



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

(11) PI 0409741-6 B1

(22) Data do Depósito: 23/04/2004

(45) Data de Concessão: 06/12/2016



(54) Título: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS MOLECULARES

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

(30) Prioridade Unionista: 25/04/2003 FR 03 05140

(73) Titular(es): PIERRE FABRE MEDICAMENT

(72) Inventor(es): HUBERT LOCHARD; MARTIAL SAUCEAU; BERNARD FREISS

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS MOLECULARES"**.

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de complexos moleculares solúveis por meio da tecnologia de fluidos densos sob pressão, em particular a de CO₂.

Novas moléculas farmacêuticas adicionadas de alto valor são em 40% dos casos insolúveis ou fracamente solúveis em água, o que dificulta sua biodisponibilidade. O aumento da área superficial específica dos pós torna possível melhorar seu índice de dissolução.

Agora, a biodisponibilidade dos ingredientes ativos pode ser consideravelmente aumentada se seu índice de dissolução for aumentado.

Nos campos farmacêutico, cosmético e nutracêutico, existe uma série de pedidos de patente, patentes e publicações os quais referem-se à formação, em um meio sob pressão, de complexos moleculares de uma substância ativa em um substrato de revestimento. Não obstante, a maioria dos métodos descritos não referem-se ao objetivo de melhorar a biodisponibilidade, mas ao invés a adsorção, de uma substância ativa sobre um substrato.

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) descrevem um método no qual a substância ativa é suspensa em uma solução de biopolímero desempenhando o papel do suporte. Esta suspensão, posta dentro de uma autoclave, é em seguida exposta a CO₂ supercrítico de modo a dessolvatar a mesma (extração do solvente com fluido supercrítico) e provocar a formação de complexo do suporte por meio de supersaturação sobre a substância ativa. Este método é um método em série no qual a substância ativa não é precipitada pelo fluido supercrítico uma vez que esta está em suspensão. A estrutura das partículas de substância ativa é portanto inalterada, o que não contribui para melhorar sua dissolução em um meio aquoso.

Um método semelhante é descrito por Benoit et al., em seu pedido de patente mundial N° WO 98/13136.

Outra técnica para deposição de um suporte consiste em solubilizar o referido suporte no fluido supercrítico, e em seguida em precipitar este suporte sobre a substância ativa. Para fazer isto, a substância ativa e seu suporte são colocados de antemão dentro da autoclave em agitação, e a
5 injeção de CO₂ supercrítico solubiliza somente o suporte (isto implica que o suporte é solúvel no fluido supercrítico e que a substância ativa não é), o qual é precipitado por modificação da pressão e da temperatura dentro da autoclave. Neste caso, a estrutura inicial da substância ativa permanece inalterada, e é difícil controlar a proporção de substância ativa/suporte obtida no
10 complexo precipitado. Este método em série está detalhado no pedido de patente europeia N° EP 706 821 por Benoit et al.

O método de microencapsulação descrito por Shine e Gelb em seu pedido de patente mundial N° WO 98/15348 consiste em:

1. misturar uma substância ativa com um polímero para encapsu-
15 lulação,
2. liquefazer o polímero por meio de passagem de um fluxo de fluido supercrítico,
3. rapidamente despressurizar de modo a solidificar o polímero em torno da substância ativa.

20 Este método é somente aplicável com uma substância ativa e um polímero, os quais são insolúveis no fluido supercrítico. Devido a isto, a substância ativa preserva sua estrutura original, a qual não contribui para melhorar sua biodisponibilidade.

No pedido de patente N° FR2798863 por Perrut e Majewski, a
25 substância ativa (kava-kava, turmerica, mistura de pimenta-do-reino e páprica doce), extraída de antemão com fluido supercrítico, é precipitada em uma autoclave contendo um suporte poroso. O meio poroso estudado é malto-dextrina. Os autores reivindicam um método para adsorver a substância ativa sobre um meio poroso, e não um fenômeno de difusão da substância ati-
30 va na molécula hospedeira, tornando possível melhorar a dissolução do complexo molecular obtido.

Um método para impregnar agentes ativos farmacêuticos é rei-

vindicado no pedido de patente mundial N° WO 99/25322 por Carli et al. Este é como se segue:

1. solubilização do ingrediente ativo com um fluido supercrítico,
2. pôr o fluido supercrítico contendo o ingrediente ativo em con-
- 5 tato com o polímero reticulado,
3. impregnação do polímero reticulado em modo estático ou dinâmico,
4. eliminação do fluido supercrítico.

Somente substâncias ativas solúveis no fluido supercrítico podem ser preparadas por meio deste método, uma vez que a primeira etapa

10 consiste em extrair o ingrediente ativo com o fluido supercrítico. Além disso, o método não é um método para inclusão porém para impregnação sobre um suporte, e não é fornecido nenhum resultado relativo à melhora na dissolução, em um meio aquoso, do ingrediente ativo preparado deste modo.

15 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) descrevem, em sua publicação, um método para a inclusão de piroxicam em β -ciclodextrinas com CO₂ supercrítico. Sendo o piroxicam pouco solúvel em água, sua inclusão em β -

20 ciclodextrinas deve tornar possível aumentar sua solubilidade em água. O método consiste em colocar uma mistura de piroxicam e β -ciclodextrinas dentro de um reator, deixado em modo estático. Depois de despressurização, a mistura obtida é moída e homogeneizada antes de caracterização por:

- 25
- DSC (Calorimetria por Varredura Diferencial),
 - medição da solubilidade em acetonitrilo e comparação com a solubilidade de piroxicam somente, e
 - métodos espectroscópicos.

A análise por DSC torna possível concluir quanto à formação de

30 complexo de piroxicam com β -ciclodextrina.

Kamihira M. et al. (*J. of Fermentation and Bio-engineering*, Vol. 69, N° 6, 350-353, 1990) descrevem um método para a extração de compos-

tos aromáticos voláteis, e para captura por inclusão em ciclodextrinas. Óleo de geraniol e de mostarda são deste modo extraídos com um fluido supercrítico e em seguida vaporizados em modo dinâmico dentro de um segundo reator contendo ciclodextrinas hidratadas. A influência dos vários parâmetros é estudada medindo o nível de inclusão dos compostos aromáticos nas ciclodextrinas. A etapa de inclusão é realizada em modo dinâmico e não estático. Além disso, a aplicação reivindicada pelos autores é bastante diferente, uma vez que envolve a fixação de moléculas voláteis por inclusão. Finalmente, este método não é usado com fluidos supercríticos mas com gases sob pressão.

Finalmente, o pedido internacional Nº WO 03/030867, arquivado no nome de PIERRE FABRE MEDICAMENT, refere-se a um método para preparar compostos para interação de um derivado de anilida com um suporte poroso, necessariamente compreendendo as seguintes etapas:

- a) misturar o derivado de anilida produzido com fluido supercrítico e a quantidade determinada de suporte poroso,
- b) realizar uma etapa de difusão molecular pondo um fluido supercrítico em contato, em modo estático, com a mistura obtida na etapa a),
- c) lavar o composto para interação obtido na etapa b) com um fluxo de fluido supercrítico, e
- d) recuperar as partículas do composto para interação formado deste modo.

Deve ser mencionado que a etapa c) para lavagem realizada em um meio supercrítico é essencial uma vez que torna possível remover os solventes residuais e participa na melhora da solubilidade do ingrediente ativo.

No entanto, todos estes métodos parecem difíceis de usar para preparar complexos de inclusão em uma escala industrial.

Surpreendentemente, os inventores do presente pedido descobriram que um método compreendendo uma etapa de difusão molecular com um fluido denso sob pressão, em modo estático e livre da etapa de lavagem subsequente com o auxílio de um fluido supercrítico, melhorou significativa-

mente o nível de inclusão em função da quantidade de agente de difusão adicionado ao meio.

Deste modo, a presente invenção refere-se a um método para a preparação de complexos moleculares solúveis compreendendo uma ou
5 mais substâncias ativas as quais são fracamente solúveis em um meio aquoso, incluídas em uma ou mais moléculas hospedeiras, caracterizado pelo fato de que consiste, com limitação, das seguintes etapas:

(a) pôr uma ou mais substâncias ativas em contato com uma ou mais moléculas hospedeiras,

10 (b) realizar uma etapa de difusão molecular pondo um fluido denso sob pressão em contato, em modo estático, com a mistura obtida na etapa (a) na presença de um ou mais agentes de difusão,

(c) recuperar o complexo molecular formado deste modo.

A expressão "fluido denso sob pressão" é entendida como significando, para os fins da presente invenção, qualquer fluido usado em uma
15 temperatura ou uma pressão maior do que seu valor crítico. Vantajosamente, é CO₂ puro ou CO₂ misturado com um solvente orgânico usado convencionalmente por uma pessoa versada na técnica.

A expressão "substância ativa fracamente solúvel em um meio aquoso" é entendida como significando, para os fins da presente invenção, qualquer substância ativa a qual é fracamente ou não solúvel em um meio aquoso e tendo em particular uma solubilidade de menos de no mínimo 20 µg/ml. Em particular, pode ser um agente ativo farmacêutico (podem ser mencionados a título de exemplo, analgésicos, antipiréticos, aspirina e seus
20 derivados, antibióticos, agentes antiinflamatórios, agentes antiúlcera, anti-hipertensivos, neurolépticos, antidepressivos, oligonucleotídeos tendo uma atividade terapêutica, peptídeos tendo uma atividade terapêutica e proteínas tendo uma atividade terapêutica), um agente ativo cosmético ou um agente ativo nutracêutico. Vantajosamente, é uma substância ativa escolhida entre
25 o grupo compreendendo derivados de anilida, derivados de epipodofilotoxina, minoxidil, piroxicam, ácido valérico, ácido octanóico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido tiaprofênico, omeprazol e eflucimibe.

A expressão "molécula hospedeira" é entendida como significando, para os fins da presente invenção, qualquer substância capaz de capturar substâncias ativas. Vantajosamente, a molécula hospedeira é escolhida entre o grupo consistindo em polissacarídeos e monossacarídeos, em particular ciclodextrinas e uma mistura dos mesmos. Vantajosamente, é β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina ou hidroxipropil- β - ciclodextrina;

A expressão "agente de difusão" é entendida como significando, para os fins da presente invenção, qualquer solvente promovendo a interação da substância ativa com a molécula hospedeira. Vantajosamente, este agente de difusão é escolhido entre o grupo consistindo em álcoois, cetonas, éteres, ésteres e água com ou sem tensoativo, e misturas dos mesmos. Mais vantajosamente ainda, é água.

A expressão "modo estático" é entendida como significando, para os fins da presente invenção, uma reação ou um método no qual todos os reagentes são postos simultaneamente em contato e onde se deixa a reação prosseguir. Por exemplo, na etapa (b) da presente invenção, a uma ou mais substâncias ativas, água e CO_2 supercrítico são postos dentro de uma autoclave e deixados para reagir durante várias horas. A massa do produto não se altera durante a reação. Ao invés, em modo dinâmico, os reagentes são supridos à medida que a reação ou a produção progride. Frequentemente, no contexto de um modo dinâmico, há circulação de um fluido ou agitação. A massa do produto se altera durante a produção.

A substância ativa e a molécula hospedeira são introduzidas em forma sólida ou líquida em um recipiente no qual o fluido denso sob pressão e o agente de difusão são injetados em proporções judiciosamente escolhidas. As condições de temperatura e pressão e a duração do tratamento são definidas, por qualquer método apropriado, de acordo com a natureza de uma ou mais substâncias ativas e de uma ou mais moléculas hospedeiras.

Vantajosamente, a etapa (b) de difusão molecular do método de acordo com a presente invenção é realizada com agitação.

O agente de difusão pode ser adicionado continuamente ou em

lotes em uma quantidade de entre 1 e 50% por massa, preferencialmente entre 20 e 25% por massa.

O tempo necessário para difusão molecular da etapa (b) é determinado por meio de qualquer método apropriado. Esta etapa (b) pode ser repetida tão freqüentemente quanto desejado para obter um índice de dissolução satisfatório. Vantajosamente, a etapa (b) dura entre cerca de 2 e 16 horas.

As condições de temperatura e pressão da etapa (b) são escolhidas de modo a estimular difusão molecular. Vantajosamente, a pressão do fluido supercrítico está entre 5 MPa e 40 MPa e a temperatura está entre 0 e 120°C.

Vantajosamente, a etapa (b) do método de acordo com a presente invenção é realizada dentro de um reator fechado, em particular uma autoclave.

O método pode ser realizado em lotes ou continuamente. Vantajosamente, o método de acordo com a presente invenção é realizado em lotes.

A presente invenção também refere-se aos complexos moleculares solúveis compreendendo uma ou mais substâncias ativas as quais são fracamente solúveis em um meio aquoso, incluídas em uma ou mais moléculas hospedeiras, caracterizadas pelo fato de que são capazes de ser obtidas pelo método de acordo com a presente invenção.

A realização da etapa de difusão molecular em um meio denso sob pressão na presença de um agente de difusão possibilita uma forte interação das partículas de substância ativa com a molécula hospedeira, o que estimula dissolução em meio aquoso, que é multiplicado por cerca de 100 pelo método de acordo com a presente invenção.

Os seguintes exemplos para realização do método são dados como uma orientação sem limitação.

Exemplo 1: Minoxidil (substância ativa) e γ -ciclodextrina (molécula hospedeira)

1.1. Métodos para avaliar o nível de inclusão

O nível de inclusão da substância ativa na molécula hospedeira é avaliado por calorimetria de varredura diferencial. Um aumento de temperatura é aplicado sob um fluxo de nitrogênio ao produto do teste com o auxílio de um aparelho Perkin Elmer DSC 7.

- 5 O rendimento da formação de complexo é avaliado medindo a redução (ou desaparecimento) do pico térmico relativo ao ingrediente ativo que permaneceu livre.

1.2. Sem adição de agente de difusão

- Um mol de minoxidil e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 80°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

- Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 0%. Não pode ser observada inclusão da substância ativa na molécula hospedeira.

1.3. Com adição de agente de difusão

- Um mol de minoxidil e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 12,1% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 80°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 45%.

- Foi realizado um segundo teste sob as mesmas condições operantes conforme acima, a única diferença sendo que a quantidade de agente de difusão adicionado foi aumentada para 23,1%.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 62%.

- Exemplo 2: Minoxidil (substância ativa) e metil- β -ciclodextrina (molécula hospedeira)

2.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de minoxidil e dois moles de metil- β -ciclodextrina são in-

introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 80°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 17%.

2.2. Com adição de agente de difusão

Um mol de minoxidil e dois moles de metil- β -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 8,4% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 80°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 60%.

Exemplo 3: Piroxicam (substância ativa) e β -ciclodextrina (molécula hospedeira)

3.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de piroxicam e dois moles de β -ciclodextrina são introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 150°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 0%. Não pode ser observada inclusão da substância ativa na molécula hospedeira.

3.2. Com adição de agente de difusão

Um mol de piroxicam e dois moles de β -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 11,8% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 150°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 50%.

Foi realizado um segundo teste sob as mesmas condições ope-

rantes conforme acima, a única diferença sendo que a quantidade de agente de difusão adicionado foi aumentada para 19,8%.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 92%.

5 Exemplo 4: Piroxicam (substância ativa) e γ -ciclodextrina (molécula hospedeira)

4.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de piroxicam e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 150°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 0%. Não pode ser observada inclusão da substância ativa na molécula hospedeira.

15 4.2. Com adição de agente de difusão

Um mol de piroxicam e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 22% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 150°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 28%.

Exemplo 5: Ácido tiaprofênico (substância ativa) e ciclodextrina (molécula hospedeira)

25 5.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de ácido tiaprofênico e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 50°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 19%.

5.2 Com adição de agente de difusão

Um mol de ácido tiaprofênico e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 20,5% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma
5 pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 50°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 100%. A inclusão da substância ativa na molécula hospedeira parece ser completa neste caso.

10 Exemplo 6: Omeprazol (substância ativa) e γ -ciclodextrina (molécula hospedeira)

6.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de omeprazol e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 15 MPa e em uma temperatura de 100°C. O todo é
15 mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 2%. Sem adição de agente de difusão, a inclusão da substância ativa na molécula hospedeira parece ser
20 muito baixa.

6.2. Com adição de agente de difusão

Um mol de omeprazol e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 20,7% por massa de agente de difusão. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de
25 15 MPa e em uma temperatura de 100°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 66%.

30 Exemplo 7: Eflucimibe (substância ativa) e γ -ciclodextrina (molécula hospedeira)

7.1. Sem adição de agente de difusão

Um mol de eflucimibe e dois moles de γ -ciclodextrina são intro-

duzidos em um reator. Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 30 MPa e em uma temperatura de 100°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de 16 horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 0%. Sem adição de agente de difusão, a inclusão da substância ativa na molécula hospedeira é zero.

7.2. Com adição de agente de difusão

Um mol de eflucimibe e dois moles de γ -ciclodextrina são introduzidos em um reator, junto com 25% por massa de agente de difusão (água). Dióxido de carbono é em seguida introduzido no reator em uma pressão de 30 MPa e em uma temperatura de 100°C. O todo é mantido sob estas condições operantes por um período de duas horas.

Depois de descompressão do meio, o nível de inclusão é medido sobre o pó coletado e é visto que é igual a 60%.

7.3. Teste de dissolução

Um teste de dissolução foi realizado sobre os produtos obtidos nos exemplos 7.1 e 7.2.

Depois de agitar durante 2 horas em uma solução a 5% de lauril sulfato de sódio, a quantidade de eflucimibe solubilizado a partir do pó coletado no exemplo 7.1 é de 24 $\mu\text{g/ml}$ ao invés de 22 $\mu\text{g/ml}$ para a mistura inicial.

Depois de agitar durante 2 horas em uma solução a 5% de lauril sulfato de sódio, a quantidade de eflucimibe solubilizado a partir do pó coletado no exemplo 7.2 é de 160 $\mu\text{g/ml}$ ao invés de 22 $\mu\text{g/ml}$ para a mistura inicial.

Todos os resultados apresentados acima mostram a principal importância da adição de um agente de difusão de modo a aumentar o nível de inclusão da substância ativa na molécula hospedeira e conseqüentemente a dissolução em água.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a preparação de complexos moleculares solúveis compreendendo uma ou mais substâncias ativas as quais são fracamente solúveis em um meio aquoso, incluídas em uma ou mais moléculas hospedeiras, caracterizado pelo fato de que consiste das seguintes etapas:

(a) pôr uma ou mais substâncias ativas em contato com uma ou mais moléculas hospedeiras,

(b) realizar uma etapa de difusão molecular pondo um fluido denso sob pressão em contato, em modo estático, com a mistura obtida na etapa (a) na presença de um ou mais agentes de difusão, a pressão do fluido supercrítico sendo entre 5 Mpa e 40 Mpa, e a temperatura sendo entre 0 e 120° C, e

(c) recuperar o complexo molecular formado deste modo, o fluido denso sob pressão sendo CO₂, a molécula hospedeira sendo escolhida do grupo que consiste em ciclodextrinas e uma mistura das mesmas, o agente de difusão sendo água.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é um agente ativo farmacêutico, preferencialmente escolhido entre o grupo compreendendo analgésicos, antipiréticos, aspirina e seus derivados, antibióticos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-úlceras, anti-hipertensivos, neurolépticos, antidepressivos, oligonucleotídeos tendo uma atividade terapêutica, peptídeos tendo uma atividade terapêutica e proteínas tendo uma atividade terapêutica, um agente ativo cosmético ou um agente ativo nutracêutico.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é escolhida entre o grupo compreendendo derivados de anilida, derivados de epipodofilotoxina, minoxidil, piroxicam, ácido valérico, ácido octanóico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido tiaprofênico, omeprazol e eflucimibe.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) de difusão molecular é realizada com agitação.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o agente de difusão é adicionado continuamente ou em lotes em uma quantidade de entre 1 e 50% por massa, preferencialmente entre 20 e 25% por massa.