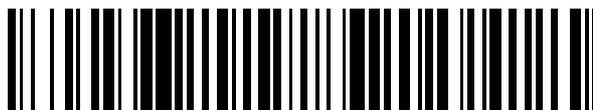


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 092**

51 Int. Cl.:

C08J 3/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
B01J 2/06 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
B01F 3/08 (2006.01)
B01F 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2004 E 04750117 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1615959**

54 Título: **Un método para la producción de micropartículas a base de emulsión**

30 Prioridad:

10.04.2003 US 461860 P

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

28.10.2013

73 Titular/es:

EVONIK CORPORATION (100.0%)
299 Jefferson Road
Parsippany NJ 07054, US

72 Inventor/es:

ZEIGERSON, EHUD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 427 092 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

Un método para la producción de micropartículas a base de emulsión

Campo de la invención

5 El presente aparato y los métodos para usar tal aparato se refieren al campo de la fabricación. Más particularmente, el aparato y los métodos descritos se refieren a la producción de micropartículas a base de emulsión, y a un método para producir micropartículas a base de emulsión que contienen agentes biológicos o químicos.

Antecedentes de la invención

10 Se han dado a conocer varias técnicas para la producción de micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos mediante una técnica de fabricación a base de emulsión. En general, los métodos tienen una primera fase que consiste en un disolvente orgánico, un polímero y un agente biológico o químico disuelto o disperso en el primer disolvente. La segunda fase comprende agua y un estabilizador, y, opcionalmente, el primer disolvente. Las fases primera y segunda se emulsionan, y, después de que se forma una emulsión, el primer disolvente se elimina de la emulsión, produciendo micropartículas endurecidas.

15 Un método alternativo implica la formación de una "emulsión doble". En este método, se produce una primera fase, denominada a menudo una "fase interna", y normalmente consiste en agua, un agente biológico o químico, y, posiblemente, un estabilizador. Una segunda fase consiste normalmente en un disolvente orgánico y un polímero. Las fases primera y segunda se emulsionan para formar una "emulsión interna" de agua en aceite. Una tercera fase consiste habitualmente en agua, un tensioactivo, y, opcionalmente, el segundo disolvente. La emulsión interna se emulsiona entonces nuevamente con la tercera fase para formar una "emulsión externa" de aceite en agua. Después de que se forma la emulsión externa, el disolvente orgánico se elimina de la emulsión, produciendo micropartículas endurecidas.

20 Las emulsiones se pueden formar mediante una variedad de técnicas. Una de tales técnicas es el uso de un dispositivo discontinuo para mezclar las fases primera y segunda en condiciones turbulentas, tales como con un agitador como se describe en la patente U.S. nº 5.407.609. Otros procedimientos discontinuos pueden emplear un homogeneizador o un sonicador. En otra técnica, una emulsión se forma mezclando continuamente la primera fase y la segunda fase, en línea, usando condiciones de flujo turbulento, como en el uso de una mezcladora dinámica en línea o una mezcladora estática en línea tal como se describe en la patente U.S. nº 5.654.008.

25 Cuando las emulsiones se crean mediante un dispositivo de mezclamiento turbulento, tal como mezcladoras estáticas y dinámicas, existe una reacción turbulenta en la que las dos fases se mezclan y se forma la emulsión. Esta técnica de mezclamiento es problemática debido a que las mezcladoras turbulentas crean áreas de turbulencia variable, ya que algunas áreas en la mezcladora producen una mayor turbulencia (típicamente próxima a las cuchillas y paredes), mientras que otras áreas producen una menor turbulencia (lejos de las cuchillas y paredes). La variación de la turbulencia en la mezcladora da como resultado un amplio intervalo de tamaños de micropartículas, lo que puede ser indeseable.

30 Otro problema con el uso de dispositivos de mezclamiento turbulento para producir micropartículas es que todo un intervalo de parámetros, tales como caudales, viscosidades, densidades, tensión superficial y temperatura, gobiernan el nivel de turbulencia dentro del propio aparato. La sensibilidad de un proceso turbulento al flujo del fluido y a otras propiedades físicas hace difícil producir consistentemente un producto final con las mismas propiedades. La variación de lote a lote no es aceptable para la mayoría de productos de micropartículas.

35 Otro problema con los procesos de mezclamiento turbulento para la producción de micropartículas es que algunos agentes activos, tales como proteínas, son sensibles a fuerzas de cizallamiento elevadas que son inherentemente parte del mezclamiento turbulento. Por tanto, estos procesos no se pueden utilizar para crear micropartículas con algunos agentes biológicos o químicos habituales.

40 Una dificultad adicional con los procesos de mezclamiento turbulento se refiere a la escalabilidad. La turbulencia, y las propiedades de las micropartículas resultantes, no se pueden predecir exactamente cuando se cambia la escala de producción. Esto significa que siempre que se haga un cambio al aparato de emulsión turbulento, se debe de realizar un nuevo conjunto de experimentos a fin de establecer nuevas directrices para el funcionamiento del dispositivo a fin de crear el producto de micropartículas deseado. La necesidad de ensayos repetidos siempre que se aumente de escala la producción es cara y consume tiempo.

45 Los dispositivos de emulsión a base de turbulencia también tienen limitaciones físicas, específicamente con su aplicación de las leyes de la dinámica de fluidos. Cuando se usan dispositivos de mezclamiento de flujo turbulento, la dinámica de una mezcladora particular está correlacionada con un tamaño de micropartículas y una distribución de tamaños de micropartículas particulares.

50 A fin de lograr el mismo tamaño y distribución de las micropartículas cuando se aumenta o se reduce de escala, se debe de producir la misma turbulencia de mezclamiento en la mezcladora más grande o más pequeña. Puesto que

el aumento de escala implica un cambio en el tamaño de la mezcladora, se debe lograr un cambio en la velocidad (V) a fin de compensar el cambio en el diámetro (D) de la mezcladora. De este modo, la aplicación de un proceso a base de turbulencia para la formación de micropartículas se hace especialmente difícil, y finalmente no es práctico, cuando son deseables caudales muy bajos, debido a que es difícil de lograr la turbulencia deseable.

5 En los procesos de producción mencionados anteriormente, el tamaño de partículas resultante es función de las fuerzas de cizallamiento experimentadas por las dos fases cuando se mezclan. Las fuerzas de cizallamiento en estos métodos varían a lo largo del volumen que se mezcla, y, como resultado, producen distribuciones de tamaños de partículas relativamente amplias. En el caso de procesos de producción dependientes del flujo turbulento, es difícil lograr condiciones de flujo turbulento para caudales bajos, tales como se pueden usar durante experimentos exploratorios con volúmenes limitados, y es difícil de predecir el comportamiento de dispositivos más grandes a partir de los resultados con versiones pequeñas. Por tanto, hay poca correlación entre los resultados logrados en una escala pequeña en el laboratorio y los logrados en una producción de tamaño mayor de fabricación con procesos de producción a base de flujo turbulento.

10 Un método alternativo para producir una emulsión utiliza un emulsionador de lecho empaquetado, como se describe en la patente U.S. nº 4.183.681 ('681). La patente '681 describe el uso de un emulsionador de lecho empaquetado para formar emulsiones de aceite en agua. Desafortunadamente, las emulsiones descritas no forman micropartículas, están dirigidas a aplicaciones con relaciones volumétricas de fase oleosa/acuosa iguales a o mayores que 1:1, y los materiales de empaquetamiento que se encuentra que son eficaces no son compatibles con la necesidad de limpiar y esterilizar aparatos tal como se requiere para micropartículas que contienen agentes químicos o biológicos terapéuticos.

15 El documento WO 03/092585 describe composiciones de liberación controlada de metabolitos de estradiol, y métodos para obtenerlas. Las micropartículas se pueden producir mediante métodos que implican emulsionamiento en húmedo, tal como extrusión a través de un emulsionador de lecho empaquetado. No se dan detalles específicos del material de empaquetamiento o de las condiciones de flujo.

20 El documento WO 2004/078147 se refiere a formulaciones de liberación controlada de oxitocina en forma de microesferas que se pueden producir mediante etapas de emulsión individuales o dobles, seguido de la eliminación del disolvente. Las emulsiones se forman en una mezcladora de vórtex.

25 Otras técnicas alternativas para formar emulsiones pueden emplear membranas de filtración o el paso de fluidos a través de un dispositivo con microcanales, como se describe en la patente U.S. nº 8.281.254. Estos métodos requieren fabricación de precisión, y pueden ser engorrosos a la hora de aumentar de escala los volúmenes de producción.

30 De este modo, se necesita un método para formar micropartículas a base de emulsión que proporcione una distribución de tamaños de partículas estrecho, reproducible, capaz del uso con volúmenes tanto grandes como pequeños, y que sea capaz de ser aumentado convenientemente de escala a la vez que proporciona propiedades de emulsión predecibles. Idealmente, este método utilizaría un emulsionador no turbulento a fin de permitir su uso con todos los agentes químicos o biológicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 En contraste con los métodos producidos para producir micropartículas dependientes de flujo turbulento, tales como el creado con una mezcladora estática o dinámica, el aparato y los métodos de la presente invención utilizan condiciones de flujo laminar para producir una emulsión que da como resultado micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos tras la eliminación del disolvente.

En un aspecto amplio de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una emulsión que produce micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos tras la eliminación del disolvente.

40 En una realización, se proporciona un método para producir micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos vía la producción de una emulsión en condiciones de flujo laminar en un aparato de lecho empaquetado en el que tal emulsión es capaz de producir micropartículas con la eliminación del disolvente, en el que dicho aparato de lecho empaquetado comprende un material de empaquetamiento en forma de perlas esféricas que oscilan en diámetro de 20 a 1000 micrómetros. En una realización particular, la emulsión se produce a partir de la mezcla de una primera fase y una segunda fase. Tal fase primera y segunda pueden ser inmiscibles entre sí.

45 El disolvente de la primera fase puede ser cualquier disolvente orgánico o agua. En una realización particular, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo y metil etil cetona. La primera fase puede comprender además un estabilizador de la emulsión.

50 El disolvente de la segunda fase puede ser cualquier disolvente orgánico o agua. La segunda fase puede comprender además un estabilizador de la emulsión.

En una realización, una primera fase que contiene un disolvente, un agente activo y un polímero, y una segunda fase que contiene un disolvente se hacen pasar a través del emulsionador de lecho empaquetado en condiciones de flujo laminar que producen una emulsión que da como resultado micropartículas al eliminar el disolvente.

5 En otra realización, una primera fase que contiene un disolvente y un agente activo, y una segunda fase que contiene un disolvente y un polímero se combinan para crear una emulsión. En una realización particular, la emulsión se crea en un aparato de lecho empaquetado, una mezcladora, un sonicador, un aparato de vórtex, un homogeneizador, y similar. Esta emulsión se hace pasar entonces a través del aparato de lecho empaquetado en condiciones de flujo laminar con una tercera fase que contiene un disolvente, a fin de producir una emulsión que da como resultado micropartículas al eliminar el disolvente.

10 Se puede utilizar cualquier estabilizador de la emulsión con la presente invención. En una realización particular, el estabilizador se puede seleccionar del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), polisorbato, proteína, poli(vinilpirrolidona), y similar.

La segunda fase puede comprender además un disolvente adicional seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico o agua.

15 El disolvente de la tercera fase puede ser cualquier disolvente orgánico o agua.

20 El agente activo de la presente invención puede ser cualquier agente biológico o químico. En una realización particular, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes, potenciadores de la porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos alimentarios, sustancias químicas textiles, sustancias agroquímicas, plastificantes, estabilizadores, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes contra la suciedad, colorantes, aceites, tintas, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, propelentes, aditivos poliméricos, una molécula orgánica, una molécula inorgánica, antiinfecciosos, citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, estimulantes inmunitarios, supresores inmunitarios, antibióticos, antivirales, anticonvulsionantes, antihistaminas, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes contra la malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides, aptámeros, hormonas, esteroides, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citocinas, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, análogos de factores de crecimiento y sus fragmentos.

30 El polímero de la presente invención puede ser cualquier polímero. En una realización particular, el polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de los anteriores, incluyendo poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(caprolactona), poli(ortoésteres), poli(acetales), y poli(hidroxitirato).

35 En otro aspecto amplio de la presente invención, se proporciona un aparato capaz de producir una emulsión que da como resultado micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos tras la eliminación del disolvente. El aparato incluye una vasija y material de empaquetamiento, en el que dicho material de empaquetamiento es perlas esféricas que oscilan en tamaño desde 20 a 1000 micrómetros de diámetro.

El material de empaquetamiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en metal, cerámica, plástico, vidrio y similar. En una realización particular, el material de empaquetamiento es vidrio o acero inoxidable.

40 Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva, y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertas realizaciones. Estas realizaciones se pueden entender mejor con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas aquí.

45 Fig. 1. Ilustra un aparato de lecho empaquetado ejemplar con diversos componentes según una realización de la presente invención.

Fig. 2. Ilustra un sistema de emulsión ejemplar para fabricar micropartículas que contienen un agente biológico o químico, que incluye un aparato de lecho empaquetado según una realización de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona un aparato y métodos para usar tal aparato para la producción de micropartículas vía una técnica a base de emulsión. Contrariamente a los métodos previamente conocidos para la producción de micropartículas a base de emulsión, la presente invención proporciona un proceso no turbulento, o de flujo laminar, para producir micropartículas con una distribución estrecha, reproducible, de los tamaños de partículas, capaz de ser usado con volúmenes tanto grandes como pequeños, con la capacidad de ser aumentado en escala a la vez que

proporciona propiedades predecibles consistentes en los lotes más grandes resultantes. Las micropartículas que contienen muchos agentes biológicos o químicos se pueden producir mediante los métodos de la presente invención.

5 La presente invención supera las desventajas de métodos previos de producción de micropartículas a través del uso de un sistema de lecho empaquetado no turbulento o de flujo laminar, en lugar de una mezcladora. Tanto las mezcladoras estáticas como dinámicas crean condiciones de flujo turbulento asociadas con distribuciones de
10 tamaños de partículas muy variables. El uso de un sistema de lecho empaquetado para crear una emulsión proporciona incluso gotitas y la distribución de tamaños de micropartículas resultante, así como condiciones adecuadas para muchos agentes químicos o biológicos. Adicionalmente, el aparato y los métodos de la presente invención pueden producir fácilmente resultados escalables. Los lotes deseables de micropartículas producidas en el laboratorio a pequeña escala se pueden reproducir fácilmente en una escala de fabricación más grande, simplemente utilizando el mismo material de empaquetamiento en una vasija con un diámetro más grande. Esto permite escalar de forma barata y eficiente el proceso de producción una vez que se producen las micropartículas deseadas en una escala pequeña en el laboratorio.

15 En cierta realización, los métodos de la presente invención proporcionan un proceso continuo para obtener una emulsión para la producción de micropartículas en un amplio intervalo de caudales y volúmenes. En algunas realizaciones, los métodos implican un procedimiento para obtener micropartículas con una distribución de tamaños predeterminada. En realizaciones alternativas, los métodos proporcionan un proceso continuo para obtener micropartículas a caudales muy bajos.

20 Las micropartículas de la presente invención se pueden obtener mediante cualquier técnica de emulsión conocida en la técnica. En una realización, el método para producir una emulsión para la producción de micropartículas incluye (1) preparar una primera fase que contiene típicamente un disolvente orgánico, un polímero, y uno o más agentes biológicamente activos y/o sustancias químicas; (2) preparar una segunda fase que contiene típicamente agua como el segundo disolvente, un estabilizador de la emulsión y opcionalmente un disolvente; (3) hacer pasar las fases
25 primera y segunda a través de un aparato de lecho empaquetado para formar una emulsión de tipo "aceite en agua".

En otra realización, el método para la producción de una emulsión incluye (1) preparar una primera fase que contiene típicamente un disolvente orgánico y un estabilizador de la emulsión; (2) preparar una segunda fase que contiene típicamente agua como el segundo disolvente, uno o más agentes biológicamente activos y/o sustancias químicas, y un polímero soluble en agua; (3) hacer pasar las fases primera y segunda a través de un aparato de
30 lecho empaquetado para formar una emulsión de tipo "agua en aceite".

En una tercera realización, la invención proporciona métodos para producir emulsiones (1) preparando una primera fase que contiene un disolvente orgánico y, opcionalmente, un estabilizador de la emulsión; (2) preparar una segunda fase que contiene un segundo disolvente orgánico, uno o más agentes biológicamente activos y/o sustancias químicas, y un polímero; (3) hacer pasar las fases primera y segunda a través de un aparato de lecho
35 empaquetado para formar una emulsión orgánica.

En todavía otra realización, la invención proporciona métodos para producir emulsiones (1) preparando una primera fase que contiene típicamente agua, uno o más agentes biológicamente activos y/o sustancias químicas y un estabilizador de la emulsión; (2) preparar una segunda fase que contiene típicamente un disolvente orgánico y un polímero; (3) preparar una tercera fase que contiene típicamente agua y que contiene opcionalmente un
40 estabilizador; (4) hacer pasar las fases primera y segunda a través de un aparato de lecho empaquetado para formar una emulsión de tipo "agua en aceite"; (5) hacer pasar la primera emulsión y la tercera fase a través de un segundo aparato de lecho empaquetado para formar una emulsión de "aceite en agua".

El aparato y los métodos para usar tal aparato para producir micropartículas no dependen del flujo turbulento. Los
45 métodos para obtener micropartículas de la presente invención trabajan a caudales laminares, contrariamente a los métodos anteriores para obtener micropartículas. En la presente invención, se pueden producir micropartículas con una distribución estrecha y repetidamente precisa de tamaños de partículas. Adicionalmente, se puede introducir a pequeña escala, y se pueden aumentar de escala fácilmente hasta el tamaño de fabricación alterando simplemente el diámetro de la vasija. Esto no fue posible con metodologías previas de flujo turbulento. Sorprendentemente, la obtención de la emulsión en un régimen de flujo laminar resuelve muchos de los problemas asociados con procesos de formación de emulsión turbulentos, como se describe anteriormente.
50

Aparato de lecho empaquetado

El aparato de la presente invención es un aparato de lecho empaquetado para la producción de micropartículas mediante una técnica a base de emulsión. Tal aparato puede ser una vasija de cualquier forma, capaz de ser llenada con material de empaquetamiento como se describe aquí que permite que el líquido fluya a su través (véase la
55 Figura 1). El aparato de la presente invención puede proporcionar además un material capaz de insertarse en ambos extremos para el recinto de materiales en tal aparato. La Figura 1 ilustra un aparato ejemplar según una realización de la presente invención. En esta realización, un tubo (1) se llena con perlas como material de empaquetamiento (2).

El aparato de la presente invención se empaqueta con materiales que fuerzan a los líquidos a fluir a través de los espacios entre el material de empaquetamiento, a fin de pasar a través del aparato. Los espacios entre el material de empaquetamiento en el interior del dispositivo se pueden visualizar como muchos canales que crucen repetidamente las rutas de cada uno a medida que los fluidos fluyen a través del lecho.

5 En la presente invención, la emulsión se obtiene a medida que los dos fluidos, o fases (típicamente aceite y agua), fluyen a través de los espacios dentro del empaquetamiento. A medida que las dos fases fluyen a través del lecho de sólidos, atraviesan repetidamente las rutas entre sí, y la fase continua (habitualmente el agua) divide la fase discontinua (habitualmente el aceite) en gotitas, creando así una emulsión. El tamaño de las gotitas de la fase discontinua se reduce repetidamente hasta que se logra un tamaño final de las gotitas. Una vez que las gotitas discontinuas han alcanzado un cierto tamaño, no se reducirán adicionalmente incluso aunque continúen fluyendo a través del empaquetamiento. Este mecanismo de obtención de una emulsión permite la formación de una emulsión de tamaño preciso en condiciones de flujo laminar.

15 La dinámica exclusiva de un lecho empaquetado permite la producción de micropartículas de forma continua a caudales muy bajos, no posible con dispositivos de mezclamiento. Este caudal bajo permite la producción consistente de micropartículas de calidad elevada en lotes tan pequeños como 0,1 gramos que mantienen la distribución consistente de tamaños de partículas. Adicionalmente, estas dinámicas de fluido exclusivas también proporcionan escalabilidad desde lotes de laboratorio hasta los de tamaño de fabricación.

20 El aparato y los métodos para usar tal aparato proporcionan un procedimiento a base de emulsión para obtener micropartículas que es sensible a caudales en la región de flujo laminar. A diferencia del procedimiento a base de mezcladora turbulenta, los métodos de la presente invención no son sensibles a cambios en los caudales, cuando se opera en una región de flujo laminar. El caudal de uso en la presente invención puede ser cualquier caudal laminar. En una realización particular, el caudal es 0,0001 a 100 litros/minuto.

25 El aparato y los métodos para usar tal aparato proporcionan un procedimiento a base de emulsión para obtener micropartículas que es fácilmente escalable desde lotes de laboratorio hasta lotes de tamaños de fabricación. Un lote típico puede demostrar una escalabilidad de 10.000 veces. En un lote particular, el tamaño del lote se puede seleccionar desde el grupo que consiste en, pero no se limita a, 0,1 gramo, 1 gramo, 10 gramos, 50 gramos, 100 gramos, 250 gramos, 0,5 kilogramos, 1 kilogramo, 2 kilogramo, 5 kilogramos, 10 kilogramos, 15 kilogramos, 20 kilogramos, 25 kilogramos, 30 kilogramos y similares. Un método para incrementar la escala de un lote de micropartículas es incrementar el diámetro de la vasija. Tal incremento funcionará para incrementar el volumen de la emulsión a través de la vasija, incrementando así directamente el tamaño del lote producido.

30 El aparato y los métodos para usar tal aparato proporcionan un procedimiento a base de emulsión para obtener micropartículas que proporciona un fuerte control de la distribución de los tamaños de partículas. La distribución de tamaños de partículas se puede manipular alterando el tamaño, forma y tipo del material de empaquetamiento; reordenando los recintos de entrada o salida; alterando las propiedades físicas de las fases primera, segunda o tercera; alterando la longitud o anchura de la vasija, y similares. Por ejemplo, el tamaño final de las micropartículas se puede determinar mediante el tamaño del material de empaquetamiento, tal como el diámetro de una perla de vidrio. Adicionalmente, la longitud de la vasija puede afectar directamente a la distribución de tamaños de partículas.

35 La vasija de la presente invención puede tener cualquier forma capaz de contener el material de empaquetamiento. En una realización particular, el aparato está en forma de un tubo. La sección transversal puede ser de cualquier forma compatible, incluyendo rectangular, cuadrada y redonda. En una realización particular, la sección transversal es aproximadamente circular. La vasija puede tener cualquier longitud. En una realización particular, la longitud de la vasija puede oscilar desde 1 cm hasta 100 metros. En otra realización particular, tal vasija tiene 10 a 50 cm.

40 El material para el empaquetamiento puede ser metálico, cerámico, plástico, de vidrio, y similar. En una realización, el material de empaquetamiento es vidrio o metal no reactivo. En una realización particular, el material de empaquetamiento es perlas de vidrio de boro-silicato o perlas de acero inoxidable. El diámetro de las perlas oscila desde 20 hasta 2000 micrómetros. En una realización particular, las perlas pueden estar en el intervalo de 50 a 1000 micrómetros.

45 El tamaño de las micropartículas se determina parcialmente por el tamaño y forma de las partículas individuales del material de empaquetamiento. Los materiales de empaquetamiento grandes e inadaptados generalmente empaquetan de forma menos íntima que las partículas más pequeñas del material de empaquetamiento, y producen mayores espacios para que los fluidos fluyan a través. Mayores espacios en el material de empaquetamiento producen micropartículas más grandes, y espacios más pequeños en el material de empaquetamiento producen micropartículas más pequeñas. El caudal no afecta al tamaño de las micropartículas producidas a partir de un aparato particular. Las micropartículas pueden variar en tamaño, oscilando desde diámetros submicrométricos a milimétricos. En una realización, las micropartículas tienen 1-200 micrómetros a fin de facilitar la administración a un paciente a través de una aguja de calibre estándar. En una realización particular, las micropartículas tienen entre 10-100 micrómetros.

Las fases se pueden introducir en el emulsionador de lecho empaquetado mediante cualquier método. En una realización, las fases se introducen a través de tuberías o tubos, y se pueden bombear, forzar mediante gas u otro tipo de fuente de presión, se pueden alimentar por gravedad o se pueden succionar por vacío en el lado de descarga del emulsionador del lecho empaquetado. Las fases líquidas pueden ser transportadas por tuberías que comprenden acero inoxidable, vidrio o plástico compatible con los disolventes y temperaturas usadas. Las fases fluidas pueden estar a temperatura ambiente o a cualquier temperatura requerida entre aproximadamente la congelación y aproximadamente la ebullición para el fluido particular. El aparato y métodos de la presente invención se pueden utilizar a cualquier presión compatible con el equipo utilizado. La presión se puede ajustar a cualquier presión que sea necesaria para superar la resistencia del lecho de empaquetamiento y proporcionar un caudal en la región de flujo laminar.

Las micropartículas que contienen un agente biológico o químico se recogen del producto de emulsión del aparato de lecho empaquetado vía extracción con disolvente. Tales técnicas son conocidas en la técnica.

Las fases primera y segunda de la presente invención son cualesquiera dos fluidos que son inmiscibles entre sí. Si se utiliza una tercera fase en la producción de micropartículas, el producto resultante de las fases primera y segunda se combina con la tercera fase. En este caso, el producto de la combinación de las fases primera y segunda y la fase tercera son cualesquiera dos fluidos que son inmiscibles entre sí.

Los disolventes para la primera fase pueden ser cualesquiera disolventes orgánicos o acuosos. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo, metil etil cetona, y mezclas de los anteriores. En una realización particular, el disolvente es acetato de etilo o cloruro de metileno.

La tercera fase puede comprender una disolución del polímero biodegradable y el agente biológico o químico como una disolución o suspensión. Como alternativa, el agente biológico o químico se disuelve o suspende en la segunda fase.

Los disolventes para la segunda fase pueden ser cualquier fluido orgánico o acuoso que sea inmiscible con la primera fase. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agua, una disolución a base de agua, un disolvente orgánico, y similar. En una realización particular, la segunda fase contiene agua, un estabilizador de la emulsión y opcionalmente un disolvente. En otra realización particular, la segunda fase contiene agua, uno o más agentes biológicos o químicos y opcionalmente un polímero soluble en agua. En otra realización particular, la segunda fase contiene un segundo disolvente orgánico, uno o más agentes biológicos o químicos y un polímero.

Para alojar las fases primera o segunda, se puede utilizar en la presente invención un tanque de alojamiento o vasija de alimentación (véase la Figura 2). Los tanques de alojamiento o vasijas de alimentación pueden estar encamisados o equipados de otro modo para proporcionar el control de la temperatura de los contenidos. Un tubo puede salir desde cada uno a través de una bomba y fusionarse finalmente con el tubo del otro a la entrada del aparato de lecho empaquetado. La fusión también puede ocurrir en la entrada del aparato de lecho empaquetado o dentro del propio aparato de lecho empaquetado. Adicionalmente, el aparato de lecho empaquetado puede incluir bombas u otros medios para mover las fases a y a través del aparato de lecho empaquetado. Las fases pueden fluir desde los tanques de alojamiento o vasijas de alimentación al aparato de lecho empaquetado sin bombas, por simple gravedad, por presión o mediante un vacío desde el otro extremo del aparato de lecho empaquetado, y similar. Los tubos pueden incluir además la adición de caudalímetros, control de retorno, programación del caudal vía control lógico programado, y similar.

Los estabilizadores de la emulsión de uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), polisorbato, proteína tal como albúmina, poli(vinilpirrolidona). En una realización particular, se usa poli(alcohol vinílico). La concentración del emulsionador puede estar en el intervalo de 0% a 20%, preferiblemente 0,5% a 5%.

Los polímeros biodegradables de uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de los anteriores, incluyendo poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(caprolactona), poli(ortoésteres), poli(acetales), poli(hidroxibutirato). En una realización particular, el polímero biodegradable es PLGA. PLGA puede tener una relación monomérica de lactida:glicolida en el intervalo de alrededor de 40:60 a 100:0, o de alrededor de 45:55 a 100:0.

En cierta realización, la viscosidad inherente del polímero biodegradable puede estar en el intervalo de 0,1 a 2,0 dl/g. Preferiblemente, el intervalo es de alrededor de 0,1 a alrededor de 1,0 dl/g. El polímero biodegradable se incluye a una concentración en el intervalo de 1% a 40% p/p, preferiblemente en el intervalo 5%-20% p/p.

Los agentes biológicos de uso en la presente invención pueden ser cualquier agente capaz de tener un efecto cuando se administra a un animal o a un ser humano. En una realización particular, incluyen, pero no se limitan a, una molécula orgánica, una molécula inorgánica, antiinfecciosos, citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, estimulantes inmunitarios, supresores inmunitarios, antibióticos, antivirales, anticonvulsivos, antihistaminas, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes contra la malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides,

aptámeros, hormonas, esteroides, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citocinas, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, y análogos, sus fragmentos y similares.

5 Los agentes químicos de uso en la presente invención pueden ser cualquier agente sintético o natural. En una realización particular, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, potenciadores de la porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos alimentarios, sustancias químicas textiles, sustancias agroquímicas, plastificantes, estabilizadores, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes contra la suciedad, colorantes, aceites, tintas, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, propelentes, aditivos poliméricos y similares.

10 Los métodos de la presente invención son funcionales a cualquier temperatura en el intervalo de operación del equipo, disolventes y agente activo. Los factores que determinan la temperatura apropiada para un procedimiento particular incluyen la temperatura óptima para las dos fases a bombear a través del aparato de lecho empacado. Si se utiliza una tercera fase, la temperatura del primer aparato de lecho empacado puede ser la misma o diferente que la del segundo aparato de lecho empacado. La temperatura necesita ser tal que las dos fases
15 tengan una viscosidad deseable. Adicionalmente, la solubilidad del polímero y molécula activa puede requerir un incremento en la temperatura a fin de producir una disolución completa. La temperatura se puede ver afectada adicionalmente por el límite de estabilidad del agente biológico o químico. Las temperaturas de funcionamiento típicas pueden oscilar de 18 a 22 C, 15 a 30 C, 10 a 70 C, 0 a 96 C, y similares. En general, la temperatura puede oscilar desde -273 a 150 C.

20 Las micropartículas producidas mediante el método de la presente invención se pueden usar para cualquier fin. En una realización particular, se administran a un paciente. Se pueden administrar a pacientes en una sola dosis o en múltiples dosis. Las micropartículas también se pueden administrar en una única forma de dosificación que funciona para liberar adicionalmente el agente biológico o químico a lo largo de un período de tiempo prolongado, eliminando la necesidad de múltiples administraciones.

25 Las micropartículas producidas mediante el método de la presente invención se pueden almacenar como un material seco. En el caso de la administración a un paciente, antes de tal uso, las micropartículas secas se pueden suspender en un vehículo líquido aceptablemente farmacéutico, tal como una disolución al 2,5% en peso de carboximetilcelulosa en agua. Con la suspensión, las micropartículas se pueden inyectar entonces en el paciente, o se pueden utilizar de otro modo.

30 Definiciones

Para los fines de la presente invención, los siguientes términos deben tener los siguientes significados:

También se debería observar que los términos “que comprende”, “que incluye”, y “que tiene” se pueden usar de forma intercambiable. Además, un compuesto “seleccionado del grupo que consiste en” se refiere a uno o más de los compuestos en la lista que sigue, incluyendo mezclas (es decir, combinaciones) de dos o más de los
35 compuestos.

Para los fines de la presente invención, el término “biodegradable” se refiere a polímeros que se disuelven o degradan *in vivo* en un período de tiempo que es aceptable en una situación terapéutica particular. Este tiempo es típicamente menor que cinco años, y habitualmente menor que un año después de la exposición a un pH y temperatura fisiológicos, tal como un pH que oscila de 6 a 9 y una temperatura que oscila de 25C a 38C.

40 Para los fines de la presente invención, la expresión “aparato de lecho empacado” se refiere a cualquier vasija que contiene material de empacado capaz de crear una emulsión al contacto con dos fluidos inmiscibles.

Para los fines de la presente invención, la expresión “agente activo” se refiere a cualquier agente biológico o químico.

Ejemplos

45 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones particulares de la invención. Se debería apreciar por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la invención, y de este modo se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

Ejemplo 1: Preparación de microesferas poliméricas biodegradables

50 Se preparó una primera fase que contiene 10% de PLGA disolviendo 10 gramos de 85:15 PLGA (Medisorb 8515DLC01, Alkermes, Inc., 6960 Cornell Rd., Cincinnati, OH 45242) en 90 gramos de acetato de etilo. La segunda fase se preparó disolviendo dos gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 16 gramos de acetato de etilo en 198 gramos de agua. Ambas disoluciones se colocaron dentro de vasijas de alimentación de temperatura controlada separadas, a 20°C (Figura 2).

La segunda fase se bombeó a través de un aparato de lecho empaquetado (tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de 6 mm, longitud de 150 mm, lleno de perlas de vidrio de 500 μ) de la presente invención a un caudal de 1 ml/min. La primera fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empaquetado a un caudal de 1 ml/min. La emulsión se recogió en un volumen en exceso de agua, el disolvente se eliminó, y las micropartículas endurecidas se separaron.

Las microesferas se analizaron mediante difracción de luz de láser para determinar la distribución de tamaños, con los siguientes resultados:

Diámetro medio = 46 μ m (estadística volumétrica)

D10 = 35 μ m

D50 = 46 μ m

D90 = 58 μ m

Ejemplo 2: Preparación de microesferas de 2-metoxiestadiol (2ME).

Una primera fase se preparó disolviendo 200 mg de 2ME y 400 mg de 50:50 PLGA en 7 ml de acetato de etilo. Se disolvieron 2 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) en 198 gramos de agua, para preparar la segunda fase. Ambas fases se colocaron entonces dentro de baños de agua de temperatura controlada a 65°C.

La segunda fase se bombeó a través de un aparato de lecho empaquetado (tubo de PTFE de 6 mm, longitud de 150 mm, lleno de perlas de vidrio de 500 μ) de la presente invención a un caudal de 1,5 ml/min. La primera fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empaquetado a un caudal de 1 ml/min. La emulsión se recogió dentro de un vaso de precipitados de vidrio en el que el disolvente se eliminó de las gotitas de emulsión.

Las microesferas endurecidas se centrifugaron, y las microesferas se lavaron 3 veces con agua. Las microesferas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Diámetro medio = 40 μ m (estadística volumétrica)

D10 = 27 μ m

D50 = 40 μ m

D90 = 53 μ m

Ejemplo 3: Preparación de microesferas de insulina pegilada

Una primera fase se preparó disolviendo 213 mg de insulina pegilada (Solicitud Provisional U.S. n° 60/462.364, titulada "Método para la Preparación de Conjugados Proteicos Específicos del Sitio") y 748 mg de 45:55 PLGA en 10 ml de cloruro de metileno. A continuación, se disolvieron 2 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) en 198 gramos de agua, para preparar la segunda fase.

La primera fase se bombeó a través de un aparato de lecho empaquetado (tubo de PTFE de 6 mm, longitud de 150 mm, lleno de perlas de vidrio de 500 μ) de la presente invención a un caudal de 1,7 ml/min. La segunda fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empaquetado a un caudal de 0,7 ml/min. La emulsión se recogió dentro de un vaso de precipitados de vidrio en el que el disolvente se eliminó mediante evaporación.

Las microesferas acabadas se filtraron y se lavaron con agua, y después se secaron toda la noche abiertas a la atmósfera. Las microesferas secas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Diámetro medio = 61 μ m (estadística volumétrica)

D10 = 42 μ m

D50 = 60 μ m

D90 = 79 μ m

Ejemplo 4: Preparación de microesferas de doble emulsión.

Una primera fase se preparó disolviendo 4,5 g de 65:35 PLGA en 40,5 g de acetato de etilo. A continuación, se preparó una segunda fase disolviendo 225 mg de ovoalbúmina en 7,5 g de agua. Después, se disolvieron 2 g de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 5 g de acetato de etilo en 192 g de agua, para preparar la tercera fase.

5 La primera fase se bombeó a través del mismo aparato de lecho empacado, a un caudal de 5,0 ml/min. La segunda fase se bombeó a través de un aparato de lecho empacado (tubo de acero inoxidable de 1 pulgada, de 200 mm de longitud, lleno de perlas de vidrio de 50 μ) de la presente invención al mismo tiempo a un caudal de 1,0 ml/min. La emulsión interna que procede del primer aparato de lecho empacado como resultado de la mezcla de las fases primera y segunda se dirigió entonces hacia un segundo aparato de lecho empacado (tubo de acero inoxidable de 1/2 pulgada, 200 mm de longitud, lleno de perlas de vidrio de 500 μ) de esta invención. La tercera fase se bombeó al mismo tiempo a través del segundo aparato de lecho empacado, a un caudal de 13 ml/min. El producto de emulsión resultante que procede del segundo aparato de lecho empacado se recogió dentro de un vaso de precipitados de vidrio en el que se eliminó el disolvente.

10 Las microesferas acabadas se filtraron y se lavaron con agua, y después se liofilizaron toda la noche. Las microesferas secas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Media = 35 μ m (estadística volumétrica)

Mediana = 35 μ m (estadística volumétrica)

15 Desviación estándar = 13,5 μ m

Ejemplo 5: Preparación de aumento de escala de un aparato de lecho empacado

20 Un aparato para la producción de micropartículas que contienen benzoato de estradiol con una distribución de tamaños de partículas en el intervalo de 25-60 micrómetros estaba hecho de tubo de acero inoxidable, 1 pulgada de diámetro, y 200 mm de longitud. El tubo se empacó con perlas de vidrio con un diámetro medio de 375 micrómetros.

25 Una disolución monofásica de PLGA al 15% se preparó disolviendo 150 gramos de 85:15 PLGA (Medisorb 8515DLC01, Alkermes, Inc., 6960 Cornell Rd., Cincinnati, OH 45242) en 850 gramos de acetato de etilo. A la disolución se añadieron 75 gramos de benzoato de estradiol, y se agitó a 60°C hasta que se disolvió completamente. A continuación, se disolvieron 20 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 100 gramos de acetato de etilo en 1880 gramos de agua, para formar la segunda fase. Ambas disoluciones se colocaron dentro de vasijas de alimentación separadas con temperatura controlada a 60°C (Figura 2).

La segunda fase se bombeó a través del aparato de lecho empacado anterior, a un caudal de 30 ml/min. La primera fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empacado, a un caudal de 30 ml/min. La emulsión se recogió dentro de un tanque en el que se eliminó el disolvente.

30 Las microesferas acabadas se filtraron y se lavaron con agua, y después se secaron a vacío. Las microesferas secas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Media = 38 μ m (estadística volumétrica)

Mediana = 38 μ m (estadística volumétrica)

Desviación estándar = 8,4 μ m

Ejemplo 6: Aumento de escala del tamaño del lote para obtener microesferas de benzoato de estradiol

40 A fin de demostrar la escalabilidad del aparato de lecho empacado y del procedimiento, se produjo un lote de 1 kg de micropartículas que contienen benzoato de estradiol con un intervalo de distribución de micropartículas proyectado de 35-100 micrómetros. Un aparato de lecho empacado se construyó de tubo de acero inoxidable de 1 pulgada, 200 mm de longitud, y se empacó con perlas de vidrio que tienen un diámetro medio de 500 micrómetros.

45 Se preparó una disolución de primera fase de PLGA al 16,7% disolviendo 800 gramos de 85:15 PLGA (Medisorb 8515DLC01, Alkermes, Inc., 6960 Cornell Rd., Cincinnati, OH 45242) en 3990 gramos de acetato de etilo. Se añadieron 200 gramos de benzoato de estradiol, y se agitaron a 60°C hasta que se disolvieron completamente. A continuación, se disolvieron 100 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 500 gramos de acetato de etilo en 9400 gramos de agua, para formar la segunda fase. Ambas disoluciones se colocaron dentro de tanques de alojamiento separados con temperatura controlada a 60°C (Figura 2).

La segunda fase se bombeó a través del aparato de lecho empacado a un caudal de 50 ml/min. La primera fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empacado a un caudal de 50 ml/min. La emulsión se recogió dentro de un tanque en el que se eliminó el disolvente.

50 Las microesferas acabadas se filtraron y se lavaron con agua, y después se secaron a vacío. Las microesferas secas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Media = 66 μm (estadística volumétrica)

Mediana = 66 μm (estadística volumétrica)

Desviación estándar = 21 μm

Ejemplo 7: Aumento de escala del aparato de lecho empacado y caudales

5 Este ejemplo demuestra la aplicación de un aparato de lecho empacado para obtener microesferas a mayores caudales. Un aparato de lecho empacado nuevo se construyó con tubo de acero inoxidable de 2 pulgadas de diámetro, 200 mm de longitud, y se empacó con perlas de vidrio con un diámetro medio de 465 micrómetros.

10 Se preparó una disolución de primera fase de PLGA al 10% disolviendo 130 gramos de 85:15 PLGA (Medisorb 8515DLC01, Alkermes, Inc., 6960 Cornell Rd., Cincinnati, OH 45242) en 1170 gramos de acetato de etilo. A continuación, se disolvieron 30 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 210 gramos de acetato de etilo en 2760 gramos de agua, para formar la segunda fase. Ambas disoluciones se colocaron dentro de vasijas de alimentación separadas con temperatura controlada a 50°C (Figura 2).

15 La segunda fase se bombeó a través del aparato de lecho empacado anterior, a un caudal de 300 ml/min. La primera fase se bombeó al mismo tiempo a través del mismo aparato de lecho empacado, a un caudal de 300 ml/min. La emulsión se recogió dentro de un tanque en el que se eliminó el disolvente.

Las microesferas acabadas se analizaron para determinar la distribución de tamaños de partículas, con los siguientes resultados:

Media = 28 μm (estadística volumétrica)

Mediana = 30 μm (estadística volumétrica)

20 Desviación estándar = 9,8 μm

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos, que comprende:
 - (a) preparar una emulsión en un aparato de lecho empaquetado en condiciones de flujo laminar, en el que dicho método da como resultado la formación de micropartículas; y
 - 5 (b) recoger dichas micropartículas;

en el que dicho aparato de lecho empaquetado comprende un material de empaquetamiento en forma de perlas esféricas que oscilan en diámetro de 20 a 1000 micrómetros.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha emulsión se produce a partir de la mezcla de una primera y una segunda fases, en el que dicha primera y segunda fases son inmiscibles entre sí.
- 10 3. El método de la reivindicación 2, en el que dicha primera fase incluye un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico y acuoso.
4. El método de la reivindicación 2, en el que dicha segunda fase incluye un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico y un disolvente acuoso.
5. Un método para preparar micropartículas según la reivindicación 1, que comprende:
 - 15 (a) preparar una primera fase, comprendiendo dicha primera fase un disolvente, agente activo y un polímero;
 - (b) preparar una segunda fase que comprende un disolvente;
 - (c) hacer pasar dicha primera fase y dicha segunda fase a través de dicho aparato de lecho empaquetado en condiciones de flujo laminar, en el que dicho método da como resultado la formación de micropartículas;
 - y
 - 20 (d) recoger dichas micropartículas que contienen dicho agente activo.
6. Un método para preparar micropartículas según la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) preparar una primera fase, comprendiendo dicha primera fase un disolvente y un agente activo;
 - (b) preparar una segunda fase que comprende un disolvente y un polímero;
 - (c) preparar una tercera fase que contiene un disolvente;
 - 25 (d) combinar dicha primera fase y dicha segunda fase para crear una emulsión;
 - (e) hacer pasar dicha emulsión a través de dicho aparato de lecho empaquetado en condiciones de flujo laminar con dicha tercera fase, en el que dicho método da como resultado la formación de micropartículas; y
 - (f) recoger dichas micropartículas que contienen dicho agente activo.
7. El método de la reivindicación 5 o reivindicación 6, en el que dicho aparato de lecho empaquetado contiene material de empaquetamiento seleccionado del grupo que consiste en metal, cerámica, plástico y vidrio.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que dicho material de empaquetamiento se selecciona del grupo que consiste en vidrio y acero inoxidable.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que dicha primera fase que comprende un disolvente se selecciona del grupo que consiste en un disolvente orgánico y agua.
- 35 10. El método de la reivindicación 9, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo y metil etil cetona.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que dicha segunda fase que comprende un disolvente se selecciona del grupo que consiste en un disolvente orgánico y agua.
12. El método de la reivindicación 11, en el que dicho disolvente es agua.
- 40 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que dicha primera fase y/o dicha segunda fase comprenden además un estabilizador de la emulsión.
14. El método de la reivindicación 13, en el que dicho estabilizador de la emulsión se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), polisorbato, proteína, y poli(vinilpirrolidona).

15. El método de la reivindicación 14, en el que dicha proteína es albúmina.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en el que dicha segunda fase comprende además un segundo disolvente.
- 5 17. El método de la reivindicación 16, en el que dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en un disolvente orgánico y agua.
- 10 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 17, en el que dicho agente activo se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes, potenciadores de la porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos alimentarios, sustancias químicas textiles, sustancias agroquímicas, plastificantes, estabilizadores, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes contra la suciedad, colorantes, aceites, tintas, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, propelentes, aditivos poliméricos, una molécula orgánica, una molécula inorgánica, antiinfecciosos, citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, estimulantes inmunitarios, supresores inmunitarios, antibióticos, antivirales, anticonvulsionantes, antihistaminas, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes 15 contra la malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides, aptámeros, hormonas, esteroides, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citocinas, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, análogos de factores de crecimiento y sus fragmentos.
- 20 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 18, en el que dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de los anteriores, incluyendo poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(caprolactona), poli(ortoésteres), poli(acetales), y poli(hidroxitirato).
20. El método de la reivindicación 6, en el que dicha primera fase incluye una disolución a base de agua.
21. El método de la reivindicación 6, en el que dicha segunda fase comprende un disolvente orgánico.
- 25 22. El método de la reivindicación 6, en el que dicha primera fase y dicha segunda fase crean una emulsión en un aparato seleccionado del grupo que consiste en un aparato de lecho empaquetado, una mezcladora, un sonicador, un aparato de vórtex y una homogeneizadora.
- 30 23. Un aparato adaptado para uso en condiciones de flujo laminar para la preparación de micropartículas a base de emulsión que contienen agentes biológicos o químicos, que comprende (1) una vasija; y (2) material de empaquetamiento situado en él; en el que dicho material de empaquetamiento es perlas esféricas que oscilan en tamaño de 20 a 1000 micrómetros de diámetro.
24. El aparato de la reivindicación 23, en el que dicho material de empaquetamiento se selecciona del grupo que consiste en metal, cerámica, plástico, y vidrio.
25. El aparato de la reivindicación 24, en el que dicho material de empaquetamiento es vidrio o acero inoxidable.
- 35 26. El aparato de la reivindicación 25, que comprende además un material capaz de encerrar dicho material de empaquetamiento en dicha vasija.

Figura 1 - Aparato de lecho empaquetado

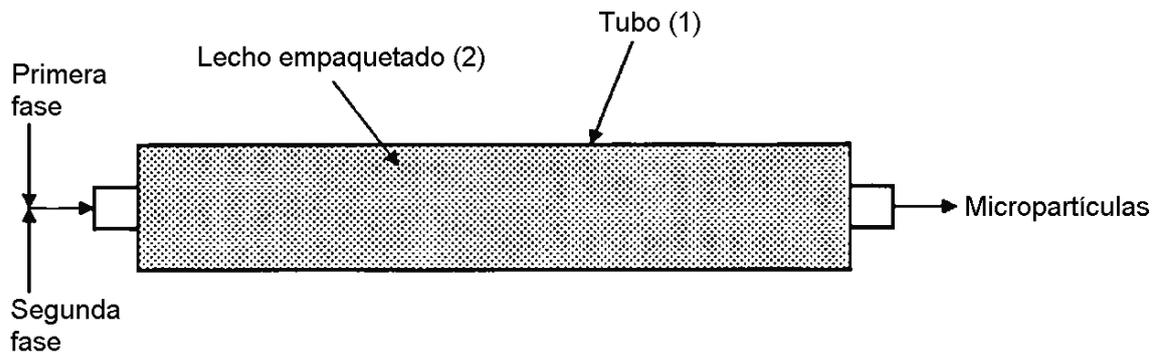


Figura 2 - Un sistema de emulsionamiento de lecho empaquetado típico

