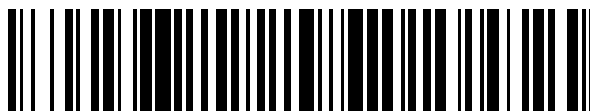


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 869**

51 Int. Cl.:

C08L 33/02 (2006.01)

A61L 15/22 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61L 15/60 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010** **E 10160420 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2253665**

54 Título: **Composición liofilizada**

30 Prioridad:

22.04.2009 EP 09158478

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

19.02.2019

73 Titular/es:

**MEDSKIN SOLUTIONS DR. SUWELACK AG
(100.0%)**

**Josef-Suwelack-Strasse
48721 Billerbeck, DE**

72 Inventor/es:

**WIESWEG, KARIN;
ELSINGHORST, CLAUDIA y
MALESSA, RALF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 700 869 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición liofilizada

La invención se refiere a composiciones liofilizadas, que contienen

- a) al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos,
- 5 b) al menos un polímero natural, elegido del grupo de los alginatos
- b) al menos otro polímero natural, elegido del grupo de los carragenanos y sus derivados, del ácido hialurónico y sus derivados y/o del colágeno y sus derivados,
- d) eventualmente, al menos otro polímero distinto de a), b) y c), así como
- e) eventualmente, una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes
- 10 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de composiciones liofilizadas de este tipo, a la combinación de composiciones liofilizadas de este tipo en disposiciones de kit de partes junto con soluciones acuosas, así como a las composiciones liofilizadas y al uso de las combinaciones del kit de partes para la aplicación cosmética y farmacéutica, en particular para uso como máscara cosmética o como apósito para heridas y para la preparación de agentes farmacéuticos para el tratamiento de heridas dérmicas, tales como, en particular, heridas
- 15 crónicas, úlceras en las piernas o de decúbito.

Son conocidos diversos agentes para el tratamiento cosmético y terapéutico del cuerpo humano y/o animal en las más diversas formas de administración y aplicación.

- 20 Un papel importante, en particular en el sector farmacéutico del cuidado de heridas, pero crecientemente también en el sector de las aplicaciones cosméticas lo juegan en este caso composiciones y agentes en forma de preparados sólidos y secos con una configuración en forma de esponjas, láminas, matrices, apósitos, almohadillas, hojas, máscaras, capas u otras formas planas, así como aquellas en forma de cuerpos moldeados de gran formato. Formas de realización de este tipo se adecuan particularmente para el tratamiento externo y plano y para el cuidado de la piel, así como, en particular, para el cuidado de lesiones superficiales de la piel o heridas. En función del objetivo de tratamiento deseado o del sector de aplicación elegido de apósitos de este tipo se han de establecer
- 25 requisitos a los materiales y a la función particulares, en ocasiones muy específicos, a composiciones de este tipo, en particular a su composición química, así como a su modo de acción y función física o biológico-química. Especialmente, en el caso del tratamiento dérmico externo, se han de tener en cuenta las complejas interacciones bioquímicas y los modos de funcionamiento con el órgano "piel".

- 30 En este caso, son casi de igual importancia el cuidado y la protección de la piel, p. ej., mediante un tratamiento cosmético, así como la regeneración, curación o el alivio de trastornos funcionales o lesiones de la piel mediante un tratamiento terapéutico.

- 35 El cuidado y la protección preventiva mediante un tratamiento cosmético puede alcanzarse, en particular, mediante la aplicación e incorporación de sustancias activas, nutritivas y/o acondicionadoras, pero también mediante la sustentación o la mejora de las propiedades protectoras y/o de barrera físicas y mecánicas, tales como elasticidad, lisura/aspereza, sequedad o equilibrio bioquímico de la piel. En este caso, particularmente la sustentación, la protección, la regulación, así como la mejora del contenido en humedad y en grasas, en particular el denominado "Natural Moisturizing Factor" (NMF- factor hidratante natural), así como de función de barrera de la piel representa un elemento de tratamiento importante.

- 40 En el caso de una lesión o deterioro de la piel o de una sus funciones centrales es de particular importancia un tratamiento que conlleve un efecto de alivio, curativo o regenerativo. Un tratamiento terapéutico de este tipo puede tener lugar asimismo mediante la aportación de determinadas sustancias activas, curativas o principios activos de acción positiva o mediante métodos físicos o bioquímicos de sustentación adecuados que sustentan e influyen favorablemente en la auto-curación. El tipo y la extensión de un tratamiento terapéutico de este tipo depende en este caso particularmente del tipo de lesión o de trastorno funcional y, especialmente se han de ajustar a las capas de la
- 45 piel afectadas. En este caso, se ha de mencionar, en particular en el sector del cuidado de heridas, la denominada gestión del exudado de heridas, el desbridamiento de heridas o la influencia y la regulación del clima de la herida.

- 50 Para ambos sectores, el sector cosmético acondicionador, así como el sector terapéutico del tratamiento de la piel es, en principio, particularmente adecuado y también está ya ampliamente difundido el uso de formas de preparados sólidas, secas, absorbentes o bien hidratables, en particular en forma de láminas, apósitos o máscaras planas. En este caso, son de particular interés aquellos preparados que, junto a la aplicación de la sustancia activa, también presenten en sí ya un efecto hidratante de la piel. Esto es igualmente relevante para el tratamiento tanto cosmético como terapéutico de la piel.

Para este fin se conocen y utilizan, en particular, preparados a base de hidrocoloides o polímeros hidrofílicos, hinchables. Especialmente del sector terapéutico del tratamiento de heridas se conocen particularmente hidrogeles como agentes de tratamiento de heridas. En este caso, los hidrogeles se distinguen, en particular, por un elevado contenido en agua o bien una elevada capacidad de absorción y almacenamiento de líquido, por lo cual son particularmente adecuados para el tratamiento en húmedo de heridas. Composiciones particularmente adecuadas las representan hidrogeles a base de poliacrilatos y sus derivados o bien aquellos a base de ácidos poliacrílicos y sus sales. Particularmente polímeros de ácido acrílico sintéticos del denominado grupo de los “carbómeros” se distinguen por una capacidad de absorción del agua particularmente buena. El término “carbómero” designa en este caso, conforme a USP-NF, British Pharmacopoeia, United States Adopted Names Council (USAN), así como Cosmetic Toiletries and Fragrance Association (CTFA), el grupo de los carbopolos. Los carbómeros se conocen, además, bajo el término “superabsorbedores”.

Como “superabsorbedores” (también: polímeros superabsorbentes) se designan habitualmente aquellas sustancias que están en condiciones de absorber un múltiplo de su propio peso – de hasta 1000 veces – de líquidos (la mayoría de las veces agua o bien agua destilada). En el caso de los carbómeros se trata, desde un punto de vista químico, de copolímeros complejos a base de ácido acrílico y acrilato de sodio, eventualmente reticulantes y/o derivados del ácido acrílico adicionales, pudiendo variar la composición química de los carbómeros.

Poliacrilatos, sus derivados o también carbómeros, así como superabsorbentes encuentran en el sector de empleo tanto cosmético como también en el médico, un amplio espectro de aplicaciones. En cosmética, los carbómeros o superabsorbentes se emplean como componentes incrementadores de la viscosidad en cremas y lociones, tal como se describe, por ejemplo, en el documento DE 10195737. Mediante el aumento de la viscosidad en el producto final contrarrestan, adicionalmente a los emulsionantes, una separación de fases de fase lipófila e hidrófila, conducen a una variada textura y cooperan, entre otros, en una sensación agradable de la piel después de la aplicación. Productos de hidrogel puros con un componente de viscosidad solo a base de poliacrilato, que no contienen o apenas contienen aceites y únicamente pequeñas cantidades de emulsionantes, obtienen su estabilidad de fases principalmente a través de la viscosidad de los poliacrilatos contenidos.

En virtud de la capacidad de los poliacrilatos de absorber, junto a sus buenas propiedades incrementadoras de la viscosidad, además cantidades extremas de líquidos acuosos y de almacenarlos y conservarlos bajo una expansión extrema, se emplean particularmente en el sector terapéutico del cuidado de heridas, en particular en productos médicos para la gestión del exudado. En este caso, el poliacrilato se emplea la mayoría de las veces seco en forma de polvo o granulado.

También se conoce la preparación de micropartículas o nanopartículas o materiales granulares a base de polímeros del ácido poliacrílico, teniendo lugar la preparación de partículas de este tipo la mayoría de las veces a partir de mezclas del ácido poliacrílico con otros polímeros estabilizantes naturales o semisintéticos. Así, el documento WO 00/22083 describe materiales granulares nanoporosos a base de soluciones de ácido acrílico-carboximetilcelulosa, y el documento WO 05/123034 describe sistemas en micropartículas, por ejemplo, a base de mezclas de soluciones de polimetacrilato y alginato sódico, que en cada caso se obtienen mediante nebulización por pulverización y liofilización de las mezclas de poliacrilato-polímero.

A partir del documento GB 2431104 se conoce el uso de polímeros del ácido poliacrílico para la preparación de partículas de microgel y su uso para la encapsulación de la sustancia activa, por ejemplo, en forma de una suspensión de partículas de microgel aplicada sobre un apósito para heridas a base de algodón oxidado.

Además, los apósitos para heridas a base de polímeros del ácido poliacrílico se combinan a menudo con sustancias activas, a las que se atribuye una influencia positiva sobre la curación de la herida. Así, p. ej., en el documento WO 01/13967 se describe una combinación con fibronectina o en el documento GB 2080814 se describe una combinación con colágeno fibrilar o en el documento WO 08/070270 se describe una combinación con factores de crecimiento, tales como VEGF y PDGF.

Junto a ello, p. ej., del documento WO 07/122232 se conocen composiciones liofilizadas para el tratamiento de heridas que se pueden obtener mediante procesos de extrusión o electrohilado a partir de mezclas de gelatina con ácidos poliacrílicos.

Además, se emplean hidrogeles con componentes de poliacrilato y acrilatos como pegamentos o adhesivos en el sector de los agentes para el cuidado de heridas terapéuticos.

Tanto en el tratamiento de heridas cosmético como en el terapéutico se desean, sin embargo, preferiblemente también aquellos preparados que, junto a una elevada velocidad de humectación y una elevada capacidad de absorción y retención del agua, presenten adicionalmente un buen efecto humectante e hidratante de la piel, es decir, también una capacidad de entrega de agua. El efecto hidratante en el tratamiento cosmético de la piel juega un papel esencial en la mejora de la naturaleza mecánica y física de la piel, p. ej., en relación con la elasticidad y

suavidad. En el sector del tratamiento de heridas es importante un efecto hidratante en el caso de empleo en heridas secas para la mejora y el ajuste del clima de la herida y, por consiguiente, para la sustentación de las condiciones de curación en la herida. Una posibilidad adecuada de combinar una absorción de líquido o absorción con hidratación o humectación consiste en combinar en una composición aquellos componentes que puedan cumplir ambos requisitos. En particular son adecuadas para ello mezclas a base de poliacrilatos con una elevada capacidad de absorción y de retención del agua e hidrocoloides, tales como, p. ej., polímeros naturales tales como polisacáridos, en particular alginatos, ácido hialurónico, carragenanos o celulosas, con buenas propiedades hidratantes.

Además, en particular en la aplicación cosmética, pero también en la aplicación terapéutica externa se desea proporcionar una composición que en cierta medida esté configurada como producto que no se elimina. Para ello, el producto debe estar configurado de modo que pueda permanecer sobre la piel o en el cabello prácticamente por completo y casi exento de residuos. Además, productos que no se eliminan de este tipo deben presentar una determinada viscosidad, con el fin de poder proporcionar al usuario un preparado valioso y de buena aplicación. Por consiguiente, se pretende proporcionar composiciones que, con poco material de carga o coadyuvante, pero de manera ideal elevados contenidos en sustancias activas, dispongan a pesar de ello de una elevada viscosidad de aplicación.

Para estos fines, se adecuan particularmente polímeros a base de ácidos poliacrílicos y sus sales, en particular los denominados superabsorbentes o también hidrogeles.

Hidrogeles con contenido en agua para el cuidado de herida se ofrecen a menudo también en forma de geles amorfos en tubos o jeringas. Hidrogeles en forma de gel de este tipo se conocen, por ejemplo, del documento EP 583170 a base de polímeros puramente sintéticos tales como, p. ej., ácido poliacrílico, o a base de polímeros estructurales puramente naturales, tales como del documento WO 97/03710.

En el estado de la técnica se dan a conocer también mezclas en forma de gel de polímeros estructurales sintéticos y naturales, tal como, p. ej., en el documento EP 737703, que tiene como objeto los hidrogeles poliméricos líquidos o amorfos a base de copolímeros de poliésteres estabilizados con polisacáridos, o en el documento EP 1779836 que da a conocer hidrodispersiones a base de mezclas de poliacrilatos e hidroxipropilgaur.

El documento DE 102005035879 da a conocer un hidrogel acuoso para el cuidado de heridas, que, junto a un derivado del ácido acrílico sintético con una elevada capacidad de absorción del agua, presenta al menos un polisacárido formador de gel, así como una mezcla de electrolitos a base de al menos dos electrolitos diferentes. Este hidrogel presenta un contenido en agua de al menos 50% en peso y dispone, de acuerdo con la divulgación, de propiedades absorbentes y al mismo tiempo hidratantes particularmente buenas en el caso de una capacidad de modelación y estabilidad de forma del gel, buenas.

Lo desventajoso de formas de aplicación líquidas, semilíquidas o en forma de gel de este tipo es, en principio, la elevada propensión al deterioro y al ataque microbiano, lo cual hace necesario una conservación. En este caso, no se desea más bien, en particular, la adición de sustancias conservantes químicas. Procedimientos de conservación físicos, tales como irradiación o tratamiento térmico, actúan directamente sobre la estructura de los formadores del gel y, con ello, también sobre la viscosidad de la composición. Estos procedimientos conducen a menudo a variaciones de la viscosidad, solo ajustables con dificultad, e incontrolables.

Además, preparados en forma de gel, polvo o granulado presentan, debido a su aspecto no coherente, amorfo e inestable de forma, por norma general, una mala capacidad de aplicación en y sobre la herida. También, composiciones no coherentes de este tipo son difíciles de dosificar en la cantidad. Además, la distribución uniforme de los preparados en forma de polvo/gel es un problema.

Por lo tanto, se emplean de manera preferida aquellas formas de aplicación que presenten una forma sólida y coherente, que puedan ajustarse y adaptarse bien en su ejecución de la forma y tamaño a todas las partes de tratamiento a aplicar. Preparados que están previstos para tratamientos de la piel, presentan en este caso preferiblemente una configuración plana que posibilita una aplicación sencilla y uniforme. Preparados adecuados deberían poseer en este caso, además, una determinada estabilidad de forma y una cohesión mecánica, de modo que, junto a la primera capacidad de aplicación sencilla sea posible, de manera ideal, también otra capacidad de modelación o en el área de tratamiento. Además, se desea proporcionar preparados planos y secos de este tipo en la forma y tamaño adaptada a la zona a tratar, para lo cual es asimismo necesaria una determinada estabilidad mecánica de los preparados.

Con el fin de proporcionar hidrogeles o composiciones de hidrocoloides hidratables y expansibles de este tipo en una forma coherente y plana con las propiedades deseadas en relación con la conservación, capacidad de aplicación, estabilidad de forma, así como capacidad de modelación, los mismos se ofrecen a menudo en forma seca, p. ej., en forma de películas, láminas, almohadillas o compresas. También en relación con el almacenamiento y el transporte, los preparados secos son ventajosos frente a los preparados con contenido en agua o húmedos.

Con el fin de poder llevar a hidrocoloides o componentes de hidrogel, en particular geles de poliacrilato, a una forma plana, p. ej., a una forma de lámina o apósito, se requiere una determinada estabilización mecánica de la composición de hidrogel secada, dado que en caso contrario el material se descompondría fácilmente en un granulado o polvo después del secado, p. ej., en el caso de un tratamiento posterior mecánico tal como corte a la forma deseada o también ya en el caso de la manipulación de composiciones secas, en particular de gran superficie.

Del estado de la técnica se conocen preparados de hidrogel o poliméricos secados de este tipo que, mediante la aplicación sobre un soporte sólido, preferiblemente textil y/o insoluble, son estabilizados mecánicamente y llevados a una forma plana aplicable.

Así, el documento WO 01/82886 describe un "parche" cosmético liofilizado a base de una composición de hidrocoloides rehidratable, que puede contener polisacáridos naturales tales como alginatos, hidrocoloides semisintéticos tales como celulosas o también polímeros sintéticos tales como poliacrilatos, y que se puede obtener mediante la aplicación de la composición hidrocoloide sobre un soporte sólido que se adhiere a la misma, p. ej., en forma de un velo, una malla o una espuma reticulante, p. ej., a base de poliuretano, y subsiguiente liofilización. El soporte que se adhiere es en este caso determinante para la obtención de una estabilidad mecánica suficiente durante el proceso de liofilización y en la posterior manipulación y aplicación del "parche" y posibilita solo la provisión de la composición en la forma de "parche" o máscara deseada. En el caso del tratamiento de polímeros de ácido poliacrílico en la industria cosmética se neutraliza en general el valor del pH, así también en el caso del tratamiento de las composiciones descritas que son neutralizadas mediante hidróxido de sodio. Esto conduce a la defectuosa estabilidad de composiciones de este tipo en la liofilización y posterior manipulación, por lo cual es necesaria la aplicación sobre un soporte insoluble estabilizante.

Otras composiciones de hidrocoloides o hidrogel secas en forma de láminas planas o máscaras, que se estabilizan mediante la aplicación de la composición de hidrocoloides sobre un soporte sólido, se conocen de los documentos WO 99/20318 y WO 97/41900, en donde preparados de hidrocoloides hidrosolubles, p. ej., a base de alginatos, se aplican mediante vertido sobre un sustrato sólido y sobre éste se estabilizan adicionalmente mediante reticulación con iones de metales, antes de someter los preparados a una liofilización.

También las máscaras o parches dados a conocer en el documento DE 60113937 (procedente del documento WO 01/82886 arriba mencionado) a base de una mezcla de polímeros estructurales sintéticos, tales como, p. ej., poliacrilato e hidrocoloides naturales, tales como, p. ej., alginato o celulosa se estabilizan mediante la aplicación sobre una matriz de soporte fibrosa sólida de modo que los preparados liofilizados sobre el soporte, pueden ser recortados a la forma deseada.

Lo desventajoso de preparados fijados sobre un soporte de este tipo es la no homogeneidad del material, así como, en particular, la necesidad de la separación de la matriz de soporte insoluble, la mayoría de las veces sintética, de la parte del cuerpo o también herida a tratar. En el particular, en el caso de utilizar composiciones de hidrocoloides rehidrables para formar un gel en el tratamiento de la herida, no se desean componentes insolubles o no rehidrables en la composición, dado que estos, por ejemplo, no pueden ser resorbidos o solo pueden ser eliminados con dificultad de la herida con el exudado de la herida. También en el caso de un tratamiento cosmético utilizando una composición de hidrocoloides rehidratable para formar un gel viscoso, no se desea una matriz de soporte insoluble, dado que una capa de soporte de este tipo dificulta la incorporación de los principios activos y sustancias activas contenidos en la composición, en particular, p. ej., mediante el masaje de la composición de gel hidratada sobre la piel. También, es difícil separar durante la aplicación la composición de hidrogel relevante para el tratamiento de nuevo de la matriz de soporte no relevante por norma general, para el tratamiento real. En el caso de la separación de la matriz de soporte se retira en este caso siempre una determinada cantidad de composición de hidrogel adherida a la misma o embutida en la misma, que luego ya no está disponible para el tratamiento propiamente dicho. Con ello, por una parte, no es posible una aplicación reproducible y de dosis exacta de la dosis de tratamiento o de principios activos y, por otra parte, con ello se desperdician fuentes de material sin usar, lo cual también es indeseado desde puntos de vista de la rentabilidad.

La provisión de composiciones de hidrocoloides mecánicamente estables y secas, en particular en configuración plana, que están estabilizadas sin el uso de materiales de soporte insolubles y planos coherentes de este tipo, se conoce, por ejemplo, del documento DE 4328329 o del documento WO 01/78692, en donde se dan a conocer membranas o máscaras a base de polímeros estructurales naturales liofilizados, por ejemplo, a base de alginatos de sodio. En este caso, las matrices del documento DE 4328329 están estabilizadas mediante la adición de fibras de hilatura sueltas, tales como, p. ej., fibras de rayón textiles, o mediante una reticulación con calcio, de modo que los bloques colados y liofilizados pueden ser cortados a medida a la forma de máscara deseada. Las matrices de gel liofilizadas según el documento WO 01/78692 están asimismo mecánicamente estabilizadas mediante una reticulación parcial, en particular por parte de iones calcio. Ambos documentos no dan a conocer, en este caso, sin embargo, mezclas de hidrocoloides naturales con polímeros estructurales sintéticos tales como, en particular, aquellos a base de poliacrilato y sus derivados.

También en los documentos WO 95/19795 o GB 2401879 se dan a conocer únicamente preparados de hidrogel secos, en forma de lámina o secos en forma de esponja, basados en polímeros naturales, que adquieren una estabilización mediante la adición de fibras textiles, p. ej., de rayón (viscosa) o algodón, o de fibras poliméricas sintéticas no expandibles, p. ej., a base de poliamida, poliéster o poliéter.

- 5 Por el contrario, el documento WO 03/051412 da a conocer materiales esponjosos absorbentes liofilizados, por ejemplo, en forma de láminas uniformes, que se pueden obtener a partir de polímeros de ácido poliacrílico sintéticos que asimismo están estabilizados con materiales fibrosos textiles sintéticos insolubles de este tipo, tales como, en particular, con fibras de carboximetilcelulosa.

10 La adición de fibras textiles insolubles u otros componentes fibrosos sintéticos no expandibles a preparados de hidrogel rehidratables y solubles bajo la formación de gel de este tipo para la estabilización, es indeseada en la medida en que estos componentes fibrosos textiles insolubles y no expandibles forman en el gel rehidratado un componente insoluble que, en particular en el caso de un tratamiento cosmético, requiere de una purificación compleja e indeseada a continuación del tratamiento propiamente dicho. También, componentes insolubles y no expandibles de este tipo no se pueden resorber o degradar, p. ej., en una herida y, como cuerpos extraños en partículas en una herida son desencadenantes potenciales de un foco de granulación, condicionado por procesos de desencapsulación. Focos de granulación de este tipo representan, además, un riesgo potencial de infección, lo cual es particularmente indeseado en heridas que ya por sí curan mal o crónicas con condiciones del medio de la herida en general muy inestables. Los cuerpos extraños en partículas deben ser eliminados la mayoría de las veces de manera compleja mediante lavado de la herida.

20 En el caso de una estabilización mediante reticulación química de la composición tiene lugar, en principio, una transformación de los componentes poliméricos solubles en una composición insoluble en agua, unida firmemente de manera irreversible bajo condiciones habituales de aplicación, con lo cual se proporcionan composiciones de hidrocoloides secas, en particular en una configuración en lámina, espuma o esponja.

25 Preparados estabilizados mediante reticulación de este tipo se conocen, junto a los documentos DE 4328329, WO 01/78692, WO 99/20318 o WO 97/41900 ya citados, por ejemplo, también del documento WO 97/39781 y del documento WO 96/13285, en donde se dan a conocer esponjas y espumas liofilizadas, estabilizadas mediante reticulación, con una elevada capacidad de absorción a base de hidrocoloides naturales para el tratamiento de heridas. Tampoco aquí se dan a conocer composiciones liofilizadas a base de mezclas de al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos con al menos un polímero natural tal como, en particular, alginatos, ácido hialurónico, carragenano o celulosas, que están presentes en forma de una matriz homogénea y mecánicamente estable, pero en este caso exenta de soporte o bien de fibras.

30 Por el contrario, mezclas de este tipo son en principio objeto del documento WO 03/068843, en donde se obtienen los denominados complejos de interpolielectrolitos a base de mezclas iónicamente reticuladas de polímeros del ácido poliacrílico con quitosanos que pertenecen al grupo de los polímeros naturales. Los geles obtenibles a partir de las mismas pueden estar también liofilizados, no describiéndose la configuración en forma de matrices o apósitos coherentes. Más bien, los geles secados se muelen para formar un material en partículas. Esto permite sacar la conclusión de una estabilidad no suficiente para la provisión en forma de láminas coherentes.

35 Mezclas de este tipo se conocen, además, también del documento DE 19710369 que da a conocer velos o máscaras insolubles en agua y químicamente reticulados para la aplicación cosmética a base de quitosano y derivados de quitosano, que están reticuladas con agentes reticulantes tales como, en particular, ácidos poliacrílicos. La estabilidad suficiente para la provisión en forma de máscaras o velos se alcanza aquí mediante la reticulación química de los polímeros de poliacrilato con el polímero natural quitosano que pertenece al grupo de los polímeros catiónicos, por el contrario, tampoco aquí son objeto del contenido de la divulgación mezclas a base de poliacrilato/derivados de poliacrilato con los denominados polímeros aniónicos naturales, tales como, p. ej., alginatos, ácido hialurónico, carragenano y/o con celulosas

40 Estabilizaciones obtenidas mediante reacciones de reticulación no se pueden rehidratar o solo con gran dificultad bajo disolución y formación de gel y, por consiguiente, forman composiciones solubles. Reticulaciones parciales para la obtención de compuestos de gel rehidratables tal como se describen en el documento WO 01/78692 o en el documento WO 03/068843, no son adecuadas, particularmente en el caso de hidrogeles a base de mezclas de poliacrilato/derivados de poliacrilato e hidrocoloides naturales, con el fin de obtener una estabilización suficiente para la provisión de composiciones mecánicamente estables y susceptibles de ser cortadas. Además, la disolución de una reticulación química de este tipo requiere la adición de agentes de reacción químicos especiales en el líquido de hidratación, lo cual perjudica fuertemente, por una parte, la flexibilidad en la elección de la composición de líquidos de este tipo y, además, es indeseada en virtud de posibles potenciales de incompatibilidad de aditivos químicos de este tipo.

Por consiguiente, la misión de la presente invención consistía en proporcionar una composición liofilizada que presente una elevada capacidad de absorción y retención de la humedad y que, a pesar de ello, posea también un efecto hidratante, es decir, humectante, y que pueda proporcionarse en forma de una configuración plana, p. ej., en forma de máscaras, apósitos, láminas o almohadillas, así como en forma de cuerpos moldeados de gran formato.

Además de ello, esta composición debería ser rehidratable bajo la aportación de líquidos hidrofílicos, bajo la formación de un gel homogéneo y finamente disperso que está esencialmente exento de partículas macroscópicas o componentes fibrosos, con el fin de ser adecuado particularmente para el tratamiento cosmético y terapéutico de la piel. Mediante la combinación de polímeros estructurantes naturales, tales como, en particular, aquellos del grupo de los polímeros aniónicos, en particular del grupo de los polisacáridos, tales como, p. ej., alginatos, con al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, tales como, p. ej., en particular aquellos del grupo de los carbómeros, pueden prepararse mediante liofilización composiciones o cuerpos moldeados a modo de esponja que dispongan de una estabilidad mecánica suficiente y que, mediante recorte, puedan ser transformados en formas de aplicación tales como en forma de máscaras, láminas, recubrimientos o almohadillas. Composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención de este tipo están ampliamente exentas de residuos bajo la formación del gel y pueden ser rápidamente rehidratables y disponen de una elevada capacidad de absorción y retención de la humedad, así como de un buen efecto hidratante o bien humectante.

Composiciones liofilizadas que contiene polímeros del ácido poliacrílico sintéticos en combinación con un polímero natural del grupo de los alginatos son conocidas, por ejemplo, del documento WO 99/65538 y del documento WO 01/28600. En ellos se describen apósitos para heridas que, junto a los hidrocoloides poliméricos arriba mencionados, contienen además sustancias activas con contenido en yodo. Las composiciones del documento WO 99/65538 se preparan, además, preferiblemente a un valor del pH de 3 – 6,5.

Además, del documento WO 94/01468 se conocen composiciones liofilizadas en forma de un material laminar coherente y a modo de esponja que contiene polímeros del ácido poliacrílico sintéticos en combinación con un polímero natural del grupo del ácido hialurónico y sus derivados, describiéndose en este caso una neutralización con bases inorgánicas y ningún trabajo a valores del pH ácidos.

Sorprendentemente, se encontró ahora que composiciones liofilizadas de este tipo pueden ser mejoradas de manera decisiva en relación con su capacidad de absorción de líquidos o bien de retención de líquidos, si polímeros sintéticos de este tipo del grupo de los ácidos poliacrílicos se combinan con polímeros naturales del grupo de los alginatos, así como un polímero natural adicional del grupo del ácido hialurónico y sus derivados, así como eventualmente del grupo de los carragenanos.

Además, sorprendentemente se encontró que con las composiciones de acuerdo con la invención se puede mejorar o bien mantener de manera estable, de forma decisiva la capacidad de retención de líquidos, en particular para líquidos fisiológicos. Esto es de particular importancia, ante todo, en el sector del tratamiento de heridas, p. ej., en la gestión del exudado de heridas o para la aplicación de soluciones fisiológicas de principios activos, pero también en cosmética en el caso de utilizar soluciones cosméticas o de activador fisiológicas y, con ello, particularmente compatibles.

En este caso, se conservan las propiedades deseadas arriba mencionadas tales como, buena capacidad de tratamiento, estabilidad mecánica, en particular una elevada estabilidad al corte, buena manipulabilidad y una elevada compatibilidad, etc. Una mejora de este tipo es con ello de gran interés, en particular para los sectores de aplicación mencionados en el uso cosmético y médico.

En este caso, a composiciones de este tipo se pueden añadir, además, otros polímeros naturales o sintéticos tales como carragenano o, por ejemplo, colágeno o celulosa o derivados de celulosa, así como también sustancias activas y/o coadyuvantes.

Ninguno de los documentos mencionados da a conocer una composición liofilizada en forma de un material en lámina mecánicamente estable, coherente y de tipo esponja que contiene polímeros del ácido poliacrílico sintéticos en combinación con un polímero natural del grupo de los alginatos y un polímero natural adicional del grupo del ácido hialurónico y sus derivados, así como, eventualmente, del grupo de los carragenanos y/o del grupo de los colágenos y/o celulosas. Además, ninguno de los documentos da a conocer composiciones de este tipo con un valor del pH ácido de 3 a 6,5 o bien correspondientes composiciones que se pueden obtener mediante el trabajo a valores del pH ácido de este tipo.

En el caso de la combinación de poliacrilatos y derivados de poliacrilatos con polímeros naturales o hidrocoloides naturales tales como los del grupo de los polisacáridos, en particular alginatos, carragenanos o celulosas, se ha de tener en cuenta la interacción muy especial entre los componentes poliméricos en la mezcla acuosa.

En el caso de la clase de sustancia de los carbómeros (polímeros del ácido acrílico sintéticos) se trata de polímeros ramificados voluminosos que, como unidades funcionales esenciales, portan grupos ácido carboxílico. Estos ácidos carboxílicos pueden presentar, como función del valor del pH, diferentes estados de carga.

5 Soluciones acuosas de carbómeros reaccionan de modo ácido con valor del pH creciente, o bien con una neutralización creciente y desplazamiento del valor del pH al intervalo alcalino, los grupos ácido experimentan una desprotonación, con lo cual la cadena principal del polímero es cargada negativamente. Mediante el desplazamiento de la carga tiene lugar un rechazo intramolecular de la cadena polimérica cargada negativamente, el cual resulta en un despliegue tridimensional. Los grupos carboxilato son hidratados, la molécula del polímero absorbe agua, se hincha. Como efecto mensurable de la neutralización del carbómero resulta un aumento de la viscosidad intrínseca.

10 Este despliegue de la molécula condicionado por el rechazo electrostático intramolecular y el aumento de la viscosidad que acompaña al mismo de una solución acuosa de carbómeros, depende fuertemente del valor del pH. Este proceso es reversible, es decir, con una protonación creciente se neutraliza la cadena principal del polímero, el rechazo electrostático se reduce y, por decirlo así, la molécula se descompone, con lo cual también disminuye la viscosidad de la solución.

15 La reducción de la viscosidad intrínseca puede alcanzarse también mediante la influencia de sales o electrolitos tal como están contenidos, por ejemplo, en líquidos fisiológicos. La viscosidad de soluciones con contenido en carbómero representa, por lo tanto, un sistema reversible con un elevado valor del pH y sensibilidad del electrolito.

20 Una molécula de carbómero desplegada por neutralización está en condiciones de pasar a formar interacciones en una composición con otros polímeros. Particularmente, interacciones electrostáticas de componentes cargados de manera diferente pueden conducir aquí a un gran potencial de interacciones y, con ello, a una buena estabilización mecánica de matrices secadas a continuación. De este principio se aprovechan, en particular los denominados "complejos interpolielectrolito" tal como se describe en "Matrix Polymeric Excipients: Comparing a Novel Interpolyelectrolyte Complex with Hydroxypropylmethylcellulose; Zhilei Lu et al., Drug Delivery. Vol. 15, Punto 2, 2008, 87-96". En este caso, por la expresión "complejos interpolielectrolito" se entienden mezclas de polímeros cargados de manera diferente, en este caso, en particular una mezcla a base de quitosano catiónico (poliaminosacárido, que dispone de grupos amino libres y, con ello, puede actuar en solución ácida como policación) y carbómero aniónico tal como se expone ya también en los documentos DE 19710369 y WO 03/068843 citados. Mediante las fuerzas electrostáticas entre los componentes poliméricos cargados de manera opuesta, se produce la configuración de interacciones iónicas que son claramente más intensas que p. ej., las fuerzas de van der Waals o enlaces de puentes de hidrógeno. Los polímeros experimentan casi una estabilización mediante asociación "iónica" o bien reticulación.

35 Por el contrario, si se emplean mezclas a base de polímeros cargados en el mismo sentido tales como, por ejemplo, mezclas a base de un carbómero aniónico y un hidrocoloide aniónico, tal como, por ejemplo, alginato o ácido hialurónico o bien carragenano o bien colágeno, entonces en esta composición falta el componente iónico estabilizante. En el caso elegido carbómero/alginato se obtiene, por ejemplo, en el caso de una neutralización demasiado fuerte, incluso una cooperación desestabilizante condicionada por el rechazo electrostático. Un preparado estable en estado seco, que contiene mezclas de hidrocoloideos cargadas en el mismo sentido de este tipo solo puede obtenerse cuando las fuerzas desestabilizantes entre los distintos componentes del polímero se mantienen lo más pequeñas posibles, de modo que la composición seca solo tiene lugar a través de las fuerzas de van der Waals o a través de enlaces de puentes de hidrógeno, actuando interacciones de este tipo de forma claramente menos estabilizante que las interacciones electrostáticas de polímeros cargados en sentidos opuestos.

45 Si en una solución muy viscosa, que contiene como máximo carbómeros desplegados, que en el estado desplegado hinchado presentan una densidad de carga negativa elevada, se combina con otros hidrocoloideos aniónicos o bien polímeros cargados negativamente, tales como, p. ej., soluciones de alginato, entonces los productos finales liofilizados de este tipo de soluciones presentan a menudo una estabilidad mecánica insatisfactoria en virtud del rechazo electrostático de los componentes poliméricos cargados en el mismo sentido, así como en virtud de la influencia de otros componentes de la composición. Si se reduce, p. ej., mediante el desplazamiento del valor del pH, la densidad de carga de los polímeros aniónicos en la solución, con el fin de reducir el rechazo electrostático de los polímeros, entonces el carbómero con la protonación de los grupos carboxilato que acompaña a la anterior, experimenta una caída de la viscosidad intrínseca.

55 Por consiguiente, los productos finales liofilizados de composiciones de este tipo a base de carbómero e hidrocoloideos cargados en el mismo sentido presentan la mayoría de las veces una estabilidad mecánica insuficiente en virtud de una viscosidad intrínseca insuficiente del carbómero o una estabilidad mecánica insuficiente en virtud del rechazo electrostático de los polímeros cargados en el mismo sentido. Este efecto se potencia adicionalmente cuando en composiciones de este tipo están contenidas otras sustancias de acción electrolítica sobre las que los carbómeros reaccionan de manera sensible tal como se ha expuesto arriba.

- Por los motivos precedentes, se prefiere, por consiguiente, preparar las composiciones de acuerdo con la invención liofilizadas bajo el ajuste del valor del pH a un valor entre un pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida a pH 5,0, con el fin de obtener con ello composiciones liofilizadas particularmente estables mecánicamente a base de mezclas muy viscosas de un carbómero con un hidrocoloide natural, en particular con un hidrocoloide aniónico, tal como, p. ej., un alginato, y con propiedades de absorción y retención de líquidos mejoradas, en particular en relación con líquidos fisiológicos. Mediante un ajuste del valor del pH de este tipo se ha de evitar una caída indeseada de la viscosidad o una estabilización adicional desventajosa de la composición, p. ej., mediante la adición de componentes insolubles tales como matrices de soporte o fibras o mediante reticulación química.
- 10 Por consiguiente, se prefieren aquellas composiciones liofilizadas, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C presenten un valor del pH de 3,0 a 6,5 preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0.
- Además de ello, se demostró sorprendentemente que composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención de este tipo con un valor del pH de pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0, presentan además una velocidad de humectación óptima, lo cual es de importancia esencial para la rehidratación y transformación en un gel para la aplicación cosmética o el empleo como apósito para heridas absorbente de la humedad.
- 15 Además, se ha demostrado sorprendentemente que las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención con un valor del pH de pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0, presentan densidades ópticas particularmente elevadas. En este caso se muestra una influencia directa del valor del pH ajustado sobre la densidad óptica a alcanzar de las composiciones liofilizadas.
- 20 La densidad de carga del carbómero en este intervalo de valores del pH es lo suficiente elevada como para garantizar un rechazo intramolecular suficiente de los grupos carboxilato (elevada viscosidad intrínseca, radio hidrodinámico suficientemente elevado) sin dejar que se vuelva demasiado grande el rechazo intramolecular del carbómero cargado negativamente con los otros polímeros naturales aniónicos u otros componentes de acción electrolítica. En este intervalo de valores del pH, la estabilización de la matriz liofilizada a través de interacciones de puentes de hidrógeno y de van der Waals lo suficientemente elevada, de modo que se obtienen matrices mecánicamente estables, en particular estables al corte, ópticamente densas. Si se aumenta el valor del pH a > pH 6,5, entonces el rechazo electrostático de los componentes poliméricos cargados con el mismo signo y el efecto negativo sobre los enlaces de puentes de hidrógeno estabilizantes y las fuerzas de van der Waals aumentan tanto que las composiciones liofilizadas se vuelven mecánicamente inestables, con el fin de formar cuerpos moldeados de gran formato o de poder ser transformadas mediante corte en las formas deseadas. También la humectabilidad de composiciones de este tipo empeora drásticamente, con lo cual se prefiere particularmente un valor del pH de la composición liofilizada de cómo máximo pH 5,5.
- 30 Del estado de la técnica no se conocen composiciones liofilizadas con una composición polimérica de este tipo que se puedan preparar sin componentes de la estabilización adicionales y que dispongan de correspondientes propiedades físicas, mecánicas y químicas.
- 40 Por consiguiente, la invención proporciona composiciones liofilizadas que contienen al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, así como al menos un polímero natural, así como eventualmente al menos otro polímero natural o sintético, distinto de estos polímeros antes mencionados, así como, eventualmente una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de composiciones liofilizadas de este tipo, a la combinación de composiciones liofilizadas de este tipo en disposiciones de kit de partes junto con soluciones acuosas, así como al uso de las composiciones liofilizadas y de las combinaciones de kit de partes para la aplicación cosmética y farmacéutica, en particular para uso para máscara cosmética, así como en calidad de apósito para heridas y para la preparación de agentes farmacéuticos para el tratamiento de heridas dérmicas, tales como, en particular, heridas crónicas, úlcera en las piernas o de decúbito.
- 45 Por composición liofilizada en el sentido de la invención se entiende también una composición de hidrogel liofilizada, en particular un polímero hidrofílico o bien una composición polimérica hidrofílica, formando en particular polímeros hidrocoloides, estructurantes, una composición de hidrogel de este tipo y estando en condiciones de expandirse en líquidos acuosos bajo incremento del volumen y aumento de la viscosidad. Con ello, composiciones de este tipo en el sentido de la presente invención presentan una elevada capacidad de absorción y almacenamiento de líquido o bien en estado hidratado y expandido, un elevado contenido en agua.
- 50

Las composiciones liofilizadas de la presente invención contienen al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, especialmente ácido poliacrílico, tales como poliacrilatos y sus derivados, tales como aquellos con la estructura base



- 5 con R = -H (ácido poliacrílico) o bien R = grupo alquilo (poliacrilato). Estos pueden ser amorfos y ramificados, así como estar sustituidos con otros grupos funcionales o también presentarse de forma variada mediante derivatización de la estructura base. Modificaciones químicas selectivas afectan en este caso, en particular, a los grupos ácido carboxílico, p. ej., mediante esterificación. También es posible la formación de co-polímeros mixtos (p. ej., copolímeros de bloque) a partir de las estructuras base de ácido poliacrílico.
- 10 En el caso de los polímeros de ácido acrílico particularmente preferidos de acuerdo con la invención se trata, por ejemplo, de copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo, en particular de aquellos a base de polímeros del ácido acrílico sintéticos que también se conocen bajo la denominación genérica "carbómeros" y que conforme a USP-NF, British Pharmacopoeia, United States Adopted Names Council (USAN) así como Cosmetic Toiletries and Fragrance Association (CTFA) abarcan el grupo de los carbopolos (Carbopol® B. F. Goodrich Company).
- 15 En el caso de carbómeros de este tipo se trata químicamente de polímeros del ácido acrílico, más exactamente de un copolímero a base de ácido acrílico y acrilato de sodio, pudiendo variar la relación de los monómeros entre sí. También homopolímeros del ácido acrílico que están reticulados con pentaeritritil-éter, sucrosa-alil-éter y propilenalil-éter, tales como, por ejemplo, copolímeros a base de acrilatos de alquilo C₁₀-C₃₀, y uno o varios monómeros del ácido acrílico, del ácido metacrílico o de sus ésteres, que están reticulados de forma cruzada con un aliléter de la sacarosa o un aliléter de la pentaeritrita caen bajo el grupo de los carbómeros.
- 20

En virtud de la capacidad de absorción de agua particularmente buena de los polímeros del ácido acrílico, tales como, en particular, de los carbómeros, estos se conocen también bajo el término "superabsorbentes", designándose habitualmente aquellos polímeros que están en condiciones de absorber un múltiplo de su propio peso – hasta 1000 veces – de líquidos (la mayoría de las veces agua o bien agua destilada). La capacidad de absorción real depende en este caso particularmente de la composición de los líquidos acuosos. Por ejemplo, si se trata de agua pura, entonces la capacidad de absorción para ello es claramente mayor que, por ejemplo, para líquidos con contenido en sales o electrolitos, tales como, p. ej., soluciones de sal común fisiológicas o líquidos corporales fisiológicos. Esto se ha de atribuir posiblemente a la sensibilidad electrolítica ya discutida de este grupo de sustancias. Si la estructura de la molécula se ve influenciada, condicionado por el electrolito, de modo que disminuye la viscosidad intrínseca, por lo tanto, la molécula reduce su expansión tridimensional, entonces resulta una capacidad menor de almacenar moléculas de agua en la estructura del gel o polímero, con lo cual se reduce en general la capacidad de absorción de agua.

25

30

En relación con la estructura y el efecto, así como con las propiedades particulares ligadas a ello en relación con la naturaleza física de soluciones, así como del valor del pH y la sensibilidad del electrolito de moléculas de carbómero de este tipo se remite a las exposiciones anteriores.

35

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención contienen, además, al menos un polímero natural. En este caso, se elige preferiblemente uno del grupo de los polímeros estructurantes naturales, preferiblemente del grupo de los polisacáridos o glucosaminoglicanos. En este caso, se encontró, sorprendentemente, que con la presente composición y método de preparación de acuerdo con la invención es particularmente posible combinar polímeros naturales aniónicos, formadores de hidrocoloides, con los ácidos poliacrílicos. Preferiblemente, los polímeros naturales se eligen de los polisacáridos. Polisacáridos incluyen, por ejemplo, homoglicanos o heteroglicanos tales como, por ejemplo, alginatos, particularmente alginato de sodio, carragenano (en esta memoria denominado eventualmente también bajo la denominación inglesa "Carragenan" de igual significado), pectinas, pululano, tragacanto, goma guar, harina de granos de algarroba, 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 ácido hialurónico, etc. Polímeros naturales aniónicos, formadores de hidrocoloides, designan en este caso aquellos polímeros que se presentan en la naturaleza que en solución acuosa forman soluciones viscosas. Son polielectrolitos y poseen grupos funcionales ionizables que portan en el intervalo de pH biológico (neutro) una carga negativa.

40

45

Hidrocoloides naturales aniónicos de este tipo son, por ejemplo, alginatos, ácido hialurónico, carragenano, carboximetilcelulosa, goma arábica, agar-agar, colágeno, gelatina tipo B, goma de karaya, pectina, tragacanto, anhídrido maleico de polimetilviniléter (Gantrez), etc.

50

Los polímeros naturales empleados preferiblemente de acuerdo con la invención, tales como, en particular, los del grupo de los polisacáridos, presentan convenientemente masas molares medias de aproximadamente 10^3 hasta aproximadamente 10^8 , de preferencia aproximadamente 10^4 a 10^6 .

- 5 De acuerdo con la invención, del grupo de los polímeros naturales son particularmente preferidos aquellos del grupo de los alginatos, tales como, en particular, alginato de sodio. Son particularmente preferidos alginatos de sodio exentos de calcio (alginato de sodio con un contenido en calcio $< 3\%$ en peso, más preferiblemente $< 2\%$ en peso, todavía más preferiblemente $< 1,5\%$ en peso).

- 10 Además, en la composición pueden estar contenidos también uno o varios de otros polímeros del grupo de los polímeros naturales tales como, p. ej., los que ya se han recogido precedentemente o también aquellos tales como, por ejemplo, colágenos o sus derivados, tales como, p. ej., colágeno animal o vegetal soluble o insoluble, en particular, p. ej., colágeno de pescado. Sin embargo, también es posible elegir un polímero adicional diferente de los precedentemente mencionados, p. ej., los del grupo de polímeros naturales sintéticos y/o modificados adicionales. Polímeros naturales sintéticos o modificados de este tipo incluyen, por ejemplo: éteres de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, derivados de celulosa sintéticos, tales como metilcelulosa, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polimetacrilato (PMA), polietilenglicoles, etc.

Se prefiere que un polímero natural adicional se elija del grupo de los carragenanos, tales como, en particular, carragenano y/o del grupo de los mucopolisacáridos, tal como, en particular, ácido hialurónico, y/o del grupo de los colágenos, tal como, en particular, colágeno de pescado.

- 20 Se prefiere además que al menos un polímero adicional se elija del grupo de los polímeros sintéticos y/o naturales modificados del grupo de las celulosas modificadas, en particular de ellos se prefiere carboximetilcelulosa, en particular, carboximetilcelulosa de sodio.

- 25 También pueden utilizarse mezclas de varios polímeros del grupo de los polímeros naturales y/o del grupo de los polímeros sintéticos. Se prefieren particularmente mezclas a base de alginatos y ácido hialurónico, así como eventualmente carragenano y/o colágeno y/o celulosas.

- 30 Los polímeros de la composición liofilizada de acuerdo con la invención presentan una buena biocompatibilidad y son particularmente compatibles con la piel y la mucosa y, en el caso de la aplicación sobre la piel intacta ni al incorporarlos en una de las capas de la piel inferiores, p. ej., en heridas, que presentan una lesión o destrucción de la estructura natural de la piel, presentan un potencial toxicológico. Los polímeros de acuerdo con la invención tampoco provocan, en el caso de la aplicación, efectos irritantes algunos u otras reacciones de incompatibilidad. Son farmacológicamente totalmente inocuos y, por consiguiente, óptimamente adecuados como material polimérico para las aplicaciones cosméticas y dérmicas farmacéuticas de acuerdo con la invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además de ello, también al menos una o varias sustancias activas.

- 35 Se prefiere que en composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención de este tipo esté contenido al menos una sustancia activa. Sustancias activas incluyen, en particular, principios activos cosméticos o terapéuticos o bien farmacéuticos, adecuados para la aplicación externa. De manera correspondiente, en el caso de composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención de este tipo, se trata preferiblemente de agentes cosméticos o terapéuticos.

- 40 Agentes cosméticos o bien agentes preparados utilizando sustancias activas cosméticas en el sentido de la invención son esencialmente agentes en el sentido del código de alimentos, productos básicos y piensos (código de alimentos y piensos (LFGB), es decir, sustancias o preparados de sustancias que están destinados a ser aplicados externamente en el hombre para la limpieza, el cuidado o para influir en el aspecto o el olor corporal, o para inducir sensaciones de olor, a no ser que estén predominantemente destinados para aliviar o eliminar enfermedades, afecciones, lesiones corporales o molestias patológicas. En este sentido, en el caso de los cuerpos moldeados cosméticos utilizados de acuerdo con la invención se trata, por ejemplo, de preparados para el baño, agentes para el lavado y la limpieza de la piel, agentes cosméticos para la piel, en particular agentes cosméticos para la piel de la cara, agentes cosméticos para los ojos, agentes cosméticos para los labios, agentes cosméticos para las uñas, agentes cosméticos para los pies, agentes cosméticos para el pelo, en particular champús, agentes acondicionadores del pelo, suavizantes del pelo, etc., agentes fotoprotectores, agentes para el bronceado y el aclaramiento de la piel, agentes de despigmentación, desodorantes, antihidrólicos, agentes de depilación, repelentes de insectos, etc., o agentes de este tipo en combinación.

Ejemplos de compuestos de acción cosmética, eventualmente también, p. ej., dermatológica, y terapéutica, incluyen: agentes anti-acné, agentes antimicrobianos, agentes anti-transpiración, agentes astringentes, agentes desodorantes, agentes depilatorios, agentes de acondicionamiento para la piel, agentes suavizantes, agentes para

el incremento de la hidratación de la piel, tales como, p. ej., glicerol o urea, agentes protectores solares, queratolíticos, captadores de radicales para radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes anti-caspa, principios activos antisépticos, principios activos para el tratamiento de los 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 (ácido ascórbico) y sus derivados, tales como, por ejemplo, glicósidos, tales como glucósido de ascorbilo, o ésteres del ácido ascórbico, tales como ascorbilfosfato de sodio o magnesio o palmitato y estearato de ascorbilo de ésteres fosfato del ácido L-ascórbico, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio de ésteres fosfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio de ésteres fosfato del ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes, tales como sales de aluminio de ésteres fosfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico, tales como sales de sodio y potasio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes, tales como sales de aluminio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, de ésteres del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio, de ésteres del ácido L-ascórbico y sales de metales trivalentes, tales como sales de aluminio de ésteres del ácido L-ascórbico.

Sustancias activas con efecto secundario irritante, tales como alfa-hidroxiácidos, β -hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, β -cetoácidos, retinoides (retinol, retinal, ácido retínico), antralinas (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (en particular, peróxido de benzoilo), minoxidilo, sales de litio, antimetabolitos, vitamina D y sus derivados; catequinas, flavonoides, ceramidas, ácidos grasos varias veces insaturados, ácidos grasos esenciales (p. ej., ácido gamma-linoleico), enzimas, coenzimas, inhibidores de enzimas, agentes hidratantes, agentes calmantes de la piel, detergentes o agentes formadores de espuma, y cargas matizantes inorgánicas o sintéticas, o sustancias decorativas, tales como pigmentos o colorantes y partículas colorantes para formulaciones de base, maquillaje y otros agentes para la belleza cosmética y la configuración colorida de ojos, labios, cara, etc., así como agentes abrasivos.

Además, pueden mencionarse extractos de principios activos vegetales o bien extractos o sustancias individuales obtenidos a partir de ellos. En general, el extracto de principio activo 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 agliconas: rutina, quercetina, diosmina, hiperósido, (neo)hesperidina, hesperidina de Ginko Biloba (p. ej., glicósidos de quercetina), extracto de Crataegus (p. ej., procianidinas oligoméricas), trigo sarraceno (p. ej., rutina), Sophora japonica (p. ej., rutina), hojas de abedul (p. ej., glicósidos de quercetina, hiperósido y rutina), flores de saúco (p. ej., rutina), flores de tilo (p. ej., aceite esencial con quercetina y farnesol), aceite de algarroba (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., flavonas, aceite esencial); inmunoestimulantes: Echinacea purpurea (p. ej., extractos alcohólicos, zumo vegetal fresco, zumo prensado), Eleutherokokkus senticosus; alcaloides: Rauwolfia (p. ej., prajmalin), siempre verde (p. ej., vincamina); otros fitofármacos: aloe, castaño de indias (p. ej., escina), ajo (p. ej., aceite de ajo), piña tropical (p. ej., bromelsina), Ginseng (p. ej., ginsenósidos), frutos del cardo mariano (p. ej., extracto estandarizado sobre silimarina), raíces del rusco (p. ej. ruscogenina), valeriana (p. ej., valepotriato, Tct. Valerianae), Kava-Kava (p. ej., kavalactona), flores de lúpulo (p. ej., sustancias amargas del lúpulo), Extr. Passiflorae, enziana (p. ej., extracto etanol.), extractos de fármacos con contenido en antraquinona, p. ej., zumo de aloe vera con contenido en aloína, extracto de polen, extractos de algas, extractos de raíz de regaliz, extracto de palma, galfimia (p. ej., tintura madre), muérdago (p. ej. extracto acuoso-etanol.), fitosteroles (p. ej., beta-sitosterina), gordolobo anaranjado (p. ej., extracto acuoso-alcohol.), drosera (p. ej., extracto de vino licoroso), frutos del espinillo falso (p. ej., zumo obtenido de ellos o aceite de espinillo falso), raíz de malvavisco, extracto de raíz de primula, extractos vegetales frescos de malva, consuelda, hiedra, cola de caballo, aquilea, llantén menor (p. ej., zumo prensado), ortiga, celidonia, perejil; extractos vegetales de Norolaena lobata, Tagetes lucida, Teoma siems, Momordica charantia y extractos de Aloe vera.

Sustancias activas cosméticas preferidas son aquellas que presentan una elevada inestabilidad frente a la degradación a descomposición, en particular condicionado por la aportación de humedad y que mediante la aplicación del proceso de liofilización en estos preparados pueden proporcionarse en una forma estabilizada frente a la humedad.

Una sustancia activa particularmente preferida y especialmente difundida en cosmética del grupo de estas sustancias activas inestables es el ácido ascórbico (vitamina C) y sus derivados tales como, por ejemplo, glucósido de ascorbilo, éster fosfato del ácido L-ascórbico, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio de ésteres fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio de ésteres fosfato de ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes, tales como sales de aluminio de ésteres fosfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico, tales como sales de sodio y potasio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales trivalentes, tales como sales de aluminio de ésteres sulfato del ácido L-ascórbico; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio de ésteres del ácido L-

ascórbico; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio de ésteres del ácido L-ascórbico; y sales de metales trivalentes tales como sales de aluminio de ésteres del ácido L-ascórbico.

A diferencia de las composiciones esencialmente utilizadas en cosmética, precedentemente descritas, en el caso de las composiciones terapéuticas (medicamentos) se trata de aquellas que contienen al menos un principio activo farmacéutico o bien terapéutico, en particular también dermatológico y que en el sentido de la legislación sobre medicamentos están destinadas, entre otros, para curar, aliviar o evitar enfermedades, afecciones, lesiones corporales o molestias patológicas. De acuerdo con la invención, son particularmente adecuados aquellos agentes o bien sustancias activas que están destinados a la aplicación externa o transdérmica, en particular en el sector del tratamiento y la curación de heridas.

En el caso de sustancias activas para una aplicación dérmica o transdérmica de este tipo se trata, en particular, de sustancias activas sobre 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, quetoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico y derivados, tales como derivados del ácido acetilsalicílico, oxicamos; hormonas esteroides, p. ej. betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina, dihidroergotoxina; agentes anti-gota, p. ej., benzbromarona, alopurinol; agentes dermatológicos externos, antihistamínicos, antibióticos, incluidos agentes antibacterianos, tales como, p. ej., plata coloidal y sales de plata, antimicóticos, sustancias medicamentosas peptídicas, sustancias activas antivirales, sustancias activas antiinflamatorias, sustancias activas aliviadoras de la picazón, sustancias activas anestésicas, p. ej., benzocaína, corticoides, agentes anti-acné, sustancias activas antiparasitarias; hormonas aplicables externamente, agentes terapéuticos para las venas; inmunosupresores, etc., todos para la aplicación dérmica o transdérmica.

Agentes terapéuticos preferidos para la aplicación dérmica y transdérmica son agentes para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como la neurodermitis, la dermatitis atópica, etc.; y agentes anti-herpes, así como, en particular, aquellos que se emplean en el sector del tratamiento de heridas, en particular para el tratamiento de heridas crónicas, úlceras de cúbito, úlceras en las piernas, etc., tales como, por ejemplo, analgésicos, p. ej., inmunosupresores, hormonas, sustancias activas anestésicas, sustancias activas antiparasitarias, fungicidas o bien antimicóticos y antibacterianos, tales como, en particular, sustancias activas con contenido en plata, tales como, p. ej., nitrato de plata, cloruro de plata, yoduro de plata u otras sustancias para el tratamiento de heridas con contenido en plata conocidas del estado de la técnica, sustancias activas para sustentar y regular el medio de la herida tales como, en particular, electrolitos, tierra infusoria, sustancias minerales y oligoelementos, tales como, p. ej., potasio, magnesio, calcio, selenio, yodo, etc., así como sustancias activas para conseguir un desbridamiento de la herida, tales como, p. ej., collagenasas u otras enzimas proteolíticas adecuadas, conocidas en el estado de la técnica.

Además de ello, es imaginable administrar a través de una aplicación transdérmica en una composición de acuerdo con la invención, p. ej., en forma de un parche de sustancia activa transdérmica, principios activos adicionales, tales como agentes terapéuticos bronquiales, tales como antiasmáticos, antitusivos, mucolíticos, etc., antidiabéticos, tales como, p. ej., glibenclamida, hormonas, hormonas esteroides, tales como dexametasona, glicósidos del corazón, tales como digitoxina, agentes terapéuticos para el corazón y la circulación, tales como, p. ej., bloqueadores beta, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertónicos, antagonistas del calcio, etc., psicofármacos y antidepresivos, tales como, p. ej., antidepresivos tricíclicos (NSMRI), inhibidores de la reabsorción de serotonina (SSRI), inhibidores de la reabsorción de noradrenalina (NRI), inhibidores de la reabsorción de serotonina-noradrenalina (SNRI), inhibidores de monoaminoxidasa (inhibidores MAO), etc., neurolépticos, anticonvulsivos o antiepilépticos, hipnóticos, sedantes, anestésicos, agentes terapéuticos para el estómago y el intestino, reductores de lípidos, analgésicos, tales como, p. ej., agentes antimigraña, paracetamol, ácido salicílico y derivados del ácido salicílico, tales como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, quetoprofeno, naproxeno, etc., antiflogísticos, vasodilatadores, diuréticos, agentes anti-gota, citostáticos, relajantes musculares, contraceptivos, p. ej., en forma de parches de hormonas, agentes de abstinencia de la adicción en forma de, por ejemplo, parches de nicotina, extractos vegetales, provitaminas, tales como, p. ej., beta-caroteno, vitaminas, tales como, p. ej., vitamina C, A, B, E, etc.

Sustancias activas farmacéuticas particularmente preferidas son aquellas que se eligen del grupo de los agentes antibacterianos tales como, en particular, compuestos de plata u otras sustancias bacteriostáticas/bactericidas tales como, por ejemplo, octinidina, PVP-yodo, etc. para el tratamiento de heridas crónicas o las denominadas heridas problema.

También los hidrocoloides, en particular aquellos a base de polímeros naturales, tales como polisacáridos, pueden presentar determinados efectos terapéuticos. Así, el hidrocoloide utilizado preferiblemente alginato (de sodio) actúa en determinada medida de forma antivirica y al ácido hialurónico se le atribuye un determinado efecto en la re-epitelización y como antioxidante y donante de humedad en el cuidado de la piel, pero no son principios activos en el sentido de la invención.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención pueden contener, además, eventualmente, uno o varios coadyuvantes. Los coadyuvantes incluyen: agentes de ajuste del pH, tales como sustancias tampón, ácidos o bases inorgánicos y orgánicos; 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 flores del naranjo, aceite de soja, aceite de salvado, 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/cerámidas aislados a partir de plantas, aceites o grasas animales, tales como sebo, lanolina, aceite de manteca, aceite neutro, escualano, ésteres de ácidos grasos, ésteres de alcoholes grasos, tales como triglicéridos y ceras con un punto de fusión correspondiente a la temperatura de la piel (ceras animales, tales como cera de abeja, cera de carnauba y cera de candelilla, ceras minerales, tales como ceras microcristalinas y ceras sintéticas, tales como ceras de polietileno o de silicona), así como todos los aceites adecuados para fines cosméticos (los denominados aceites cosméticos) tal como se describen, por ejemplo, en el tratado de CTFA, Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª edición, 1988, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes tensioactivos junto a los tensioactivos de lavado arriba mencionados, tales como agentes dispersantes, agentes humectantes, emulsionantes, etc.; cargas; estabilizadores; co-disolventes; colorantes y pigmentos farmacéuticos y cosméticamente habituales u otros, en particular aquellos que se emplean de forma primaria para la configuración de color de la composición de hidrogel y no para la aplicación y configuración de color en el cuerpo humano, tales como aquellos pigmentos y colorantes, tales como los colorantes decorativos recogidos bajo el grupo de las sustancias activas; agentes conservantes; plastificantes; agentes lubricantes o bien agentes deslizantes; etc.

Un coadyuvante particularmente preferido es lejía de potasa (KOH) para el ajuste del valor del pH preferido entre pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0.

Otros coadyuvantes preferidos de acuerdo con la invención son grasas y aceites. En este caso, se prefieren particularmente aceites cosméticos tales como los enumerados precedentemente, en particular triglicéridos, de manera particularmente preferida triglicéridos de caprilo/ácido caproico, escualano y/o aceite de jojoba.

Otro coadyuvante preferido se elige del grupo de las cargas, estando contenido de manera particularmente preferida manitol.

En general, la clasificación de las sustancias precedentemente mencionadas en la categoría de los coadyuvantes en el marco de la presente invención no excluye que estos coadyuvantes puedan desplegar también determinados efectos cosméticos y/o terapéuticos, lo cual es válido en particular medida para los mencionados aceites cosméticos empleados de manera preferida.

Los coadyuvantes pueden añadirse a las composiciones de acuerdo con la invención en cantidades de hasta 50% en peso, referidas a la composición global liofilizada del producto final. Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la preparación de composiciones liofilizadas, que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de una suspensión acuosa o de una solución de al menos un polímero natural
- b) eventualmente, incorporación por mezclado de al menos otro polímero que es diferente del polímero utilizado en la etapa a) o e)
- c) eventualmente, incorporación por mezclado de uno o varios principios activos y/o coadyuvantes
- d) ajuste del valor del pH de la suspensión o solución acuosa a un valor del pH de pH 3,0 a pH 6,5
- e) preparación de una suspensión acuosa o de una solución de un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos y ajuste del valor del pH de la solución con lejías a un valor del pH entre pH 3,0 y pH 6,5
- f) reunión de las suspensiones o soluciones preparadas bajo a)–d) y bajo e) y, eventualmente, ajuste del valor del pH a pH 3,0 a 6,5
- g) vertido o aplicación con pincel o brocha de la mezcla a un molde adecuado o sobre una superficie adecuada
- h) congelación de la mezcla y
- i) liofilización de la mezcla bajo formación de la composición liofilizada.

Eventualmente, entre estas etapas pueden llevarse a cabo otras etapas, en particular es posible retirar del molde, eventualmente utilizado, después de la etapa h), las composiciones congeladas.

A continuación del procedimiento de preparación arriba descrito, las composiciones liofilizadas pueden transformarse mediante corte y troquelado en la forma deseada. En particular, es posible proporcionar en una forma casi arbitraria, mediante corte a medida, las composiciones liofilizadas obtenibles según el procedimiento mencionado. En particular, es posible adaptar mediante el corte a medida tanto el grosor de las composiciones como la forma geométrica.

Con el fin de obtener composiciones en forma de configuraciones planas, tales como, p. ej., láminas, matrices, apósitos, almohadillas, velos, máscaras, hojas, estratos, capas o en otras formas planas imaginables, las composiciones liofilizadas, que se pueden obtener según el procedimiento arriba descrito, se cortan a medida preferiblemente a un grosor de 0,5 mm a 2 cm.

Además, se eligen preferiblemente recortes en los que la longitud y la anchura de la composición liofilizada son al menos 10 veces, preferiblemente al menos 20 veces tan grandes como el grosor.

Es también posible proporcionar recortes que en su forma geométrica estén adaptados, p. ej., a la zona del cuerpo a tratar, o aquellas que presenten formas de fantasía. Así, las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención pueden presentar, particularmente para la aplicación cosmética, recortes en forma de una cara o de otras partes del cuerpo a tratar. En uno de estos casos, se trata de composiciones de acuerdo con la invención en forma de máscaras.

Sin embargo, también es posible obtener composiciones liofilizadas según el procedimiento arriba descrito en forma de cuerpos moldeados de gran formato, mecánicamente estables, determinándose la configuración de cuerpos moldeados de este tipo de manera determinante por la elección del molde en el que se congelan las composiciones.

Para la aplicación terapéutica es particularmente ventajoso cortar a medida láminas o almohadillas en forma de trozos rectangulares. Rectángulos de este tipo pueden presentar, en función del tamaño de la zona a tratar, superficies de preferiblemente al menos aproximadamente 25 cm², más preferiblemente de al menos aproximadamente 50 cm², todavía más preferiblemente de al menos aproximadamente 100 cm².

En este caso, el tamaño, la superficie, así como el grosor de la composición liofilizada se determina, entre otros, por la forma de aplicación deseada o el lugar de la aplicación. Así, en el caso del uso cosmético o farmacéutico externo la aplicación en superficies del cuerpo grandes o en los pelos (p. ej., en la aplicación directa de la composición rehidratada sobre la espalda, etc., o el empleo como aditivo al baño) permite el empleo de configuraciones mayores de las composiciones, mientras que, por el contrario, en el caso de aplicación a partes del cuerpo más pequeñas (p. ej., mejilla, etc.) se prefieren configuraciones más pequeñas de las composiciones. También para el tratamiento terapéutico es importante una adaptación del tamaño de la composición, p. ej., a la medida tridimensional de una herida.

Las composiciones de hidrogel obtenibles según el procedimiento descrito pueden ser, además, troqueladas o proveerse de un relieve.

Preferiblemente, configuraciones planas de la composición liofilizada de acuerdo con la invención presentan una superficie de 5 a 500 cm², resultando esta superficie a partir de los dos lados longitudinales más largos de composiciones planas de este tipo.

Convenientemente, en el caso de la preparación se procede de modo que primeramente se prepara una solución acuosa del polímero natural y, a continuación, se añaden los otros polímeros a añadir eventualmente, del grupo de los polímeros naturales, modificados naturales o sintéticos. Estos pueden incorporarse por mezclado directamente en la solución acuosa polimérica y disolverse en ella o se preparan soluciones o suspensiones acuosas de estos polímeros adicionales, que luego se mezclan con la solución o suspensión del polímero natural. En esta solución o suspensión polimérica, obtenible de esta manera, se añaden eventualmente la o las sustancias activas, así como, eventualmente, uno o varios coadyuvantes y se mezclan. Tras la mezclado a fondo de todos los componentes, el valor del pH de la composición, eventualmente mediante la adición de un coadyuvante del grupo de los agentes de ajuste del pH, preferiblemente con una lejía inorgánica, tal como, preferiblemente, una solución de hidróxido de potasio, se ajusta un valor del pH entre pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0.

A continuación, a la mezcla se añade al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, preferiblemente un carbómero. Esto tiene lugar mediante la preparación de una solución de ácido poliacrílico o bien de carbómero parcialmente neutralizada con un agente de ajuste del pH tal como, en particular, una lejía de metal alcalino tal como, preferiblemente, con hidróxido de potasio que, a continuación, se incorpora mediante agitación en la solución ya preparada del polímero natural y de las otras sustancias eventualmente añadidas.

Si para la preparación de la solución o suspensión que se somete a la liofilización se utilizan principios activos solubles en aceite, entonces éstos se disuelven, preferiblemente en aceites utilizados eventualmente como

coadyuvantes (en particular, escualano, aceite de jojoba y/o triglicéridos, tales como aceite neutro) y a continuación se añade a la solución del polímero natural, así como eventualmente otros polímeros y sustancias activas y/o coadyuvantes. Este modo de preparación tiene la ventaja de que en poco tiempo se forman soluciones o bien suspensiones estables. No se requieren emulsionantes ni sustancias tensioactivas, tales como, p. ej., tensioactivos, y durante el tratamiento no tiene lugar separación de fases alguna de la solución o suspensión en el caso de utilizar coadyuvantes o bien sustancias activas solubles en aceites o bien oleosos. Sin embargo, preferiblemente se utilizan sustancias activas hidrosolubles.

Con el fin de que las composiciones liofilizadas después de la liofilización presenten una estabilidad mecánica suficiente, en particular para el corte a medida y/o troquelado, es necesario que la solución o bien suspensión acuosa de la composición polimérica de acuerdo con la invención presente una determinada concentración de polímeros, en particular del polímero del grupo de los polímeros naturales y del ácido poliácrico o bien derivados del ácido poliácrico. La concentración exacta respectiva depende naturalmente del tipo de los polímeros utilizados. Convenientemente, asciende aproximadamente a al menos 0,5% en peso, referido a la cantidad total de la solución o suspensión que se somete a la liofilización, preferiblemente a al menos aproximadamente 1,0% en peso hasta al menos aproximadamente 1,5% en peso, preferiblemente a menos de 10% en peso, todavía más preferiblemente a menos de 5% en peso (peso de los polímeros del grupo de los polímeros naturales y eventualmente naturales modificados y/o sintéticos adicionales más el peso de los ácidos poliácricos, referido al peso total de la solución).

La solución o suspensión preparada de este modo se vierte entonces en moldes adecuados o sobre una superficie y se congela. El enfriamiento o bien la congelación de la solución o suspensión puede tener lugar de manera arbitraria tal como, por ejemplo, mediante soplado con aire frío, enfriamiento mediante la aplicación sobre una placa recorrida por salmuera de refrigeración o también la inmersión de los moldes en gases líquidos tal como, p. ej., la inmersión en nitrógeno líquido. La velocidad de refrigeración influye en este caso en el tamaño de los cristales de hielo formados. Estos influyen de nuevo en la distribución del tamaño de poros del hidrogel congelado formado. Si se forman pocos cristales grandes, entonces la composición congelada presenta pocos poros grandes, si se forman muchos cristales pequeños, presenta muchos poros pequeños. Los cristales se vuelven tanto más pequeños cuanto más alta sea la velocidad de refrigeración de la solución o bien suspensión. En este caso, se prefiere una geometría de congelación en la que las composiciones se congelen a al menos -20°C sobre una placa fría.

La temperatura de congelación que es necesaria depende, entre otros, de lo fuerte que sea la reducción del punto de congelación por parte de las sustancias activas o bien coadyuvantes contenidos en la solución. Convenientemente, la temperatura se encuentra por debajo del punto de congelación del agua hasta la temperatura del nitrógeno líquido (-196°C). Preferiblemente, la temperatura de congelación es de aproximadamente -10 a -80°C , de manera particularmente preferida de -20 a -60°C .

A continuación, las composiciones congeladas se someten a la liofilización. La liofilización puede tener lugar de manera en sí conocida según procedimientos de liofilización generalmente conocidos tal como se describen, p. ej., también en el documento DE 4328329 C2, el documento DE 4028622 C2 o el documento DE 10350654 A1.

La cantidad de los sólidos contenidos en la solución o bien suspensión liofilizada, tales como polímeros naturales, modificados naturales o sintéticos, sustancias activas y coadyuvantes influye de manera determinante en la densidad (peso de la composición liofilizada referida al volumen de la forma geométrica de la misma) de la composición liofilizada obtenida. La densidad es de nuevo una magnitud importante para la porosidad de la composición liofilizada y, con ello, de nuevo para su velocidad de disolución o bien capacidad de hinchamiento al ser humedecida con agua, una solución de sustancia activa y/o coadyuvante y/o con líquidos corporales o bien de la herida. La estructura porosa de composiciones liofilizadas es una base esencial para la rápida absorción de la humedad y buena rehidratación, dado que mediante la gran superficie en el material poroso puede tener lugar un intercambio íntimo entre la fase acuosa y la composición sólida durante el proceso de rehidratación. Cuanto mayor sea la concentración de polímeros, así como, eventualmente, de sustancias activas y coadyuvantes en la solución, tanto más alta será la densidad y, con ello, tanto menor será el grado de porosidad de la composición liofilizada, y viceversa. No obstante, el grado de porosidad de las composiciones liofilizadas depende no solo de la densidad del material. Más bien, la porosidad del material es esencialmente una función de dos parámetros, la densidad del material y el tamaño de los cristales de hielo. Contenidos elevados en sólidos en la suspensión acuosa aumentan la densidad del material en el producto final liofilizado y reducen la superficie de contacto agente de rehidratación/sólido. Gradientes de congelación elevados conducen a pequeños cristales de hielo, los cuales conducen a grandes superficies del material internas, lo cual favorece de nuevo la rehidratación. Para la humectación y disolución o bien hinchamiento rápido de las composiciones liofilizadas son ventajosas, por lo tanto, bajas densidades de material y pequeños cristales de hielo.

Bajo el punto de vista de densidad/grado de porosidad o bien de la velocidad de disolución o de rehidratación, la receta y preparación de las composiciones de acuerdo con la invención se orientan de modo que las densidades de las composiciones obtenibles con ello se encuentren convenientemente en aproximadamente $0,01\text{ g/cm}^3$ a $0,8\text{ g/cm}^3$, de preferencia aproximadamente $0,015\text{ g/cm}^3$ a $0,5\text{ g/cm}^3$, de preferencia aproximadamente $0,02\text{ g/cm}^3$ a $0,1$

g/cm³. El término de la densidad, tal como se utiliza en este caso, designa el peso de la composición liofilizada, referida al volumen de la forma geométrica externa. El peso de las distintas composiciones liofilizadas recortadas depende en este caso naturalmente de su tamaño y se encuentra, por unidad de dosificación, es decir, por recorte para la aplicación prevista en última instancia, en general en aproximadamente 10 mg a 6 g, preferiblemente en 20 mg a 1000 mg, todavía más preferiblemente en 50 mg a 500 mg, en el caso de superficies de aproximadamente 5 a 500 cm², preferiblemente de al menos 10 cm², más preferiblemente de al menos aproximadamente 15 cm², todavía más preferiblemente de al menos aproximadamente 20 cm² y grosores de aproximadamente 0,5 mm a 2 cm.

En particular, también por motivos estéticos, particularmente en la aplicación cosmética, pero también en la terapéutica, se desean aquellas composiciones que dispongan, además, de una elevada densidad óptica. En este caso, densidad óptica designa la unidad cuantitativa de densidad óptica medida como logaritmo decimal del cociente de intensidad de la luz dejada pasar a intensidad de la luz irradiada, determinada con un densitómetro Helland SW TD 03 en composiciones liofilizadas con un grosor de capa de 1 mm. Las composiciones liofilizadas de la presente invención presentan preferiblemente una densidad óptica de $\geq 0,02$, más preferiblemente de $\geq 0,03$, todavía más preferiblemente de $\geq 0,05$ por mm de grosor de capa.

En virtud de la influencia precedentemente descrita del valor del pH de las composiciones de acuerdo con la invención sobre la densidad óptica a alcanzar, la preparación y formulación, en particular el ajuste del valor del pH tiene lugar de modo que en la medida de lo posible se alcancen elevadas densidades ópticas, preferiblemente densidades ópticas $\geq 0,02$, preferiblemente $\geq 0,03$, todavía más preferiblemente $\geq 0,05$ por mm de grosor de capa.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención son, en el caso de la aportación de líquido y bajo la formación de un gel homogéneo y finamente disperso, rehidratables rápidamente y casi por completo, adecuándose en particular líquidos hidrofílicos o bien acuosos para una rehidratación rápida. Los polímeros empleados de acuerdo con la invención no son solubles en el sentido propiamente dicho, en la medida en que los componentes sólidos se disuelven por completo en un disolvente y se distribuyen homogéneamente en el mismo más que el que tenga lugar un hinchamiento y una rehidratación de los polímeros bajo incorporación de elevadas cantidades de agua e iones en la estructura polimérica de los hidrocoloides.

Después de la rehidratación y en estado hinchado, la composición rehidratada de acuerdo con la invención está libre en este caso, especialmente en relación con el comportamiento de disolución o bien de rehidratación rápido y exento de residuos o bien unitario y homogéneo deseado y de la buena compatibilidad, está libre de partículas o componentes de fibras macroscópicos visibles, tales como, p. ej., fibras textiles de rayón (viscosa) o algodón o de fibras poliméricas sintéticas no expandibles, p. ej., a base de poliamida, poliéster o poliéter. Los geles formados están en este caso particularmente exentos de componentes macroscópicos visibles de este tipo, con un tamaño > 5 mm. Por consiguiente, de acuerdo con la invención se prefieren composiciones liofilizadas que no contengan componentes de fibras textiles.

Además, las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención no están químicamente reticuladas y, por consiguiente, están exentas de agentes de reticulación químicos.

Preferiblemente, las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención presentan en el caso de la rehidratación de 3 g de la composición en 97 g de agua destilada a una temperatura de 20-25 °C y un valor del pH de pH 4,0 a 6,0, una viscosidad de 10 a 200 mPas. La medición de la viscosidad tiene lugar en este caso con el dispositivo Viskotester VT 2 más el husillo N° 1 de la razón social Haake.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención se distinguen por su particular velocidad de humectación, así como su particular capacidad de absorción, absorción y almacenamiento de líquidos. En particular, las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención se distinguen por su particular capacidad de absorción y de almacenamiento de líquidos fisiológicos.

La capacidad de absorción o bien de almacenamiento de líquidos de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención designa en este caso la capacidad para la absorción de cantidades de líquido, en particular en combinación con la capacidad de almacenar y retener estas cantidades de líquido recogidas. En este caso, se prefieren de acuerdo con la invención aquellas composiciones liofilizadas que estén en condiciones de absorber y almacenar cantidades de líquido de 1 a 200 veces, preferiblemente 10 a 100 veces su propio peso.

$$Q_M = \frac{m_{\text{Gel}}}{m_{\text{tr.Pr.}}}$$

En este caso, el grado de hinchamiento de masa (Q_M) designa la cantidad de líquido que puede ser absorbida por la composición de acuerdo con la invención. Q_M designa en este caso la relación de la masa de la composición hinchada (m_{Gel}) a la masa de la composición seca antes del hinchamiento ($m_{\text{tr.Pr.}}$).

Para la medición del grado de hinchamiento de masa, la composición liofilizada se pesa por consiguiente y, a continuación, se coloca en un cuenco con un exceso de agua destilada con una temperatura de 15 – 25 °C sobre la superficie del agua y se deja que se hinche durante 10 minutos. El agua en exceso se evacua sin la acción mecánica. Después de la medición renovada del peso de la composición expandida, se determina el grado de hinchamiento de masa conforme a la fórmula precedente.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención presentan preferiblemente un grado de hinchamiento de masa de 15 – 100.

Además, es posible indicar la capacidad de retención de líquidos referida al peso de la composición. Para ello, el aumento de peso determinado en la estructura de ensayo precedentemente descrita de las muestras de material hinchadas, después de haber vertido el líquido en exceso, se calcula en base al volumen de líquido correspondiente a este aumento de peso, y este volumen de líquido absorbido se indica referido a 1 g de la composición empleada.

De acuerdo con la invención, también está comprendida en un recipiente una pluralidad de las composiciones o recortes liofilizados mencionados. También puede tratarse de mezclas de recortes de diferentes geometrías o de diferentes tamaños, p. ej., para tratamientos paralelos de diferentes partes del cuerpo. Los recortes pueden estar envasados individualmente, lo cual se prefiere especialmente en la aplicación terapéutica o bien farmacéutica. Los recortes para la aplicación cosmética se presentan preferiblemente en una pluralidad dispuestos uno junto a otro o yuxtapuestos en contacto en un recipiente adecuado o en un envase adecuado.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención sirven para la aplicación cosmética externa, así como para la aplicación farmacéutica externa y transdérmica en el hombre o los animales. La aplicación externa tiene lugar en este caso, en particular en el caso de la aplicación cosmética, de modo que la composición de acuerdo con la invención se humedece con agua o bien una solución acuosa que contiene una o varias sustancias activas y/o uno o varios coadyuvantes y se disuelve o bien rehidrata bajo la formación de un gel homogéneo, estando este gel exento de partículas o componentes fibrosos macroscópicos visibles tales como, en particular, componentes fibrosos textiles o no expandibles estabilizantes.

Si la composición liofilizada de acuerdo con la invención se disuelve en una gran cantidad de agua, por norma general se trata de una aplicación para el baño y esta aplicación está contenida de acuerdo con la invención en la aplicación externa.

Sin embargo, también es posible aplicar las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención de forma seca sobre la parte del cuerpo a tratar, allí humedecerlas con agua o una solución acuosa de una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes o una solución fisiológica y disolverlas y distribuir las bajo una ligera acción mecánica, en particular mediante masaje.

Eventualmente, residuos de gel que permanecen después del tratamiento pueden ser retirados mediante lavado, limpieza, aclarado o frotamiento de la parte del cuerpo tratada. Este tipo de aplicación es particularmente preferida en el caso de utilizar las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención en forma de una máscara cosmética.

En particular, en la aplicación terapéutica, particularmente en el caso de utilizar las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención como apósito para heridas, p. ej., en el caso de heridas crónicas, úlcera en las piernas, úlcera de decúbito, etc., así como, en particular, en el caso de utilizar las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención para la gestión del exudado de la herida, las composiciones liofilizadas pueden incorporarse en la herida también de forma seca, en donde, en virtud de su elevada capacidad de absorción y de su capacidad de absorción y almacenamiento de líquidos particular, en especial para líquidos fisiológicos, puede absorber exudado de heridas o bien líquido de heridas en exceso con el fin de actuar con ello de forma auxiliar en la curación de la herida.

En este caso, por norma general, la composición liofilizada aplicada o bien incorporada en forma seca en una herida a tratar es rehidratada en la herida mediante los líquidos corporales o bien de la herida presentes y, en el transcurso del tratamiento ulterior, es resorbida por completo en la herida o es eliminada de nuevo del líquido de la herida o de otros líquidos de tratamiento de la herida.

La presente invención se refiere también a una composición que contiene al menos una de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención o bien sus recortes, así como al menos una solución acuosa que contiene una o varias sustancias activas y/o al menos uno o varios coadyuvantes (una denominada solución de activador) en una disposición coherente tridimensional (paquete de aplicación, conjunto, kit de partes, etc.).

En el caso de la solución de sustancias activas o bien activadora puede tratarse, p. ej., de soluciones de sustancias activas y/o coadyuvantes ligeramente volátiles que, en virtud del procedimiento de preparación no deban o puedan ser incorporadas mediante la liofilización en la composición liofilizada, tales como, p. ej., determinadas porciones de aceites esenciales, perfumes, etc. También pueden estar contenidas sustancias activas y/o coadyuvantes de este

5 tipo que consiguen un efecto humectante, el cual es particularmente deseado y preferido en el caso de la aplicación externa sobre la piel y que, en virtud de este efecto humectante o en virtud de tendencias a la higroscopia, no puedan ser incorporadas o solo lo puedan ser en pequeñas cantidades en las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención, ya que con ello ya no se puede mantener la estabilidad de sustancias activas lábiles frente a la humedad eventualmente contenidas. También se prefiere el uso de soluciones fisiológicas, dado que mediante las mismas se pueden incorporar electrolitos en la composición rehidratada, los cuales, en virtud de las propiedades del polímero arriba mencionadas, no pueden ser incorporados o solo lo pueden ser bajo determinadas condiciones en las mezclas poliméricas liofilizadas.

10 La configuración de combinaciones de kit de partes de este tipo a base de una composición liofilizada de acuerdo con la invención, por una parte, y la solución de sustancias activas, por otra parte, puede prever en este caso que los dos componentes se retiren por separado de la disposición de kit de partes y se reúnan y disuelvan fuera de la misma para el uso ulterior. Sin embargo, también es imaginable que tenga lugar una reunión de los dos componentes dentro del propio envase de kit de partes y la composición rehidratada sea aportada acto seguido a partir de éste, directamente al uso externo transdérmico cosmético o farmacéutico. Esto puede llevarse a cabo
15 preferiblemente de forma directa por parte del usuario final.

Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención contienen en el producto final seco $\geq 5\%$ en peso, preferiblemente $\geq 10\%$ en peso, aun más preferiblemente $\geq 15\%$ en peso de uno o varios polímeros a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos. De manera particularmente preferida, estos se eligen del grupo de los carbómeros.

20 Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención contienen en el producto final seco, además, $\geq 25\%$ en peso, preferiblemente $\geq 40\%$ en peso, aun más preferiblemente $\geq 50\%$ en peso de uno o varios polímeros naturales. Particularmente preferidos son aquellos elegidos del grupo de los polímeros naturales aniónicos, en particular del grupo de los polisacáridos formadores de hidrocoloides, tales como, en particular, del grupo de los alginatos.

25 Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención pueden contener además de ello, adicionalmente, $\geq 5\%$ en peso, preferiblemente $\geq 10\%$ en peso, aun más preferiblemente $\geq 15\%$ en peso de uno o varios de los polímeros adicionales, diferentes de los precedentemente mencionados. Particularmente preferidos son polímeros adicionales de este tipo son del grupo de los carragenanos o del grupo de los mucopolisacáridos, tales como ácido hialurónico, o de los colágenos.

30 Además, las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención pueden contener $\geq 0,5\%$ en peso, preferiblemente $\geq 2,0\%$ en peso, todavía más preferiblemente $\geq 5,0\%$ en peso de una o varias sustancias activas. Particularmente preferidas son las sustancias activas que se eligen del grupo del ácido ascórbico y sus derivados, tales como, en particular, glucósido de ascorbilo y/o fosfato de ascorbil-magnesio.

También es posible que las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención contengan $\geq 5\%$ en peso, preferiblemente $\geq 10\%$ en peso, aun más preferiblemente $\geq 20\%$ en peso de uno o varios de otros coadyuvantes
35 eventualmente adicionales.

Particularmente preferidos son en este caso del grupo de los coadyuvantes los elegidos del grupo de los aceites cosméticos, tales como triglicéridos, en particular triglicéridos de ácido caprílico/caprónico (aceite neutro), aceite de jojoba o escualano, así como del grupo de las cargas, en particular preferiblemente manitol.

40 Otro coadyuvante particularmente preferido se elige del grupo de los agentes de ajuste del pH, tales como soluciones acuosas de trietanolamina y/o lejías alcalinas, en particular lejías alcalinas, siendo particularmente preferidas soluciones acuosas de hidróxido de potasio. Lejías de este tipo se añaden a las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención para el ajuste del valor del pH de las composiciones liofilizadas – a un valor del pH entre pH 3,0 y 6,5, preferiblemente entre pH 4,0 y 6,0, más preferiblemente entre pH 4,5 y 5,5, de manera particularmente preferida pH 5,0. Si la composición a base de polímeros, sustancias activas y eventualmente coadyuvantes per se
45 presenta ya un valor del pH deseado de acuerdo con la invención, entonces se puede renunciar naturalmente a la adición de agentes de ajuste del pH.

Las cantidades indicadas se refieren en cada caso al peso total de la composición liofilizada.

50 Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención contienen eventualmente también restos de agua. Dado que las ventajas de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención consisten, en particular, en la elevada estabilidad frente al deterioro y la inactivación de sustancias activas inestables eventualmente contenidas en ellas, este denominado contenido en agua residual se ha de mantener lo más bajo posible. En función de la composición, el contenido en agua en las composiciones liofilizadas puede encontrarse en hasta 15% en peso, referido a la composición total. El contenido en agua se puede modificar, por norma general aumentar, después de la preparación de las composiciones liofilizadas mediante liofilización en el almacenamiento. Preferiblemente, el

contenido en agua después de la liofilización se encuentra en como máximo 10% en peso, preferiblemente en menos de 5% en peso, más preferiblemente en menos de 1% en peso.

Una composición liofilizada particularmente preferida contiene:

- $\geq 15\%$ en peso de uno o varios carbómeros, tales como, p. ej., Carbopol Ultrez 20
- 5 - $\geq 50\%$ en peso de uno o varios alginatos, tales como, p. ej., alginato de sodio,
- $\geq 15\%$ en peso de uno o varios polímeros naturales adicionales, tales como, p. ej., carragenano, y/o
- $\geq 2,5\%$ en peso de ácido hialurónico, así como
- $\leq 10\%$ en peso, preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 1\%$ en peso de agua,
- 10 con la condición de que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso de una composición liofilizada de este tipo en agua presente a 20 °C un valor del pH entre pH 4,0 y pH 6,0, y un grado de hinchamiento de masa de 20 a 60.

- 15 Otra forma de realización preferida contiene, además de ello, $\geq 5,0\%$ en peso de una o varias sustancias activas, en particular ácido ascórbico (vitamina C) o sus derivados o ácido salicílico o sus derivados, tales como ácido acetilsalicílico (ASS) o compuestos de plata, tales como nitrato de plata, y otras sustancias activas habituales en el tratamiento de heridas,
- $\leq 20\%$ en peso de uno o varios coadyuvantes, tales como, en particular, aceites cosméticos tales como aceite neutro, aceite de jojoba o escualano, con la condición de que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso de una composición liofilizada de este tipo en agua presente a 20 °C un valor del pH entre pH 4,0 y pH 6,0, y un grado de hinchamiento de masa de 20 a 100.

- 20 Una composición liofilizada más preferida contiene:

- $\geq 5\%$ en peso de uno o varios carbómeros, tales como, p. ej., Carbopol Ultrez 20
- $\geq 15\%$ en peso de uno o varios alginatos, tales como, p. ej., alginato de sodio,
- $\geq 2\%$ en peso de ácido hialurónico, y/o
- $\geq 5\%$ en peso de uno o varios polímeros naturales adicionales, tales como, p. ej., carragenano, así como
- 25 $\leq 10\%$ en peso, preferiblemente $\leq 5\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 1\%$ en peso de agua, con la condición de que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso de una composición liofilizada de este tipo en agua presente a 20 °C un valor del pH entre pH 4,0 y pH 6,0, y un grado de hinchamiento de masa de 20 a 60.

- 30 Otra forma de realización preferida contiene, además de ello, $\geq 1,0\%$ en peso de una o varias sustancias activas, en particular ácido ascórbico (vitamina C) o sus derivados o ácido salicílico o sus derivados, tales como ácido acetilsalicílico (ASS), o compuestos de plata, tales como nitrato de plata, y otras sustancias activas habituales en el tratamiento de heridas,
- $\leq 30\%$ en peso de uno o varios coadyuvantes, tales como, en particular, aceites cosméticos tales como aceite neutro, aceite de jojoba o escualano, con la condición de que una solución o suspensión al 1 por ciento en peso de una composición liofilizada de este tipo en agua presente a 20 °C un valor del pH entre pH 4,0 y pH 6,0, y un grado de hinchamiento de masa de 20 a 100.
- 35

Preferiblemente, una composición liofilizada de acuerdo con la invención, tal como, p. ej., una de las composiciones precedentemente mencionadas, presenta un valor del pH entre 4,0 y 6,0, preferiblemente entre pH 4,5 y pH 5,5, y de manera particularmente preferida de pH 5,0, medida en su solución o suspensión al 1% en peso en agua a 20 °C,

- una densidad de 0,005 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³, preferiblemente de 0,01 g/cm³ hasta 0,8 g/cm³,
- 40 - una superficie de 0,1 cm² a 600 cm², preferiblemente de 5 cm² a 300 cm²,
- un grosor (distancia más corta entre dos puntos de la composición) de $\geq 0,5$ mm y/o
- posee preferiblemente una configuración plana, de manera particularmente preferida la forma de una lámina, una almohadilla, un apósito o una máscara.

- 45 Las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención representan preparados porosos con una distribución homogénea de las sustancias constitutivas.

La velocidad de disolución o bien rehidratación de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención asciende a ≤ 20 segundos, aún más preferiblemente a ≤ 10 segundos. La medición tiene lugar en composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención con un grosor de 1,1 – 1,5 mm, una superficie de 16 cm² y/o un peso de 0,6

g. En este caso, se presenta una hidratación completa cuando está presente una formación de gel homogénea sin zonas no homogéneas reconocibles con una superficie de $> 0,1 \text{ cm}^2$.

En particular, para la determinación de la velocidad de humectación se determina el tiempo que requiere una muestra de material definida hasta la humectación a fondo completa y uniforme con una cantidad definida de líquido.

5 En este caso, se ha de tener en cuenta que el líquido de humectación esté presente en exceso, de modo que sea posible una humectación o bien humectación a fondo completa. Preferiblemente, para ello se emplean también muestras de material de una superficie de $4 \times 4 \text{ cm}$ (16 cm^2) y un grosor de capa de $1,1 - 1,5 \text{ mm}$ y se incorporan en $7,5 \text{ ml}$ del líquido de humectación, tal como, p. ej., agua, o en un líquido fisiológico, tal como solución de sal común al $0,9\%$ y se mide el tiempo hasta la humectación completa o bien hasta la humectación a fondo completa y
10 uniforme. Una humectación a fondo o bien humectación completa puede reconocerse por norma general fácilmente con ayuda de la variación del color, dado que las zonas humedecidas aparecen más oscuras que las zonas todavía no humedecidas.

La velocidad de humectación de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención asciende asimismo de manera preferida a ≤ 20 segundos, más preferiblemente a ≤ 10 segundos, así como aún más preferiblemente a ≤ 5
15 segundos, de manera particularmente preferida a < 1 segundo.

La invención comprende, en particular, las siguientes formas de realización preferidas:

1. Composición liofilizada, que contiene

- a. al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos
- b. al menos un polímero natural,
- 20 c. eventualmente, al menos otro polímero distinto de a) y b), así como
- d. eventualmente una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes.

2. Composición liofilizada según la forma de realización 1, que presenta una densidad óptica $\geq 0,02$ por 1 mm de grosor de capa de la composición liofilizada.

25 3. Composición liofilizada según la forma de realización 1 o 2, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20°C tiene un valor del pH de $3,0$ a $6,5$.

4. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 3 que presenta una forma plana, preferiblemente en particular la forma de una lámina, un apósito o una máscara.

5. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 4, con un grosor de $0,5$ a 20 mm .

30 6. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 5 que no está reticulada químicamente.

7. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 6, que no contiene componentes fibrosos textiles.

8. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 7, que no presenta una capa de soporte adicional.

35 9. Procedimiento para la preparación de una composición liofilizada, que comprende las etapas

- a. preparación de una suspensión acuosa o una solución de al menos un polímero natural
- b. eventualmente, incorporación por mezclado de al menos otro polímero que es distinto del polímero utilizado en la etapa a) o e)
- 40 c. eventualmente, incorporación por mezclado de una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes
- d. ajuste del valor del pH de la suspensión acuosa o solución a un valor del pH de pH $3,0$ a pH $6,5$
- e. preparación de una suspensión acuosa o una solución de un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, y ajuste del valor del pH de la solución con lejías a un valor del pH entre pH $3,0$ y pH $6,5$
45
- f. reunión de las suspensiones o soluciones preparadas bajo a)-d) y bajo e), y eventualmente, ajuste del valor del pH a pH $3,0$ a $6,5$

- g. vertido o aplicación a brocha o pincel de la mezcla en un molde adecuado o sobre una superficie adecuada
 - h. congelación de la mezcla e
 - i. liofilización de la mezcla bajo formación de la composición liofilizada.
- 5 10. Procedimiento según la forma de realización 9, en el que en la etapa d), e) y f) el valor del pH se ajusta a pH 4,5 a 5,5.
11. Procedimiento según una de las formas de realización 9 a 10, en el que el ajuste del valor del pH tiene lugar mediante la adición de lejías inorgánicas, preferiblemente de una solución de hidróxido de potasio.
- 10 12. Procedimiento según una de las formas de realización 9 a 11, en el que, a continuación de la etapa i), la composición liofilizada se lleva mediante corte a una forma deseada, preferiblemente a una forma de lámina, apósito o máscara.
13. Procedimiento según la forma de realización 12, en el que las composiciones cortadas presentan un grosor de 0,5 a 20 mm.
- 15 14. Composición liofilizada, obtenible según el procedimiento según una de las formas de realización 9 a 13.
15. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 o 14, en donde al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos se elige del grupo de los carbómeros.
- 20 16. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 o 14 a 15, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo de los polisacáridos, de los poliaminosacáridos y/o de los glucosaminoglicanos.
17. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 o 14 a 16, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo de los hidrocoloides aniónicos.
18. Composición liofilizada según la forma de realización 16 o 17, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo de los alginatos, preferiblemente del grupo de los alginatos de sodio.
- 25 19. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 18, en donde al menos un polímero natural adicional se elige del grupo del carragenano y/o sus derivados, del ácido hialurónico y sus derivados y/o del colágeno y sus derivados.
- 30 20. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 19, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo de los alginatos, preferiblemente del grupo de los alginatos de sodio y un polímero natural adicional se elige del grupo del ácido hialurónico y sus derivados.
- 35 21. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 20, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo de los alginatos, preferiblemente del grupo de los alginatos de sodio, un polímero natural adicional se elige del grupo del ácido hialurónico y sus derivados, y en donde está contenido al menos otro polímero, elegido del grupo de los carragenanos.
- 40 22. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 21, en donde está contenido al menos un polímero adicional, preferiblemente elegido del grupo de las celulosas modificadas, preferiblemente carboximetilcelulosa, de manera particularmente preferida carboximetilcelulosa de sodio.
23. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 22, en donde está contenida al menos una sustancia activa del grupo de las sustancias activas cosméticas, tales como, preferiblemente, ácido ascórbico o sus derivados, preferiblemente glucósido de ascorbilo o fosfato de ascorbil-magnesio.
- 45 24. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 22, en donde está contenida al menos una sustancia activa del grupo de las sustancias activas terapéuticas, tales como, preferiblemente aquellas para el tratamiento de enfermedades de la piel y/o para el tratamiento de heridas.
25. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 24, en donde está contenido al menos un coadyuvante del grupo de los aceites cosméticos, preferiblemente triglicéridos, de manera particularmente preferida triglicéridos del ácido caprílico/caproico y/o escualano y/o aceite de jojoba.

26. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 25, en donde está contenido al menos un coadyuvante del grupo de las cargas, de manera particularmente preferida manitol.
- 5 27. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 26, que puede ser rehidratada en el caso de la aportación de líquidos hidrofílicos bajo la formación de un gel homogéneo y finamente disperso, que está esencialmente exento de partículas macroscópicas o componentes de fibras con un tamaño > 5 mm.
28. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 27, que presenta una capacidad de absorción de agua, representada como grado de hinchamiento de masa, de 20 a 100.
- 10 29. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 28, que en el caso de la adición de 96,5 g de agua a 3,5 g de la composición liofilizada a una temperatura de 15 – 25 °C y un valor del pH de 4,8 – 5,2, forma un gel finamente disperso y homogéneo con una viscosidad de 10 – 75 mPas.
30. Uso de la composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29 como agente cosmético.
31. Uso según la forma de realización 30 como recubrimiento cosmético, tal como una máscara cosmética.
- 15 32. Uso de la composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29 como agente farmacéutico.
33. Uso de la composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29 como apósito para heridas.
- 20 34. Uso de una composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de heridas.
35. Uso de una composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29 para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento de heridas crónicas, tales como, p. ej., úlcera de las piernas, úlcera de decúbito.
- 25 36. Composición liofilizada según una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29, para uso como apósito para heridas.
37. Uso según una de las formas de realización 30 a 35, en donde la composición liofilizada se aplica sobre la parte del cuerpo a tratar, allí se humedece con agua o una solución acuosa de una o varias sustancias activas y/o eventualmente coadyuvantes, se descompone por completo mediante la acción mecánica y/o el masaje y se distribuye.
- 30 38. Uso según una de las formas de realización 33 a 36, en donde la composición liofilizada se aplica en forma seca sobre la parte del cuerpo a tratar o sobre la herida a tratar en donde se rehidrata mediante los líquidos corporales presentes y, en el transcurso del tratamiento ulterior, se resorbe por completo o se elimina por lavado con el líquido de la herida u otros líquidos de tratamiento de la herida.
- 35 39. Combinación de kit de partes que contiene al menos una composición liofilizada de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 8 y 14 a 29, así como al menos una solución acuosa que contiene una o varias sustancias activas y/o eventualmente uno o varios coadyuvantes, en una disposición coherente tridimensional.
40. Uso de la combinación del kit de partes según la forma de realización 39, como agente cosmético.
41. Uso de la combinación del kit de partes según la forma de realización 39, como agente terapéutico.
- 40 42. Uso según una de las formas de realización precedentes que tiene lugar directamente por el usuario final.

La invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1

- 45 10,5 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

10,5 g de alginato de sodio
7,5 g de carbómero
1500 ml de agua RO (de ósmosis inversa)

- a) Preparación de la premezcla de carbómeros
- 5 7,5 g de carbómero se disuelven según los datos del fabricante en 750 ml de agua RO.
- b) Preparación de la premezcla de alginato/CMC
- 10,5 g de carboximetilcelulosa y 10,5 g de alginato de sodio se disuelven homogéneamente con agitación en 750 ml de agua RO hasta que ya no sean visibles partículas de alginato/CMC no disueltas.
- c) Preparación de la tanda global
- 10 La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de alginato/CMC de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0-5,5.
- d) Congelación
- 15 La tanda de alginato/CMC/carbómero, preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de < -20 °C.
- e) Liofilización
- La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.
- f) Disociación y confeccionamiento
- 20 La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 0,5 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 10 segundos.

Ejemplo 2

- 7,5 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)
- 4,5 g de carragenano
- 25 4,5 g de carbómero
- 4,5 g de hidrolizado de colágeno de pescado
- 4,5 g de ácido hialurónico
- 3,0 g de alginato de sodio
- 7,5 g de alginato de calcio
- 30 15,0 g de manitol
- 1500 ml de agua RO
- a) Preparación de la premezcla de carbómeros
- 4,5 g de carbómero se disuelven en 500 ml de agua RO según los datos del fabricante.
- b) Preparación de la premezcla de alginato/CMC/ácido hialurónico/manitol/hidrolizado de colágeno de pescado
- 35 Las sustancias restantes se disuelven en caliente en 1000 ml de agua RO hasta que ya no se puedan reconocer sustancias no disueltas. A continuación, se deja que la solución se enfríe a la temperatura ambiente.
- c) Preparación de la tanda global
- 40 La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0-5,5.
- d) Congelación
- 45 La tanda preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de < -20 °C.
- e) Liofilización

La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

f) Disociación y confeccionamiento

5 La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 1,5 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 10 segundos.

Ejemplo 3

7,5 g de alginato de sodio

4,5 g de carragenano

11,25 g de carbómero

10 1500 ml de agua RO

a) Preparación de la premezcla de carbómeros

11,25 g de carbómero se disuelven en 750 ml de agua RO según los datos del fabricante.

b) Preparación de la premezcla de alginato/carragenano

15 7,5 g de alginato de Na y 4,5 g de carragenano se disuelven homogéneamente bajo agitación en 750 ml de agua RO caliente, hasta que ya no sean visibles partículas no disueltas.

c) Preparación de la tanda global

La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de alginato/carragenano de la etapa b) hasta que se forme una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0.

20 d) Congelación

La tanda de alginato/carragenano/carbómero preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de < -20 °C.

e) Liofilización

25 La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

f) Disociación y confeccionamiento

La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 2,0 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en > 30 segundos.

Ejemplo 4

30 10,5 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

10,5 g de alginato de sodio

7,5 g de carbómero

1,5 g de ácido hialurónico

1500 ml de agua RO

35

a) Preparación de la premezcla de carbómeros

7,5 g de carbómero se disuelven en 750 ml de agua RO según los datos del fabricante.

b) Preparación de la premezcla de alginato/ácido hialurónico/CMC

40 10,5 g de carboximetilcelulosa, 1,5 g de ácido hialurónico y 10,5 g de alginato de sodio se disuelven homogéneamente con agitación en 750 ml de agua RO hasta que ya no sean visibles partículas de alginato/ácido hialurónico/CMC no disueltas.

c) Preparación de la tanda global

45 La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de alginato/ácido hialurónico/CMC de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0-5,5.

d) Congelación

La tanda de alginato/ácido hialurónico/CMC/carbómero preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de < -20 °C.

e) Liofilización

5 La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

f) Disociación y confeccionamiento

La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 0,5 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 5 segundos.

10 **Ejemplo 5**

3,0 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

4,5 g de carragenano

4,5 g de carbómero

4,5 g de hidrolizado de colágeno de pescado

15 1,5 g de ácido hialurónico

7,5 g de alginato de sodio

1500 ml de agua RO

a) Preparación de la premezcla de carbómeros

4,5 g de carbómero se disuelven en 500 ml de agua RO según los datos del fabricante.

20 b) Preparación de la premezcla de alginato/CMC/carragenano/ácido hialurónico/hidrolizado de colágeno de pescado

Las sustancias restantes se disuelven en caliente en 1000 ml de agua RO hasta que ya no se puedan reconocer sustancias no disueltas. A continuación, se deja que la solución se enfríe a la temperatura ambiente.

25 c) Preparación de la tanda global

La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0-5,5.

d) Congelación

30 La tanda preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de < -20 °C.

e) Liofilización

La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

35 f) Disociación y confeccionamiento

La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 1,5 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 1 segundo.

Ejemplo 6

11,25 g de alginato de sodio

40 4,5 g de carragenano

11,25 g de carbómero

1,5 g de ácido hialurónico

7,5 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

7,5 g de manitol

45 1500 ml de agua RO

a) Preparación de la premezcla de carbómeros

11,25 g de carbómero se disuelven en 750 ml de agua RO según los datos del fabricante.

b) Preparación de la premezcla de alginato/ácido hialurónico/carragenano/CMC/manitol

5 Las sustancias restantes se disuelven en 750 ml de agua RO caliente hasta que ya no se puedan reconocer sustancias no disueltas. A continuación, se deja que la solución se enfríe a la temperatura ambiente.

c) Preparación de la tanda global

10 La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de alginato/ácido hialurónico/carragenano/CMC/manitol de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. El valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0.

d) Congelación

La tanda preparada en c) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de $< -20^{\circ}\text{C}$.

15 e) Liofilización

La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo d), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

f) Disociación y confeccionamiento

20 La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 2,0 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 1 segundo.

Ejemplo 7

7,5 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

4,5 g de carragenano

11,25 g de carbómero

25 1,5 g de ácido hialurónico

11,25 g de alginato de sodio

7,5 g de manitol

1,5 g de aceite de jojoba

0,75 g de fosfato de ascorbil-magnesio

30 1500 ml de agua RO

a) Preparación de la premezcla de carbómeros

11,25 g de carbómero se disuelven en 700 ml de agua RO según los datos del fabricante.

b) Preparación de la premezcla de alginato/ácido hialurónico/carragenano/CMC/manitol/aceite de jojoba

35 Las sustancias restantes, a excepción del aceite de jojoba y del fosfato de ascorbil-magnesio, se disuelven en 750 ml de agua RO caliente hasta que ya no sean visibles partículas no disueltas. A continuación, se deja que la solución se enfríe a temperatura ambiente. Después se entremezcla el aceite de jojoba.

c) Preparación de la premezcla de fosfato de magnesio-ascorbilo

Los 0,75 de fosfato de ascorbil-magnesio se disuelven en 50 ml de agua RO hasta que ya no sean visibles partículas no disueltas.

40 d) Preparación de la tanda global

La premezcla de carbómeros de la etapa a) se reúne mediante agitación con la premezcla de alginato/ácido hialurónico/carragenano/CMC/manitol/aceite de jojoba de la etapa b) hasta que resulte una mezcla homogénea. La solución de sustancias activas de la etapa c) se entremezcla homogéneamente asimismo mediante agitación. Después, el valor del pH de la mezcla reunida se ajusta con lejía de potasa diluida a un valor del pH de 5,0.

45

e) Congelación

La tanda preparada en d) se congela mediante soplado con aire frío o mediante la aplicación sobre una placa fría a temperaturas de $< -20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

f) Liofilización

5 La liofilización del cuerpo moldeado congelado, preparado bajo e), tiene lugar según el estado de la técnica según procedimientos de liofilización generalmente conocidos.

g) Disociación y confeccionamiento

La composición liofilizada se corta en capas finas con un grosor de capa de 2,0 mm. Las capas son ópticamente densas y el material se puede humedecer por completo en menos de 1 segundo.

Ejemplo 8

10 La influencia de los polímeros estructurantes y de sus diferentes posibilidades de combinación en composiciones en forma de lámina liofilizadas en el sentido de la presente invención, se examinó con ayuda de la velocidad de humectación, así como de la capacidad de retención de líquidos.

15 Objeto de los exámenes eran en este caso composiciones que únicamente contenían uno de los polímeros estructurantes carbómero, alginato, ácido hialurónico o carragenano, composiciones con una combinación de dos de estos polímeros estructurantes tal como se conocen, p. ej., también del estado de la técnica, así como las composiciones preferidas de acuerdo con la invención que contienen una combinación de los tres polímeros estructurantes carbómero, alginato y ácido hialurónico. Además, se examinó una composición preferida adicional que, junto a estos tres polímeros, contiene además carragenano.

20 Para ello, en la medida en que sea posible, condicionado por la preparación, la velocidad de humectación, así como la capacidad de retención de líquidos se determinó con el índice de hinchamiento de masa Q_M , así como del volumen de líquido retenido por gramo de composición. La realización del ensayo tuvo lugar de acuerdo con los métodos precedentemente descritos bajo las condiciones de ensayo allí indicadas.

Todos los ensayos se llevaron a cabo tanto con agua como con una solución fisiológica de sal común (solución de NaCl al 0,9%).

25 Los resultados están recopilados en las Tablas siguientes, con los siguientes significados para las observaciones:

* en el caso de una TS (sustancia seca) elevada demasiado viscosa, o bien gelificación a $< 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ / no bombeable, en el caso de una TS baja inestable en estado congelado

30 ** mecánicamente no estable al corte; esto puede significar tanto que la estructura de la matriz sea de poros demasiado abiertos y que durante el corte se desmenuce o que desde el principio no esté presente una matriz coherente susceptible de ser cortada, sino únicamente fibras dispuestas una junto a otra de forma suelta que durante el corte con la cuchilla se aplastan y no se cortan

***caro

Velocidad de humectación:

35 Composiciones con un polímero estructurante

Ejemplo	Polímero	Aptitud para el tratamiento	Velocidad de humectación en agua	Velocidad de humectación en sol. de NaCl al 0,9 %
	Carbómero	no preparable (**)	no mensurable	no mensurable
	Alginato	no preparable (**)	no mensurable	no mensurable
	Ácido hialurónico	no preparable (**/****)	no mensurable	no mensurable
	Carragenano	no preparable (**)	no mensurable	no mensurable

Composiciones con dos polímeros estructurantes

Ejemplo	Polímeros	Aptitud para el tratamiento	Velocidad de humectación en agua	Velocidad de humectación en sol. de NaCl al 0,9 %
---------	-----------	-----------------------------	----------------------------------	---

ES 2 700 869 T3

Ejemplo	Polímeros	Aptitud para el tratamiento	Velocidad de humectación en agua	Velocidad de humectación en sol. de NaCl al 0,9 %
Estado de la técnica	Carbómero + alginato	mala (**)	Descomposición en pequeños trozos	Descomposición en pequeños trozos
Estado de la técnica	Carbómero + ácido hialurónico	no preparable (*/**/***)	no mensurable	no mensurable
	Carbómero + carragenano	no preparable (*)	no mensurable	no mensurable
	Alginato + ácido hialurónico	no preparable (**)	no mensurable	no mensurable
	Alginato + carragenano	no preparable (**)	no mensurable	no mensurable
	Ácido hialurónico + carragenano	no preparable (*/***)	no mensurable	no mensurable

Composiciones con al menos tres polímeros estructurantes

Ejemplo	Polímeros	Aptitud para el tratamiento	Velocidad de humectación en agua	Velocidad de humectación en sol. de NaCl al 0,9 %
4	Carbómero + alginato + ácido hialurónico	buena	< 5 segundos	< 5 segundos
3	Carbómero + alginato + carragenano	buena	> 30 segundos	> 30 segundos
Ejemplo de referencia	Carbómero + ácido hialurónico + carragenano	buena	> 10 segundos	> 10 segundos
Ejemplo de referencia	Alginato + ácido hialurónico + carragenano	buena	> 60 segundos	> 60 segundos
5, 6, 7	Carbómero + alginato + ácido hialurónico + carragenano	buena	≤ 1 segundo	≤ 1 segundo

Con composiciones que contienen al menos tres polímeros estructurantes se llevaron a cabo ensayos para la capacidad de absorción o de retención de líquidos, cuyos resultados se representan como sigue:

Ejemplo	Polímeros	Ø agua ml/g	Ø sol. NaCl al 0,9% ml/g	Ø Q _m en agua	Ø sol. NaCl al 0,9% ml/g	Ø ΔQ _m
4	Carbómero + alginato + ácido hialurónico	35	33	36	34	2
3	Carbómero + alginato + carragenano	48	30	49	31	18
Ejemplo de referencia	Carbómero + ácido hialurónico + carragenano	61	28	62	29	33
Ejemplo de referencia	Alginato + ácido hialurónico + carragenano	23	19	24	20	4
5, 6, 7	Carbómero + alginato + ácido hialurónico + carragenano	35	28	36	29	7

- 5 En el caso de la preparación de las distintas matrices se manifestó que composiciones que contenían únicamente un polímero no se podían elaborar en estado líquido/viscoso, o en estado liofilizado no podían presentar estabilidad mecánica suficiente para la preparación de láminas o almohadillas cortadas.

- 10 A partir del grupo de las composiciones con una combinación de dos polímeros se manifestaron problemas similares en el caso de la preparación. Ciertamente, en este caso se podían obtener composiciones en forma de lámina con una combinación de carbómero/alginato, pero éstas mostraban en la aplicación o bien durante el contacto con el líquido asimismo una estabilidad mecánica manifiestamente mala, al desmenuzarse en pequeños trozos.

Únicamente a partir de composiciones con una combinación de al menos tres de los polímeros estructurantes pudieron obtenerse materiales en forma de lámina mecánicamente estables.

- 15 En relación con las propiedades de humectación y de retención de líquidos, estos materiales mostraron claras diferencias.

- 20 Exclusivamente las composiciones que contienen una combinación de carbómero, alginato y ácido hialurónico presentan velocidades de humectación suficientemente elevadas. Para las restantes posibilidades de combinación pudieron obtenerse ciertamente entonces composiciones mecánicamente estables, pero éstas mostraron velocidades de humectación claramente desventajosas de > 10 a > 60 segundos y, con ello, un comportamiento de absorción de líquidos extremadamente malo.

- Además, se demostró que el comportamiento de humectación y el de absorción de líquidos manifiestamente bueno de composiciones con carbómero, alginato y ácido hialurónico puede continuar mejorándose durante la adición de carragenano.

- 25 En este caso, los ensayos demuestran, sin embargo, también que el tipo del alginato utilizado tiene influencia sobre las propiedades de humectación. Una comparación del Ejemplo 2, en donde se combinaron carbómero y ácido hialurónico con alginato de sodio y calcio, con el Ejemplo 5, en donde se muestra una composición equiparable exclusivamente con alginato de sodio, pone de manifiesto esta influencia. Iones Ca tienen de manera conocida propiedades reticulantes de alginato, lo cual resulta desventajoso en la humectación o bien disolución de las composiciones. Así, composiciones según el Ejemplo 2 con < 10 segundos, presentan velocidades de humectación mayores que las del Ejemplo 5 que no contienen alginato de Ca alguno y que presentan una velocidad de humectación de < 1 segundo.

- 35 De ello resulta, por consiguiente, que únicamente composiciones que contienen una combinación de carbómero, alginato, de manera particularmente preferida de alginato de sodio y ácido hialurónico, alcanzan las velocidades de humectación preferidas de acuerdo con la invención de < 10, preferiblemente de < 5, todavía más preferiblemente de < 1 segundo.

Los resultados demuestran, además, que composiciones que contienen una combinación a base de carbómero, alginato y ácido hialurónico poseen una mejor capacidad para el almacenamiento de líquidos fisiológicos. En particular, en este caso se demostró que la capacidad de retención de líquidos de composiciones con carbómero, alginato y ácido hialurónico era permanentemente buena o bien se podía mantener estable en comparación con el

almacenamiento de agua pura para el almacenamiento de líquidos fisiológicos, lo cual resulta evidente, en particular, a partir de la disminución claramente menor del índice de hinchamiento de masa (ΔQ_M) al comparar estos valores. Una capacidad de retención de líquidos estable similar la presentan solo composiciones a base de alginato, ácido hialurónico y carragenano (sin carbómero), mostrando composiciones de este tipo, junto a una velocidad de humectación extremadamente mala, también la peor capacidad de retención de líquidos absoluta.

5

De manera recopilatoria se puede establecer que, entre las combinaciones de polímeros examinadas, únicamente las composiciones que contienen la combinación de carbómero, alginato y ácido hialurónico presentan la combinación deseada de acuerdo con la invención de muy buena absorción de líquidos o bien velocidad de humectación de < 10 segundos y mayor, también en líquidos con contenido en electrolitos de una capacidad de retención de líquidos estables.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición liofilizada, que contiene
 - a) al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos
 - b) al menos un polímero natural, elegido del grupo de los alginatos
 - 5 c) al menos un polímero natural adicional, elegido del grupo de carragenano y sus derivados, del ácido hialurónico y sus derivados y/o del colágeno y sus derivados
 - d) eventualmente, al menos otro polímero distinto de a), b) y c), así como
 - e) eventualmente una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes.
2. Composición liofilizada según la reivindicación 1, que presenta una densidad óptica $\geq 0,02$ por 1 mm de grosor de capa de la composición liofilizada.
3. Composición liofilizada según la reivindicación 1 o 2, cuya solución o suspensión al 1 por ciento en peso en agua a 20 °C tiene un valor del pH de 3,0 a 6,5.
4. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 3, que no está reticulada químicamente y/o que no contiene componentes fibrosos textiles.
- 15 5. Procedimiento para la preparación de una composición liofilizada, que comprende las etapas
 - a) preparación de una suspensión acuosa o una solución de al menos un polímero natural elegido del grupo de los alginatos y al menos un polímero natural adicional, elegido del grupo del carragenano y sus derivados, del ácido hialurónico y sus derivados y/o del colágeno y sus derivados
 - b) eventualmente, incorporación por mezclado de al menos otro polímero que es distinto del polímero utilizado en la etapa a) o e)
 - 20 c) eventualmente, incorporación por mezclado de una o varias sustancias activas y/o coadyuvantes
 - d) ajuste del valor del pH de la suspensión acuosa o solución a un valor del pH de pH 3,0 a pH 6,5
 - e) preparación de una suspensión acuosa o una solución de un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos, y ajuste del valor del pH de la solución con lejías/ácidos, preferiblemente lejías a un valor del pH entre pH 3,0 y pH 6,5
 - 25 f) reunión de las suspensiones o soluciones preparadas bajo a)-d) y bajo e), y eventualmente, ajuste del valor del pH a pH 3,0 a 6,5
 - g) vertido o aplicación a brocha o pincel de la mezcla en un molde adecuado o sobre una superficie adecuada
 - 30 h) congelación de la mezcla e
 - i) liofilización de la mezcla bajo formación de la composición liofilizada.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que, a continuación de la etapa i), la composición liofilizada se lleva mediante corte a una forma deseada, preferiblemente a una forma de lámina, apósito o máscara.
- 35 7. Composición liofilizada, obtenible según el procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 8.
8. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7, en donde al menos un polímero a base de ácidos poliacrílicos y sales de los mismos se elige del grupo de los carbómeros.
9. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 8, en donde al menos un polímero natural se elige del grupo del ácido hialurónico y sus derivados.
- 40 10. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 8, en donde al menos un polímero natural adicional se elige del grupo del ácido hialurónico y sus derivados y al menos un polímero natural adicional se elige del grupo del carragenano y sus derivados.
11. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 11, en donde está contenida al menos un coadyuvante del grupo de los aceites cosméticos, preferiblemente triglicéridos, de manera particularmente preferida triglicéridos del ácido caprílico/caproico.
- 45 12. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 11, para uso como agente farmacéutico.
13. Composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 11, para uso como apósito para heridas.
14. Uso de la composición liofilizada según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 11, como agente cosmético.

15. Combinación de kit de partes que contiene al menos una composición liofilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 13, así como al menos una solución acuosa que contiene una o varias sustancias activas y/o eventualmente uno o varios coadyuvantes, en una disposición coherente tridimensional.