



(51) МПК
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005136664/15, 23.04.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
25.04.2003 FR 03 05140

(43) Дата публикации заявки: **10.03.2006**

(45) Опубликовано: **27.04.2009** Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 03/030867 A, 17.04.2003. FR 2830760 A, 18.04.2003. RU 2143896 C1, 10.01.2000. RU 2108109 C1, 10.04.1998. VAN YTTS T ET AL.: Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-beta-cyclodextrin inclusion compound. Найдено в Интернет: Pharm Res. 1999 Dec; 16(12): 1864-70 PMID: 10644075 [PubMed - indexed for MEDLINE].**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **25.11.2005**

(86) Заявка РСТ:
FR 2004/000995 (23.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/096284 (11.11.2004)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

**ЛОШАР Юбер (FR),
 СОСО Марсьяль (FR),
 ФРЕСС Бернар (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМАН (FR)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

(57) Реферат:

Способ получения растворимых молекулярных комплексов, содержащих одно или несколько действующих веществ, малорастворимых в водной среде, включенных в одну или несколько молекул-хозяев, представляющих собой циклодекстрин, отличающийся тем, что в него входят следующие стадии: (а) приведение одного или

нескольких действующих веществ в контакт с одной или несколькими молекулами-хозяевами; (b) проведение стадии молекулярной диффузии приведением в контакт в статических условиях жидкости, сжиженной под давлением, со смесью, полученной на стадии (а), в присутствии одного или нескольких способствующих диффузии агентов; (с) выделение полученного

таким образом молекулярного комплекса. Способ, включающий в себя стадию молекулярной диффузии в статических условиях с применением жидкости, сжиженной под давлением, при исключении стадии последующего промывания жидкостью со сверхкритическими параметрами, значительно

увеличивает долю включения в зависимости от количества способствующего диффузии агента, добавляемого в среду. А также проведение этапа молекулярной диффузии способствует растворению в водной среде с увеличением растворимости примерно в 100 раз. 2 н. и 4 з.п. ф-лы.

R U 2 3 5 3 3 9 2 C 2

R U 2 3 5 3 3 9 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

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

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005136664/15, 23.04.2004**

(24) Effective date for property rights:
23.04.2004

(30) Priority:
25.04.2003 FR 03 05140

(43) Application published: **10.03.2006**

(45) Date of publication: **27.04.2009 Bull. 12**

(85) Commencement of national phase: **25.11.2005**

(86) PCT application:
FR 2004/000995 (23.04.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/096284 (11.11.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**LOShAR Juber (FR),
SOSO Mars'jal' (FR),
FRESS Bernar (FR)**

(73) Proprietor(s):

P'ER FABR MEDIKAMAN (FR)

(54) METHOD OF OBTAINING MOLECULAR COMPLEXES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method of obtaining soluble molecular complexes, containing one or several acting substances, poorly soluble in water medium, included into one or several host molecules representing cyclodextrin, which is distinguished by the fact that it includes following stages: (a) bringing one or several acting substances in contact with one or several host-molecules; (b) carrying out stage of molecular diffusion by bringing liquid liquefied under pressure in contact in static conditions with mixture obtained at stage (a), in

presence of one or several agents favouring diffusion; (c) isolation of thus obtained molecular complex. Carrying out stage of molecular diffusion also favours dissolution in water medium with increase of solubility approximately by 100 fold.

EFFECT: method, including stage of molecular diffusion in static conditions applying liquid liquefied under pressure, excluding stage of further washing with liquid with supercritical parameters, considerably increases part of including depending on amount of favouring diffusion agent, added to medium.

6 cl, 7 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения растворимых молекулярных комплексов по технологии обработки жидкостями, сжиженными под давлением, в частности жидким CO₂.

5 Новые фармацевтические молекулы, имеющие высокую добавленную стоимость, в 40% случаев нерастворимы или малорастворимы в воде, что снижает их биодоступность. Увеличение удельной поверхности порошков позволяет повысить скорость их растворения.

10 При этом биодоступность активного начала может быть значительно увеличена, если повышена скорость его растворения.

15 В фармацевтической, косметической отраслях и в отрасли биологически активных добавок имеется некоторое число заявок на патенты, патентов и публикаций касательно образования в среде, находящейся под давлением, молекулярных комплексов действующего вещества на покровном субстрате. Однако большинство описанных способов касается не цели улучшения биодоступности, а скорее адсорбции действующего вещества на субстрате.

20 Bertucco и др. (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) описывают способ, по которому действующее вещество переводят в суспензию в растворе биополимера, играющего роль носителя. Эта суспензия, помещенная в автоклав, обрабатывается в присутствии CO₂ со
25 сверхкритическими параметрами для ее десольватации (экстракции растворителя жидкостью со сверхкритическими параметрами) и вовлечения носителя в комплексообразование путем пересыщения действующим веществом. Этот способ представляет собой периодический процесс, в котором действующее вещество не осаждается жидкостью со сверхкритическими параметрами, поскольку оно находится в виде суспензии. Таким образом, структура частиц действующего вещества остается
30 неизменной, что не способствует улучшению его растворения в водной среде.

Аналогичный способ описан Venoot и др. в их заявке на патент WO98/13136.

35 Другая технология осаждения носителя состоит в солюбилизации указанного носителя в жидкости со сверхкритическими параметрами, а затем в осаждении этого носителя на действующее вещество. С этой целью действующее вещество и его носитель предварительно помещают в автоклав с перемешиванием, затем инъекцией CO₂ солюбилизуют исключительно носитель (это обстоятельство предполагает, что носитель растворим в жидкости со сверхкритическими
40 параметрами, а действующее вещество нерастворимо), который выпадает в осадок при изменении давления и температуры внутри автоклава. В данном случае начальная структура действующего вещества остается неизменной, а соотношение "действующее вещество/носитель", получающееся в осажденном комплексе, затруднительно регулировать. Этот периодический способ описан Venoot и др. в
45 заявке на патент EP 706821.

Способ микроинкапсулирования, описанный Shine и Gelb в их заявке на патент WO98/15348, заключается в:

- 1) смешивании действующего вещества с инкапсулирующим полимером,
- 2) ожижении полимера пропусканием потока жидкости со сверхкритическими
50 параметрами,
- 3) быстром снижении давления с отверждением полимера вокруг действующего вещества.

Этот способ применим только для действующего вещества и полимера, которые

нерастворимы в жидкости со сверхкритическими параметрами. Из этого следует, что действующее вещество сохраняет свою исходную структуру, что не способствует улучшению его биодоступности.

5 Согласно заявке на патент FR2798863 Perrut и Majewski действующее вещество (кава-кава, куркума, смесь из черного перца и сладкой паприки), предварительно экстрагированное жидкостью со сверхкритическими параметрами, осаждают в автоклаве, содержащем пористый носитель. Изученная пористая среда представляет собой мальтодекстрин. Авторы заявляют способ адсорбции действующего вещества 10 пористой средой, но не явление диффузии действующего вещества в молекулу-хозяина, позволяющей улучшить растворение полученного молекулярного комплекса.

Способ пропитывания действующим веществом фармацевтического назначения заявлен Carli и др. в заявке на патент WO 99/25322. Способ подразделяется на следующие стадии.

15 1. Солюбилизация активного начала жидкостью со сверхкритическими параметрами.

2. Приведение жидкости со сверхкритическими параметрами, содержащей активное начало, в контакт с сетчатым полимером.

20 3. Насыщение сетчатого полимера в статических или динамических условиях.

4. Удаление жидкости со сверхкритическими параметрами.

Согласно этому способу могут быть получены только некоторые из действующих веществ, растворимых в жидкости со сверхкритическими параметрами, поскольку 25 первая стадия состоит в экстракции активного начала жидкостью со сверхкритическими параметрами. С другой стороны, этот способ является не способом включения, а способом пропитывания носителя, при этом не приведено никаких результатов, касающихся улучшения растворения в водной среде активного начала, полученного таким способом.

30 Van Hees и др. (Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- β -cyclodextrin inclusion compound, Pharmaceutical Research, Vol. 16, № 12, 1999) описывают в своей публикации способ включения пироксикама в β -циклодекстрины с помощью CO₂ со сверхкритическими параметрами. Включение малорастворимого в 35 воде пироксикама в β -циклодекстрины должно позволить увеличить его растворимость в воде. Способ состоит в помещении смеси пироксикама и β -циклодекстринов в реактор и оставлении ее в статических условиях. После снижения давления полученную смесь пластифицируют и гомогенизируют, затем определяют характеристики:

40 - методом DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии);

- измерением растворимости в ацетонитриле и сравнением с растворимостью непосредственно самого пироксикама;

- спектроскопическими методами.

45 Анализ методом DSC позволяет сделать заключение касательно комплексообразования пироксикама с β -циклодекстрином.

50 Kamihira M. и др. (J. of Fermentation and Bioengineering, Vol. 69, № 6, 350-353, 1990) описывают способ экстракции летучих ароматических соединений и улавливания путем включения в циклодекстрины. Гераниол и горчичное масло экстрагировали таким образом жидкостью со сверхкритическими параметрами и распыляли в динамических условиях во втором реакторе, содержащем гидратированные циклодекстрины. Влияние различных параметров исследовали измерением доли включения ароматических соединений в циклодекстрины. Стадию включения

осуществляли в динамических, а не в статических условиях. С другой стороны, заявленное авторами применение является совсем иным, поскольку речь идет о фиксации летучих соединений путем включения. Наконец, в этом способе применяются не жидкости со сверхкритическими параметрами, а газы под давлением.

В заключение, международная заявка WO 03/030867, поданная на имя компании PIERRE FABRE MEDICAMENT, касается способа получения соединений как продуктов взаимодействия производного анилида с пористым носителем, включающего в себя обязательным образом следующие стадии:

а) смешивание производного анилида, полученного обработкой жидкостью со сверхкритическими параметрами, и определенного количества пористого носителя;

б) проведение стадии молекулярной диффузии приведением в контакт в статических условиях жидкости со сверхкритическими параметрами со смесью, полученной на стадии а);

в) промывание продукта взаимодействия, полученного на стадии б), пропуская поток жидкости со сверхкритическими параметрами;

г) выделение частиц полученного таким образом продукта взаимодействия.

Следует заметить, что стадия в), осуществленная в среде со сверхкритическими параметрами, является существенной, поскольку она позволяет удалить остаточные количества растворителей и влияет на улучшение растворимости активного начала.

Все же представляется затруднительным использование совокупности этих способов для получения комплексов включения в промышленном масштабе.

Неожиданным образом авторы настоящего изобретения обнаружили, что способ, включающий в себя стадию молекулярной диффузии в статических условиях с применением жидкости, сжиженной под давлением, при исключении стадии последующего промывания жидкостью со сверхкритическими параметрами, значительно увеличивает долю включения в зависимости от количества способствующего диффузии агента, добавляемого в среду.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения растворимых молекулярных комплексов, содержащих одно или несколько действующих веществ, малорастворимых в водной среде, включенных в одну или несколько молекул-хозяев, характеризующемуся тем, что в него ограничивающим образом входят следующие стадии:

(а) приведение одного или нескольких действующих веществ в контакт с одной или несколькими молекулами-хозяевами;

(б) проведение стадии молекулярной диффузии приведением в контакт в статических условиях жидкости, сжиженной под давлением, со смесью, полученной на стадии (а), в присутствии одного или нескольких способствующих диффузии агентов;

(в) выделение полученного таким образом молекулярного комплекса.

Под "жидкостью, сжиженной под давлением", понимается в настоящем изобретении любая жидкость, используемая при температуре или давлении, превосходящих критические значения. Предпочтительно речь идет о CO_2 , используемом индивидуально или в смеси с органическим растворителем, традиционно используемым специалистами.

Под "действующим веществом, малорастворимым в водной среде", понимается в настоящем изобретении любое действующее вещество, которое мало или совсем нерастворимо в водной среде и имеет, в частности, растворимость менее 20 мкг/мл. В частности, таким веществом может быть фармацевтически активное вещество (можно привести в качестве примера анальгетирующие средства, жаропонижающие средства,

аспирин и его производные, антибиотики, противовоспалительные средства, противоязвенные средства, антигипертензивные средства, нейролептические средства, антидепрессанты, олигонуклеотиды, обладающие терапевтической активностью, пептиды, обладающие терапевтической активностью, и белки, обладающие 5 терапевтической активностью, косметические средства или биологически активные добавки. Предпочтительно действующее вещество выбирают из группы, включающей в себя производные анилидов, производные эпиподофиллотоксина, миноксидил, пироксикам, валериановую кислоту, октановую кислоту, лауриловую кислоту, 10 стеариновую кислоту, тиапрофеновую кислоту, омепразол и эфлюцимиб.

Под “молекулой-хозяином” понимается в настоящем изобретении любое вещество, способное захватывать действующие вещества. Молекулу-хозяина выбирают предпочтительно из группы, включающей в себя полисахариды и сахара, в частности циклодекстрины и их смеси. Предпочтительно таким соединением являются 15 β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин или гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Под “способствующим диффузии агентом” понимается в настоящем изобретении любой растворитель, благоприятствующий взаимодействию действующего вещества с 20 молекулой-хозяином. Этот способствующий диффузии агент выбирается предпочтительно из группы, включающей в себя спирты, кетоны, простые эфиры, сложные эфиры и воду с поверхностно-активными веществами или без них и их смеси. Наиболее предпочтительно таким агентом является вода.

Под “статическими условиями” понимаются в настоящем изобретении реакция или 25 способ, в которых соединяют все реагенты и дают протекать реакции. Например, на стадии (b) настоящего изобретения в автоклав помещают одно или несколько действующих веществ, воду и CO_2 со сверхкритическими параметрами и оставляют реагировать в течение нескольких часов. Масса продукта во время реакции остается 30 неизменной. Напротив, в динамических условиях реагенты вносят по мере протекания реакции или по ходу производства. Часто в рамках динамических условий имеет место циркулирование жидкости или перемешивание. Масса продукта меняется в ходе реакции.

Действующее вещество и молекула-хозяин вводятся в виде твердого вещества или 35 жидкости в сосуд, в который инъецируется жидкость, сжиженная под давлением, и способствующий диффузии агент в выбранных соответственно пропорциях. Давление, температура, а также продолжительность обработки определяются для всех соответствующих способов в зависимости от природы действующего вещества, 40 одного или нескольких, и молекулы-хозяина, одной или нескольких.

Стадию (b) молекулярной диффузии способа по настоящему изобретению осуществляют предпочтительно при перемешивании.

Способствующий диффузии агент может добавляться непрерывно или 45 периодически в количестве от 1 до 50 мас.%, предпочтительно в интервале от 20 до 25 мас.%.

Время, необходимое для молекулярной диффузии на стадии (b), определяется для всех соответствующих способов. Стадия (b) может быть повторена необходимое число раз, требуемое для получения удовлетворительной скорости растворения. Стадия (b) 50 длится предпочтительно от 2 до 16 часов.

Давление и температура на стадии (b) выбирают такими, чтобы они благоприятствовали молекулярной диффузии. Давление жидкости со сверхкритическими параметрами принимается предпочтительно в интервале от 5 до 40

МПа, а температура в интервале от 0 до 120°C.

Стадию (b) способа по настоящему изобретению осуществляют предпочтительно в прочном реакторе, в частности в автоклаве.

5 Способ может осуществляться в периодическом или непрерывном режиме. Способ по настоящему изобретению осуществляется предпочтительно в периодическом режиме.

Настоящее изобретение относится также к растворимым молекулярным комплексам, содержащим одно или несколько действующих веществ,
10 малорастворимых в водной среде, включенных в одну или несколько молекул-хозяев, и характеризующимся тем, что они могут быть получены способом по настоящему изобретению.

Проведение этапа молекулярной диффузии в среде со сверхкритическими параметрами в присутствии способствующего диффузии агента обеспечивает сильное
15 взаимодействие частиц действующего вещества с молекулой-хозяином, что способствует растворению в водной среде с увеличением растворимости примерно в 100 раз по способу согласно настоящему изобретению.

Следующие примеры осуществления способа приведены в качестве иллюстрации и не являются исчерпывающими.

Пример 1: миноксидил (действующее вещество) и γ -циклодекстрин (молекула-хозяин)

1.1 Методы оценки доли включения

25 Долю включения действующего вещества в молекулу-хозяина определяли дифференциальным термическим анализом (методом дифференциальной сканирующей калориметрии). С использованием прибора DSC 7 Perkin Elmer для испытуемого продукта получали температурную кривую в токе азота. Эффективность комплексообразования оценивали по уменьшению (или исчезновению)
30 температурного пика, соответствующего остаточному свободному активному началу.

1.2. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль миноксидила и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 80°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

35 После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 0%. Какое-либо включение действующего вещества в молекулу-хозяина замечено не было.

1.3. С добавкой способствующего диффузии агента

40 Один моль миноксидила и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 12,1 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 80°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

45 После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 45%.

Второй опыт был осуществлен в таких же рабочих условиях, как и предыдущие, с тем отличием, что добавляемое количество способствующего диффузии агента было доведено до 23,1%.

50 После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 62%.

Пример 2: миноксидил (действующее вещество) и метил- β -циклодекстрин (молекула-хозяин)

2.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль миноксидила и два моля метил- β -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 80°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 17%.

2.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль миноксидила и два моля метил- β -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 8,4 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 80°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 60%.

Пример 3: пироксикам (действующее вещество) и β -циклодекстрин (молекула-хозяин)

3.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль пироксикама и два моля β -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 150°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 0%. Какое-либо включение действующего вещества в молекулу-хозяина замечено не было.

3.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль пироксикама и два моля β -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 11,8 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 150°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 50%.

Второй опыт был осуществлен в таких же рабочих условиях, как и предыдущие, с тем отличием, что добавляемое количество способствующего диффузии агента было доведено до 19,8%.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 92%.

Пример 4: пироксикам (действующее вещество) и γ -циклодекстрин (молекула-хозяин)

4.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль пироксикама и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 150°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 0%. Какое-либо включение действующего вещества в молекулу-хозяина замечено не было.

4.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль пироксикама и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 22 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 150°C.

Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 28%.

Пример 5: тиaproфеновая кислота (действующее вещество) и γ -циклодекстрин (молекула-хозяин)

5.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль тиaproфеновой кислоты и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 50°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 19%.

5.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль тиaproфеновой кислоты и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 20,5 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 50°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 100%. В данном случае включение действующего вещества в молекулу-хозяина, видимо, было полным.

Пример 6: омепразол (действующее вещество) и γ -циклодекстрин (молекула-хозяин)

6.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль омепразола и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 100°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 2%. Без добавления способствующего диффузии агента включение действующего вещества в молекулу-хозяина, видимо, было весьма слабым.

6.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль омепразола и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 20,7 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 15 МПа и при температуре 100°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 66%.

Пример 7: эфлюцимиб (действующее вещество) и γ -циклодекстрин (молекула-хозяин)

7.1. Без добавки способствующего диффузии агента

Один моль эфлюцимиба и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор. Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 30 МПа и при температуре 100°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение шестнадцати часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 0%. Без добавления способствующего диффузии агента включение действующего вещества в молекулу-хозяина не произошло.

7.2. С добавкой способствующего диффузии агента

Один моль эфлюцимиба и два моля γ -циклодекстрина вносили в реактор, а также вносили 25 мас.% способствующего диффузии агента (воды). Затем в реактор подавали диоксид углерода под давлением 30 МПа и при температуре 100°C. Установка выдерживалась при этих рабочих условиях в течение двух часов.

После снижения давления в реакционной среде измеренная доля включения в собранном порошке оказалась равной 60%.

7.3. Испытание на растворимость

Испытание на растворимость было осуществлено для веществ, полученных в примерах 7.1 и 7.2.

После перемешивания в течение 2 часов в 5%-ном растворе лаурилсульфата натрия количество растворившегося эфлюцимиба из порошка, собранного в примере 7.1, составило 24 мкг/мл вместо 22 мкг/мл для исходной смеси.

После перемешивания в течение 2 часов в 5%-ном растворе лаурилсульфата натрия количество растворившегося эфлюцимиба из порошка, собранного в примере 7.2, составило 160 мкг/мл вместо 22 мкг/мл для исходной смеси.

Совокупность вышепредставленных результатов указывает на большую важность добавления способствующего диффузии агента в целях увеличения доли включения действующего вещества в молекулу-хозяина и, следовательно, улучшения растворения в воде.

Формула изобретения

1. Способ получения растворимых молекулярных комплексов, содержащих одно или несколько действующих веществ, малорастворимых в водной среде, включенных в одну или несколько молекул-хозяев, представляющих собой циклодекстрин, отличающийся тем, что он состоит из следующих стадий:

(а) приведение одного или нескольких действующих веществ, малорастворимых в водной среде, в контакт с одной или несколькими молекулами-хозяевами;

(б) проведение стадии молекулярной диффузии приведением в контакт в статических условиях жидкости, сжиженной под давлением, состоящей из сверхкритического CO_2 , со смесью, полученной на стадии (а), в присутствии одного или нескольких способствующих диффузии агентов, выбранных из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров и воды с поверхностно-активными веществами или без них, и их смесей;

(с) выделение полученного таким образом молекулярного комплекса, где действующее вещество выбрано из группы, включающей в себя производные анилидов, производные эпиподофиллотоксина, миноксидил, пироксикам, валериановую кислоту, октановую кислоту, лауриловую кислоту, стеариновую кислоту, тиапрофеновую кислоту, омепразол и эфлюцимиб.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что способствующий диффузии агент является водой.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии (б) молекулярная диффузия осуществляется при перемешивании.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что способствующий диффузии агент добавляют непрерывно или периодически в количестве от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 20 до 25 мас.%.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что давление жидкости со сверхкритическими параметрами находится в интервале от 5 до 40 МПа, а температура - в интервале от 0 до 120°C.

б. Растворимые молекулярные комплексы, содержащие одно или несколько действующих веществ, малорастворимых в водной среде, включенных в одну или несколько молекул-хозяев, отличающиеся тем, что они могут быть получены способом по любому из пп.1-5.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50