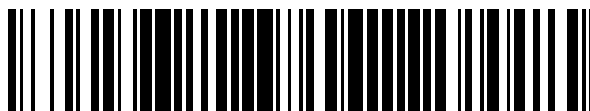


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 437**

51 Int. Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04742568 .1**
96 Fecha de presentación: **23.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638609**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Procedimiento de preparación de complejos moleculares**

30 Prioridad:
25.04.2003 FR 0305140

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
**PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:
**LOCHARD, Hubert;
SAUCEAU, Martial y
FREISS, Bernard**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 386 437 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de complejos moleculares.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de complejos moleculares solubles mediante la tecnología de los fluidos densos a presión, en particular la del CO₂.

5 Las nuevas moléculas farmacéuticas, de alto valor añadido, son en el 40% de los casos insolubles o poco solubles en agua, lo cual perjudica su biodisponibilidad. El aumento de la superficie específica de los polvos permite mejorar su velocidad de disolución. Ahora bien, la biodisponibilidad de principios activos puede ser considerablemente aumentada si su velocidad de disolución está mejorada.

10 En el campo farmacéutico, cosmético y nutracéutico, existe un cierto número de solicitudes de patentes, patentes y publicaciones relativas a la formación, en un medio a presión, de complejos moleculares de una sustancia activa en un sustrato de revestimiento. Sin embargo, la mayoría de los procedimientos descritos no se refiere al objetivo de mejora de la biodisponibilidad, sino más bien a la adsorción de una sustancia activa sobre un sustrato.

15 Bertucco *et al.* (Drugs encapsulation using a compressed gas antisolvent technique - Proceedings of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications 1997, 327-334 - Ed. E. Reverchon) describen un procedimiento en el que se coloca en suspensión la sustancia activa en una disolución de biopolímero que desempeña el papel de soporte. Esta suspensión, colocada en la autoclave, se pone después en presencia de CO₂ supercrítico para desolvatarla (extracción del disolvente mediante fluido supercrítico) y provocar la complejación del soporte por sobresaturación sobre la sustancia activa. Este procedimiento es un procedimiento "batch" en el que la sustancia activa no está precipitada por el fluido supercrítico ya que está en suspensión. La estructura de las partículas de sustancia activa por lo tanto no cambia, lo cual no contribuye a la mejorar su disolución en un medio acuoso.

20

Un procedimiento análogo está descrito por Benoît *et al* en su solicitud de patente WO 98/13136.

25 Otra técnica de deposición de un soporte consiste en solubilizar dicho soporte en el fluido supercrítico, y después en hacer precipitar este soporte sobre la sustancia activa. Para ello, la sustancia activa y su soporte son colocados previamente en la autoclave agitada, y la inyección de CO₂ supercrítico solubiliza únicamente el soporte (esto implica que el soporte sea soluble en el fluido supercrítico y que la sustancia activa no lo sea), que precipita mediante modificación de la presión y de la temperatura dentro de la autoclave. En este caso, la estructura inicial de la sustancia activa no cambia, y es difícil controlar el ratio sustancia activa/soporte obtenido en el complejo precipitado. Este procedimiento batch se detalla en la solicitud de patente EP 706 821 de Benoît *et al.*

30 El procedimiento de microencapsulación descrito por Shine y Gelb en su solicitud de patente WO 98/15348 consiste en:

1. Mezclar una sustancia activa con un polímero de encapsulación,
2. licuar el polímero mediante paso de un flujo de fluido supercrítico,
3. Despresurizar rápidamente de manera que se solidifique el polímero alrededor de la sustancia activa.

35 Este procedimiento es aplicable sólo con una sustancia activa y un polímero insolubles en el fluido supercrítico. Por ello, la sustancia activa conserva su estructura de origen, lo cual no contribuye a mejorar su biodisponibilidad.

40 En la solicitud de patente FR 2 798 863 de Perut y Majewski, la sustancia activa (kava-kava, cúrcuma, mezcla de pimienta negra y de pimentón dulce) previamente extraída mediante fluido supercrítico, se precipita en una autoclave que contiene un soporte poroso. El medio poroso estudiado es la maltodextrina. Los autores reivindican un procedimiento de adsorción de la sustancia activa sobre un medio poroso, y no un fenómeno de difusión de la sustancia activa en la molécula hospedante, que permite mejorar la disolución del complejo molecular obtenido.

Un procedimiento de impregnación de activos farmacéuticos se reivindica en la solicitud de patente WO 99/25322 de Carli *et al.* Se descompone de la manera siguiente:

1. Solubilizar el principio activo mediante un fluido supercrítico,
- 45 2. Poner en contacto el fluido supercrítico que contiene los principios activos con el polímero reticulado,
3. Impregnar el polímero reticulado en modo estático o dinámico,
4. Eliminar el fluido supercrítico.

50 Solamente se pueden preparar mediante este procedimiento unas sustancias activas solubles en el fluido supercrítico, ya que la primera etapa consiste en extraer el principio activo mediante el fluido supercrítico. Por otra parte, el procedimiento no es un procedimiento de inclusión sino de impregnación sobre un soporte, y no se da

ningún resultado en lo que se refiere a la mejora de la disolución en un medio acuoso del principio activo así preparado.

5 Van Hees *et al.* (Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- β -cyclo-dextrin inclusion compound, Pharmaceutical Research, Vol. 16, n° 12, 1999) describen en su publicación un procedimiento de inclusión de piroxicam en las β -ciclodextrinas mediante CO₂ supercrítico. Como el piroxicam es poco soluble en agua, su inclusión en las β -ciclodextrinas debe permitir aumentar su solubilidad en agua. El procedimiento consiste en colocar una mezcla de piroxicam y de β -ciclodextrinas en un reactor, dejado en modo estático. Después de la despresurización, la mezcla obtenida se tritura y se homogeneiza antes de su caracterización mediante:

* DSC (Differential Scanning Calorimetry),

10 * medición de la solubilidad en el acetonitrilo y comparación con la solubilidad del piroxicam solo, y

* métodos espectroscópicos.

El análisis mediante DSC permite concluir en cuanto a la complejación del piroxicam con la β -ciclodextrina.

15 Kamihira M. *et al.* (J. of Fermentation and Bioengineering, Vol. 69, n° 6, 350-353, 1990) describen un procedimiento de extracción de compuestos aromáticos volátiles, y de captura por inclusión en las ciclodextrinas. El geraniol y el aceite de mostaza se extraen así mediante un fluido supercrítico, y después se vaporizan en modo dinámico en un segundo reactor que contiene unas ciclodextrinas hidratadas. La influencia de los diferentes parámetros se estudia mediante la medición del índice de inclusión de los compuestos aromáticos en las ciclodextrinas. La etapa de inclusión se lleva a cabo en modo dinámico y no estático. Por otra parte, la aplicación reivindicada por los autores es totalmente diferente ya que se trata de fijación de moléculas volátiles por inclusión. Por último, este procedimiento no se realiza con unos fluidos supercríticos sino con unos gases a presión.

20 Por último, la solicitud internacional WO 03/030867, a nombre de PIERRE FABRE MEDICAMENT prevé un procedimiento de preparación de compuestos de interacción de un derivado de anilida con un soporte poroso, que comprende obligatoriamente las etapas siguientes:

25 a) mezclar el derivado de anilida generado mediante fluido supercrítico y la cantidad determinada de soporte poroso,

b) realizar una etapa de difusión molecular mediante la puesta en contacto en modo estático de un fluido supercrítico con la mezcla obtenida en la etapa a),

c) lavar el compuesto de interacción obtenido en la etapa b) mediante un flujo de fluido supercrítico, y

d) recuperar las partículas del compuesto de interacción así formado.

30 Conviene señalar que la etapa c) de lavado realizada en medio supercrítico es esencial ya que permite eliminar los disolventes residuales y participa en la mejora de la solubilidad del principio activo.

Sin embargo, el conjunto de estos procedimientos parece ser difícilmente utilizable para preparar unos complejos de inclusión a escala industrial.

35 De manera sorprendente, los inventores de la presente solicitud han descubierto que un procedimiento que comprende una etapa de difusión molecular mediante un fluido denso a presión en modo estático y desprovisto de la etapa de lavado subsiguiente con la ayuda de un fluido supercrítico, mejoraba significativamente el porcentaje de inclusión en función de la cantidad de un agente de difusión añadida al medio.

40 Así, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de complejos moleculares solubles que comprenden una o varias sustancias activas poco solubles en un medio acuoso incluidas en una o varias moléculas hospedantes, caracterizado porque está limitativamente constituido por las etapas siguientes:

(a) poner en contacto una o varias sustancias con una o varias moléculas hospedantes,

(b) realizar una etapa de difusión molecular mediante la puesta en contacto, en modo estático, de un fluido denso a presión con la mezcla obtenida en la etapa (a) en presencia de uno o varios agentes de difusión,

(c) recuperar el complejo molecular así formado.

45 Por "fluido denso a presión" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier fluido utilizado a una temperatura o a una presión superior a su valor crítico. Ventajosamente, se trata de CO₂ puro o en mezcla con un disolvente orgánico utilizado clásicamente por el experto en la materia.

50 Por "sustancia activa poco soluble en un medio acuoso" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia activa poco o nada soluble en un medio acuoso y que tiene en particular una solubilidad inferior a por lo menos 20 μ g/ml. En particular, se puede tratar de un activo farmacéutico (se pueden citar a título de ejemplo

5 los analgésicos, los antipiréticos, la aspirina y sus derivados, los antibióticos, los anti-inflamatorios, los antiulcerosos, los antihipertensores, los neurolépticos, los antidepresivos, los oligonucleótidos que presentan una actividad terapéutica, los péptidos que presentan una actividad terapéutica y las proteínas que presentan una actividad terapéutica) cosmético o nutracéutico. Ventajosamente, se trata de una sustancia activa seleccionada de entre el grupo constituido por los derivados de anilida, los derivados de epipodofilotoxina, el minoxidil, el piroxicam, el ácido valérico, el ácido octanoico, el ácido láurico, el ácido esteárico, el ácido tiaprofénico, el omeprazol y el eflucimibe.

10 Por "molécula hospedante" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia apta para captar unas sustancias activas. Ventajosamente, la molécula hospedante se selecciona de entre el grupo constituido por las poliosas y las osas, en particular las ciclodextrinas y sus mezclas. De manera ventajosa, se trata de la β -ciclodextrina, de la metil- β -ciclodextrina, de la γ -ciclodextrina o de la hidroxipropil- β -ciclodextrina.

15 Por "agente de difusión" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier disolvente que favorece una interacción de la sustancia activa con la molécula hospedante. Ventajosamente, este agente de difusión se selecciona de entre el grupo constituido por los alcoholes, las cetonas, los éteres, los ésteres y el agua con o sin agente surfactante, y sus mezclas. De manera aún más ventajosa, se trata de agua.

20 Por "modo estático" se entiende, en el sentido de la presente invención, una reacción o un procedimiento en el que todos los reactivos son puestos simultáneamente juntos y en el que se deja que se desarrolle la reacción. Por ejemplo, en la etapa (b) de la presente invención, se dispone en una autoclave la o las sustancias activas, agua y CO₂ supercrítico y se deja reaccionar durante varias horas. La masa de producto no evoluciona durante la reacción. A la inversa, en modo dinámico, se añaden los reactivos a medida que evoluciona la reacción o la producción. Frecuentemente, en el marco de un modo dinámico, se produce circulación de un fluido o agitación. La masa de producto evoluciona durante la producción.

25 La sustancia activa y la molécula hospedante son introducidas en forma sólida o líquida en un recipiente en el que se inyecta el fluido denso a presión y el agente de difusión en unas proporciones elegidas juiciosamente. Las condiciones de presión y de temperatura, así como la duración del tratamiento están definidas, mediante cualquier método apropiado, en función de la naturaleza de la o de las sustancias activas y de la o de las moléculas hospedantes.

De manera ventajosa, la etapa (b) de difusión molecular del procedimiento según la presente invención se realiza bajo agitación.

30 El agente de difusión se puede añadir en continuo o en discontinuo en una cantidad comprendida entre 1 y 50% en masa, preferentemente entre 20 y 25% en masa.

El tiempo necesario para la difusión molecular de la etapa (b) se determina mediante cualquier método apropiado. Esta etapa (b) se puede repetir tantas veces como se desee para obtener una velocidad de disolución satisfactoria. Ventajosamente, la etapa (b) dura entre aproximadamente 2 y 16 horas.

35 Las condiciones de presión y de temperatura de la etapa (b) se seleccionan de manera que favorezcan la difusión molecular. Ventajosamente, la presión del fluido supercrítico está comprendida entre 5 MPa y 40 MPa, y la temperatura entre 0 y 120°C.

Ventajosamente, la etapa (b) del procedimiento según la presente invención se realiza en un reactor cerrado, en particular una autoclave.

40 El procedimiento se puede realizar en "batch" o en continuo. De manera ventajosa, el procedimiento según la presente invención se realiza en batch.

La presente invención se refiere asimismo a los complejos moleculares solubles que comprenden una o varias sustancias activas poco solubles en un medio acuoso incluidas en una o varias moléculas hospedantes, caracterizado porque son susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la presente invención.

45 La realización de la etapa de difusión molecular en medio denso a presión en presencia de un agente de difusión permite una fuerte interacción de las partículas de sustancia activa con la molécula hospedante, lo cual favorece la disolución en medio acuoso, la cual está multiplicada por aproximadamente 100 mediante el procedimiento según la presente invención.

Los ejemplos siguientes de realización del procedimiento se proporcionan a título indicativo no limitativo.

Ejemplo 1: Minoxidil (sustancia activa) y la γ -ciclodextrina (molécula hospedante)

50 1.1 Métodos de evaluación del porcentaje de inclusión

El porcentaje de inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante se evalúa mediante análisis térmico diferencial (*Differential Scanning Calorimetry*). Se aplica una rampa de temperatura bajo flujo de nitrógeno al producto a ensayar, con la ayuda de un aparato DSC 7 Perkin Elmer.

El rendimiento de complejación se evalúa midiendo la reducción (o desaparición) del pico térmico relativo al principio activo que ha permanecido libre.

1.2. Sin adición de agente de difusión

5 Se introducen un mol de minoxidil y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 80°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 0%. No se puede observar ninguna inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante.

1.3 Con adición de agente de difusión

10 Se introducen un mol de minoxidil y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor, así como 12,1% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 80°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 45%.

15 Se ha realizado un segundo ensayo en las mismas condiciones de funcionamiento que anteriormente, con la única diferencia de que la cantidad de agente de difusión añadida se ha llevado a 23,1%.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 62%.

Ejemplo 2: Minoxidil (sustancia activa) y metil- β -ciclodextrina (molécula hospedante)

2.1. Sin adición de agente de difusión

20 Se introducen un mol de minoxidil y dos moles de metil- β -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 80°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 17%.

2.2. Con adición de agente de difusión

25 Se introducen un mol de minoxidil y dos moles de metil- β -ciclodextrina en un reactor, así como 8,4% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 80°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 60%.

30 **Ejemplo 3: Piroxicam (sustancia activa) y la β -ciclodextrina (molécula hospedante)**

3.1. Sin adición de agente de difusión

Se introducen un mol de piroxicam y dos moles de β -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 150°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

35 Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 0%. No se puede observar ninguna inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante

3.2. Con adición de agente de difusión

40 Se introducen un mol de piroxicam y dos moles de β -ciclodextrina en un reactor, así como 11,8% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 150°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 50%.

Se ha realizado un segundo ensayo en las mismas condiciones de funcionamiento que anteriormente, con la única diferencia de que la cantidad de agente de difusión añadida se ha llevado a 19,8%.

45 Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 92%.

Ejemplo 4: Piroxicam (sustancia activa) y la γ -ciclodextrina (molécula hospedante)4.1. Sin adición de agente de difusión

5

Se introducen un mol de piroxicam y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 150°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 0%. No se puede observar ninguna inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante

4.2. Con adición de agente de difusión

10

Se introducen un mol de piroxicam y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor, así como 22% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 150°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 28%.

Ejemplo 5: Ácido tiaprofénico (sustancia activa) y la γ -ciclodextrina (molécula hospedante)

15

5.1. Sin adición de agente de difusión

Se introducen un mol de ácido tiaprofénico y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 50°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 19%.

20

5.2. Con adición de agente de difusión

Se introducen un mol de ácido tiaprofénico y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor, así como 20,5% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 50°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

25

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 100%. La inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante parece completa en este caso.

Ejemplo 6: Omeprazol (sustancia activa) y la γ -ciclodextrina (molécula hospedante)6.1. Sin adición de agente de difusión

30

Se introducen un mol de omeprazol y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 100°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 2%. Sin adición de agente de difusión, la inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante parece muy baja.

6.2. Con adición de agente de difusión

35

Se introducen un mol de omeprazol y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor, así como 20,7% másico de agente de difusión. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 15 MPa y a una temperatura de 100°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 66%.

40

Ejemplo 7: Eflucimibe (sustancia activa) y γ -ciclodextrina (molécula hospedante)7.1. Sin adición de agente de difusión

45

Se introducen un mol de eflucimibe y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor. El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 30 MPa y a una temperatura de 100°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dieciséis horas.

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido y es igual a 0%. Sin adición de agente de difusión, la inclusión de la sustancia activa en la molécula es nula.

7.2. Con adición de agente de difusión

Se introducen un mol de eflucimibe y dos moles de γ -ciclodextrina en un reactor, así como 25% másico de agente de difusión (agua). El dióxido de carbono se introduce a continuación en el reactor bajo una presión de 30 MPa y a una temperatura de 100°C. El conjunto se mantiene en estas condiciones de funcionamiento durante un tiempo de dos horas.

5

Después del reposo del medio, el porcentaje de inclusión se mide sobre el polvo recogido, y es igual a 60%.

7.3. Ensayo de disolución

Se ha efectuado un ensayo de disolución sobre los productos obtenidos en los ejemplos 7.1 y 7.2.

Después de 2 horas de agitación en una disolución de laurilsulfato de sodio al 5%, la cantidad de eflucimibe solubilizada a partir del polvo recogido en el ejemplo 7.1 es de 24 $\mu\text{g/ml}$ en lugar de 22 $\mu\text{g/ml}$ para la mezcla inicial.

10

Después de 2 horas de agitación en una disolución de laurilsulfato de sodio al 5%, la cantidad de eflucimibe solubilizada a partir del polvo recogido en el ejemplo 7.2 es de 160 $\mu\text{g/ml}$ en lugar de 22 $\mu\text{g/ml}$ para la mezcla inicial.

El conjunto de los resultados proporcionados anteriormente muestra la principal importancia de la adición de un agente de difusión con el fin de mejorar el porcentaje de inclusión de la sustancia activa en la molécula hospedante y por consiguiente, la disolución en agua.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de complejos moleculares solubles que comprenden una o varias sustancias activas poco solubles en un medio acuoso incluidas en una o varias moléculas hospedantes, caracterizado porque está constituido por las etapas siguientes:
- 5 (a) poner en contacto una o varias sustancias activas poco solubles en un medio acuoso con una o varias moléculas hospedantes,
- (b) realizar una etapa de difusión molecular mediante la puesta en contacto, en modo estático, de un fluido denso a presión con la mezcla obtenida en la etapa (a) en presencia de uno o varios agentes de difusión,
- (c) recuperar el complejo molecular así formado.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el fluido denso a presión es CO₂.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la sustancia activa es un activo farmacéutico, seleccionado preferentemente de entre el grupo constituido por los analgésicos, los antipiréticos, la aspirina y sus derivados, los antibióticos, los anti-inflamatorios, los antiulcerosos, los antihipertensores, los neurolépticos, los antidepresivos, los oligonucleótidos que presentan una actividad terapéutica, los péptidos que presentan una actividad terapéutica y las proteínas que presentan una actividad terapéutica, cosmética o nutracéutica.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la sustancia activa se selecciona de entre el grupo constituido por los derivados de anilida, los derivados de epipodofilotoxina, el minoxidil, el piroxicam, el ácido valérico, el ácido octanoico, el ácido láurico, el ácido esteárico, el ácido tiaprofénico, el omeprazol y el eflucimibe.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la molécula hospedante se selecciona de entre el grupo constituido por las poliosas y las osas, preferentemente de entre las ciclodextrinas y sus mezclas.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente de difusión se selecciona de entre el grupo constituido por los alcoholes, las cetonas, los éteres, los ésteres y el agua con o sin agente surfactante, y sus mezclas.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el agente de difusión es el agua.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la etapa (b) de difusión molecular se realiza bajo agitación.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el agente de difusión se añade en continuo o en discontinuo en una cantidad comprendida entre 1 y 50% en masa, preferentemente entre 20 y 25% en masa.
- 30 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la presión del fluido supercrítico está comprendida entre 5 MPa y 40 MPa, y la temperatura entre 0 y 120°C.