 der Anmelderin auf Kollagenbasis beschrieben sind. Sie lassen sich in einfacher Weise aus den großformatigen insbesondere nach der
15 Gefriertrocknung erhaltenen porösen Formkörpern durch Ausstanzen und/oder Komprimieren insbesondere auch im industriellen Maßstab herstellen, was nach den Methoden des Stand der Technik bislang nicht ohne weiteres möglich ist.

Derartige Komprimata eignen sich insbesondere für die orale,
20 buccale oder nasale Anwendung, wie zum Beispiel als Sättigungskomprimata, die gegebenenfalls zusätzlich Wirkstoffe, Nahrungsergänzungstoffe oder Vitamine enthalten können (z.B. DE 19942417).

Aufgrund des schwerlöslichen Charakters der erfindungsgemäßen
25 porösen Formkörper eignen sie sich weiterhin zur Herstellung von wirkstoffbeladenen Formen, aus denen der Wirkstoff kontrolliert, insbesondere verzögert freigegeben wird. Derartige Formen schließen sowohl wirkstoffenthaltende Schwämme, wie Implantate, vaginal-
Suppositorien als auch oral verabreichbare Formen, letztere
30 insbesondere als Komprimata, die im befeuchteten Zustand, wie im Magen auf ein mehrfaches ihres komprimierten Volumens expandieren und den enthaltenden Wirkstoff aus der schwammförmigen Matrix freisetzen (z.B. WO 98/09617).

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin poröse Formkörper,
35 enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Hyaluronsäure und/oder deren Salze und/oder deren Derivate. Diese Formkörper

verfügen wie oben bereits dargelegt völlig überraschend über einen erhöhten Weißgrad, was insbesondere in der kosmetischen aber auch in der medizinischen Anwendung sehr bevorzugt ist. Bezüglich der Zusammensetzung derartiger Hyaluronsäure-haltiger poröser Formkörper kann beispielsweise auf die obigen Ausführungen verwiesen werden. Die Hyaluronsäure-haltigen porösen Formkörper werden bevorzugt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen porösen Formkörpern bzw. der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Formkörper als kosmetische Mittel. Bevorzugt enthalten die porösen Formkörpern für die kosmetische Anwendung Alginat mehrwertiger Metallionen und Hydroxycarbonsäuren, insbesondere Hydroxypolycarbonsäuren wie insbesondere Citronensäure die in der Form des erwähnten mehrzähligen Komplexbildners bereits bei der Herstellung den erfindungsgemäßen porösen Formkörpern zugesetzt werden kann.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen porösen Formkörper in der Kosmetik erfolgt bevorzugt in der Form von kosmetischen Hautauflagen, die befeuchtet auf die Haut aufgetragen und nach einer gewissen Einwirkzeit beispielsweise nach Einziehen der darin enthaltenen Wirkstoffe wieder abgenommen werden. Auch das Alginat selbst entfaltet bereits eine kosmetische Wirkung wie die Hydratation und Glättung der Haut.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen porösen Formkörpern bzw. der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Formkörper zur Herstellung eines medizinischen Produktes. Derartige medizinische Produkte schließen beispielsweise Wundauflagen, transdermale Auflagen, Wundpflaster, Implantate, Substrate zur Züchtung von Zellen, Mittel für die kontrollierte, insbesondere verzögerte Verabreichung von Wirkstoffen in der Form besagter Implantate, aber auch als oral verabreichbare Retardpräparate, oder als sogenannte Sättigungskomprimat, die durch die Expansion des komprimierten porösen Formkörpers im Magen eine Sättigungswirkung entfalten. Letztere können auch mit Nahrungsergänzungsmitteln, Vitaminen, Mineralien oder sonstigen Wirkstoffen beaufschlagt werden.

Die erfindungsgemäßen porösen Formkörper bzw. die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Formkörper dienen bevorzugt zur äußeren Anwendung, wie insbesondere als kosmetische oder medizinische Auflage. Daneben sind aber wie erwähnt auch

5 beispielsweise die orale, buccale, vaginale, nasale Anwendung etc. möglich. Die erfindungsgemäß zugänglichen homogenen dicken porösen Alginatformkörper erlauben wie gesagt die Herstellung beliebiger dieser Applikationsformen in industriellem Maßstab mit bekannten Methoden, wie Schneiden, Pressen, bzw. Komprimieren

10 und/oder Ausstanzen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Formkörper enthalten, bezogen auf die Trockensubstanz also ohne Restfeuchte:

Etwas 6 bis 100 Gew.-% Alginat

0 bis etwa 90 Gew.-% Carboxymethylcellulose, insbesondere deren

15 Natriumsalz,

0 bis etwa 70 Gew.-% Hyaluronsäure bzw. deren Salze oder Derivate,

0 bis etwa 90 Gew.-% natürliche oder synthetische Öle,

0 bis etwa 70 Gew.-% Zitronensäure oder deren Salze,

was Vorzugsgehalten in der zu gefriertrocknenden wässrigen

20 Suspension in Schritt c) von

Etwas 0,2 bis 3 Gew.-% Alginat

0 bis etwa 3 Gew.-% Carboxymethylcellulose, insbesondere deren

Natriumsalz,

0 bis etwa 1 Gew.-% Hyaluronsäure bzw. deren Salze oder Derivate,

25 0 bis etwa 3 Gew.-% natürliche oder synthetische Öle,

0 bis etwa 1 Gew.-% Zitronensäure oder deren Salze,

entspricht.

Die erfindungsgemäßen poröse Formkörper liegen bevorzugt in Form einer Schicht vor, d.h. Länge und Breite des Formkörpers sind

30 wenigstens 10-mal, bevorzugt wenigstens 20-mal so groß wie die Dicke des Formkörpers. Solche Schichten können auch in Formen geschnitten werden, etwa in Form einer Gesichtsmaske. Die Schichten haben eine Fläche von bevorzugt mindestens etwa 25 cm², bevorzugter von mindestens etwa 50 cm², noch bevorzugter von mindestens etwa 100

35 cm².

Die Erfindung betrifft weiterhin auch Lamine, enthaltend mindestens eine Schicht, wie vorstehend beschrieben, die auf mindestens einer Seite mit mindestens einer weiteren Trägerschicht laminiert ist. Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Schicht nur auf einer Seite mit bevorzugt nur einer Trägerschicht laminiert. Die Trägerschicht besteht bevorzugt aus einem Rayonnetz (aus Viskose). Derartige Lamine finden bevorzugt Verwendung als Wundauflage oder Wundpflaster und besonders bevorzugt als kosmetische Maske.

Die Erfindung betrifft auch eine Kombination, enthaltend mindestens einen der erfindungsgemäßen porösen Formkörper sowie mindestens eine wässrige Lösung, die einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthält, in einer zusammengehörenden, räumlichen Anordnung (Anwendungspaket, Set, Kit-of-Parts etc.). Bei der Wirkstofflösung kann es sich z.B. um Lösungen von leicht-flüchtigen Wirk- und/oder Hilfsstoffen handeln, die aufgrund des Herstellverfahrens durch die Gefriertrocknung nicht in den Formkörper eingebracht werden sollen bzw. können, wie z.B. gewisse Anteile ätherischer Öle, Parfums etc. Weiterhin kann die Lösung temperaturempfindliche pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten.

Die Erfindung wird im Hinblick auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

BEISPIELE:

BEISPIEL 1

- (HERSTELLUNGSWEG 1: Mit mehrzähniem Liganden komplexiertes
5 Calcium danach Gleichgewichtsverschiebung durch Zugabe von
Citronensäure)

Schritt 1:

- | | | |
|----|--------|---|
| | 2500 g | RO-Wasser (entsalztes Wasser, Reverse Osmose) |
| 10 | 32,5 g | Na-Alginat |
| | 10,0 g | Calciumcitrat |

- Das Alginatpulver mittels eines Mixers ins RO-Wasser einarbeiten bis eine
homogene Mischung entsteht. Danach das Calciumcitrat unterrühren
15 (an dieser Stelle können zweckmäßig auch gegebenenfalls kosmetische
und/oder medizinische Wirkstoffe und/oder Öle oder sonstige Stoffe etc.
in die Lösung eingearbeitet werden).

Schritt 2:

- | | | |
|----|--------|---------------|
| 20 | 100 g | RO-Wasser |
| | 12,5 g | Citronensäure |

Die Zitronensäure wird unter Rühren in 100 ml RO-Wasser gegeben.

Schritt 3:

- 25 Die Lösungen aus Schritt 1 und Schritt 2 werden ca. 30 Sekunden lang
innig gemischt.

Schritt 4:

- 30 Die Mischung aus Schritt 3 wird in eine Form gegossen und man lässt für
ca. 2 h ausreagieren.

Schritt 5:

Der gelierte Formkörper wird schockgefroren und gefriergetrocknet.

Schritt 6:

Der gefriergetrocknete, großformatige, poröse bzw. schwammartige, gegebenenfalls mit zusätzlichen Stoffen beladene Formkörper kann wie oben erläutert konfektioniert werden.

5

BEISPIEL 2

(HERSTELLUNGSWEG 2: Vorlage eines mehrzähligen Komplexbildners und danach Zugabe schwerlösliches Ca-Salz)

10 **Schritt 1:**

2500 g	RO-Wasser (entsalztes Wasser, Reverse Osmose)
32,5 g	Na-Alginat
12,5 g	Citronensäure

Das Alginatpulver mittels eines Mixers ins RO-Wasser einarbeiten bis eine
15 homogene Mischung entsteht. Danach wird die Citronensäure untergerührt (an dieser Stelle können zweckmäßig auch gegebenenfalls kosmetische und/oder medizinische Wirkstoffe und/oder Öle oder sonstige Stoffe etc. in die Lösung eingearbeitet werden).

20 **Schritt 2:**

50 g	RO-Wasser
10,0 g	Calciumsulfat

Das Calciumsulfat wird unter Rühren in 50 ml RO-Wasser gegeben.

25 **Schritt 3:**

Die Lösungen aus Schritt 1 und Schritt 2 werden ca. 30 Sekunden lang innig gemischt.

Schritt 4:

30 Die Mischung aus Schritt 3 wird in eine Form gegossen und man lässt für ca. 1 h ausreagieren.

Schritt 5:

Der gellerte Formkörper wird schockgefroren und gefriergetrocknet.

35

Schritt 6:

Der gefriergetrocknete, großformatige, poröse bzw. schwammartige, gegebenenfalls mit zusätzlichen Stoffen beladene Formkörper kann wie oben erläutert konfektioniert werden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Alginat-haltigen porösen Formkörpern, dass die Schritte umfasst:
- 5
- a) Herstellen einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Alginates,
- b1) Zugabe eines oder mehrerer Salze eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen Alginates, und
- 10
- Verschiebung des Komplexbildungsgleichgewichtes des mehrwertigen Metallions und des mehrzähligen komplexierenden Anions unter Erhöhung der verfügbaren Konzentration des mehrwertigen Metallions in der Alginat-Lösung, und dadurch Bildung von Salzen des Alginates mit dem genannten mehrwertigen Metallion,
- 15
- oder
- 20
- b2) Zugabe eines mehrzähligen Komplexbildners für ein mehrwertiges Metallion zur wässrigen Lösung des wasserlöslichen Alginats, und
- 25
- Zumischen eines oder mehrerer in Wasser schwerlöslicher Salze eines mehrwertigen Metallions,
- c) Giessen der fließfähigen wässrigen Alginat-Zusammensetzung in eine Form,
- 30
- d) Trocknung der wässrigen Alginat-Zusammensetzung unter Bildung des porösen, Alginat-haltigen Formkörpers.
- 35

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin das wasserlösliche Alginat im Schritt a) ein Alkalimetallalginat ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das mehrwertige Metallion aus Erdalkalimetallionen ausgewählt wird.
5
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin das mehrwertige Metallion ein Calciumion ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das mehrzählige, komplexierende Anion bzw. der Komplexbildner ein Carboxylat einer Polycarbonsäure ist.
10
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das mehrzählige, komplexierende Anion bzw. der Komplexbildner ein Carboxylat einer α -Hydroxypolycarbonsäure ist.
15
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin das mehrzählige, komplexierende Anion bzw. der Komplexbildner aus einem Zitrat und einem Malat ausgewählt wird.
20
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin das mehrzählige, komplexierende Anion bzw. der Komplexbildner ein Zitrat ist.
25
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die Verschiebung des Komplexbildungsgleichgewichtes des mehrwertigen Metallions und des mehrzähligen komplexierenden Anions in Schritt b1) durch den Zusatz mindestens einer Säure erfolgt.
30
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin das in Schritt b2) zugemischte, schwerlösliche Metallsalz eines mehrwertigen Metallions eine Löslichkeit in Wasser bei 20° C von weniger als 10 g/Liter aufweist.
35

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin das in Schritt b2) zugemischte, schwerlösliche Metallsalz eines mehrwertigen Metallions Calciumsulfat ist.
- 5 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin die Trocknung in Schritt d) durch Gefriertrocknung erfolgt.
- 10 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, das zusätzlich vor dem Schritt d) das Zugeben mindestens einer weiteren Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: kosmetischen oder medizinischen Wirkstoffen, weiteren natürlichen oder synthetischen Hydrokolloid-bildenden Polymeren und kosmetischen oder medizinischen Hilfs- bzw. Zusatzstoffen umfasst.
- 15 14. Verfahren nach Anspruch 13, worin die weitere Komponente mindestens ein natürliches Polysaccharid oder ein modifiziertes Polysaccharid ist.
- 20 15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, worin die weitere Komponente Hyaluronsäure oder ein Salz davon ist.
- 25 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin als weitere Komponente Carboxymethylcellulose oder ein Salz davon zugesetzt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, worin als weitere Komponente Harnstoff zugesetzt wird.
- 30 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, worin als weitere Komponente Squalan zugesetzt wird.
- 35 19. Verwendung eines Salzes eines mehrwertigen Metallions mit einem mehrzähligen komplexierenden Anion zur Herstellung von porösen, Alginat-haltigen Formkörpern.

20. Poröser Formkörper, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen, die eine Dicke von mindestens einem Zentimeter aufweisen und die durch Vernetzen von Alginat-haltigen wäßrigen Lösungen mit Salzen mehrwertiger Metallionen und nachfolgender Trocknung der wäßrigen Suspension des erhaltenen, vernetzten Alginats erhalten werden.
- 5
21. Poröser Formkörper nach Anspruch 20, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
- 10
22. Poröser Formkörper nach Anspruch 20 oder 21, der beim Suspendieren von 1 g des Formkörpers in 100 g Wasser bei 20 °C einen pH-Wert der wässrigen Phase von weniger als 7 ergibt.
- 15
23. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 22, der eine Dichte von 0,005 bis 1 g/cm³ nach DIN 53420 aufweist.
24. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 23, der eine Nassreißfestigkeit nach DIN 53328 von mindestens 10 mN/mm Schichtdicke aufweist.
- 20
25. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 24, der zusätzlich mindestens eine weitere Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: kosmetischen oder medizinischen Wirkstoffen, weiteren natürlichen oder synthetischen Hydrokolloid-bildenden Polymeren und kosmetischen oder medizinischen Hilfs- bzw. Zusatzstoffen enthält.
- 25
26. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 25, der Hyaluronsäure oder ein Salz davon enthält.
- 30
27. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 26, der Carboxymethylcellulose oder ein Salz davon enthält.
- 35

28. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 27, der Harnstoff enthält.
- 5 29. Poröser Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 28, der Squalan enthält.
- 10 30. Verfahren zur Herstellung von schichtförmigen Formkörpern durch Schneiden der Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 29 oder der Formkörper, die nach einem der Ansprüche 1 bis 18 erhalten werden.
- 15 31. Verfahren zur Herstellung von komprimierten Formkörpern durch Komprimieren der Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 29 oder der Formkörper, die nach einem der Ansprüche 1 bis 18 erhalten werden.
- 20 32. Verfahren nach Anspruch 31 zur Herstellung oral verabreichbarer Mittel.
- 25 33. Verfahren nach Anspruch 31 oder 32 zur Herstellung oral verabreichbarer Sättigungskomprimata.
- 30 34. Verfahren nach Anspruch 31 zur Herstellung oral verabreichbarer Mittel zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung.
- 35 35. Poröse Formkörper, erhalten nach einem der Ansprüche 30 bis 34.
36. Poröse Formkörper, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Hyaluronsäure und/oder deren Salze und/oder deren Derivate.
37. Poröse Formkörper, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Carboxymethylcellulose und/oder deren Salze.

38. Poröse Formkörper, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Harnstoff.
- 5 39. Poröse Formkörper, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Squalan.
- 10 40. Poröse Formkörper nach einem der Ansprüche 35 bis 39, enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen, Hyaluronsäure und/oder deren Salze und/oder deren Derivate und Carboxymethylcellulose und/oder deren Salze.
- 15 41. Poröse Formkörper nach einem der Ansprüche 35 bis 40, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
- 20 42. Verwendung von porösen Formkörpern nach einem der Ansprüche 20 bis 29, 35 bis 40 bzw. erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 18 als kosmetische Mittel.
- 25 43. Verwendung von porösen Formkörpern enthaltend Alginat mehrwertiger Metallionen und Hydroxycarbonsäuren als Kosmetikum.
- 30 44. Verwendung von porösen Formkörpern nach einem der Ansprüche 20 bis 29, 35 bis 40, bzw. erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines medizinischen Produktes.
- 35 45. Verwendung nach einem der Ansprüche 42 bis 44 zur äußeren, oralen, buccalen, vaginalen oder nasalen Anwendung, oder zur Anwendung als Implantat oder als Wundauflage bzw. Wundpflaster oder in Wirkstoffpflastern.
46. Verwendung nach Anspruch 44 zur Herstellung von Implantaten oder Wundauflagen.

47. Poröse Formkörper nach einem der Ansprüche 20 bis 29, 35 bis 40, bzw. erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 18, die in Form einer Schicht vorliegen.
- 5 48. Laminate, enthaltend mindestens eine Schicht nach Anspruch 47, die auf mindestens einer Seite mit mindestens einer weiteren Trägerschicht laminiert ist.
- 10 49. Verwendung des Laminates nach Anspruch 48 als Wundauflage oder Wundpflaster oder als kosmetische Maske.
- 15 50. Kombination, enthaltend mindestens einen porösen Formkörpern nach einem der Ansprüche 20 bis 29, 35 bis 40, bzw. erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 18, sowie mindestens eine wässrige Lösung, die einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthält, in zusammengehöriger, räumlicher Anordnung.
- 20 51. Verwendung der Kombination nach Anspruch 50 zur Herstellung eines kosmetischen oder pharmazeutischen Mittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP/EP2004/050883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08J9/00 C08L5/04 A61L27/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L C08J C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 718 916 A (GEORGE H. SCHERR) 17 February 1998 (1998-02-17) cited in the application column 2, line 53 - column 3, line 10	1-51
X	DE 12 03 590 B (CHEMISCHE FABRIK BUDENHEIM) 21 October 1965 (1965-10-21) column 6, line 21 - line 41	1-51
X	DE 202 19 660 U (GÜNTHER BEISEL) 3 April 2003 (2003-04-03) the whole document	1-51
X	SU 658 148 A (AS USSR ELEMENT) 28 April 1979 (1979-04-28) the whole document	1-51
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2004

Date of mailing of the international search report

28/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lensen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

. . T/EP2004/050883

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& DATABASE WPI Week 198002 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 03128C RASKINA ET AL.: "Wound healing porous alginate material" the whole document -----	1-51
A	US 3 060 032 A (MARTIN GLICKSMAN) 23 October 1062 (1062-10-23) column 2, line 24 - line 62 -----	
A	US 5 211 980 A (JAMES P. COX) 18 May 1993 (1993-05-18) column 19, line 25 - column 20, line 5 -----	
A	GB 560 317 A (JOHN IDRIS JONES ET AL.) 30 March 1944 (1944-03-30) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/050883

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5718916	A	17-02-1998	NONE	
DE 1203590	B	21-10-1965	NONE	
DE 20219660	U	27-02-2003	DE 20219660 U1 WO 2004056908 A2	27-02-2003 08-07-2004
SU 658148	A	25-04-1979	SU 658148 A1	25-04-1979
US 3060032	A	23-10-1962	NONE	
US 5211980	A	18-05-1993	US 5006361 A US 4362748 A AU 572488 B2 AU 2346584 A CA 1279219 C CA 1295873 C2 DE 3380552 D1 DK 379884 A ,B, EP 0128934 A1 JP 59502148 T JP 61500467 T NO 843145 A ,B, WO 8402255 A2	09-04-1991 07-12-1982 12-05-1988 05-07-1984 22-01-1991 18-02-1992 19-10-1989 05-10-1984 27-12-1984 27-12-1984 20-03-1986 06-08-1984 21-06-1984
GB 560317	A	30-03-1944	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
 . . . /EP2004/050883

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C08J9/00 C08L5/04 A61L27/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61L C08J C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 718 916 A (GEORGE H. SCHERR) 17. Februar 1998 (1998-02-17) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 53 - Spalte 3, Zeile 10	1-51
X	DE 12 03 590 B (CHEMISCHE FABRIK BUDENHEIM) 21. Oktober 1965 (1965-10-21) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 41	1-51
X	DE 202 19 660 U (GÜNTHER BEISEL) 3. April 2003 (2003-04-03) das ganze Dokument	1-51
X	SU 658 148 A (AS USSR ELEMENT) 28. April 1979 (1979-04-28) das ganze Dokument	1-51

-/--

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. September 2004	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 28/09/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Lensen, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	& DATABASE WPI Week 198002 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 03128C RASKINA ET AL.: "Wound healing porous alginate material" das ganze Dokument	1-51
A	----- US 3 060 032 A (MARTIN GLICKSMAN) 23. Oktober 1062 (1062-10-23) Spalte 2, Zeile 24 - Zeile 62	
A	----- US 5 211 980 A (JAMES P. COX) 18. Mai 1993 (1993-05-18) Spalte 19, Zeile 25 - Spalte 20, Zeile 5	
A	----- GB 560 317 A (JOHN IDRIS JONES ET AL.) 30. März 1944 (1944-03-30)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen
 /EP2004/050883

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5718916	A	17-02-1998	KEINE
DE 1203590	B	21-10-1965	KEINE
DE 20219660	U	27-02-2003	DE 20219660 U1 27-02-2003 WO 2004056908 A2 08-07-2004
SU 658148	A	25-04-1979	SU 658148 A1 25-04-1979
US 3060032	A	23-10-1962	KEINE
US 5211980	A	18-05-1993	US 5006361 A 09-04-1991 US 4362748 A 07-12-1982 AU 572488 B2 12-05-1988 AU 2346584 A 05-07-1984 CA 1279219 C 22-01-1991 CA 1295873 C2 18-02-1992 DE 3380552 D1 19-10-1989 DK 379884 A ,B, 05-10-1984 EP 0128934 A1 27-12-1984 JP 59502148 T 27-12-1984 JP 61500467 T 20-03-1986 NO 843145 A ,B, 06-08-1984 WO 8402255 A2 21-06-1984
GB 560317	A	30-03-1944	KEINE