



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI1001930-8 A2



* B R P I 1 0 0 1 9 3 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/04/2010
(43) Data da Publicação: 26/04/2011
(RPI 2103)

(51) Int.CI.:
A61K 47/36
A61K 47/32
A61P 17/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO LIOFILIZADA

(30) Prioridade Unionista: 22/04/2009 EP 09 158478.9

(73) Titular(es): Dr. Suwelack Skin & Health Care AG

(72) Inventor(es): Claudia Elsinghorst, Karin Wiesweg, Ralf Malessa

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO LIOFILIZADA. A presente invenção refere-se a composições liofilizadas com-preendendo a) pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílico e seus sais, b) pelo menos um polímero natural, c) opcionalmente, pelo menos, um outro polímero que difere de a) e b) e d) opcionalmente um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares. A invenção, além do mais, refere-se a um processo para a preparação de tais composições liofilizadas, a combinação de tais composições liofilizadas em arranjos de kit de peças em conjunto com soluções aquosas e o uso das composições liofilizadas e de combinações do kit-de-peças para uso cosmético e farmacêutico, em particular para uso como uma máscara cosmética ou como uma cobertura de ferimento e para a preparação de agentes farmacêuticos para o tratamento de ferimentos dérmicas, tais como, em particular, ferimentos crônicos, úlceras venosas ou de decúbito.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO LIOFILIZADA".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a composições liofilizadas compreendendo

5 a) pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais,

b) pelo menos um polímero natural,

c) opcionalmente, pelo menos, um polímero que difere de a) e b)

10 e

d) opcionalmente um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.

A invenção, além disso, refere-se a um processo para a preparação de tais composições liofilizadas, a combinação de tais composições liofilizadas em arranjos de kits de peças em conjunto com soluções aquosas e o uso de composições liofilizadas e combinações de kits de peças para uso cosmético e farmacêutico, em particular para uso como máscara cosmética ou como cobertura de ferimento e para a preparação de agentes farmacêuticos para o tratamento de ferimentos dérmicos, tais como, em particular, ferimentos crônicos, úlceras venosas ou de decúbito.

Vários agentes para tratamento cosmético e terapêutico de seres humanos e/ou do corpo de animal são conhecidos nas mais diversas apresentações e formas de administração. Composições e agentes sob a forma sólida, formulações secas configuradas como esponjas, folhas, matriizes, compressas, pastilhas, lâminas, máscaras, camadas ou outras formas planas, bem como aqueles sob a forma de corpos moldados de grande formato que desempenham aqui um papel importante, em particular no campo farmacêutico de cuidados com ferimentos, mas também cada vez mais no campo de cosméticos. Essas modalidades são particularmente adequadas para o tratamento externo e regional e cuidados da pele, e em particular para o tratamento de lesões ou ferimentos areais da pele. Dependendo da finalidade do tratamento desejado, ou do campo de uso escolhido para tais

revestimentos, particular, às vezes material muito específico e requisitos funcionais são impostos em tais composições, em particular sobre a sua composição química e seu modo físico ou bioquímico de ação e função. Especificamente no caso do tratamento cutâneo externo, as interações bioquímicas complexas e modos de funcionar com o órgão "pele" devem ser lembradas.

Neste contexto, o cuidado e a proteção da pele, por exemplo, por um tratamento cosmético, e a restauração, cura ou alívio das disfunções ou lesões da pele através de um tratamento terapêutico são de importância 10 virtualmente igual.

Cuidado e proteção preventiva por um tratamento cosmético pode ser alcançado, em particular através da aplicação e da introdução de compostos ativos, nutrientes e/ou substâncias de cuidados, mas também ajudando e melhorando a proteção física e mecânica e/ou as propriedades 15 de barreira, tais como elasticidade, suavidade/aspereza, secura ou equilíbrio bioquímico da pele. Em particular, assistindo, protegendo, regulando e melhorando a umidade e o conteúdo de gordura, em especial o chamado "fator de hidratação natural" (NMF) e a função de barreira da pele constituem aqui um elemento importante do tratamento.

20 Em caso de lesão ou comprometimento da pele ou de uma de suas funções centrais, é de particular importância o tratamento que é acompanhado por um alívio, cura ou ação de restabelecimento. Tal tratamento terapêutico pode da mesma maneira ser efetuado através do fornecimento de substâncias ativas específicas, substâncias de cura ou compostos ativos 25 tendo uma ação positiva, ou por métodos físicos ou bioquímicos de assistência adequados os quais ajudam e influenciam favoravelmente a autocura. A natureza e o escopo de tal tratamento terapêutico, neste contexto dependem em particular da natureza da lesão ou disfunção e devem ser combinadas especificamente para as camadas da pele afetada. No domínio do tratamento de ferimentos, o chamado gerenciamento de exsudato do ferimento, debridamento do ferimento ou influencia e regulagem do clima do ferimento, devem ser mencionados aqui em particular.

Para ambos os campos, os cosméticos de tratamento e no campo terapêutico do tratamento da pele, o uso de formulações de formas sólidas, secas, absorventes ou hidratáveis, em particular na forma de folhas planas, coberturas ou máscaras, é especialmente adequado, em princípio, e 5 também já amplamente difundido. Neste contexto, as formulações que, em adição à aplicação de compostos ativos, também, eles próprios já têm uma ação de hidratação da pele são de interesse em particular. Isto é igualmente relevante para cosméticos e tratamento terapêutico da pele.

Em particular, formulações baseadas em hidrocoloides expansíveis hidrofílicos ou polímeros são conhecidas e usadas para esta finalidade. 10 A partir do campo terapêutico de tratamento especificamente de ferimentos, hidrogéis em particular, são conhecidos como agentes de tratamento de ferimentos. Neste contexto, os hidrogéis distinguem-se particularmente por um alto conteúdo de água ou uma absorção de líquido alta e capacidade de armazenamento, como um resultado dos quais eles são particularmente apropriados para o tratamento de ferimentos úmidos. Os hidrogéis baseados em poliacrilatos e seus derivados e aqueles com base em ácidos poliacrílicos e 15 sais derivados dos mesmos são composições particularmente apropriadas. Em particular, os polímeros de ácido acrílico sintético dos chamados grupos "carbômeros" são distinguidos por uma capacidade de absorção de água particularmente boa. Neste contexto, de acordo com a USP-NF, British 20 Pharmacopoeia, o United States Adopted Names Council (USAN) e a Cosmetic, Toiletries and Fragrance Association (CTFA), o termo "carbômero" descreve o grupo dos carbopols. Carbômeros também são conhecidos pelo 25 termo "superabsorvedores".

Essas substâncias são capazes de absorver várias vezes seu próprio peso - até 1.000 vezes - de líquidos (geralmente água ou água destilada) são chamados de "superabsorvedores" (também: polímeros superabsorventes). Em termos químicos, os carbômeros são copolímeros 30 compostos de ácido acrílico e de acrilato de sódio, opcionalmente agentes de reticulação adicionais e/ou derivados de ácido acrílico, sendo possível a composição química dos carbômeros variar.

Poliacrilatos, seus derivados ou também carbômeros, e superabsorvedores têm um amplo espectro de uso tanto na estética e na área médica. Em cosmética, carbômeros ou superabsorvedores são empregados como componentes de aumento de viscosidade em cremes e loções, como descrito por exemplo, na DE 10195737. Ao aumentar a viscosidade de um produto final, eles neutralizam uma fase de separação da fase lipofílica e hidrofílica, adicionalmente aos emulsificadores, conduzindo a uma rica textura e contribuem, entre outras coisas, para uma agradável sensação na pele após a aplicação. Produtos de hidrogel puro com um componente de viscosidade com base apenas em poliacrilato, que contêm pouco ou nenhum óleo e apenas uma pequena quantidade de emulsificadores, adquirem a sua fase de estabilidade, principalmente através da viscosidade dos poliacrilatos neles contida.

Com base na capacidade de poliacrilatos, além de suas boas propriedades de aumento de viscosidade, também de absorção das quantidades extremas de líquidos aquosos e de armazenamento e retenção destes, com dilatação extrema, eles são empregados em particular no domínio terapêutico do tratamento de ferimentos, em particular em produtos médicos para o controle do exsudato. O poliacrilato é geralmente empregado aqui no estado seco, em pó ou em grânulos.

A preparação de micro ou nanopartículas ou materiais granulares a partir de polímeros de ácido poliacrílico também é conhecida, tais partículas geralmente são preparadas a partir de misturas de ácido poliacrílico com estabilização adicional de polímeros naturais ou semissintéticos. Assim, WO 00/22083 descreve materiais granulados nanoporosos baseados em soluções de ácido acrílico/carboximetilcelulose, e WO 05/123034 descreve sistemas microparticulados, por exemplo, com base em misturas de polimetacrilato e soluções de alginato de sódio, que são em cada caso, obtidos por nebulização por spray e liofilização das misturas de polímero de poliacrilato.

O uso de polímeros de ácido poli-acrílico para a preparação de partículas de microgel e sua utilização para o encapsulamento de componentes ativos, por exemplo, sob a forma de uma suspensão de partículas de

microgel aplicada a um revestimento de ferimento de algodão oxidado, é conhecido a partir de GB 2431104.

Coberturas de ferimentos à base de polímeros de ácido poliacrílico são, além disso, muitas vezes combinadas com compostos ativos que 5 se diz ter uma influência positiva na cicatrização de ferimentos. Dessa maneira, por exemplo, uma combinação com fibronectina é descrita no WO 01/13967 ou uma combinação com o colágeno fibrilar é descrita na GB 2080814, ou uma combinação com fatores de crescimento, como PDGF e VEGF, é descrita no WO 08/070270.

10 Além disso, por exemplo, WO 07/122232 descreve composições liofilizadas para tratamento de ferimentos, que são obtíveis por extrusão ou processos de eletrofiação de misturas de gelatina com ácidos poli-acrílicos.

15 Hidrogéis com componentes de poliacrilato e acrilatos são empregados por outro lado como colas ou adesivos no campo dos agentes de cuidados terapêuticos de ferimentos.

Tanto em cosmética como em terapêutica do tratamento da pele, no entanto, essas formulações as quais, além de alta velocidade de umidificação e uma alta absorção de água e capacidade de retenção, adicionalmente têm um bom umedecimento e ação hidratante da pele, o que significa dizer também uma boa capacidade de liberação de água, são preferencialmente também desejáveis. A ação de hidratação no tratamento cosmético da pele desempenha um papel essencial na melhoria da natureza mecânica e física da pele, por exemplo, com relação à elasticidade e maleabilidade. No campo do tratamento de ferimentos, se empregada em ferimentos secos, uma ação de hidratação é importante para melhorar e ajustar o ambiente do ferimento e, portanto, para assistir as condições de cicatrização do ferimento. Uma possibilidade adequada para combinação de absorção de líquidos ou de absorção com hidratação e umedecimento compreende combinar esses componentes que podem satisfazer ambos os requisitos de uma composição. Misturas de poliacrilatos com uma alta absorção de água e capacidade de retenção e hidrocoloides, tais como, por exemplo, polímeros naturais, tais como polissacarídeos, em particular, alginatos, ácido

hialurônico, carrageninas ou celuloses, com boas propriedades de hidratação são adequadas, em especial para isso.

É ainda mais desejável em uso cosmético, em particular, mas também no uso terapêutico externo, proporcionar uma composição que é 5 configurada, em certa medida como um produto não-enxaguável. Para isso, o produto deve ser configurado, de modo que ele pode permanecer na pele ou no cabelo quase completamente e praticamente sem resíduos. Tais produtos não-enxaguáveis devem ter, além disso, uma certa viscosidade, para ser capazes de fornecer ao usuário uma formulação substancial que é fácil 10 de aplicar. Esforços são feitos para fornecer composições que, com pouco agente de enchimento ou material de substância auxiliar, mas idealmente com conteúdos de compostos ativos altos, no entanto, possuem uma viscosidade de uso elevada.

Polímeros à base de ácidos poliacrílicos e seus sais, em particular 15 os chamados superabsorventes ou também hidrogéis, são adequados, em especial para esses fins.

Hidrogéis que contém água para tratamento de ferimentos são muitas vezes também oferecidos como géis amorfos em tubos ou seringas. 20 Esses hidrogéis tipo-gel são conhecidos, por exemplo, a partir de EP 583170, com base em polímeros sintéticos puros, como por exemplo, poliacrilato, ou com base em polímeros naturalmente estruturados puros, como no WO 97/03710.

Misturas de gel de polímeros sintéticos e naturalmente estruturados são descritos também na técnica prévia, como por exemplo, na EP 25 737703, cujo assunto é os hidrogéis poliméricos amorfos ou líquidos a partir de copolímeros estabilizados com polissacarídeos, ou na EP 1779836, que descreve hidrodispersões baseadas em misturas de poliacrilatos e hidroxipropilguar.

DE 102005035879 descreve um hidrogel aquoso para tratamento 30 de ferimentos que, adicionado a um derivado de ácido acrílico sintético com alta capacidade de absorção de água, contém pelo menos um polissacarídeo formador de gel e uma mistura eletrólita de pelo menos dois eletróli-

tos diferentes. Este hidrogel tem um conteúdo de água de pelo menos 50% em peso e tem, segundo a descrição, especialmente boa absorção e, ao mesmo tempo propriedades hidratantes com uma boa capacidade de modelagem e estabilidade dimensional do gel.

5 Uma desvantagem de tais formas de aplicação líquidas, semilíquidas ou em gel, é em princípio, a alta suscetibilidade à decomposição e ataque microbiano, o que exige medidas de conservação. Neste contexto, a adição de conservantes químicos em particular, é indesejável. Métodos físicos de conservação, tais como a irradiação ou tratamento térmico, têm uma
10 ação direta sobre a estrutura dos agentes gelificantes e, portanto, na viscosidade da composição.

Estes métodos normalmente conduzem a alterações de viscosidade que só podem ser ajustadas com dificuldade e são incontroláveis.

15 Formulações em forma de gel, pó ou granulado, como regra geral, são difíceis de aplicar no e sobre o ferimento devido ao seu estado não-coesivo, disforme, e dimensionalmente instável. Tais composições não-coesivas também são difíceis de dosar por quantidade. Além disso, a distribuição uniforme de formulações do tipo pulverulentas/gel é um problema.

20 Essas formas de aplicação que têm uma forma sólida, coesiva e podem ser combinadas e adaptadas bem na configuração de sua forma e tamanho para as partes do tratamento às quais devem ser aplicadas são, por conseguinte, preferencialmente empregadas. Neste contexto, as formulações destinadas a tratamentos de pele, de preferência têm uma configuração planar que torna possível a aplicação simples e uniforme. Neste contexto, a formulação adequada deve ter, adicionalmente, uma determinada estabilidade dimensional e uma coesão mecânica, de modo que, além de, primeiro, ser simples de aplicar, a capacidade adicional para a modelagem em ou na área de tratamento é idealmente também possível. Além disso, é desejável que tais formulações planas, secas, tenham forma e dimensão adaptadas à área a ser tratada, para as quais uma determinada estabilidade mecânica das formulações, é igualmente necessária.
25
30

Para ser capaz de fornecer hidrogéis ou composições de hidro-

coloide hidratáveis, expansíveis em uma forma coerente e plana com as propriedades desejadas no que diz respeito ao tratamento de conservação, facilidade de aplicação, estabilidade dimensional e capacidade de modelagem, estes são frequentemente oferecidos em uma forma seca, por exemplo, na forma de filmes, folhas, tampões ou compressas. Formulações secas também são vantajosas em relação a formulações contendo água ou úmidas, com relação ao armazenamento e transporte.

Para ser capaz de trazer hidrocoloides ou componentes de hidrogel, em particular géis de poliacrilato, em uma forma plana, por exemplo, em forma de folha ou cobertura, é necessária uma determinada estabilização mecânica da composição de hidrogel seco, pois caso contrário, o material se desintegra facilmente em grânulos ou pó após a secagem, por exemplo, durante a retífica mecânica, tais como o corte na forma desejada, ou também já durante o manuseio, em particular de composições secas da grande área.

Tais formulações de hidrogel seco ou polímero que, através da aplicação a um sólido, de preferência, veículo têxtil e/ou insolúvel, são estabilizados mecanicamente e levados para uma forma planar a qual pode ser aplicada, são conhecidas da técnica anterior.

Dessa maneira, WO 01/82886 descreve uma "placa" de cosmético liofilizado de uma composição hidrocoloide reidratável que pode conter polissacarídeos naturais, tais como alginatos, hidrocoloides semissintéticos, tais como celulose, ou ainda polímeros sintéticos, como poliacrilatos, e que é obtida pela aplicação da composição hidrocoloide a um veículo sólido aderente ao mesmo, por exemplo, sob a forma de um não tecido, uma rede ou uma espuma reticulada, por exemplo, de poliuretano e posterior liofilização. O veículo aderente aqui é decisivo para a obtenção de uma estabilidade mecânica adequada durante o processo de liofilização e durante o manuseio e posterior aplicação das "placas", e torna possível fornecer, primeiro, a composição da "placa" desejada ou a forma de máscara. No processamento de polímeros de ácido poli-acrílico na indústria de cosméticos, o pH é normalmente neutralizado, portanto, também no processo das composições

descritas, que são neutralizadas por meio de hidróxido de sódio. Isso leva à falta de estabilidade de tais composições em liofilização e posterior manuseio, razão pela qual é necessária a aplicação a um veículo estabilizador, insolúvel.

5 Composições de hidrocoloide secas ou de hidrogel adicionais, em forma de folhas planas ou máscaras, que são estabilizadas pela aplicação da composição de hidrocoloide com um sólido, são conhecidas a partir dos WO 99/20318 e WO 97/41900, onde composições de hidrocoloide solúvel em água, por exemplo, com base em alginato, são aplicadas a um substrato sólido por despejo, e adicionalmente estabilizadas sobre este por reticulação com íons de metal, antes de as formulações serem submetidas a uma secagem por congelamento.

10

As máscaras ou placas de uma mistura de polímeros sintéticos estruturados, como, por exemplo, poliacrilato, e hidrocoloides naturais, como 15 por exemplo, alginato e celulose, que são descritos na DE 60113937 (surgindo do WO 01/82886 acima mencionado), são estabilizados por meio de aplicação a uma matriz de portadores fibrosos sólidos de tal forma que as formulações liofilizadas do portador podem ser cortadas em um formato desejado. As desvantagens de tais formulações fixadas a um portador são a 20 não homogeneidade do material e, em particular, a necessidade de remoção da matriz de portadores insolúveis, geralmente sintéticos a partir ou fora da parte do corpo ou também do ferimento a ser tratada. Em particular, quando composições hidrocoloides que podem ser reidratadas para um gel são utilizadas no tratamento de ferimentos, constituintes insolúveis ou não reidratáveis 25 da composição são indesejáveis, uma vez que, por exemplo, estes não são absorvidos ou podem ser lavados para fora do ferimento com o exsudato do ferimento somente com dificuldade. Em um tratamento cosmético usando uma composição de hidrogel que podem ser reidratadas para um gel viscoso, também, é indesejável uma matriz de portadores insolúvel, uma vez 30 que tal camada portadora impede a modalidade dos princípios ativos e substâncias ativas presentes na composição, em especial, por exemplo, pela massagem da composição de gel hidratado sobre a pele. Também é difícil

para a composição de hidrogel relevantes para o tratamento de se separar novamente da matriz portadora, que em regra não é relevante para o tratamento real, durante o uso. Neste contexto, a remoção da matriz de suporte, uma determinada quantidade de composição de hidrogel aderente a este ou 5 incorporado neste é sempre também removida, o que a faz, então, já não estar disponível para o tratamento real. Como resultado, por um lado uma aplicação reproduzível e dosada com precisão do agente de tratamento ou de compostos ativos não é possível, e por outro lado recursos materiais não usados são desperdiçados por este meio, que também é indesejável, sob os 10 aspectos econômicos.

O fornecimento de composições mecanicamente estáveis, de hidrocoloides secas, em particular em uma configuração plana, que são estabilizadas sem o uso de tais materiais portadores insolúveis, coesivos planos, é conhecida, por exemplo, a partir DE 4328329 ou WO 01/78692, nos 15 quais são descritas as membranas ou máscaras baseadas em polímeros naturalmente estruturados liofilizados, por exemplo, com base em alginato de sódio. Neste contexto, as matrizes de DE 4328329 são estabilizadas pela adição de fibras soltas dilatadas, como, por exemplo, fibras têxteis de raiom, ou por uma reticulação de cálcio, de tal forma que os blocos moldados e 20 liofilizados podem ser cortados na forma de máscara desejada. As matrizes de gel liofilizado de acordo com WO 01/78692 são igualmente estabilizadas mecanicamente por reticulação parcial, em particular por íons de cálcio. Neste contexto, no entanto, nenhum dos documentos descreve misturas de hidrocoloides naturais com polímeros estruturados sintéticos, tais como, em 25 particular, aqueles baseados em poliacrilato e seus derivados.

Os documentos WO 95/19795 ou GB 2.401.879 também meramente descrevem formulações de hidrogel do tipo folha seca ou esponja seca que adquirem estabilização pela adição de fibras têxteis, por exemplo, de raiom (viscose) ou algodão, ou fibras de polímero sintético não-expansíveis, por exemplo, com base em poliamida, poliéster ou poliéster. 30

WO 03/051412, por contraste, descreve materiais esponjosos adsorventes liofilizados, por exemplo, sob a forma de folhas uniformes, que

são obtidos a partir de polímeros de ácido poliacrílico sintéticos e também são estabilizados com tais matérias de fibras têxteis sintéticas insolúveis, tais como, em especial, com fibras de carboximetilcelulose.

A adição de fibras têxteis insolúveis ou de outros componentes 5 de fibras sintéticas não-expansíveis a tais formulações de hidrogel rehidratáveis, que são solúveis pela formação de gel, é indesejável para a estabilização na medida em que no gel re-hidratado estes têxteis insolúveis e componentes de fibras não expansíveis formam um componente insolúvel que, especialmente em um tratamento cosmético, requer remoção cara e 10 indesejável pela limpeza após o tratamento real. Esses componentes insolúveis e não-expansíveis também não são absorvíveis ou degradáveis, por exemplo, em um ferimento, e as partículas de corpos estranhos em um ferimento são potenciais desencadeadores de focos de granulação causada por processos de encapsular. Esses focos de granulação, além disso, representam um risco potencial de infecção, o que é indesejável, em especial 15 nos ferimentos que por si só já se curam mal ou nos ferimentos crônicas geralmente em condições de meio muito instáveis. Os corpos estranhos em particular geralmente devem ser retirados do ferimento de uma maneira envolvida, por enxágue.

20 No caso da estabilização por reticulação química da composição, os componentes de polímero solúvel, em princípio, são convertidos em uma composição insolúvel em água, que é firmemente ligada irreversivelmente em condições de uso convencional, como resultado da qual torna-se possível o fornecimento de composições hidrocoloides secas, em especial 25 em configuração de folha plana, espuma ou esponja.

Em adição ao descrito na DE 4328329, formulações estabilizadas desta forma por reticulação também são conhecidas a partir do WO 01/78692, WO 99/20318 ou WO 97/41900 já citados, por exemplo, WO 97/39781 e WO 96/13285, nos quais são descritas as esponjas e espumas 30 liofilizadas que são estabilizadas por ligações cruzadas, têm uma elevada capacidade de absorção e são baseados em hidrocoloides naturais para o tratamento de ferimentos. Composições liofilizadas de misturas de pelo me-

nos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais, com pelo menos um polímero natural, tais como, em particular, alginatos, ácido hialurônico, carragenina ou celulose, que estão na forma de uma matriz de portadores ou livres de fibras homogêneas, mecanicamente estáveis, neste contexto 5 também não são aqui descritas.

Por contraste, essas misturas são, em princípio, o objeto do WO 03/068843, onde são obtidos os chamados complexos inter-polieletrolíticos de misturas ionicamente reticuladas de polímeros de ácido poliacrílico com quitosana, que pertencem ao grupo dos polímeros naturais. Os géis obtíveis 10 através destes também podem ser liofilizados, a configuração na forma de matrizes coesas ou coberturas não sendo descrita. Em vez disso, os géis secos são moídos para dar um material em partículas. Uma estabilidade inadequada para o fornecimento em forma de folhas coesas pode ser concluída a partir deste.

15 Essas misturas são, além disso, conhecidas também por DE 19710369, que descreve os não-tecidos insolúveis em água, quimicamente reticulados ou máscaras para uso cosmético baseadas em quitosana e seus derivados, que são reticuladas com agentes de reticulação tais como, em particular, os ácidos poli-acrílicos. A estabilidade suficiente para o fornecimento 20 sob a forma de máscaras ou não-tecidos é alcançada aqui pela reticulação química do polímero poliacrilato com o polímero natural quitosana, que pertence ao grupo dos polímeros catiônicos, enquanto que as misturas de poliacrilato/derivados de poliacrilato com os chamados polímeros naturais aniónicos, como por exemplo, alginatos, ácido hialurônico, carragenina e/ou 25 celulose, também não são o assunto do conteúdo desta descrição.

Estabilizações obtidas por reações de reticulação não podem ser reidratadas ou podem ser re-hidratadas somente com grande dificuldade, com a dissociação e formação de gel, para assim formar composições solúveis. Ligações cruzadas parciais para a obtenção de compostos de gel 30 reidratáveis, como descrito no WO 01/78692 ou no WO 03/068843, não são próprias para a obtenção de estabilização adequada para fornecer composições mecanicamente estáveis, cortáveis, especialmente no caso de hidro-

géis à base de misturas de poliacrilato/derivados de poliacrilato e hidrocoloides naturais. Além disso, a dissolução de tal reticulação química requer a adição de reagentes químicos específicos no líquido de hidratação, que por um lado comprometem severamente a flexibilidade na escolha da composição de tais líquidos, e, além disso, é indesejável, devido às possíveis incompatibilidades potenciais de adições químicas.

O objetivo da presente invenção foi, portanto, fornecer uma composição liofilizada, que tem uma alta absorção de umidade e alta capacidade de retenção e, neste contexto, no entanto, também tem um hidratante, ou seja, ação umectante e que podem ser fornecidos sob a forma de uma configuração plana, por exemplo, sob a forma de máscaras, coberturas, chapas ou compressas, e na forma de corpos modelados de grande formato. Esta composição deve, além disso, ser hidratável sob a adição de líquidos hidrofilicos para formar um gel homogêneo, finamente disperso que é substancialmente livre de partículas macroscópicas ou componentes de fibra, a fim de ser adequado em particular para o tratamento da pele, cosmético e terapêutico.

Composições tipo esponja ou corpos formatados que têm uma adequada estabilidade mecânica e que podem ser convertidas em formas de aplicação através de corte, tais como aqueles sob a forma de máscaras, folhas, compressas ou coberturas podem ser preparados por liofilização pela combinação de polímeros de estrutura natural de formação, tais como, nomeadamente, aqueles do grupo de polímeros aniónicos, em especial do grupo de polissacarídeos, como por exemplo, alginatos, com pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais, como, por exemplo em especial as do grupo dos carbômeros. Tais composições liofilizadas de acordo com a invenção são re-hidratáveis sem resíduo em grande medida e rapidez, com a formação de gel, e tem uma alta absorção de umidade e capacidade de retenção e uma boa ação hidratante e umectante.

Composições liofilizadas que compreendem polímeros sintéticos de ácido poliacrílico em combinação com um polímero natural do grupo de alginatos são conhecidas, por exemplo, dos WO 99/65538 e WO 01/28600.

Nestes, estão descritas coberturas de ferimentos que, em adição aos acima referidos hidrocoloides poliméricos, além disso, contém compostos ativos contendo iodo. As composições de WO 99/65538, além disso, são de preferência preparados em um pH de 3 - 6,5.

5 Composições liofilizadas na forma de um material coesivo, parecido com uma esponja em folha contendo polímeros sintéticos de ácido poliacrílico em combinação com um polímero natural do grupo de ácido hialurônico e seus derivados são conhecidos, além disso, por exemplo, do WO 94/01468, onde estão descritos uma neutralização com bases inorgânicas e
10 nenhum trabalho em valores de pH ácidos.

15 Agora, foi descoberto, surpreendentemente, que tais composições liofilizadas podem ser melhoradas decisivamente no que refere-se à sua absorção e capacidade de retenção de líquidos, se esses polímeros sintéticos do grupo dos ácidos poliacrílicos são combinados com polímeros naturais a partir do grupo alginatos e com um outro polímero natural do grupo do ácido hialurônico e seus derivados e, opcionalmente, a partir do grupo
15 carrageninas.

20 Descobriu-se agora, surpreendentemente que, além disso, tais composições liofilizadas possíveis, para a capacidade de retenção de líquidos, em particular para os fluidos fisiológicos, ser melhorada decisivamente ou manter estável com as composições de acordo com a invenção. Isto é de particular importância, sobretudo no domínio do tratamento de ferimentos, por exemplo, na gestão do exsudato do ferimento, ou para a aplicação de
25 soluções fisiológicas de composto ativo, mas também em cosmética no uso de soluções fisiológicas e, portanto, são usados cosméticos particularmente compatíveis ou ativadores.

30 Neste contexto, são mantidas as propriedades desejadas acima mencionadas como boa processabilidade, estabilidade mecânica, em particular, alta estabilidade para o corte, manuseio mais fácil, elevada compatibilidade, e etc. Tal melhoria é, portanto, de grande interesse, em especial para os referidos campos de utilização no uso cosmético e medicinal.

Neste contexto, outros polímeros sintéticos ou naturais, tais co-

mo precisamente a carragenina ou, por exemplo, colágeno ou celulose ou de seus derivados, e também os compostos ativos e/ou substâncias auxiliares, podem, além disso, ser adicionados a tais composições.

Nenhum dos documentos mencionados descreve uma composição 5 liofilizada, sob a forma de um material mecanicamente estável, coesivo, semelhante à esponja em folha contendo polímeros sintéticos de ácido poli- acrílico em combinação com um polímero natural do grupo de alginatos e um outro polímero natural do grupo de ácido hialurônico e seus derivados e, 10 opcionalmente, a partir do grupo das carrageninas e/ou do grupo dos colágenos e/ou celuloses. Além disso, nenhum dos documentos descreve tais composições com um pH ácido de 3 - 6,5 ou composições correspondentes que podem ser obtidas através do trabalho em tais valores de pH ácido.

Na combinação de poliacrilatos e seus derivados com polímeros naturais ou hidrocoloides naturais, tais como os do grupo dos polissacáridos, 15 em particular, alginatos, carrageninas ou celuloses, a interação muito específica entre os componentes do polímero na mistura aquosa deve ser levada em consideração.

A classe de substâncias dos carbômeros (polímeros sintéticos de ácido acrílico) inclui polímeros ramificados volumosos que carregam grupos 20 de ácido carboxílico como unidades funcionais essenciais. Estes ácidos carboxílicos podem ter estados diferentes de carga em função do pH.

Soluções de carbômero aquosas reagem acidicamente, e com o aumento do pH ou com aumento da neutralização e uma mudança do pH na faixa alcalina dos grupos ácidos sofrem uma desprotonação, como resultado 25 do que a matriz polimérica se torna negativamente carregada. Devido ao deslocamento da carga, ocorre uma repulsão intramolecular da cadeia de polímeros com carregados negativamente, o que resulta em um desdobramento tridimensional. Os grupos carboxilato são hidratados e a molécula do polímero absorve água e dilata. Um aumento de viscosidade intrínseca resulta 30 como um efeito mensurável da neutralização do carbômero.

Este desdobramento da molécula devido à repulsão eletrostática intramolecular e o aumento associado em viscosidade de uma solução de

carbômero aquosa é altamente dependente do pH. Este processo é reversível, ou seja, com o aumento da protonação a matriz polimérica é neutralizada, a repulsão eletrostática é reduzida e a molécula como se fosse entrar em colapso, como resultado do qual a viscosidade da solução diminui.

5 A redução da viscosidade intrínseca também pode ser alcançada através da influência de sais ou eletrólitos, como constam, por exemplo, em fluidos fisiológicos. A viscosidade de soluções contendo carbômeros é, portanto, um sistema reversível com uma alta sensibilidade ao pH e eletrólitos.

10 Uma molécula carbomérica que se desdobrou pela neutralização é capaz de sofrer interações em uma composição com outros polímeros. Em particular, interações eletrostáticas de componentes de diferentes cargas podem levar aqui para um elevado potencial de interações e, portanto, uma boa estabilização mecânica de matrizes, posteriormente secas. Este 15 princípio é utilizado em particular pelos assim chamados "complexos inter-polieletrólitos", conforme descrito em "Excipientes de matriz polimérica: Comparando um Novel Complexo Inter-polieletrólito com hidroxipropilmetylcelulose; Zhilei Lu et al. Drug Delivery, vol. 15, número 2, 2008, 87 -96".

20 Neste contexto, o termo "complexos de inter-polieletrólitos" é entendido no sentido de misturas de polímeros de diferente cargas, aqui em especial, uma mistura de quitosana catiônica (poliaminossacarídeo que tem grupos de aminas livres, podendo atuar como um policáton em solução ácida) e carbômeros aniónicos, como também já descrito no referido DE 19710369 e no WO 03/068843. Devido às forças eletrostáticas entre os 25 componentes de polímero de cargas opostas, interações iônicas se desenvolvem, que são significativamente mais fortes do que, por exemplo, as forças de van der Waals ou ligações de ponte de hidrogênio. Os polímeros são praticamente estabilizados por associação ou reticulação "iônica".

30 Por outro lado, se são empregadas misturas de polímeros carregados no mesmo sentido, como, por exemplo, misturas de um carbômero aniónico e um hidrocoloide aniónico, como, por exemplo, o ácido hialurônico ou alginato ou carragenina ou colágeno, está faltando nessa composição o

componente iônico de estabilização. No caso escolhido de carbômero/alginato, por exemplo, se a neutralização é demasiado elevada uma contribuição desestabilizadora devido à repulsão eletrostática é ainda obtida. Uma formulação que seja estável no estado seco e que contenha tais misturas de hidrocoloides carregadas no mesmo sentido só pode ser obtida se as forças desestabilizadoras entre os diferentes componentes poliméricos são mantidas o mais baixo possível, de modo que a composição seca é efetuada exclusivamente através das forças de van der Waals ou ligações de ponte de hidrogênio, tais interações com uma ação significativamente mais baixa de estabilização do que as interações eletrostáticas de polímeros com cargas opostas.

Se carbômeros contidos em uma solução altamente viscosa e desdobrada ao máximo, os quais têm uma densidade de carga negativa elevada no estado desdoblado dilatado, são combinados com outros hidrocoloides aniónicos ou polímeros negativamente carregados, como por exemplo, soluções de alginato, os produtos finais liofilizados de tais soluções possuem, frequentemente, uma estabilidade mecânica insatisfatória devido à repulsão eletrostática dos componentes do polímero carregado no mesmo sentido e por causa da influência dos outros componentes da composição.

Se a densidade de carga dos polímeros aniónicos na solução é reduzida, por exemplo, por uma mudança no pH, a fim de reduzir a repulsão eletrostática de polímeros, com a protonação associada dos grupos carboxilato, o carbômero sofre uma queda na viscosidade intrínseca.

Os produtos finais liofilizados de tais composições de carbômero e hidrocoloides carregados no mesmo sentido, portanto, têm geralmente ou uma estabilidade mecânica inadequada devido a uma viscosidade intrínseca inadequada do carbômero, ou uma estabilidade mecânica inadequada, devido à repulsão eletrostática dos polímeros carregados no mesmo sentido. Este efeito é intensificado, além disso, se tais composições contêm outras substâncias com uma ação eletrolítica, na qual os carbômeros reagem com sensibilidade, como descrito acima.

Pelas razões acima, é, portanto, preferível preparar a composi-

ção liofilizada de acordo com a invenção com o pH ajustado para um valor de pH entre 3,0 e 6,5, de preferência entre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial pH 5,0, para, assim, obter composições liofilizadas, particularmente estáveis mecanicamente, a partir de misturas altamente viscosas de um carbômero com um hidrocoloide natural, em particular com um hidrocoloide aniónico, como por exemplo, um alginato, e com captação líquida melhorada e propriedades de retenção, em particular no que diz respeito a fluidos fisiológicos. Uma redução indesejável da viscosidade ou uma estabilização adicional adversa da composição, por exemplo, através da adição de componentes insolúveis, tais como matrizes de portadora ou de fibras ou por reticulação química, é dito que deve ser evitado por esse ajuste de pH.

Essas composições liofilizadas das quais uma resistência a 1 por cento de solução em peso, ou de suspensão em água a 20°C, tem um pH de 3,0 a 6,5, de preferência entre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial, de preferência pH 5,0 são, portanto, preferíveis.

Foi descoberto, além disso, surpreendentemente, que as composições liofilizadas de acordo com a invenção com um pH entre pH 3,0 e 6,5, de preferência entre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial, de preferência pH 5,0, além disso, tem um ótima velocidade de umidificação, que é de essencial importância para a re-hidratação e conversão em gel para uso em cosméticos ou uso como cobertura absorvente de umidade de ferimento.

Foi além disso descoberto, surpreendentemente, que as composições liofilizadas de acordo com a invenção com um pH entre pH 3,0 e 6,5, de preferência entre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial, de preferência pH 5,0 têm densidades ópticas particularmente elevadas. Neste contexto, foi encontrada uma influência direta do pH estabelecido na densidade óptica a ser alcançada nas composições liofilizadas.

A densidade de carga do carbômero nesta faixa de pH é alta o suficiente para garantir uma repulsão intramolecular suficiente dos grupos

carboxilato (elevada viscosidade intrínseca, suficientemente elevado raio hidrodinâmico), sem permitir que a repulsão intermolecular de carbômeros negativamente carregados com os polímeros naturais mais aniónicos ou componentes mais eletroliticamente ativos, torne-se demasiado elevada.

- 5 Nesta faixa de pH a estabilização da matriz liofilizada via ponte de hidrogênio e de interações van der Waals é suficientemente elevada para matrizes opticamente densas, que são mecanicamente estáveis, em particular estáveis para o corte, a ser obtidas. Se o pH é aumentado para > pH 6,5, a repulsão eletrostática dos componentes de polímero carregados no mesmo
- 10 sentido e os efeitos adversos sobre as ligações de estabilização em ponte de hidrogênio e forças de van der Waals pode tornar-se tão alta que as composições liofilizadas se tornam mecanicamente demasiado instáveis para formar corpos moldados estáveis, de grande formato, ou serem capazes de ser convertidas em formas desejadas através do corte. A umidificabilidade de tais composições também se deteriora drasticamente, como resultado do que, é particularmente preferido um pH da composição liofilizada não superior a pH 5,5.
- 15

Nenhuma composição liofilizada com essa composição de polímero, que pode ser preparada sem componentes adicionais de estabilização e tem correspondentes propriedades físicas, mecânicas e químicas são conhecidas da técnica anterior.

20 A invenção fornece, dessa maneira, composições liofilizadas que incluem pelo menos um polímero à base de ácidos poli-acrílicos e seus sais e pelo menos um polímero natural, e, opcionalmente, pelo menos, mais um polímero natural ou sintético que difere destes polímeros acima referidos, e, opcionalmente, um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares. A invenção, além disso, refere-se a um processo para a preparação de tais composições liofilizadas, a combinação de tais composições liofilizadas em arranjos de kits de peças em conjunto com soluções aquosas e o

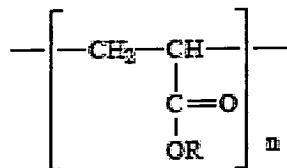
25 uso das composições liofilizadas e de combinações do kit de peças para uso cosmético e farmacêutico, em particular para uso como uma máscara de cosméticos e como uma cobertura para ferimento e a preparação de agen-

30

tes farmacêuticos para o tratamento de ferimentos dérmicos, tais como, em particular, ferimentos crônicos, úlceras venosas ou de decúbito.

No contexto da invenção, a composição liofilizada também é entendida como significando uma composição de hidrogel liofilizada, em particular de um polímero hidrofílico ou uma composição de polímero hidrofílico, hidrocoloidal, polímeros de formação de estrutura, nomeadamente formação de tal composição de hidrogel, e que são capazes de dilatar em líquidos aquosos, com um aumento no volume e aumento da viscosidade. Como resultado, as composições desse tipo no contexto da presente invenção têm uma absorção líquida de alta eficiência e capacidade de armazenamento, ou um alto conteúdo de água no estado dilatado, hidratado.

As composições liofilizadas da presente invenção incluem pelo menos um polímero à base de ácido poliacrílico e seus sais, especialmente o ácido poliacrílico, tais como poliacrilatos e seus derivados, tais como aqueles que têm a estrutura básica



em que R =-H (ácido poliacrílico), ou R = grupo alquila (poliacrilatos). Estes podem ser amorfos e ramificados, e substituídos por outros grupos funcionais ou também presentes em várias formas, por derivação da matriz básica. Neste contexto, alterações químicas seletivas referem-se nomeadamente, aos grupos dos ácidos carboxílicos, por exemplo, por esterificação. A formação de copolímeros mistos (por exemplo, copolímeros em bloco) a partir de matrizes básicas do ácido poliacrílico também é possível.

Os polímeros de ácido acrílico, que são particularmente preferidos de acordo com a invenção são, por exemplo, acrilatos/copolímeros de acrilato de alquila, em especial aqueles baseados em polímeros sintéticos de ácido acrílico, que também são conhecidos pelo nome genérico de "carbômeros" e de acordo com a USP NF, Farmacopeia Britânica, United States Adopted Names Council (USAN) e Cosmetic Toiletries and Fragrance Asso-

ciation (CTFA), inclui o grupo dos Carbopols (Carbopol®, BF Goodrich Company).

Quimicamente, tais carbômeros são polímeros de ácido acrílico, mais precisamente um copolímero de ácido acrílico e de acrilato de sódio, 5 em que a proporção dos monômeros com relação um ao outro pode variar. Homopolímeros de ácido acrílico são reticulados com éter de alila pentaeritritol, éter de alila sacarose ou éter de alila propileno, tais como, por exemplo, os copolímeros de acrilatos de C₁₀-C₃₀-alquila e um ou mais monômeros de ácido acrílico, ácido metacrílico ou ésteres do mesmo, que são re-10 reticulados com um éter alílico da sacarose ou éter de alila de pentaeritritol, também se encontra no grupo de carbômeros.

Por causa da capacidade de absorção de água particularmente boa dos polímeros de ácido acrílico, tal como, em particular, os carbômeros, estes também são conhecidos pelo termo "superabsorventes", que descreve 15 convencionalmente esses polímeros capazes de absorver várias vezes seu próprio peso - até 1.000 vezes - de líquidos (geralmente água ou água destilada). Neste contexto, a capacidade de absorção real depende, em particular, da composição dos líquidos aquosos. Se o líquido é, por exemplo, água pura, a capacidade de absorção é, como regra, significativamente superior, 20 por exemplo, ou de líquidos contendo sal ou eletrólitos, tais como, por exemplo soluções salinas fisiológicas ou fluidos corporais fisiológicos. Isto, possivelmente, é para ser atribuído à sensibilidade desse grupo de substâncias a eletrólitos, que já foi discutido. Se a estrutura molecular é influenciada 25 pelos eletrólitos de modo que viscosidade intrínseca decresce, a molécula, portanto, reduz a sua extensão espacial, resulta em uma menor capacidade para a modalidade de moléculas de água no gel ou na estrutura do polímero, como resultado de que a capacidade de absorção de água é em geral reduzida.

É feita referência às afirmações acima com relação à estrutura e 30 ação e as propriedades associadas nomeadamente no que respeita a natureza física das soluções e do pH e da sensibilidade a eletrólitos de tais moléculas de carbômero.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção, além disso, compreendem pelo menos, um polímero natural. Neste contexto, uma do grupo de polímeros naturais de formação de estrutura é preferencialmente escolhida, de preferência a partir do grupo de polissacarídeos ou glicosaminoglicanos. Neste contexto, verificou-se, surpreendentemente, que, com a composição e método de preparação presente de acordo com a invenção é possível, em particular combinar polímeros naturais de formação de hidrocoloides aniónicos com os ácidos poliacrílicos. Os polímeros naturais são preferencialmente escolhidos entre os polissacarídeos. Polissacarídeos incluem, por exemplo, ou homoglicanos ou heteroglicanos, como, por exemplo, alginatos, em particular alginato de sódio, carragenina (eventualmente também aqui mencionados sob o nome equivalente em Inglês "carrageenan"), pectinas, pululana, tragacanto, goma guar, farinha de alfarrobeira, ágar-ágar, goma arábica, xantana, amidos naturais e modificados, dextrans, dextrina, maltodextrina, quitosana, glucanas, como β -1,3-glucana e β -1,4-glucana, como celulose, mucopolissacarídeos, tais como o ácido hialurônico, etc. Neste contexto, polímeros naturais de formação de hidrocoloides aniónicos descrevem aqueles polímeros que ocorrem naturalmente que formam soluções viscosas em meio aquoso. Eles são polieletrólitos e têm grupos funcionais ionizáveis que carregam uma carga negativa na faixa de pH biológico (neutro).

Tais hidrocoloides aniónicos naturais são, por exemplo, alginatos, ácido hialurônico, carragenina, carboximetilcelulose, goma arábica, ágar-ágar, colágeno, gelatina tipo B, goma karaya, pectina, tragacanto, éter poli metil-vinila/anidrido maleico (Gantrez) etc.

Os polímeros naturais preferencialmente empregados, de acordo com a invenção, tais como, em particular, os do grupo de polissacarídeos, rapidamente têm pesos moleculares médios de aproximadamente 10^3 até cerca de 10^8 , de preferência cerca de 10^4 a 10^6 .

Do grupo de polímeros naturais, os do grupo de alginatos, tais como, em particular, alginato de sódio, são particularmente preferidos de acordo com a invenção. Alginatos de sódio sem cálcio (alginato de sódio

com um conteúdo de cálcio < 3% em peso, mais preferivelmente < 2% em peso, ainda mais, de preferência < 1,5% em peso) são os preferidos.

A composição pode, além disso, também incluir um ou mais outros polímeros do grupo de polímeros naturais, como por exemplo, aqueles mencionados acima, ou também aqueles que, como por exemplo, colágeno ou seus derivados, como por exemplo, colágeno animal ou vegetal, solúveis ou insolúveis, em especial, por exemplo, colágeno de peixes. No entanto, também é possível escolher outro polímero, que difere das mencionadas acima, por exemplo, os do grupo mais sintético e/ou de polímeros naturais modificados. Tais polímeros sintéticos, ou naturais modificados incluem, por exemplo, éteres de celulose, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, derivados de celulose sintéticos, tais como a metilcelulose, carboxicelulose, carboximetilcelulose, ésteres de celulose, éteres de celulose, como hidroxipropilcelulose, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli (metil metacrilato) (PMMA), polimetacrilato (PMA), glicós de polietileno, etc

É preferível que, pelo menos, um outro polímero natural seja escolhido do grupo carrageninas, tais como, em particular, carragenina, e/ou do grupo de mucopolissacarídeos, tais como, em particular, o ácido hialurônico, e/ou do grupo de colágeno, tais como, nomeadamente o colágeno de peixe.

Além disso, é preferível que, pelo menos, um polímero seja escolhido do grupo dos polímeros sintéticos e/ou naturais modificados do grupo de celuloses modificadas, em especial é preferível a partir dessas carboximetilceluloses, em particular de carboximetilcelulose de sódio.

Também é possível utilizar misturas de vários polímeros do grupo de polímeros naturais e/ou do grupo de polímeros sintéticos. Misturas de alginatos e ácido hialurônico e, opcionalmente, carragenina e/ou colágeno e/ou celulose são particularmente preferidos.

Os polímeros da composição liofilizada de acordo com a invenção têm uma boa biocompatibilidade e em particular, são tolerados pela pele e membranas mucosas e não têm potencial toxicológico quando usado em pele intacta, nem quando introduzidos em uma das camadas inferiores da

pele, por exemplo, em ferimentos em que a estrutura natural da pele está danificada ou destruída. Os polímeros de acordo com a invenção também não causam ações de irritação ou reações de intolerância, quando aplicados. Eles são completamente e farmacologicamente aceitáveis e, portanto, 5 adequados como uma forma ótima de material polimérico para a cosmética e uso farmacêutico dérmico de acordo com a invenção.

As composições de acordo com a invenção, além disso, também podem incluir pelo menos um ou mais compostos ativos.

Tais composições liofilizadas de acordo com a invenção 10 preendem de preferência, pelo menos, um composto ativo. Compostos ativos incluem, nomeadamente, compostos cosméticos ou terapêuticos ou farmacêuticos ativos que são adequados para uso externo. Tais composições liofilizadas de acordo com a invenção são, consequentemente, de preferência agentes cosméticos ou terapêuticos.

15 No âmbito da invenção, agentes de cosméticos ou agentes preparados com composição de cosméticos ativa são essencialmente os agentes no sentido dos códigos de Foodstuffs, Commodities and Feedstuffs Code [German = LFGB], ou seja, substâncias ou preparações de substâncias que são destinados para uso externo em seres humanos para a limpeza, o 20 cuidado, ou para influenciar o aparecimento ou o odor de corpo, ou para comunicar impressões odoríferas, a menos que sejam predominantemente destinadas à redução ou eliminação de doenças, sofrimento, lesão corporal ou sintomas patológicos. Neste contexto, os corpos moldados de cosméticos utilizados de acordo com a invenção são, por exemplo, preparações para banhos, agentes para lavagem e de limpeza da pele, os agentes de cuidado da pele, em especial os agentes de cuidado da pele facial, cosméticos para os olhos, agentes para cuidado dos lábios, agentes de cuidado das unhas, agentes de cuidado dos pés, agentes de cuidado dos cabelos, em particular xampus, condicionadores de cabelo, amaciadores de cabelo, etc., 25 agentes de proteção leve, agentes de bronzeamento e clareamento da pele, agentes de despigmentação, desodorantes, anti-idróticos, agentes de depilação, repelentes de insetos, etc. ou combinações de tais agentes.

Exemplos de compostos terapeuticamente ativos (cosmeticamente, opcionalmente, por exemplo, dermatologicamente), incluem: agentes antiacne, antimicrobianos, agentes antiperspirantes, agentes adstringentes, agentes desodorizantes, agentes de remoção de cabelos, agentes de condicionamento para a pele, os agentes de amaciamento da pele, os agentes para aumentar a hidratação da pele, como por exemplo, glicerol ou ureia, agentes de proteção solar, queratolíticos, varredores de radicais livres, agentes antisseborreia, agentes anticaspa, compostos antissépticos ativos, compostos ativos para o tratamento dos sinais de envelhecimento da pele e/ou agentes que modulam a diferenciação e/ou proliferação e/ou pigmentação da pele, vitaminas, tais como a vitamina C (ácido ascórbico) e seus derivados, como, por exemplo, glicosídeos, como glucosídeo de ascorbila, ou ésteres de ácido ascórbico, como o fosfato de ascorbil magnésio ou sódio ou palmitato e estearato de ascorbila, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sais de metalcalinos, tais como sais de sódio e potássio, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalino terrosos, como sais de magnésio e sais de cálcio, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sais de metais trivalentes, como sais de alumínio, de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalinos de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico, tais como sais de sódio e potássio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalinoterrosos, como sais de magnésio e sais de cálcio, de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais de metais trivalentes, tais como sais de alumínio, de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais alcalino metálicos, tais como sais de sódio e potássio, de ésteres de ácido L-ascórbico; sais de metal alcalinoterrosos, tais como magnésio e sais de cálcio, de ésteres de ácido L-ascórbico; e sais de metais trivalentes, tais como sais de alumínio, de ésteres de ácido L-ascórbico.

Compostos ativos que tem efeito colateral irritante, como os ácidos alfa-hidróxi, ácidos β -hidróxi, ácidos alfa-ceto, ácidos β -ceto, os retinoides (ácido retinol, retinal, rético), antralina (dioxiantranol), antranoides, peróxidos (em particular peróxido de benzoíla), minoxidil, sais de lítio, antimetabolitos, vitamina D e seus derivados; catecóis, flavonoides, ceramidas, áci-

dos graxos poli-insaturados, ácidos graxos essenciais (por exemplo, o ácido gama-linolênico), enzimas, coenzimas, inibidores da enzima, agentes hidratantes, agentes calmantes da pele, detergentes ou agentes de formação de espuma, e agentes de enchimento por entrelaçamento inorgânicos ou sintéticos, ou substâncias decorativas, tais como pigmentos ou matérias corantes e partículas coloridas para fundações, formulações de maquiagem, e outros agentes para adorno cosmético e modelagem colorida de olhos, lábios, rosto, etc. e agentes abrasivos.

Extratos de compostos ativos vegetais ou extratos ou substâncias individuais obtidas daí podem ainda ser mencionados. Geralmente, o extrato de composto ativo vegetal é, em regra, escolhido do grupo que consiste em extratos vegetais sólidos, extratos vegetais líquidos, extratos vegetais hidrofílicos, extratos vegetais lipofílicos, constituintes individuais das plantas e suas misturas, como os flavonoides e suas partes sem açúcar: rutina, queracetina, diosmina, hiperósideo, (neo) hesperidina, hesperitina, Ginkgo biloba (por exemplo, glicosídeos de ginkoflavona, extrato de Crataegus (por exemplo, procianidinas oligoméricas), trigo mourisco (por exemplo, rutina), sófora japonica (por exemplo, rutina), folhas de bétulas (por exemplo, glicosídeos de queracetina, hiperósideo e rutina), flor de pessoa idosa (rutina, por exemplo), flor de tília (por exemplo, óleo essencial com queracetina e farnesol), óleo de erva de São João (por exemplo, extrato de azeite de oliva), Calêndula, Arnica (por exemplo, extratos óleo da flor com o óleo essencial, extratos polares com flavonoides), Melissa (por exemplo, flavonas, óleo essencial); imunoestimulantes: Echinacea purpurea (por exemplo, extratos alcoólicos, seiva fresca, suco pressionado), Eleutherococcus senticosus; alcaloides: Rauwolfia (por exemplo, prajmalina), pervinca (por exemplo, vincamina); outros fitofarmacêuticos: Aloe, castanha-da-índia (por exemplo, escina), alho (por exemplo, óleo de alho), abacaxi (por exemplo, bromelina), ginseng (por exemplo, ginsenosídeos), fruto de cardo mariano (por exemplo, extrato padronizado em relação à silimarina), raiz de caixa de azevinho (por exemplo, ruscogenina), valeriana (por exemplo, valepotriatos, TCT. Valerianae), kava kava (por exemplo, kava lactonas), flor de lúpulo (por exemplo,

amargos do lúpulo), etr. Passiflorae, genciana (por exemplo, Extrato de etanol), extratos de drogas contendo antraquinona, por exemplo, suco de Aloe vera contendo aloína, extrato de pólen, extratos de algas, extratos de alcaçuz, extrato de palma, Galfimia (por exemplo, tintura original) visco (por exemplo, extrato de etanol aquoso), fitosteróis (por exemplo, beta-sitosterol), Verbascum (extrato de álcool aquoso), Drosera (por exemplo extrato de vimum liquorosum), fruto do espinheiro-marítimo (por exemplo, a partir do suco obtido ou de óleo do espinheiro-marítimo), a raiz do marshmallow, extrato de raiz primula, extratos vegetais frescos de malva, confrei, hera, cavalinha, milefólio, tanchagem (por exemplo, do suco pressionado), urtiga, erva-andorinha, salsa, extratos vegetais de Norolaena lobata, Tagetes lucida, Tecomoma siems, melão-de-São-Caetano, e extratos de Aloe Vera.

Compostos cosméticos ativos preferidos são aqueles que têm uma elevada instabilidade para a degradação ou decomposição, em especial causada pelo fornecimento de umidade, e que, usando o processo de liofilização, podem ser fornecidos nestas formulações numa forma estabilizada em relação à umidade.

Um composto ativo do grupo desses compostos instáveis ativos particularmente preferido que é amplamente utilizado em especial em produtos cosméticos é o ácido ascórbico (vitamina C) e seus derivados, como, por exemplo, glicosídeo ascorbila, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e potássio, de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sais de metais alcalinoterrosos, como sais de magnésio e de cálcio, ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico; sais de metais trivalentes, como sais de alumínio, de ésteres de fosfato de ácido L-ascórbico, sais de metais alcalinos de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico, tais como sais de sódio e potássio de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalinoterrosos, como sais de magnésio e de cálcio, ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais de metais trivalentes, tais como sais de alumínio, de ésteres de sulfato de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e potássio, de ésteres de ácido L-ascórbico; sais de metais alcalinoterrosos, como sais de magnésio e de

cálcio, de ésteres de ácidos L-ascórbicos e sais de metais trivalentes, tais como sais de alumínio, de ésteres de ácido L-ascórbico.

Em contraste com as composições acima descritas, que são usadas essencialmente no domínio dos cosméticos, as composições terapêuticas (medicamentos) são aquelas que compreendem, pelo menos, um composto ativo farmacêutico ou terapêutico, em particular também dermatológico e que, no sentido da legislação de medicamentos destinam-se, nomeadamente, entre outras coisas, a curar, aliviar ou prevenir doenças, sofrimento, danos corporais ou sintomas patológicos. Em particular, os agentes ou compostos ativos, que são destinados para uso externo ou transdérmico, em particular no domínio do tratamento e cura de ferimentos, são adequados de acordo com a invenção.

Compostos ativos para tal uso dérmico ou transdérmico são, em particular, os compostos ativos que atuam sobre a pele, mas também compostos ativos transdérmicos. Eles incluem, por exemplo: agentes para o tratamento de doenças de pele, analgésicos que podem ser usados externamente, por exemplo, dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, buprenorfina, antirreumáticos/anti-inflamatórios (ARNE), por exemplo, indometacina, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico e seus derivados, como o ácido acetilsalicílico, oxicams; hormônios esteroides, por exemplo, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, etinilestradiol, medroergotamina dihidroergotoxina; agentes gota, por exemplo, benz bromarona, allopurinol; dermatica externa, anti-histamínicos, antibióticos, incluindo os agentes antibacterianos, tais como, por exemplo, prata coloidal e sais de prata, antimicóticos, os medicamentos peptídeos, compostos ativos antivirais, compostos ativos antiinflamatórios, compostos ativos anti-pruriginosos, compostos ativos anestesiante, por exemplo, benzocaína, corticoides, agentes de acne, compostos ativos antiparasitários; hormônios que podem ser usados externamente; terapêutica de veia, imunossupressores, etc., para uso dérmico ou transdérmico.

Os agentes preferidos para uso terapêutico dérmico e transdérmico são agentes para o tratamento de doenças de pele, tais como neuro-

dermatite, dermatite atópica, etc. e agentes anti-herpes e, em particular, aqueles que são empregados na área de tratamento de ferimentos, em especial para tratamento de ferimentos crônicos, úlceras venosas ou de decúbito, como, por exemplo, analgésicos, por exemplo, imunossupressores, hormônios, compostos anestesiantes ativos, antiparasitários, fungicidas ou anti-fúngicos e compostos antibacterianos ativos, tais como, nomeadamente, compostos ativos que contêm prata, como por exemplo, nitrato de prata, cloreto de prata, iodeto de prata ou outras substâncias para tratamento de ferimentos contendo prata conhecidas da técnica anterior, compostos ativos para auxiliar e regular o meio de ferimentos, tais como, em particular, eletrólitos, sílica, substâncias minerais e elementos de rastreamento como, por exemplo, potássio, magnésio, cálcio, selênio, iodo, etc, e compostos ativos para a realização do desbridamento de ferimentos, como, por exemplo, colágenos ou outras enzimas proteolíticas adequadas conhecidas na técnica anterior.

Além disso, é possível administrar outros compostos ativos, tais como terapêutica brônquica, como antiasmáticos, antitussígenos, mucolíticos, etc., antidiabéticos, como por exemplo, glibenclamida, hormônios, hormônios esteroides, como a dexametasona, glicosídeos cardíacos, como a digitoxina, terapêutica cardiovascular, como, por exemplo, beta-bloqueadores, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, antagonistas do cálcio, etc., psicofarmacêuticos e antidepressivos, como por exemplo, antidepressivos tricíclicos (NSMRI), inibidores de reabsorção da serotonina (SSRI), inibidores da reabsorção de noradrenalina (NRI), inibidores da reabsorção de serotonina-noradrenalina (SNRI), inibidores da monoaminoxidase (inibidores da MAO), etc., neurolépticos, anticonvulsivos ou antiepilépticos, hipnóticos, sedativos, anestésicos, terapêutica gastrointestinal, agentes hipolipemiantes, analgésicos, como, por exemplo, agentes antienxaqueca, paracetamol, ácido salicílico e seus derivados, como o ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, etc., anti-inflamatórios, vasodilatadores, diuréticos, agentes de gota, citostáticos, relaxantes musculares, anticoncepcionais, por exemplo, sob a forma de adesivos hormonais, agentes de remoção de de-

pendência sob a forma de, por exemplo, adesivos de nicotina, extratos vegetais, pró-vitaminas, como por exemplo, beta-caroteno, vitaminas, como por exemplo, vitamina C, A, B, E, etc., através de aplicação transdérmica de uma composição de acordo com a invenção, por exemplo, sob a forma de 5 um adesivo transdérmico do composto ativo.

Compostos farmacêuticos ativos particularmente preferidos são aqueles escolhidos do grupo de agentes antibacterianos, tais como, em particular, compostos de prata ou de outros bacteriostáticos/substâncias bactericidas, tais como, por exemplo, octenidina, PVP-iodo, etc., para o tratamento 10 de ferimentos crônicos ou os chamados ferimentos problema.

Os hidrocoloides, em especial aqueles à base de polímeros naturais, tais como polissacarídeos, também podem ter algumas ações terapêuticas. Assim, o hidrocoloide preferencialmente utilizado, alginato (de sódio), em certa medida, tem uma ação antiviral, e o ácido hialurônico é dito 15 que tem uma determinada ação no cuidado da pele na re-epitelização e como um antioxidante e um doador de umidade, mas não são compostos ativos no contexto da invenção.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção podem, opcionalmente, além disso, incluir uma ou mais substâncias auxiliares. As 20 substâncias auxiliares são: agentes de ajuste do pH, tais como substâncias tampão, ácidos orgânicos e inorgânicos ou bases, substâncias gordas, como os óleos minerais, tais como óleos parafínicos e óleos de vaselina, óleos de silicone, óleos vegetais, como óleo de coco, óleo de amêndoas doce, óleo de damasco, óleo de milho, óleo de jojoba, azeite de oliva, óleo de abacate, óleo de sésamo, óleo de palma, óleo de eucalipto, óleo de alecrim, óleo de 25 lavanda, óleo de pinheiro, óleo de tomilho, óleo de hortelã, óleo de cardamomo, óleo de flor de laranjeira, óleo de soja, óleo de sêmeas, óleo de arroz, óleo de colza e óleo de rícino, óleo de gérmen de trigo e vitamina E dele isolada, óleo de primula, lecitinas vegetais (por exemplo, lecitina de soja), 30 esfingolípideos/ceramidas isoladas de plantas, óleos ou gorduras animais, como sebo, lanolina, manteiga clarificada, óleo neutro, esqualeno, ésteres de ácidos graxos, ésteres de álcoois graxos, tais como triglicerídeos, e ceras

com um ponto de fusão correspondente à temperatura da pele (ceras de origem animal, como cera de abelha, cera de carnaúba e cera candelilha, ceras minerais, tais como ceras microcristalinas, e ceras sintéticas, tais como ceras de polietileno ou ceras de silicone), e todos os óleos adequados para fins cosméticos (os chamados óleos cosméticos), tais como são mencionados, por exemplo, na publicação CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1^a ed. 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, agentes de superfície ativa além dos acima mencionados tensoativos, como agentes dispersantes, agentes umectantes, emulsificantes, etc.; agentes de enchimento, estabilizadores, cossolventes, farmaceuticamente e cosmeticamente comuns ou outras matérias corantes e pigmentos, em particular aqueles que são empregados principalmente para colorir a composição de hidrogel, e não para aplicação e coloração no corpo humano, tais como os pigmentos e corantes, como os corantes decorativos listados sob o grupo de compostos ativos; conservantes, amaciadores, lubrificantes ou agentes deslizantes, etc.

Uma substância auxiliar particularmente preferida é uma solução de hidróxido de potássio (KOH) para ajustar o pH preferido de entre 3,0 e 6,5, preferivelmente entre pH 4,0 e 6,0, mais preferivelmente entre pH 4,5 e 5,5, em especial, preferivelmente pH 5,0.

Outras substâncias auxiliares, que são preferidos de acordo com a invenção são gorduras e óleos. Neste contexto, os óleos cosméticos, listados acima, em especial triglicerídeos, particularmente, de preferência ácidos triglicerídeos caprílico/caproico, esqualano e/ou óleo de jojoba são preferidos em particular.

Uma substância auxiliar preferida é escolhida do grupo dos agentes de enchimento, manitol sendo particularmente de preferência estar contido na composição.

Geralmente, a classificação das substâncias acima mencionadas na categoria de substâncias auxiliares no contexto da presente invenção não exclui o fato de que essas substâncias auxiliares também podem exibir certas ações cosméticas e/ou terapêuticas, que se aplicam a um determina-

do grau para os óleos cosméticos mencionados, que são preferencialmente empregados.

Substâncias auxiliares podem ser adicionadas às composições de acordo com a invenção em quantidades de até 50% em peso, com base 5 na composição total liofilizada do produto final.

A invenção, além disso, fornece um processo para a preparação de composições liofilizadas, que compreende as etapas a seguir:

a) preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de pelo menos um polímero natural

10 b) opcionalmente misturando com pelo menos um outro polímero diferente do polímero utilizado na etapa a) ou e)

c) opcionalmente misturando com um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.

15 d) ajustamento do pH da suspensão aquosa ou solução a um pH de 3,0 a 6,5

e) preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de um polímero à base de ácidos poli-acrílicos e seus sais e ajuste do pH da solução a um pH entre 3.0 e 6.5 com álcalis

20 f) A combinação de suspensões ou soluções preparadas sob a)-d) e e) e se com ajuste apropriado do pH para 3,0-6,5

g) despejar ou espalhar a mistura em um molde adequado ou sobre uma superfície adequada

h) o congelamento da mistura e

i) liofilização da mistura para formar a composição liofilizada.

25 Etapas adicionais podem ser realizadas, opcionalmente, entre essas etapas e, em particular, é possível, após a etapa h), remover as composições congeladas do molde opcionalmente usado.

30 Após o processo de preparação descrito acima, as composições liofilizadas podem ser convertidas para o formato desejado, em especial pelo corte e estampagem. Em particular, é possível fornecer praticamente qualquer forma desejada cortando as composições liofilizadas obtidas pelo processo mencionado. Em particular, tanto a espessura das composições e

a forma geométrica podem ser adaptadas pelo corte.

Para obter composições sob a forma de configurações planas, como, por exemplo, chapas, matrizes, coberturas, compressas, falsos tecidos, máscaras, folhas, camadas, revestimentos ou em outras formas planas 5 concebíveis, as composições liofilizadas que podem ser obtidas pelo processo descrito acima são de preferência cortadas em uma espessura de 0,5 mm a 2 cm.

Peças cortadas em que o comprimento e a largura da composição liofilizada são pelo menos 10 vezes, preferivelmente pelo menos 20 vezes 10 a espessura, além disso, são preferencialmente escolhidos.

Também é possível fornecer peças cortadas que são adaptadas em sua forma geométrica, por exemplo, para a área do corpo a ser tratada, ou que tenham formas imaginadas. Assim, para uso cosmético, em particular, as composições liofilizadas de acordo com a invenção podem, portanto, 15 ter peças cortadas em forma de um rosto ou outras partes do corpo a ser tratada. Nesse caso, as composições de acordo com a invenção são na forma de máscaras.

No entanto, também é possível obter composições liofilizadas na forma de corpos moldados mecanicamente estáveis de grande formato através 20 do processo descrito acima, a configuração desses corpos moldados a ser determinada decisivamente pela escolha do molde nos quais as composições são congeladas.

Para o uso terapêutico é particularmente vantajoso cortar as folhas ou compressas sob a forma de peças retangulares. Esses retângulos 25 podem ter áreas de preferência de pelo menos cerca de 25 cm^2 , mais preferivelmente pelo menos cerca de 50 cm^2 , ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 100 cm^2 , dependendo do tamanho da área a ser tratada.

Neste contexto, o tamanho, a área e a espessura da composição liofilizada são determinados, entre outras coisas, pela forma de aplicação desejada ou o local de uso. Assim, no caso de uso cosmético externo 30 ou farmacêutico, a aplicação em áreas relativamente grandes do corpo, ou do cabelo (por exemplo, a aplicação direta de composição reidratada nas

costas, etc., ou o uso como um aditivo de banho) possibilita a utilização de configurações maiores das composições, que, no caso de uso em pequenas partes do corpo (por exemplo, bochecha, etc.), configurações menores das composições são preferidas. Para o tratamento terapêutico, também, a adaptação do tamanho da composição, por exemplo, à extensão espacial de um ferimento é de grande importância.

As composições de hidrogel obtidas pelo processo descrito podem, além disso, ser estampadas ou fornecidas com entalhes.

Configurações planares da composição liofilizada de acordo com a invenção, de preferência têm uma área de 5-500 cm², sendo essa área resultante dos dois lados mais longos de tais composições planares.

Durante a preparação, um procedimento é rapidamente seguido no qual uma solução aquosa do polímero natural é preparado primeiro e os polímeros adicionais a serem opcionalmente adicionados, do grupo dos polímeros naturais, naturais modificados ou sintéticos, são então adicionados. Estes podem ser misturados diretamente na solução de polímeros aquosos e dissolvidos nela, ou soluções aquosas ou suspensões destas, outros polímeros são preparados e são, então, misturados com a solução ou a suspensão do polímero natural. Opcionalmente, o composto ativo ou compostos e, opcionalmente, uma ou mais substâncias auxiliares são adicionadas e misturadas nesta solução de polímero ou suspensão obtida desta forma. Após a mistura completa de todos os componentes, o pH da composição é ajustado, se apropriado, a um pH entre pH 3,0 e 6,5, de preferência entre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial, de preferência um pH de 5,0, pela adição de uma substância auxiliar do grupo dos agentes de ajuste de pH, preferivelmente com um alcaloide inorgânico, tal como, de preferência uma solução de hidróxido de potássio.

Pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais, preferivelmente um carbômero, é então adicionado à mistura. Isto é realizado pela preparação de um ácido poli-acrílico ou solução de carbômero parcialmente neutralizada com um agente de ajuste de pH, tal como, em particular, uma solução de hidróxido de metal alcalino, tal como de preferê-

cia com hidróxido de potássio, que é incorporada por meio de agitação na solução já preparada do polímero natural e de outras substâncias, opcionalmente, acrescentadas.

Se compostos ativos solúveis em óleo são utilizados para a preparação de solução ou suspensão que é submetida à liofilização, estes são dissolvidos de preferência em óleos opcionalmente usados como substâncias auxiliares (em particular esqualeno, óleo de jojoba e/ou triglicerídeos, tais como óleo neutro), e a solução de polímero natural e outros polímeros opcionais e compostos ativos e/ou substâncias auxiliares são, então, acrescentadas. Este modo de preparação tem a vantagem de que as soluções ou suspensões que são estáveis são formadas no curto prazo. Nenhum emulsificante ou substâncias ativas de superfície, como, por exemplo, tensoativos, são necessários, e nenhuma fase de separação da solução ou suspensão, ocorre durante o processamento se substâncias oleosas auxiliares ou solúveis em óleo ou compostos ativos são utilizadas. De preferência, no entanto, compostos ativos solúveis em água são usados.

De modo que as composições liofilizadas tenham uma estabilidade mecânica adequada, em especial para o corte e/ou estampagem, após a liofilização, é necessário que a solução aquosa ou suspensão da composição de polímero de acordo com a invenção tenha uma determinada concentração de polímero, em particular do polímero do grupo dos polímeros naturais e ácido poliacrílico ou derivados. A concentração precisa particular depende naturalmente da natureza dos polímeros utilizados. Trata-se vantajosamente de, pelo menos, cerca de 0,5% em peso, com base na quantidade de total da solução ou suspensão submetidos à liofilização, de preferência pelo menos cerca de 1,0% em peso até pelo menos cerca de 1,5% em peso, preferivelmente menos de 10% em peso, ainda mais preferivelmente menos de 5% em peso (peso dos polímeros do grupo dos polímeros naturais e opcionalmente naturais modificados e/ou outros polímeros sintéticos mais o peso dos ácidos poli-acrílicos, com base no peso total da solução).

A solução ou suspensão preparada desta forma é então despejada quer em moldes adequados ou sobre uma superfície e congelada. A

refrigeração ou o congelamento da solução ou da suspensão pode ser realizada por si só, de qualquer forma desejada, como, por exemplo, um sopro de ar frio sobre ela, o resfriamento através da aplicação a uma placa de refrigeração através da qual flui água salgada, ou também por imersão dos 5 moldes em gases líquidos, como por exemplo, imersão em nitrogênio líquido. Neste contexto, a velocidade de resfriamento influencia o tamanho dos cristais de gelo formados. Estes, por sua vez influenciam a distribuição de tamanho dos poros do hidrogel congelado formado. Se poucos cristais grandes são formados, a composição congelada tem poucos poros grandes, 10 e se muitos pequenos cristais são formados, ela tem muitos pequenos poros. Os cristais tornam-se menores quanto maior a velocidade de resfriamento da solução ou suspensão. Neste contexto, é preferida uma geometria de congelamento em que a composição é congelada a uma temperatura de pelo menos < -20°C sobre uma placa fria.

15 A temperatura de congelamento necessária depende, entre outras coisas, de quanto grande é a redução do ponto de congelamento pelos compostos ativos ou substâncias auxiliares contidas na solução. A temperatura vantajosamente reside abaixo do ponto de congelamento da água até a temperatura do nitrogênio líquido (-196°C). A temperatura de congelamento 20 é de preferência cerca de -10 a -80°C, em particular, preferivelmente -20 a -60°C.

25 As composições congeladas são, então, submetidas à liofilização. A liofilização pode ser realizada de uma maneira conhecida por si, através de processos geralmente conhecidos de liofilização, como também descrito, por exemplo, nas DE 4328329 C2, DE 4028622 C2 e DE 10350654 A1.

30 A quantidade de sólidos contidos na solução ou suspensão a ser liofilizada, tais como polímeros naturais, naturais modificados ou sintéticos, compostos ativos e substâncias auxiliares, influencia decisivamente a densidade (peso da composição liofilizada com base no volume da forma geométrica da mesma) da composição liofilizada obtida. A densidade, por sua vez é um parâmetro importante para a porosidade da composição liofilizada e,

portanto, por sua vez, para a velocidade de dissolução ou expansibilidade da mesma quando umedecida com água, um composto ativo e/ou solução de substância auxiliar e/ou com fluidos corporais, ou de ferimentos. A estrutura porosa de composições liofilizadas é uma base essencial para a absorção 5 rápida de líquidos e boa re-hidratação, uma vez que devido à grande superfície do material poroso, pode ocorrer um íntimo intercâmbio entre a fase aquosa e a composição sólida durante o processo de re-hidratação. Quanto maior a concentração de polímeros e, opcionalmente, compostos ativos e substâncias auxiliares na solução, maior a densidade e, portanto, 10 menor o grau de porosidade da composição liofilizada, e vice-versa. No entanto, o grau de porosidade das composições liofilizadas não depende apenas da densidade do material. Em vez disso, a porosidade do material é essencialmente uma função de dois parâmetros, a densidade do material e o tamanho dos cristais de gelo. Alto conteúdo de sólido na suspensão aquosa 15 aumenta a densidade do material no produto final liofilizado e reduz a zona de contacto do agente de re-hidratação/sólido. Elevados gradientes de congelamento levam a pequenos cristais de gelo, que conduzem a grandes áreas de material da superfície interna, que por sua vez, promovem a re-hidratação. Baixas densidades do material e pequenos cristais de gelo são, 20 portanto, vantajosos para o rápido umedecimento e dissolução ou dilatação das composições liofilizadas.

Sob o aspecto da densidade/grau de porosidade ou a velocidade de dissolução ou de reidratação, a criação e preparação da receita e das composições, de acordo com a invenção, é dirigida de modo que as densidades 25 das composições assim obtidas são vantajosamente cerca de 0,01 g/cm³ até 0,8 g/cm³, de preferência cerca de 0,015 g/cm³ até 0,5 g/cm³, de preferência cerca de 0,02 g/cm³ a 0,1 g/cm³. O termo densidade utilizado no presente caso, significa o peso da composição liofilizada com base no volume da sua forma geométrica externa. Neste contexto, o peso dos cortes individuais 30 das composições liofilizadas depende naturalmente do tamanho dela e, por unidade de dosagem, ou seja, por unidade de corte para a utilização prevista no final, é, em geral, cerca de 10 mg a 6g, de preferência de

20mg a 1.000 mg, ainda mais preferivelmente 50-500mg em áreas de 5 a 500 cm², preferivelmente pelo menos 10 cm², mais preferivelmente cerca de 15 cm², ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 20 cm² e espessura a partir de cerca de 0,5 mm a 2 cm.

5 Em particular, também por razões estéticas, especialmente em cosméticos, mas também em uso terapêutico, são desejáveis essas composições que, além disso, têm uma alta densidade óptica. Neste contexto, a densidade óptica significa a unidade quantitativa da densidade óptica medida como o logaritmo na base dez do quociente entre a intensidade da luz
10 transmitida com a intensidade da luz incidente, determinada com um densitômetro Heiland SW TD 03 em composições liofilizadas com uma espessura de camada de 1mm. As composições liofilizadas da presente invenção de preferência tem uma densidade óptica de $\geq 0,02$, mais preferivelmente $\geq 0,03$, ainda mais preferivelmente $\geq 0,05$ por mm de espessura da camada.

15 Em função da influência descrita acima para o pH das composições de acordo com a invenção na densidade óptica a ser alcançada, a preparação e criação da receita, em particular o ajuste do pH, são realizadas de tal forma que são alcançadas as mais altas densidades ópticas possíveis, preferivelmente densidades ópticas de $\geq 0,02$, mais preferivelmente $\geq 0,03$,
20 ainda mais preferivelmente $\geq 0,05$ por mm de espessura da camada.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção podem ser re-hidratadas rapidamente e quase completamente quando é fornecido líquido, para formar um gel homogêneo, finamente disperso, sendo líquidos hidrofílicos ou aquosos particularmente apropriados para uma rápida rehidratação. Os polímeros utilizados de acordo com a invenção não são solúveis no sentido real, na medida em que os componentes sólidos são dissolvidos completamente em um solvente e distribuídos homogeneousmente nele, mas em vez disso a dilatação e a hidratação dos polímeros ocorre com grandes quantidades de água e íons sendo incorporados na matriz polimérica de hidrocoloides.

30 Após a re-hidratação e no estado dilatado, neste contexto, a composição reidratada de acordo com a invenção, especificamente em vista

da desejada dissolução rápida e sem resíduos ou uniforme e homogênea, ou das propriedades de re-hidratação e da boa compatibilidade, é livre de partículas macroscópicas ou componentes de fibras visíveis, como por exemplo, têxteis de raiom (viscose) ou fibras de algodão, ou fibras de polímero sintético não expansíveis, por exemplo, baseadas em poliamida, poliéster ou poliéster. Neste contexto, os géis formados em particular, estão livres de tais componentes macroscópicos visíveis terem um tamanho superior a 5 mm. Composições liofilizadas que não contenham componentes de fibras têxteis são, portanto, preferidos, de acordo com a invenção.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção, além disso, não são quimicamente reticuladas e são, portanto, livres de agentes químicos de ligações cruzadas.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção tem, preferivelmente, uma viscosidade de 10 a 20 mPas na re-hidratação de 3 g da composição em 97 g de água destilada a uma temperatura de 20-25°C e um valor de pH de 4.0 a 6.0. Neste contexto, a viscosidade é medida com um Viskotester VT 2 plus com fuso nº 1 a partir de Haake.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção distinguem-se pela sua velocidade particular de umedecimento e sua absorção específica e absorção de líquido e capacidade de armazenamento. Em particular, as composições liofilizadas de acordo com a invenção distinguem-se pela sua capacidade de absorção e armazenamento para fluidos fisiológicos.

Neste contexto, a capacidade de absorção de líquidos ou de armazenamento das composições liofilizadas de acordo com a invenção significa a capacidade de absorver quantidades de líquido, especialmente em combinação com a capacidade de armazenar e manter essas quantidades de líquido absorvidas. Neste contexto, as composições liofilizadas que são capazes de absorver e armazenar quantidades de líquido, de 1 a 200 vezes, de preferência 10 a 100 vezes seu próprio peso são as preferidos de acordo com a invenção.

$$Q_M = \frac{m_{gel}}{m_{dr.sa}}$$

Nesta equação, o grau de massa de dilatação (Q_M) indica a quantidade de líquido que pode ser absorvida pela composição de acordo com a invenção. Q_M neste contexto, denota a relação entre o peso da composição dilatada (m_{gel}) e o peso da composição seca antes da dilatação (5 $m_{dr.sa.}$).

Para medir o grau da massa de dilatação, a composição liofilizada é, portanto, pesada e, em seguida, colocada sobre uma superfície de água em um prato com um excesso de água destilada, com uma temperatura de 15-25°C e deixada para dilatar por 10 minutos. O excesso de água é 10 decantado sem ação mecânica. Após a nova medição do peso da composição dilatada, o grau da massa de dilatação é determinado de acordo com a fórmula acima.

As composições liofilizadas, de acordo com a invenção, de preferência têm uma massa dilatada de 15-100.

15 Além disso, é possível estabelecer a capacidade de retenção de líquido com base no peso da composição. Para isso, após o excesso de líquido ser derramado para fora, o aumento de peso das amostras de material dilatado é determinado no set-up experimental acima descrito, convertido para o volume de líquido correspondente a esse aumento de peso e este 20 volume de líquido absorvido é estabelecido, com base em 1 g da composição empregada.

Em um aspecto da invenção, uma pluralidade de composições liofilizadas ou peças de corte mencionadas está contida em um recipiente. Estes também podem ser misturas de peças de corte de diferentes geometrias ou tamanhos diferentes, por exemplo, para os tratamentos em paralelo de várias partes do corpo. As peças recortadas podem ser embaladas individualmente, o que é preferido em especial no uso terapêutico ou farmacêutico. Peças cortadas para uso cosmético, de preferência repousam numa pluralidade lado a lado ou um acima do outro em contato em um recipiente 25 adequado ou uma embalagem adequada.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção servem para uso cosmético externo e uso farmacêutico transdérmico externo em seres humanos e animais. Neste contexto, o uso externo em aplicações cosméticas, em particular é efetuado, de modo que a composição de acordo com a invenção é umedecida com água ou uma solução aquosa contendo um ou mais compostos ativos e/ou uma ou mais substâncias auxiliares e é dissolvida ou re-hidratada para formar um gel homogêneo, sendo este gel livre de partículas macroscópicas ou componentes de fibras visíveis, tais como, em particular, componentes de fibras têxteis estabilizantes ou não-expansíveis.

Se a composição liofilizada de acordo com a invenção é dissolvida em uma quantidade relativamente grande de água, isto é, em regra, um uso de banho, e este uso está incluído de acordo com a invenção em uso externo.

No entanto, também é possível aplicar a composição liofilizada de acordo com a invenção, no estado seco na parte do corpo a ser tratada, para umedecê-la com água ou uma solução aquosa de um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares ou solução fisiológica e dissolvê-lo e distribui-lo sob ação mecânica suave, em especial massageando.

Se apropriado, os resíduos de gel remanescente após o tratamento podem ser retirados da parte do corpo tratada por lavagem, limpeza ou enxágue ou esfregaço. Este tipo de utilização é particularmente preferida se as composições liofilizadas de acordo com a invenção são usadas como máscaras de cosméticos.

No uso terapêutico, em particular, especialmente na utilização das composições liofilizadas de acordo com a invenção como na cobertura de ferimentos, por exemplo, em ferimentos crônicos, úlceras venosas ou de decúbito, etc., e em particular na utilização das composições liofilizadas de acordo com a invenção para a gestão de exsudato do ferimento, as composições liofilizadas também podem ser introduzidas no estado seco no ferimento, onde devido à sua alta capacidade de absorção e a sua capacidade particular de absorção e armazenamento de líquidos, em especial para flu-

dos fisiológicos, eles podem absorver o excesso de exsudato do ferimento ou fluido do ferimento para, assim, auxiliar na cicatrização do ferimento.

Neste contexto, como regra, a composição liofilizada aplicada ou introduzida no estado seco em um ferimento a ser tratado é re-hidratada no ferimento pelo corpo ou fluidos de ferimento presentes, e no decorrer do tratamento posterior, ou é absorvida completamente no ferimento ou lavada novamente com o fluido do ferimento ou outros líquidos para tratamento de ferimentos.

A presente invenção também se refere a uma combinação compreendendo pelo menos uma das composições liofilizadas de acordo com a invenção ou peças de corte da mesma e pelo menos uma solução aquosa que contém um ou mais compostos ativos e/ou pelo menos uma ou mais substâncias auxiliares (uma solução assim chamada ativadora) em um arranjo espacial combinado (pacote de uso, conjunto, kit de partes, etc.).

A solução de composto ativo ou solução ativadora pode ser, por exemplo, solução de compostos ativos com elevada volatilidade e/ou substâncias auxiliares que, devido ao processo de preparação, por liofilização, não devem ou não podem ser introduzidas na composição liofilizada, como por exemplo, determinados conteúdo de óleos essenciais, perfumes etc.

Eles também podem conter aqueles compostos ativos e/ou substâncias auxiliares que permitem alcançar uma ação de umedecimento, o que é desejável e preferido, em especial no uso externo na pele, e que devido a esta ação de umedecimento ou porque tendências no sentido da higroscopia não podem ser incorporadas ou podem ser incorporadas apenas em pequenas quantidades nas composições liofilizadas de acordo com a invenção, uma vez que a estabilidade de quaisquer compostos ativos umedecíveis neles contidas não pode mais ser mantida. A utilização de soluções fisiológicas também é o preferido, já que por meio dessas soluções é possível introduzir eletrólitos na composição reidratada que, em virtude das propriedades do polímero acima referimentos, não podem ser introduzidos ou podem ser introduzidos apenas com um alcance limitado nas misturas de polímeros a serem liofilizadas.

Neste contexto, na configuração de tal kit de peças de combinações de composições liofilizadas de acordo com a invenção de um lado e solução de composto ativo por outro lado, os dois componentes podem ser removidos separadamente do arranjo de kit-de-peças e ser trazidos juntos e 5 dissolvidos fora deste para uso posterior. No entanto, é também concebível que os dois componentes sejam reunidos na própria embalagem do kit-de-peças e a composição re-hidratada é então posta para uso cosmético ou farmacêutico externo ou transdérmico diretamente a partir disto. Isto pode preferencialmente ser realizado diretamente pelo usuário final.

10 As composições liofilizadas de acordo com a invenção compreendem $\geq 5\%$ em peso, de preferência $\geq 10\%$ em peso, mais preferivelmente ainda $\geq 15\%$ em peso de um ou mais polímeros baseados em ácidos poliacrílicos e sais presentes no produto final seco. Aqueles escolhidos do grupo dos carbômeros são particularmente preferidos.

15 As composições liofilizadas de acordo com a invenção compreendem, além disso, $\geq 25\%$ em peso, de preferência $\geq 40\%$ em peso, mais preferivelmente ainda $\geq 50\%$ em peso de um ou mais polímeros naturais no produto final seco. Aqueles escolhidos do grupo de polímeros aniónicos naturais, em especial do grupo de polissacarídeos de formação de hidrocoloides, tais como, em particular, do grupo dos alginatos, são particularmente 20 preferidos.

25 As composições liofilizadas de acordo com a invenção compreendem, além disso, $\geq 5\%$ em peso, de preferência $\geq 10\%$ em peso, ainda mais preferivelmente $\geq 15\%$ em peso de um ou mais outros polímeros que sejam diferentes dos mencionados acima. Tais outros polímeros do grupo de carrageninas ou do grupo dos mucopolissacarídeos, como o ácido hialurônico, ou a partir do colágeno são particularmente preferidos.

30 As composições liofilizadas de acordo com a invenção compreendem, além disso, $\geq 0,5\%$ em peso, de preferência $\geq 2,0\%$ em peso, ainda mais preferivelmente $\geq 5,0\%$ em peso de um ou mais compostos ativos. Tais compostos ativos são especialmente escolhidos, de preferência a partir do grupo do ácido ascórbico e seus derivados, tais como, em particular, glicosí-

deo de ascorbila e/ou fosfato de ascorbil magnésio.

Também é possível para as composições liofilizadas de acordo com a invenção compreender $\geq 5\%$ em peso, de preferência $\geq 10\%$ em peso, ainda mais preferivelmente $\geq 20\%$ em peso, opcionalmente, de uma ou

5 mais substâncias auxiliares.

Do grupo de substâncias auxiliares, os escolhidos do grupo de óleos cosméticos, tais como triglicerídeos, em particular ácido triglicerídeos caprílico/caproico (óleo neutro), óleo de jojoba ou esqualano, e do grupo de agentes de enchimento, especialmente de preferência manitol, são particu-

10 larmente preferidos.

Uma substância auxiliar adicional particularmente preferida é escolhida do grupo dos agentes de ajuste de pH, tais como soluções aquosas de trietanolamina e/ou soluções de hidróxido de metal alcalino, em par-

15 ticular soluções de hidróxido de metal alcalino, sendo preferido, em particu-

lar soluções aquosas de hidróxido de potássio. Essas bases são adiciona-

das às composições liofilizadas de acordo com a invenção para ajustar o pH das composições liofilizadas para um pH entre 3,0 e 6,5, de preferência en-

tre pH 4,0 e 6,0, com maior preferência entre pH 4,5 e 5,5, em especial, de

preferência pH 5,0. Se a composição de polímeros, compostos ativos e op-

20 cionalmente substâncias auxiliares, por si só já tem um valor de pH que é desejável de acordo com a invenção, a adição de agentes de ajuste do pH pode naturalmente ser omitida.

As quantidades indicadas em cada caso referem-se ao peso to-

tal da composição liofilizada.

25 As composições liofilizadas de acordo com a invenção, opcio-

nalmente também incluem resíduos de água. Uma vez que as vantagens das composições liofilizadas de acordo com a invenção são em especial a alta estabilidade para a degradação e a inativação de compostos ativos ins-

táveis, opcionalmente, nela contidos, esse assim chamado conteúdo de á-

30 gua residual deve ser mantido tão baixo quanto possível. Dependendo da composição, o conteúdo de água nas composições liofilizadas pode ser de até 15% em peso, com base na composição total. O conteúdo de água pode

mudar, como uma regra, aumentar, durante o armazenamento após o preparo das composições liofilizadas por liofilização. De preferência, o conteúdo de água após a liofilização é um máximo de 10% em peso, de preferência inferior a 5% em peso, mais preferivelmente menos do que 1% em peso.

5 Uma composição liofilizada particularmente preferimento é constituída por:

- ≥ 15% em peso de um ou mais carbômeros, como por exemplo, Carbopol ULTREZ 20
 - > 50% em peso de um ou mais alginatos, como, por exemplo,

10 alginato de sódio.

- ≥ 15% em peso de um ou mais outros polímeros naturais, como por exemplo, carragenina, e/ou
 - ≥ 2,5% em peso de ácido hialurônico, e
 - ≤ 10% em peso, de preferência ≤ 5% em peso, mais preferivelmente ≤ 1% em peso de água, com a cláusula de que uma concentração

15 velmente $\leq 1\%$ em peso de água, com a cláusula de que uma concentração de 1 por cento por peso da solução ou suspensão de tal composição liofilizada em água a 20°C tem um pH entre pH 4.0 e pH 6.0 e uma certa massa de dilatação de 20 a 60.

Outra modalidade preferida, além disso, compreende ≥ 5,0% em peso de um ou mais compostos ativos, em particular o ácido ascórbico (vitamina C) ou seus derivados ou ácido salicílico ou seus derivados, como o ácido acetilsalicílico (AAS), ou compostos de prata, como nitrato de prata, e outros compostos ativos usuais no tratamento de ferimentos, ≤ 20% em peso de uma ou mais substâncias auxiliares, tais como, nomeadamente, os óleos cosméticos, tais como óleo neutro, óleo de jojoba ou esqualano, com a ressalva de que uma concentração de 1 por cento por peso de solução ou suspensão de tal composição liofilizada em água a 20°C tem um pH entre pH 4,0 e pH 6,0 e um grau de massa de dilatação de 2 a 100.

Uma composição liofilizada mais preferida é constituída por:

30 - ≥ 5% em peso de um ou mais carbômeros, como por exemplo, Carbopol ULTREZ 20
- ≥ 15% em peso de um ou mais alginatos, como, por exemplo,

alginato de sódio,

- $\geq 2\%$ em peso de ácido hialurônico, e/ou
- $\geq 5\%$ em peso de um ou mais outros polímeros naturais, como por exemplo, carragenina, e

5 - $\leq 10\%$ em peso, de preferência $\leq 5\%$ em peso, mais preferivelmente $\leq 1\%$ em peso de água, com a ressalva de que uma concentração de 1 por cento por peso da solução ou suspensão de tal composição liofilizada em água a 20°C tem um pH entre pH 4,0 e pH 6,0 e um grau de massa de dilatação de 20 a 60.

10 Uma modalidade adicional preferida, além disso, compreende $\geq 1,0\%$ em peso de um ou mais compostos ativos, em particular o ácido ascórbico (vitamina C) ou seus derivados, ou ácido salicílico ou seus derivados, como o ácido acetilsalicílico (AAS), ou compostos de prata, como nitrato de prata, e outros compostos ativos usuais no tratamento de ferimentos, $\leq 15 30\%$ em peso de uma ou mais substâncias auxiliares, tais como, nomeadamente, os óleos cosméticos, tais como óleo neutro, o óleo de jojoba ou esqualano, com a ressalva de que uma concentração de 1 por cento por peso de solução ou suspensão de tal composição liofilizada em água a 20°C tem um pH entre pH 4,0 e pH 6,0 e um grau de massa de dilatação de 20 a 100.

20 De preferência, uma composição liofilizada de acordo com a invenção, como por exemplo, uma das composições acima mencionadas, tem um pH entre 4,0 e 6,0, de preferência entre pH 4,5 e pH 5,5 e pH 5,0, de preferência em particular, medido em uma solução de 1% em peso ou suspensão da mesma em água a 20°C,

25 - uma densidade de $0,005 \text{ g/cm}^3$ até $0,8 \text{ g/cm}^3$, de preferência $0,01 \text{ g/cm}^3$ até $0,8 \text{ g/cm}^3$,

- uma área de $0,1 \text{ cm}^2$ até 600 cm^2 , de preferência 5 cm^2 até 300 cm^2 ,

30 - uma espessura (menor distância entre dois pontos da composição) de $\geq 0,5 \text{ mm}$ e/ou

- de preferência tem uma configuração plana, em especial, de preferência sob a forma de uma folha, uma compressa, uma cobertura ou

uma máscara.

As composições liofilizadas de acordo com a invenção são formulações porosas com uma distribuição homogênea dos constituintes.

- A velocidade de dissolução ou re-hidratação das composições
- 5 liofilizadas de acordo com a invenção é \leq 20 segundos e ainda mais preferencialmente \leq 10 segundos. A medição é realizada em composições liofilizadas de acordo com a invenção com uma espessura de 1,1 - 1,5 mm, uma área de 16 cm² e/ou um peso de 0,6g. Neste contexto, a hidratação completa existe se uma formação de gel homogêneo, sem que existam regiões heterogêneas detectáveis tendo uma área $> 0,1$ cm².
- 10

Em particular, para a determinação da velocidade de umidificação, o tempo exigido por uma amostra definida de material para tornar-se completamente e uniformemente umidificado através do qual uma quantidade definida de líquido é determinada. Neste contexto, é necessário garantir

15 que o líquido de umidificação está presente em excesso, de tal modo que completa umectação ou umidificação é possível. Preferencialmente, as amostras de material de 4 x 4 cm de área (16 cm²) e espessura da camada de 1,1 - 1,5 mm também são empregados para isso e são introduzidos 7,5 ml do líquido de umedecimento, como por exemplo, água, ou em um líquido

20 fisiológico, tal como solução salina de 0,9% de concentração, e é medido o tempo necessário para a completa umectação ou completo e uniforme umedecimento. Umedecimento completo ou umectação podem, em regra, ser facilmente reconhecidos a partir da mudança de cor, pois as regiões umedecidas aparecem mais escuras do que as regiões que ainda não estão

25 umedecidas.

A velocidade de umidificação das composições liofilizadas de acordo com a invenção é também de preferência \leq 20 segundos, mais preferivelmente \leq 10 segundos, e ainda mais preferencialmente \leq 5 segundos, muito particularmente, de preferência <1 segundo.

- 30 A invenção inclui, particularmente, as seguintes modalidades:
1. Composição liofilizada compreendendo:
 - a. pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus

sais,

- b. pelo menos um polímero natural,
- c. opcionalmente, pelo menos, um outro polímero, que difere de

a) e b) e

- 5 d. opcionalmente um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.

2. Composição liofilizada de acordo com a modalidade 1, que tem uma densidade óptica de $\geq 0,02$ por 1 mm de espessura da camada da composição liofilizada.

- 10 3. Composição liofilizada de acordo com a modalidade 1 ou 2, a concentração de 1 por cento de peso da solução ou suspensão da qual em água a 20°C tem um pH de 3,0-6,5.

- 15 4. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 3, que tem uma forma plana, de preferência, em particular a forma de uma folha, uma cobertura ou uma máscara.

5. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 4, com uma espessura de 0,5 a 20 mm.

6. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 5, a qual não é quimicamente reticulada.

- 20 7. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 6, que não contém componentes de fibras têxteis.

8. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 7, que não tem nenhuma camada transportadora adicional.

- 25 9. Processo para a preparação de uma composição liofilizada, compreendendo as etapas de:

- a. preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de, pelo menos, um polímero natural

- b. opcionalmente mistura de pelo menos um outro polímero que difere do polímero utilizado na etapa a) ou e)

- 30 c. opcionalmente mistura de um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.

- d. ajuste do pH da suspensão aquosa ou solução para um pH

de 3,0 a 6,5

e. preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais e ajuste do pH da solução a um pH entre pH 3,0 e pH 6,5 com álcalis

5 f. combinação das suspensões ou soluções preparadas sob a)-d) e e) e se ajuste adequado do pH para 3,0 a 6,5

g. despejar ou espalhar para fora da mistura em um molde adequado ou sobre uma superfície adequada

h. de congelamento da mistura e

10 i. liofilização da mistura para formar a composição liofilizada.

10. Processo de acordo com a modalidade 9, onde na etapa d), e) e f) o pH é ajustado a pH 4,5 a 5,5.

11. Processo de acordo com uma das modalidades 9 a 10, onde o ajuste do pH é realizado por adição de bases inorgânicas, de preferência uma solução de hidróxido de potássio.

12. Processo de acordo com uma das modalidades 9 a 11, onde após a etapa i) a composição liofilizada é colocada em uma forma desejada, de preferência uma folha, uma cobertura ou em forma de máscara, por corte.

20 13. Processo de acordo com a modalidade 12, onde as composições de corte têm uma espessura de 0,5 a 20 mm.

14. Composição liofilizada obtida pelo processo de acordo com uma das modalidades 9 a 13.

15. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 25 1 a 8 ou 14, na qual pelo menos um polímero à base de ácidos poli-acrílico e seus sais é escolhido do grupo dos carbômeros.

16. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 ou 14 a 15, na qual pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo de polissacarídeos, poliaminossacarídeos e/ou glucosaminoglicanos.

30 17. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 ou 14 a 16, na qual pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo dos hidrocoloides aniónicos.

18. Composição liofilizada de acordo com as modalidades de 16 ou 17, na qual pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo de alginatos, de preferência do grupo dos alginatos de sódio.

19. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 5 1 a 8 e 14 a 18, na qual pelo menos um polímero natural mais é escolhido do grupo da carragenina e seus derivados, ácido hialurônico e seus derivados e/ou colágeno e seus derivados.

20. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 10 1 a 8 e 14 a 19, na qual pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo dos alginatos, de preferência do grupo de alginatos de sódio, e um outro polímero natural é escolhido do grupo do ácido hialurônico e seus derivados.

21. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 15 1 a 8 e 14 a 20, na qual pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo dos alginatos, de preferência do grupo dos alginatos de sódio, e um outro polímero natural é escolhido do grupo do ácido hialurônico e seus derivados, e em que ela compreende pelo menos um outro polímero escolhido do grupo das carrageninas.

22. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 20 1 a 8 e 14 a 21, na qual ela compreende pelo menos um polímero adicional, de preferência escolhido do grupo de celuloses modificadas, de preferência carboximetilcelulose, particularmente, de preferência carboximetilcelulose de sódio.

23. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 25 1 a 8 e 14 a 22, na qual ela compreende pelo menos um composto ativo do grupo de compostos ativos cosméticos, tais como, preferencialmente, ácido ascórbico ou seus derivados, de preferência glucosídeo de ascorbil magnésio ou fosfato de ascorbila.

24. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 30 1 a 8 e 14 a 22, na qual ela compreende pelo menos um composto ativo do grupo dos compostos ativos terapêuticos, tais como, preferencialmente, aqueles para o tratamento de doenças de pele e/ou para tratamento de feri-

mentos.

25. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 24, na qual ela compreende pelo menos uma substância auxiliar do grupo dos óleos cosméticos, de preferência, triglicerídeos, particularmente, de preferência ácido caprílico/caproico e/ou esqualano e/ou óleo de jojoba.

26. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 25, na qual ela compreende pelo menos uma substância auxiliar do grupo de agentes de enchimento, especialmente de preferência manitol.

27. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 26, que pode ser re-hidratada quando líquidos hidrofílicos são fornecidos, para formar um grupo homogêneo, finamente disperso gel que é substancialmente livre de partículas macroscópicas ou componentes de fibra de dimensões > 5 mm.

28. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 27, que tem uma capacidade de absorção de água, representada como o grau de massa do edema, de 2 a 100.

29. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 28, que constitui um gel homogêneo, finamente disperso com uma viscosidade de 10 - 75 mPas em adição de 96,5 g de água a 3,5 g da composição liofilizada em uma temperatura de 15 a 25°C e um pH de 4,8 - 5,2.

30. Uso da composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 como um agente cosmético.

31. Uso de acordo com a modalidade 30 como um revestimento cosmético, tal como uma máscara cosmética.

32. Uso de uma composição liofilizada de uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 como um agente farmacêutico.

30 33. Uso de uma composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 como uma cobertura do ferimento.

34. Uso de uma composição liofilizada de acordo com uma das

modalidades 1 a 8 e 14 a 29 para a preparação de um agente farmacêutico para tratamento de ferimentos.

35. Uso de uma composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 para a preparação de um agente farmacêutico para o tratamento de ferimentos crônicos, como, por exemplo, úlceras venosas ou de decúbito.

36. Composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 para o uso como cobertura de ferimentos.

37. Uso de acordo com uma das modalidades 30 a 35, onde a composição liofilizada é aplicada à parte do corpo a ser tratada, é umedecida com água ou uma solução aquosa de um ou mais compostos ativos e/ou, opcionalmente, substâncias auxiliares, e é completamente desintegrada e distribuída por ação mecânica e/ou massagem.

38. Uso de acordo com uma das modalidades 33 a 36, onde a composição liofilizada é aplicada no estado seco, a parte do corpo a ser tratada ou a ferimento a ser tratada, onde é re-hidratada pelos fluidos corporais presentes e no curso do tratamento posterior é completamente absorvida ou lavada com o líquido do ferimento ou outros líquidos para tratamento de ferimentos.

39. Combinação de Kit de peças, incluindo pelo menos uma composição liofilizada de acordo com uma das modalidades 1 a 8 e 14 a 29 e pelo menos uma solução aquosa que contém um ou mais compostos ativos e/ou, opcionalmente, uma ou mais substâncias auxiliares, em um arranjo espacial combinado.

40. Uso de combinação do kit de peças de acordo com a modalidade 39, tal como um agente de cosméticos.

41. Uso de combinação do kit de peças de acordo com a modalidade 39, tal como um agente terapêutico.

42. Uso de acordo com uma das modalidades anteriores, que é realizado diretamente pelo usuário final.

A invenção é ilustrada com mais detalhes através dos exemplos a seguir.

EXAMPLOS

- Exemplo 1 10,5 g carboximetilcelulose de sódio (CMC)
 10,5 g alginato de sódio
 7,5 g carbômero
 5 1500 ml água RO
- a) Preparação da pré-mistura de carbômero
 7,5 g de carbomero são dissolvidos em 750 ml de água RO de acordo com as instruções do fabricante.
- b) Preparação da pré-mistura de alginato/CMC
 10 10,5 g de carboximetilcelulose e 10,5 g de alginato de sódio são dissolvidos de modo homogêneo em 750 ml de água RO, enquanto agitando, até que nenhuma partícula de alginato/CMC são visíveis.
- c) Elaboração de todo o lote
 A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a 15 pré-mistura do alginato/CMC da etapa b) agitando até que seja formada uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustada a um pH de 5,0 - 5,5 com solução diluída de hidróxido de potássio.
- d) congelamento
 O lote de alginato/CMC/carbômero preparado em c) é congelado 20 ou por um sopro de ar frio sobre o mesmo, ou pela aplicação de um prato frio em temperaturas inferiores a -20°C.
- e) A liofilização
 A liofilização do corpo congelado produzido em d) é realizada em conformidade com a técnica prévia através de processos geralmente 25 conhecidos de liofilização.
- f) Divisão e montagem
 A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de 0,5 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de 10 segundos.
- 30 Exemplo 2
 7,5 g de sódio carboximetilcelulose (CMC)
 4,5 g de carragenina

- 4,5 g carbômero
4,5 g de colágeno hidrolisado de peixe
4,5 g de ácido hialurônico
3,0 g de alginato de sódio
5 7,5 g de alginato de cálcio
15,0 g de manitol
1500 ml de água RO
- a) Preparação da pré-mistura de carbômero
4,5 g de carbômero são dissolvidos em 500 ml de água RO a-
- 10 cordo com as instruções do fabricante.
- c) Preparação do alginato/CMC/ ácido hialurônico/manitol/pré-mistura de colágeno hidrolisado de peixe
- As substâncias restantes são dissolvidas por calor em 1.000 ml de água RO, até que substâncias não dissolvidas já não são detectáveis. É
- 15 permitido, então, que a solução esfrie a temperatura ambiente.
- c) Elaboração de todo o lote
- A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a pré-mistura da etapa b) agitando até obter uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustado a um pH de 5,0 - 5,5 com solução diluída
- 20 de hidróxido de potássio.
- d) congelamento
- O lote preparado em c) é congelado ou por um sopro de ar frio sobre a mesma, ou pela aplicação a uma placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.
- 25 e) A liofilização
- A liofilização do corpo moldado por congelamento produzido sob
- d) é realizada de acordo com a técnica anterior, através de processos de liofilização geralmente conhecidos.
- f) Divisão e montagem
- 30 A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de 1,5 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de 10 segundos.

Exemplo 3

- 7,5 g de alginato de sódio
4,5 g de carragenina
11,25 g carbômero
5 1500 ml de água RO
- a) Preparação da pré-mistura de carbômero
11,25 g de carbômero são dissolvidos em 750 ml de água RO
de acordo com as instruções do fabricante.
- b) Preparação do pré-mistura alginato/carragenina
10 7,5 g de alginato de sódio e 4,5 g de carragenina são dissolvidos
homogeneamente em 750 ml de água RO quente, agitando até que não
mais partículas não dissolvidas são visíveis.
- c) Preparação da totalidade do lote
A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a
15 pré-mistura de alginato/carragenina da etapa b) por agitação até ser forma-
da uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustado a um
pH de 5,0 com uma solução de hidróxido de potássio.
- d) congelamento
O lote alginato/carragenina/carbômero preparado em c) é con-
20 gelado ou por um sopro de ar frio sobre a mesma, ou por aplicação a uma
placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.
- e) Liofilização
A liofilização do corpo moldado por congelamento, produzido
sob d) é realizada de acordo com técnica anterior através de processos de
25 liofilização geralmente conhecidos.
- f) Divisão e montagem
A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma
espessura de camada de 2,0 mm. As camadas são opticamente densas e o
material pode ser completamente umedecido em > 30 segundos.
- 30 Exemplo 4
- 10,5 g carboximetilcelulose de sódio (CMC)
10,5 g de alginato de sódio

7,5 g de carbômero

1,5 g de ácido hialurônico

1500 ml de água RO

a) Preparação da pré-mistura de carbômero

5 7,5 g de carbômero são dissolvidos em 750 ml de água RO de acordo com as instruções do fabricante.

b) Preparação da pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/CMC

10 10,5 g de carboximetilcelulose, 1,5 g de ácido hialurônico e 10,5 g de alginato de sódio são dissolvidos homogeneousmente em 750 ml de água RO, agitando até que não mais partículas de alginato/ácido hialurônico/CMC

10 não dissolvidas são visíveis.

c) Elaboração de todo o lote

15 A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/CMC da etapa b) agitando até ser formada uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustado a um pH de 5,0 - 5,5 com solução diluída de hidróxido de potássio.

d) congelamento

20 O lote de alginato/ácido hialurônico/CMC /carbômero preparado em c) é congelado ou por um sopro de ar frio sobre a mesma, ou pela aplicação a uma placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.

e) A liofilização

25 A liofilização do corpo moldado por congelamento produzido sob d) é realizada em conformidade com a técnica prévia mediante processos de liofilização geralmente conhecidos.

f) Divisão e montagem

A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de camada de 0,5 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de 5 segundos.

Exemplo 5

30 3,0 g de carboximetilcelulose de sódio (CMC)

4,5 g de carragenina

4,5 g de carbômero

- 4,5 g de colágeno hidrolisado de peixe
1,5 g de ácido hialurônico
7,5 g de alginato de sódio
1500 ml de água RO
- 5 a) Preparação da pré-mistura de carbômero
4,5 g de carbômero são dissolvidos em 500 ml de água RO de acordo com as instruções do fabricante.
- b) Preparação da pré-mistura de alginato/CMC/carragenina/ácido hialurônico/colágeno hidrolisado de peixe
- 10 As substâncias restantes são dissolvidas em 1.000 ml de água RO quente, até que substâncias não dissolvidas já não são detectáveis. É permitido, então, que a solução esfrie à temperatura ambiente.
- c) Elaboração do lote inteiro
A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a pré-mistura da etapa b) agitando até ser formada uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustado a um pH de 5,0 - 5,5 com solução diluída de hidróxido de potássio.
- 15 d) congelamento
O lote preparado em c) é congelado ou por um sopro de ar frio sobre a mesma, ou por aplicação a uma placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.
- e) A liofilização
A liofilização do corpo congelado produzido sob d) é realizada em conformidade com a técnica prévia através de processos de liofilização geralmente conhecidos.
- 20 f) Divisão e montagem
A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de camada de 1,5 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de um segundo.
- 25 30 Example 611,25 g de alginato de sódio
4,5 g de carragenina
11,25 g de carbômero

- 1,5 g de ácido hialurônico
7,5 g de carboximetilcelulose de sódio (CMC)
7,5 g de manitol
1500 ml de água RO
- 5 a) Preparação da pré-mistura de carbômero
11,25 g de carbômero são dissolvidos em 750 ml de água RO de acordo com as instruções do fabricante.
- b) Preparação da pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/ carragenina/CMC/manitol
- 10 As substâncias restantes são dissolvidas em 750 ml de água RO quente, até que partículas não dissolvidas não mais são visíveis. É permitido, então, que a solução esfrie à temperatura ambiente.
- c) Elaboração do lote inteiro
A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/carragenina/CMC/manitol da etapa b) por agitação até ser formada uma mistura homogênea. O pH da mistura combinada é ajustado a um pH de 5,0 com uma solução diluída de hidróxido de potássio.
- d) congelamento
O lote preparado em c) é congelado ou por um sopro de ar frio sobre a mesma, ou por aplicação a uma placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.
- e) Liofilização
A liofilização do corpo moldado por congelamento produzido sob d) é realizada de acordo com técnica anterior através de processos de liofilização geralmente conhecidos.
- f) Divisão e montagem
A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de 2,0 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de um segundo.

Exemplo 7

7,5 g de carboximetilcelulose de sódio (CMC)

- 4,5 g de carragenina
11,25 g de carbômero
1,5 g de ácido hialurônico
11,25 g de alginato de sódio
5 7,5 g de manitol
1,5 g de óleo de jojoba
0,75 g de fosfato de ascorbil magnésio
1500 ml de água RO
- a) Preparação da pré-mistura de carbômero
10 11,25 g de carbômero são dissolvidos em 700 ml de água RO
de acordo com as instruções do fabricante.
- b) Preparação da pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/ carragenina/CMC/manitol/óleo de jojoba
As substâncias restantes, além do óleo de jojoba e fosfato de
15 ascorbil magnésio, são dissolvidas em 750 ml de água RO quente, até que
partículas não dissolvidas não mais são visíveis. É permitido à solução esfriar a temperatura ambiente. O óleo de jojoba é, depois, misturado.
- c) Preparação da pré-mistura de fosfato de ascorbil magnésio
As 0,75 g de fosfato de ascorbil magnésio são dissolvidas em 50
20 ml de água RO até que partículas não dissolvidas não mais são visíveis.
- d) Elaboração de todo o lote
A pré-mistura de carbômero da etapa a) é combinada com a pré-mistura de alginato/ácido hialurônico/carragenina/CMC/manitol/óleo de jojoba da etapa b) agitando até ser formada uma mistura homogênea. A solução de composto ativo da etapa c) é também misturada de forma homogênea por agitação. O pH da mistura combinada é, então, ajustado a um pH de 5,0 com uma solução diluída de hidróxido de potássio.
- e) congelamento
O lote preparado em d) é congelado ou mediante um sopro de
30 ar frio sobre a mesma, ou por aplicação a uma placa fria em temperaturas inferiores a -20°C.
- f) Liofilização

A liofilização do corpo moldado por congelamento produzido sob e) é realizada em conformidade com a técnica prévia através de processos de liofilização geralmente conhecidos.

g) Divisão e montagem

5 A composição liofilizada é cortada em camadas finas com uma espessura de 2,0 mm. As camadas são opticamente densas e o material pode ser umedecido completamente em menos de um segundo.

Exemplo 8

10 A influência dos polímeros de formação de estrutura e as várias combinações possíveis dos mesmos em composições liofilizadas em forma de folha no contexto da presente invenção foi investigada com o auxílio da velocidade de umidificação e a capacidade de retenção de líquido.

15 Neste contexto, as investigações foram conduzidas em composições que compreendem apenas um dos polímeros de formação de estrutura - carbômero, alginato, ácido hialurônico ou carragenina, composições com uma combinação de dois destes polímeros de formação de estrutura, como por exemplo, também são conhecidos da técnica anterior, e as composições que são preferidos de acordo com a invenção, que compreendem uma combinação de três polímeros de formação de estrutura - carbômero, 20 ácido hialurônico e alginato. Uma outra composição preferida que adicionalmente compreende carragenina adicionada a esses três polímeros, foi, além disso, investigada.

25 Por isso, se possível, de acordo com a preparação, a velocidade de umedecimento e capacidade de retenção de líquidos foi determinada com o índice de expansão de massa Q_M e do volume de líquido retido por grama da composição. Os experimentos foram realizados pelos métodos descritos acima, nas condições experimentais lá indicadas.

Todos os experimentos foram realizados tanto com água e uma solução de soro fisiológico (solução de NaCl com concentração de 0,9%).

30 Os resultados estão resumidos nas tabelas a seguir, com os seguintes significados para as notas:

* Em alta MS (matéria seca) muito viscosa ou gelificação a <

40°C/não bombeável, a uma baixa DM instável em estado congelado

- ** Mecanicamente instáveis para cortar, isso pode significar ou que a estrutura de matriz é de poros muitos abertos e se desintegra durante o corte, ou que, desde o início não existe nenhuma matriz coesa cortável,
- 5 mas apenas as fibras deixadas soltas uma sobre a outra, que são comprimidas pela lâmina durante o corte e não são cortadas.

*** dispendiosos

Velocidade de umidificação:

Composições com um polímero de formação de estrutura

Exemplo	Polímero	Processabilidade	Velocidade de umidificação na água	Velocidade de umidificação. Em solução de NaCl com concentração de 0,9%
	carbômero	Não pode ser preparada (**/**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	Alginato	Não pode ser preparada (**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	ácido hialurônico	Não pode ser preparada (**/***)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	Carragenina	Não pode ser preparada (*/**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida

Composições com dois polímeros de formação de estrutura

Exemplo	Polímeros	Processabilidade	Velocidade de umidificação na água	Velocidade de umedecimento. Em solução de NaCl com concentração de 0,9%
Técnica anterior	carbômero + alginato	pobre (**)	Desintegra em pequenos pedaços	Desintegra em pequenos pedaços
Técnica anterior	carbômero + ácido hialurônico	Não pode ser preparada (*/**/***)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	carbômero + carragenina	Não pode ser preparada (*)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	alginato + ácido hialurônico	Não pode ser preparada (**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	alginato + carragenina	Não pode ser preparada (**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida
	Ácido hialurônico+ carragenina	Não pode ser preparada (*/**)	Não pode ser medida	Não pode ser medida

Composições com pelo menos três polímeros formadores de estrutura

Exemplo	Polímeros	Processabilidade	Velocidade de umidificação em água	Velocidade de umedecimento. Em solução de NaCl com concentração de 0,9%
4	Carbômero + alginato + ácido hialurônico	Boa	< 5 segundos	< 5 segundos
3	Carbômero + alginato + carragenina	Boa	> 30 segundos	> 30 segundos
	carbômero + ácido hialurônico+ carragenina	Boa	> 10 segundos	> 10 segundos
	alginato + ácido hialurônico + carragenina	Boa	> 60 segundos	> 60 segundos
5, 6, 7	carbômero + alginato + ácido hialurônico + carragenina	Boa	≤ 1 segundo	≤ 1 segundo

Absorção de líquido/capacidade de retenção:

Experimentos sobre a absorção de líquidos ou capacidade de retenção foram realizados com composições que incluem pelo menos três polímeros de formação de estrutura, cujos resultados são mostrados abaixo:

Exem- plo	Polímeros	\emptyset água ml/g	\emptyset Sol. a 0,9% concentra- ção de NaCl ml/g	\emptyset Q_M em água	$\emptyset Q_M$ Em Sol. a 0,9% concen- tração de NaCl	\emptyset ΔQ_M
4	Carbômero + alginato + ácido hialurônico	35	33	36	34	2
3	carbômero + alginato + carragenina	48	30	49	31	18
	carbômero + ácido hialurônico + carragenina	61	28	62	29	33
	alginato + ácido hialurônico + carragenina	23	19	24	20	4
5, 6, 7	carbômero + alginato + ácido hialurônico + carragenina	35	28	36	29	7

5 Foi encontrado durante a preparação das diferentes matrizes que as composições que compreendiam apenas um polímero ou não pôde ser processado no estado líquido/viscoso, ou não foram capazes de mostrar uma estabilidade mecânica suficiente no estado liofilizado para a preparação de folhas cortadas ou compressas.

10 Problemas semelhantes foram encontrados durante a preparação do grupo de composições com uma combinação de dois polímeros. Na verdade foi possível obter composições em forma de folhas, aqui com uma combinação de carbômero/alginato, mas estas também mostraram uma estabilidade mecânica decididamente pobre na aplicação ou em contato com líquido, na medida em que se desintegraram em pedaços pequenos.

15 Materiais mecanicamente estáveis, em forma de folhas foram obtidos apenas a partir de composições com uma combinação de pelo menos três dos polímeros de formação de estrutura.

Claras diferenças foram encontradas no que diz respeito ao umedecimento e propriedades de retenção de líquido desses materiais.

Exclusivamente composições que compreendem uma combinação de carbômero, ácido hialurônico e alginato têm velocidades suficientemente altas de umedecimento. Para as outras combinações possíveis, era realmente possível agora obter composições mecanicamente estáveis, mas estas mostraram claramente velocidades desvantajosas de umedecimento de > 10 a > 60 segundos e, portanto, extremamente pobres propriedades de absorção de líquido.

Descobriu-se adicionalmente que uma umidificação decididamente boa e as propriedades de absorção de líquidos de composições com carbômero, ácido hialurônico e alginato pode ser melhorada ainda mais pela adição de carragenina.

Neste contexto, no entanto, os experimentos também mostram que a natureza do alginato usado tem uma influência sobre as propriedades de umedecimento. Uma comparação do exemplo 2, no qual o carbômero e ácido hialurônico foram combinados com alginato de sódio e alginato de cálcio, com o exemplo 5, no qual uma composição comparável exclusivamente com alginato de sódio é mostrada, ilustra essa influência. Íons de Ca são conhecidos por terem propriedades de alginato-reticulação, que é refletido de uma forma desvantajosa no umedecimento ou dissolução das composições. Assim, as composições de acordo com o Exemplo 2 possuem maior velocidade de umedecimento, com menos de 10 segundos, do que aquelas de acordo o Exemplo 5, que não contêm alginato de cálcio e tem uma velocidade de umedecimento de < 1 segundo.

Assim, resulta que apenas aquelas composições que compreendem uma combinação de carbomero, alginato, em especial, de preferência o alginato de sódio, e ácido hialurônico atingem as velocidades de umedecimento, que são preferidos de acordo com a invenção, de < 10, de preferência de < 5 , ainda mais de preferência < 1 segundo.

Além disso, os resultados mostram que as composições que compreendem uma combinação de carbômero, ácido hialurônico e alginato

têm uma melhor capacidade de armazenamento de fluidos fisiológicos. Em particular, verificou-se, neste contexto, que a capacidade de retenção de líquidos de composições com carbomero, ácido hialurônico e alginato foram consistentemente boas e poderiam ser mantidas estáveis na comparação 5 entre o armazenamento de água pura com o armazenamento de fluidos fisiológicos, o que fica claro em especial a partir da queda significativamente menor no índice de expansão de massa (ΔQM) na comparação desses valores. A capacidade de retenção de líquido estável semelhante foi apresentada apenas por composições de ácido hialurônico, alginato e carragenina 10 (sem carbômero), tais composições também mostrando a mais pobre capacidade de retenção de líquido absoluto, além de uma velocidade de umedecimento extremamente pobre.

Resumindo, pode-se dizer que, entre as combinações de polímeros investigadas, somente as composições que compreendem uma combinação de carbômero, ácido hialurônico e alginato têm a combinação desejada de acordo com a invenção de muito boa absorção de líquidos e velocidade de umectação de <10 segundos e uma alta capacidade de retenção de líquido que também é estável em líquidos contendo eletrólitos. 15

REIVINDICAÇÕES

1. Composições liofilizadas compreendendo
 - a) pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais,
 - 5 b) pelo menos um polímero natural,
 - c) opcionalmente, pelo menos, um outro polímero que difere de a) e b) e
 - 10 d) opcionalmente um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.
- 15 2. Composições liofilizadas de acordo com a reivindicação 1, que tem uma densidade óptica de $\geq 0,02$ por 1 mm de espessura da camada de composição liofilizada.
- 20 3. Composição liofilizada de acordo com a reivindicação 1 ou 2, a 1 por cento de concentração por peso da solução ou suspensão dela, em água a 20°C tem um pH de 3,0 a 6,5.
4. Composição liofilizada de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, que não é quimicamente reticulada e/ou que não contém componentes de fibras têxteis.
- 25 5. Processo para a preparação de uma composição liofilizada, compreendendo as etapas
 - a) preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de pelo menos um polímero natural
 - b) opcionalmente em mistura de pelo menos um outro polímero diferente do polímero utilizado na etapa a) ou e)
 - 30 c) opcionalmente mistura de um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.
 - d) ajustamento do pH da suspensão aquosa ou solução a um pH de pH 3,0 a pH 6,5
 - e) preparação de uma suspensão aquosa ou uma solução de um polímero à base de ácidos poliacrílicos e seus sais e ajuste do pH da solução a um pH entre pH 3,0 e pH 6,5 com bases/ácidos, álcalis, de preferência.

- f) A combinação das suspensões e soluções elaboradas sob a)
d) e e) e se ajuste adequado do pH para 3,0 a 6,5
g) despejar ou espalhar a mistura em um molde adequado ou
sobre uma superfície adequada
- 5 h) congelamento da mistura e
i) liofilização da mistura para formar a composição liofilizada.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, onde após a e-
tapa i) a composição liofilizada é colocada em uma forma desejada, em par-
ticular uma folha, cobertura ou forma de máscara, por corte.
- 10 7. Composição liofilizada obtida pelo processo como definido
em uma das reivindicações 5 a 6.
8. Composição liofilizada de acordo com uma das reivindica-
ções 1 a 4 e 7, em que pelo menos um polímero à base de ácidos poli-
acrílicos e seus sais é escolhido do grupo dos carbômeros.
- 15 9. Composição liofilizada de acordo com uma das reivindica-
ções 1 a 4 e 7 a 8, em que pelo menos um polímero natural é escolhido do
grupo de polissacarídeos, poliaminossacarídeos e/ou glucosaminoglicanos.
10. Composição liofilizada de acordo com a reivindicação 9, em
que pelo menos um polímero natural é escolhido do grupo de alginatos, de
20 preferência do grupo de alginatos de sódio.
11. Composição liofilizada de acordo com uma das reivindica-
ções 1 a 4 e 7 a 10, em que pelo menos um outro polímero natural é esco-
lhido do grupo da carragenina e seus derivados, ácido hialurônico e seus
derivados e/ou colágeno e seus derivados.
- 25 12. Composição liofilizada de acordo com uma das reivindica-
ções 1 a 4 e 7 a 11, em que ela compreende pelo menos uma substância
auxiliar do grupo dos óleos cosméticos, de preferência, triglicerídeos, parti-
cularmente, de preferência triglicerídeos de ácido caprílico/caproico.
13. Uso da composição liofilizada como definida em uma das
30 reivindicações 1 a 4 e 7 a 12, como um agente cosmético ou como um a-
gente farmacêutico.
14. Uso da composição liofilizada como definida em uma das

reivindicações 1 a 4 e 7 a 12, como uma cobertura de ferimentos.

15. Combinação de Kit de peças, incluindo pelo menos uma composição liofilizada como definida nas reivindicações 1 a 4 e 7 a 12, e pelo menos uma solução aquosa que contém um ou mais compostos ativos e/ou, opcionalmente, uma ou mais substâncias auxiliares, em um arranjo espacial combinado.

RESUMO

Patente da Invenção: "**COMPOSIÇÃO LIOFILIZADA**".

A presente invenção refere-se a composições liofilizadas compreendendo

- 5 a) pelo menos um polímero à base de ácidos poliacrílico e seus sais,
 b) pelo menos um polímero natural,
 c) opcionalmente, pelo menos, um outro polímero que difere de
 a) e b) e
10 d) opcionalmente um ou mais compostos ativos e/ou substâncias auxiliares.

A invenção, além do mais, refere-se a um processo para a preparação de tais composições liofilizadas, a combinação de tais composições liofilizadas em arranjos de kit de peças em conjunto com soluções aquosas 15 e o uso das composições liofilizadas e de combinações do kit-de-peças para uso cosmético e farmacêutico, em particular para uso como uma máscara cosmética ou como uma cobertura de ferimento e para a preparação de agentes farmacêuticos para o tratamento de ferimentos dérmicas, tais como, em particular, ferimentos crônicas, úlceras venosas ou de decúbito.